

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

**KAPLI VE KAPLI OLMAYAN OKSİJENATÖRLERDE
KARDİOPULMONER SİSTEMLERİN
ANTİOKSİDANLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EZHAR KORKMAZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. HALİT ANDAÇ

ŞANLIURFA

2007

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

**KAPLI VE KAPLI OLMAYAN OKSİJENATÖRLERDE
KARDİOPULMONER SİSTEMLERİN
ANTIOKSİDANLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

PERFÜZYONİST YÜKSEK LİSANS TEZİ

EZHAR KORKMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. HALİT ANDAÇ

Bu tez, Hr. Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 782 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2007

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Ezhar KORKMAZ' ın hazırladığı "Kaplı ve Kaplı Olmayan Oksijenatörlerde Kardiyopulmoner Sistemlerin Antioksidanlar Üzerine Etkileri", konulu çalışma,19/06/2007 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Perfüzyonist Yetiştirme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M.Halit ANDAÇ
Harran Üniversitesi
BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL
Harran Üniversitesi
ÜYE

Doç. Dr. Zeynep ŞİMŞEK
Harran Üniversitesi
ÜYE

ONAY

...../...../2007

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR ve ÖNSÖZ

Günümüzde kalp hastalıkları oranı artmakta olup, buna bağlı olarak ölüm oranı da ilk sıralarında yer almaktadır. Kalp hastalarının yaş oranı daha da düşmüş olup, büyük bir kısmının cerrahi tedavisi kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulanarak gerçekleştirilmektedir. CPB, kalp cerrahisinin uygulanmasında çok önemli yer tutmaktadır. Bu cerrahi uygulamalar hastaların, kalp ve solunum fonksiyonlarının geçici olarak görevini yerine getiren, Kalp-Akciğer Makinesi (KAM) sayesinde yapılabilmektedir.

Çalışmamıza açık kalp cerrahisi geçirecek (özellikleri) yaşları 15-75 arasında değişen 30 hasta dahil edildi. Hastalar kendi arasında rasgele iki gruba ayrıldı. Bu çalışmada, açık kalp cerrahisinde kullandığımız oksijenatörlerin kaplı ve kaplı olmayanlarının CPB sistemleri antioksidanlar üzerine etkilerini araştırdık.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi anabilim dalında perfüzyonistlik yaptığım sürece ve 2000 yılından bu yana birlikte çalıştığım ve aynı zamanda yüksek lisans tez hocam sayın Prof. Dr. M. Halit ANDAÇ' a her anlamda verdiği ilgi ve destekle, aktardığı bilgi ve deneyimleri ile tezimin hazırlanmasında bulunduğu katkılardan dolayı, aynı zamanda bana babalık yaptığı için kendisine çok teşekkür borçluyum.

Çalışmalarımın yürütülmesi ve aynı zamanda seminer hocam olan ve tezimin konusunun seçiminde yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Alper S. KUNT' a teşekkür ederim.

Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ameliyathane ekibimizdeki asistan ve hemşire arkadaşşıma, yüksek lisans yaptığım arkadaşlarıma, devlet hastanesinde görevli perfüzyonist arkadaşşıma, biyokimya da çalışmalarımızın yapılması için yardımcı olan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarımın yönlendirilmesini sağlayan anestezi Yrd. Doç. Dr. Zeynep BAYSAL' a ve Halk Sağlığı hocamız Doç. Dr. Zeynep ŞİMŞEK' e yardımlarını esirgemediklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Son olarak, varlıkları ile bana güç veren ve bu yaşıma kadar hiçbir desteğini benden esirgemeyen aileme tüm içtenliğimle teşekkürü bir borç bilirim.

TABLO DİZİNİ

Tablo		Sayfa No
I	Kalp-akciğer makinesinin ana ve yardımcı komponentleri.....	13
II	Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	27
III	Gruplara göre hastaların yaş ve BMI.....	28
IV	Gruplara göre hastaların Hgb değerleri.....	28
V	Gruplara göre hastaların Hct değerleri.....	29
VI	Gruplara göre hastaların Plt değerleri.....	29
VII	Hastaların Hgb, Hct ve Plt değerleri.....	29
VIII	Cinsiyete göre hastaların Hgb değerleri.....	29
IX	Cinsiyete göre hastaların Hct değerleri.....	30
X	Cinsiyete göre hastaların Plt değerleri.....	30
XI	Grupların TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri karşılaştırılması.....	31
XII	Grup I' in cinsiyete göre TAOK 1 Ve TAOK 3 değerleri.....	31
XIII	Grup II' nin cinsiyete göre TAOK 1 Ve TAOK 3 değerleri.....	32
XIV	Grupların cross-clemp değerleri.....	32

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
1. Kalbin Yapısı.....	10
2. Kalp-Akciğer Makinesi.....	14

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT- Aktive Pıhtılaşma Zamanı

AT-III- Antitrombin 3

A-V– Atrio-Ventriküler

BMI- Boy-Kitle İndeksi

CAT- Katalaz

CKP-MB- Kreatin Kinaz

CM- Santimetre

CO₂- Karbondioksit

Cu- Bakır

DNA- Deoksiriboz Asit

Dk- Dakika

EEG- Elektro Ensefalografi

H- Hidrojen

Hct- Hemotokrit

Hg- Civa

H₂O- Su

H₂O₂- Hidrojen Peroksit

Hgb- Hemoglobin

H₂SO₄- Sülfürik Asit

GST-Glutatyon-S-Transferaz

GSH-Px- Glutatyon Peroksidaz

GSH- Redükte Glutatyon

KAM- Kalp- Akciğer Makinesi

Kg- Kilogram

KPB- Kardiopulmoner Bypass

LAD-Sol İnen Ön Arter

LPO- Lipid peroksidasyonu

MDA- Malonildialdehid

Mg- Miligram
Mg/dl- Milgram/desilitre
Ml- Mililitre
Mm- Milimetre
Mn- Manganez
NADPH- Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NaCl- Sodyum Klorür
Ort- Ortalama
PCO₂- Parsiyel Karbondioksit Basıncı
Ph- Asit-Baz Oranı
Plt- Trombosit
PO₂- Parsiyel Oksijen Basıncı
Rpm- Revolution per minute
O₂ - Oksijen
S-A- Sino-Atrial
Se- Selenyum
Sn- Saniye
SOD- Süperoksit Dismutaz
SpHb- Serbest Plazma Hemoglobini
SS- Standart Sapma
TAOK- Total Antioksidan Kapasite
TAOK 1- Total Antioksidan Kapasite 1
TAOK 3- Total Antioksidan Kapasite 3
TAOSS- Antioksidan Savunma Sistemleri
UDP- Glukoronil Transferaz

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serbest Radikaller.....	3
2.2. Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşturan mekanizmalar.....	3
2.2.1. Endojen serbest radikaller üretim kaynakları.....	3
2.2.2. Ekzojen serbest radikaller üretim kaynakları.....	4
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	4
2.3.1. Endojen kaynaklı antioksidanlar.....	5
2.3.2. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar.....	5
2.3.3. Enzimatik olan antioksidanlar.....	6
2.3.3.1. Süperoksit dismutaz.....	6
2.3.3.2. Glutasyon peroksidaz.....	7
2.3.3.3. Glutasyon-S-transferazlar.....	7
2.3.3.4. Katalaz.....	8
2.3.4. Antioksidan etki mekanizmaları.....	8
2.3.5. Total antioksidan mekanizmaları.....	9
2.4. Kalbin Anatomisi.....	10
2.5. Kardiopulmoner Bypass (Vücut Dışı Dolaşım).....	12
2.6. Kalp-Akciğer Makinesinin Komponentleri.....	13
2.6.1. Pompa.....	14
2.6.1.1. Roller pompa.....	14
2.6.1.2. Sentrifugal pompalar.....	15
2.6.1.3. Ventriküler pompalar.....	15
2.6.2. Rezervuar.....	15
2.6.3. Oksijenatör.....	16
2.6.3.1. Membran oksijenatörler.....	16
2.6.3.2. Bubble oksijenatörler.....	16
2.6.4. Isı değiştirici.....	17
2.7. Bypass Öncesi Dönem.....	17
2.7.1. Hemodilüsyon.....	17
2.7.2. Kanülasyon.....	18
2.7.3. Heparinizasyon.....	19
2.7.4. Antikoagülasyon.....	19
2.7.5. Hemoliz.....	19
2.7.6. Kardiopulmoner Bypass.....	20
2.7.6.1. Başlangıç.....	20
2.7.6.2. Hipotermi.....	21
2.7.7. Sonlanması.....	21
2.8. İdeal Perfüzyonun Şartları.....	22
2.8.1. Hemodinamik belirtiler.....	22
2.8.2. Metabolik belirtiler.....	22

2.8.3. Organik belirtiler.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1. Örneklerin Hazırlanması.....	24
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	25
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.4. Total Antioksidan Kapasite Reaktifler.....	26
3.5. İstatiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik Özellikler.....	27
4.2. Hematokrit, Hemoglobin ve Platelet Değerlerinin Karşılaştırılması.....	28
4.3. Grupların TAOK Seviyelerine Göre Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	30
4.4. Grupların TAOK Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	31
4.5. Grupların Cross-Clemp Sürelerine Göre Karşılaştırılması.....	32
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

ÖZET

Kaplı ve Kaplı Olmayan Oksijenatörlerde Kardiyopulmoner Sistemlerin Antioksidanlar Üzerine Etkileri

Ezhar KORKMAZ

Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Perfüzyonist Yetiştirme Programı, Yüksek Lisans Tezi

Serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarının patogenezin rolü olan iki teori vardır. Bunlardan biri olan serbest radikal teorisine göre, serbest radikaller, enzim ve proteinleri inaktive eder. İkinci teori de ise serbest radikalın kendisi primer olarak hücre hasarına yol açmaktadır. Oksijen metabolitleri lipid, protein ve karbonhidratlar gibi hücre komponentlerine yönelik oksidatif ataklar yaparak ya da direkt olarak biyolojik hasara neden olmaktadır. Aerobik organizmalar O₂ toksisitesinden enzim sistemleri ve serbest radikal tutucular gibi savunma mekanizmaları ile korunur. Bu savunma mekanizmalarına antioksidanlar denir.

Kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici bir süre ile vücut dışı bir cihaz yolu ile sağlanması işlemine Kardiyopulmoner Bypass (CPB) denir.

Bu çalışmada, açık kalp cerrahisinde kullandığımız oksijenatörlerin kaplı ve kaplı olmayanlarının CPB sistemlerinin antioksidanlar üzerine etkilerini araştırdık.

Bu çalışmaya açık kalp cerrahisi ameliyatına dahil olan 15 adet kaplı oksijenatör ve 15 adet kaplı olmayan oksijenatörden totalde 30 hastadan anestezi, pompa giriş, cross-clemp başlangıç, cross-clemp bitiş, pompa bitiş olmak üzere 5 ayrı zamanda alınan kanlar dahil edildi. Bu kanlar jelsiz heparinli tüplere alındıktan sonra santrifüj edilerek serum kısmı ependorf tüplere konularak -80°C de çalışma gününe kadar derin dondurucu da saklanmıştır. Çalışma günü saklanan bu serumlar çıkartılarak oda ısısında çözünmesi beklenmiştir. Daha sonra çözünen bu serumlar tüplere konularak biyokimya cihazında TAOK 1, TAOK 3 parametreleri çalışıldı. Ayrıca hastalardan ameliyat öncesi,

ameliyat sonrası ve ameliyatın ertesi günü hemogram tüpüne kanlar alınarak hematokrit (hct), hemoglobin (hgb) ve trombosit (plt) parametreleri çalışılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak; kaplı ve kapsız sistemlerin hct, hgb, plt değerleri ve TAOK 1, TAOK 3 değerleri incelenmiş, göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bundan dolayı kalp ameliyatlarında sistemlerin kaplı ve kapsız olmasının, TAOK' u etkilemediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardiopulmoner Bypass, Kalp-Akciğer Makinesi, Total Antioksidan Kapasite, Kaplı ve Kapsız Oksijenat rler, Hematokrit, Hemoglobin, Trombosit.

ABSTRACT

Effect Of Cardiopulmoner Systems On Antioxidants İn Covered and Coverless Oxigenerators

Ezhar KORKMAZ

Training Program of Perfusionist A.B.D.

Thoracic and Cardiovascular Surgery Department of.

Master's Degree Thesis

There are the theories which play a role in the pathogenesis of the cell damage caused by free radicals one of these theories is the teori of free radicals. According to the this theory the free radical inactivates enzyme and proteins. According to the second theories the free radicals cause primarily by itself the cell damage. Oxygen metabolites occasion to directly biological damage or do oxidative attack on cell components like lipid ,protein and carbohydrate. Aerobic organisms defend with defense mechanisms, are enzyme systems and free radical catcher, from oxygen toxicite. Antioxidants is tell to these defense mechanisms.

Heartfelt a pump and the lungs'gas taking functions substitute a temporary period by means of outhera machine is tell to cardiopulmoner bypass (CPB).

In this study, we searched Antioxidants were effected by covered or coverless oxigenerator which is use in open heart surgeon operations.

They are 15 eaches covered oxigenerator and 15 eaches coverless oxigenerator, totaly 30 patients are included in open heart surgeon operationswere taken blood 5 different times (anesthesia, pumpentering, cross-clemp finish, pumps exit). This blood was taken with out gell with heparine tubes after it was sedimentator part was put in ependort tubes and stored in deep freezeat -80°C until training day. In training day stored serums provided to melt at room temperature. After melted serums were put in tubes and TAOK 1 and TAOK 3 parameters were worked in biochemical equipment. At

the same time it took blood, from patients at before, at and after day the operation, work for hematocrit (hct), hemoglobin (hgb) and thrombosed. (plt) parameters had been compared.

Consequently, it was researched hct, hgb, plt, TAOK 1 and TAOK 3 values of systems of covered and coverless. According to these values, we didn't find any significant. Therefore, we get to be of the opinion TAOK values aren't effected by Systems are being covered or coverless in heart surgical operations.

Keywords: Cardiopulmoner bypass, heart-lung machines, total antioxidant capacity, covered and coverless oxigenerators, hematocrit, hemoglobin, thrombosed.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Genellikle, kan dolaşımının vücut dışında bir kalp akciğer makinesi (KAM) aracılığıyla artifisyonel olarak sağlanmasına Ekstrakorporeal Dolaşım denir. Bu gaye için, santral sistemik venlerden kataterlerle toplanan venöz kan bir oksijenatörlerde oksijenlendikten sonra özel bir pompa ile arteriyel sistemin uygun yerine pompalanır. Böylece kan, kalp içine girmediği gibi akciğerlere de gitmemiş olur. Başka bir deyimle ekstra korporeal dolaşım, hayati önem taşıyan organların kanlanması kalp akciğer makinesi ile sağlanarak kalbin içinin açılıp ameliyata imkan verecek şekilde boşaltılması demektir. Ancak suni dolaşımın uygulanabilmesi sayesinde açık kalp damar cerrahisi adı verilen ameliyatlara yapılması gerçekleşmiş ve bugünkü seviyesine ulaşmıştır (7,11,50,107).

Kardiopulmoner Bypass (CPB), kalpten gelen venöz kandan karbondioksit (CO₂) alıp oksijen ilave ederek geniş bir artere geri gönderen bir tekniktir. Sonuç olarak, tam olarak sağlandığında, ekstrakorporeal donanım, hem sirkülasyonu, hem de ventilasyonu sağlar (7,11,49,106).

Serbest radikaller proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleri gibi tüm biyolojik maddelerle reaksiyona girebilirler. Doymamış yağ asitleri hücre membranında yüksek konsantrasyonda bulunur ve radikallerin saldırısına uğrarlar. Özellikle hidroksi radikallerle membran yapılarının reaksiyonu membran lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar. Membran bütünlüğünün bozulması hücre ölümü veya hücreler arası bütünlüğün bozulması takip eder (7,11,50,107).

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri (AOSS)" veya "antioksidanlar" olarak adlandırılırlar. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunun inhibe ederler. Endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Antioksidan enzimler (glutatyan peroksidaz, katalaz, SOD ve GSH) ile antioksidan vitaminler (A, C, E) serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltabilmekte veya yok edilebilmektedir (1,5).

Bu tezde öncelikle, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu, bu radikallerin organizmada oluşturdukları oksidatif hasarı kısaca inceledikten sonra organizmanın serbest radikallere karşı oluşturduğu antioksidatif savunma sistemi hakkında bilgi verip kaplı ve kaplı olmayan CPB sistemlerinin antioksidanlar üzerine etkileri ortalamalarına bakılarak, istatistiksel sonuçlar değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik olayların işleyişi sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (100).

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında oluşabilirler. Ayrıca ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenler veya antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeleri ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedirler. Yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolay elektron alışverişi yaparak onların yapılarını bozmaktadır (10,106).

2.2. Biyolojik Sistemlerde Serbest Radikal Oluşturan Mekanizmalar

Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilirler (6).

2.2.1. Endojen serbest radikal üretim kaynakları

Normal olarak mekanizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin

organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

Biyokimyasal mekanizmalar arasında şunlar sayılabilir:

- Hücrel oksijen metabolizması (Mitokondriyal elektron transportu)
- Fagositoz
- Lipit peroksidasyonu
- Enzimatik aktivite (Çeşitli oksidazlar ve dehidrogenazlar)
- Otooksidasyon
- Çeşitli hastalık durumları (örneğin Yangı)
- Bazı metabolik olaylar (Hipoksi, iskemi) (12,54,70,85,90).

2.2.2. Ekzojen serbest radikal üretim kaynakları

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle oluşabilir.

- Radyasyon
- Sigara dumanı
- Zehirli gazlar
- İlaçlar
- Karsinojen maddeler
- Pestisitler en önemli serbest radikal üretim kaynağını oluşturur (6,55).

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri (AOSS)

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların oluşturdukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" (AOSS) veya "antioksidanlar" olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini

toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Doğal (endojen kaynaklı) ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar (7,11).

2.3.1. Endojen kaynaklı antioksidanlar

1. Enzim olanlar

- mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- hidroperoksidaz
- katalaz
- süperoksit dismutaz
- glutasyon peroksidaz
- glutasyon-S-transferaz

2. Enzim olmayanlar

- β -karoten
- α -tokoferol (E vitamini)
- askorbik asit
- ferritin
- transferin
- glutasyon
- seruloplazmin
- albumin
- billirubin
- melatonin (7).

2.3.2. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar

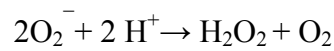
- Pterin aldehit
- Allopürinol

- Folik Asit
- Oksipürinol
- Tungste
- Mannithol
- C vitamini
- Trolox-C
- Asetilsistein
- Adenizon (7).

2.3.3. Enzimatik olan antioksidanlar

2.3.3.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Oksijen (O_2) tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olan süperoksit dismutaz (SOD) ilk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (7).



Süperoksit dismutaz (SOD) içerdiği metal iyonlarına göre (CuZn) SOD, (Mn) SOD ve (Fe) SOD olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Mitokondrial form olarak bilinen (Mn) SOD insan karaciğer sitozolünde de bulunmuştur. (CuZn) SOD 21. kromozom, (Mn) SOD 6. kromozomda yer alan genlerle kodlanmaktadır. (CuZn) SOD homodimer yapıdadır ve katalitik aktivite için bakır, yapısal bütünlük için ise çinko gereklidir. Siyanür ile geri dönüşümsüz olarak inhibe olur (7).

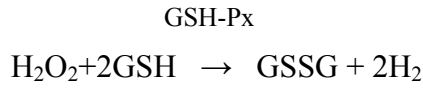
SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyon üretiminin artmasına

rağmen SOD sayesinde intraselüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. SOD enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşük seviyededir (26).

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri hücreyi özellikle de DNA' yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (12,81).

2.3.3.2. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px); hidrojen peroksit (H_2O_2) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957' de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H_2O_2 ve organik hidroperoksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesine katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetrametrik n4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (74,94).



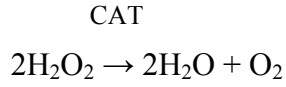
Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. (GSH-Px) aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (73).

2.3.3.3. Glutasyon-S-transferazlar (GST)

Glutasyon-S-Transferaz (GST) her biri iki alt birimden oluşmuş olup 1961 yılında tanımlanmışlardır. Araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'ler Se-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar (7,78,92).

2.3.3.4. Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksizomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktadır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanı sıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanılabilir (5).



2.3.4. Antioksidan etki mekanizmaları

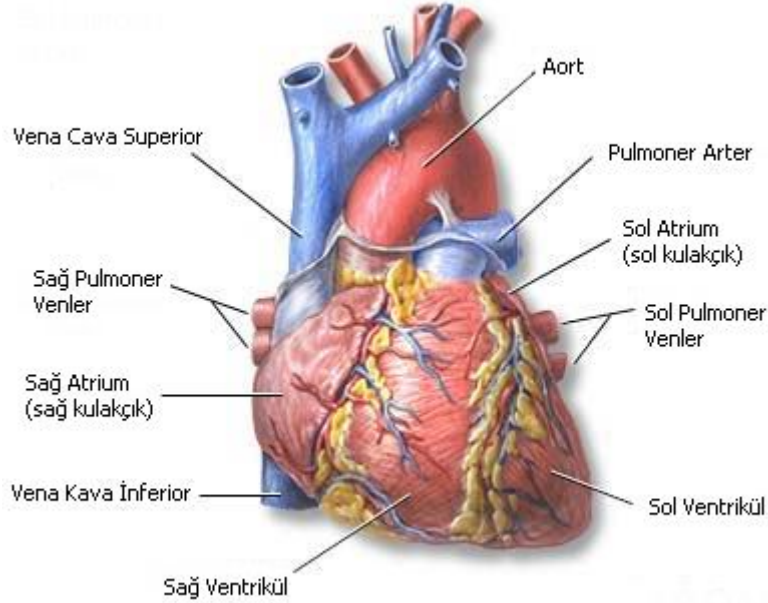
- A. Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.
- B. Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.
- C. Onarıcı Etki
- D. Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu etkidedir (7).

2.3.5. Total antioksidan kapasite(TAOK)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücutun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan, antioksidanların vücutun tüm bölümlerine taşınımını ve dağıtımını gerçekleştirir (107).

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferin ve seruplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda billirubini, GSH, flavinoidler, α - tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek, glutatyonun ascorbatı tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. TAOK' un ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir bu yüzden kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların TAOK değerini veren TAOK ölçümü yaygınlaşmaktadır (40,44).

2.4. Kalbin Anatomisi



Şekil 1. Kalbin Yapısı (42)

İçi boş, kas yapısında bir organ olan kalp göğüs boşluğu içinde her iki akciğer arasında büyük bir alanı kapsar. Etrafı, perikard adı verilen bir zar ile sarılıdır. Kalp, iki akciğer arasında tepesi aşağıda tabanı yukarıda bir koni gibidir. Üçte biri orta çizginin sağında, üçte ikisi sol yanındadır. Genel olarak sternum (iman tahtası) arkasında eğik olarak durur. Eksenini, yukardan aşağıya, arkadan öne ve sağdan sola doğrudur(43).

Büyüklüğü, yetişkin bir insanın kalbinin büyüklüğü yaklaşık olarak yumruğunun büyüklüğü ile eşdeğer sayılır. Taban tepe uzaklığı 12 cm, en geniş yerinde 8-9 cm, ön-arka çapı 6 cm' dir. Erkeklerde ağırlığı 280-340 gr., Kadınlarda 230-280 gr. arasındadır. Bu ağırlık farkı mesleğe, spor yapma yapmamaya göre değişir. Kalbin bölümleri; sağ atrium, sol atrium, sağ ventrikül, sol ventrikül (43).

Kalp, vücudun tüm bölümlerine kanı gönderen dolaşım sisteminin pompasıdır. Dolaşım sistemi kalp, arter (atardamar), ven (toplardamar) ve kapillerlerden (kılcaldamarlar) oluşmuştur. Kalp ritmik kasılmalarla kanı arterlere pompalar. Pompa görevi ventriküllerindir. Vücuttan venler aracılığıyla toplanan kan alt ve üst kava veni

(vena cava superior ve vena cava inferior) ile sağ atriuma, oradan da sağ ventriküle gelir. Sağ ventrikül kanı, ana pulmoner arter (akciğer atardamarı) aracılığı ile oksijenlenmesi için akciğerlere gönderir. Akciğerlerden sol atriuma gelen oksijenlenmiş kan hemen aşağıdaki sol ventriküle geğer. Kuvvetli kas yapısına sahip sol ventrikül kanı aort aracılığıyla tüm vücuda gönderir. Akciğerlerde kan akımına karşı direnç daha az olduğu için sağ ventrikülün ki kadar fazla değildir. Bu nedenle sol ventrikülün duvar kas kalınlığı sağ ventriküle oranla daha fazla değildir. Bu nedenle sol ventrikülün duvar kas kalınlığı sağ ventriküle oranla daha kalındır. Kalbin Kapakları: Mitral kapak, sol atriumu sol ventriküle bağlayan ve tek yönlü akımın oluşmasını sağlayan bir kapaktır. Kan kalbin gevşeme periyodunda (diastolde) sol atriumdan sol ventriküle mitral kapakların ağılması ile geçebilir. Kasılma periyodunda (sistolde) ise mitral kapakların kapanması ile kanın sol ventrikülden sol atriuma kağması engellenir. Triküspit kapak, sağ atrium ile sağ ventrikül arasındaki sistem, triküspit kapak sistemidir. Kanın sağ atriumdan, sağ ventriküle geğmesini sağlayan delik "sağ ostium atrioventrikülar" yaklaşık 3 parmak sığabilecek kadar genişlikte olup buradan sağ atrioventriküler kapak bulunur. Kapak 3 parçadan yapılmıştır ve her bir parça üçgen şeklinindedir. Bu nedenle kapağa triküspit kapak adı verilmiştir. Pulmoner kapak, sağ ventrikül ile pulmoner arter arasındaki ön, sol ve sağ olmak üzere 3 adet semilunar (yarım ay) kapakçıktan oluşur. Aort kapağın, sol ventrikülden tek yönlü kan akımına imkan sağlayan; aort ile sol ventrikülü birbirinden ayıran oluşumdur. Aort kapağı darlıkları çocukluk yaşlarda doğumsal, genç ve erişkin çağda romatizma, ileri yaşlarda da kalsifik-degenaratif tip daha sık görüldür. Kalbin damarları (koroner arterler) vücudun diğer kısımlarını besleyici kanı pompalayan kalbin kendisinin de kana ihtiyaçı vardır. Kalpten çıkan ana atardamar olan aortanın ilk iki dalı kalbi besleyen sağ ve sol ana koroner arterlerdir. Sol ana koroner arter iki büyük dala ayrılır. Kalbin arkasına dolanan "sirkumfleks koroner arter" ve ön yüzünde aşağı doğru ilerleyen "sol ön inen arter (LAD)" koroner arterler kalbin yüzeyine doğru ilerlerler ve daha küçük dallara ayrılırlar. Bu atardamarlardan inen kan kalbi besledikten sonra koroner toplardamar sisteminde toplanarak sağ atriuma döküldür. Kalp krizi bu damarların tıkanması sonucu olur. Damar tıkanınca; o damarın kanı ilettiği bölgelere artık besin maddeleri ve O₂ gidemeyeceği için bu bölgeler öldür ve kasılma düzeni bozulur ve kalp pompa işini iyice yapamaz. Bir damarın önemi beslediği kalp kası bölgesine bağlıdır. Tıkanan önemine göre kalpte oluşan hasar az ya da büyük

olur. Kalbin Elektriksel Uyarı İletim Sistemi bir kalp atımı, kalbin sağ atriumunda yerleşmiş olan ve sinoatrial (S-A) düğüm adı verilen özelleşmiş bir hücre demetinden oluşan bölgenin elektriksel bir uyarı çıkarması ile başlar. Bu bölge kalbin doğal pili olarak bilinir (pace maker). S-A düğümünden çıkan bu uyarı kalbin her iki atriumu boyunca yayılarak kalbin elektrik sisteminin bir başka özelleşmiş bölümüne atrio ventriküler (A-V) düğümüne gelir. Bu uyarı ile atriumlar kasılarak içlerindeki kanı ventriküllere gönderirler. Elektrik iletisi A-V düğümde ventriküllere ulaştırılmadan önce kısa bir süre bekletilir. His-Purkinje Sistemi adı verilen bir elektriksel ağ ile, uyarı tüm ventriküllere yayılır. Bu uyarı ile her iki ventrikül kasılarak kanı akciğer ve vücuda pompalar. S-A düğüm tekrar başka bir uyarı çıkararak yeni bir döngüyü başlatır (43).

2.5. Kardiyopulmoner Bypass (Vücut Dışı Dolaşım)

Kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici bir süre ile vücut dışı bir cihaz yolu ile sağlanması işlemine CPB denir.

CPB cihazının 5 temel komponenti vardır: Venöz Rezarvuvar, oksijenatör, ısı değiştirici, ana pompa ve arteriyel filtre (Tablo 1). Uygulanan CPB tekniğine bağlı olarak çeşitli organ ve sistemlerde farklı boyutlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine karşın günümüzde kardiyovasküler patolojilerin cerrahi tamirine olanak sağlayan ve çoğu zaman alternatifi olmayan bir yöntemdir (80).

2.6. Kalp Akciğer Makinesinin Komponentleri

Tablo 1. Kalp-Akciğer makinesinin ana ve yardımcı komponentleri

ANA KOMPONENTLERİ	YARDIMCI
KOMPONENTLER	
Arteriyel ve venöz kanüller rezarvuarı	Vent ve kardiyotomi
Venöz venoarteriyel rezarvuar	Aspirasyon Sistemleri
Oksijenatör	Filtreler
Arteriel Filtre	Ultrafiltrasyon Filtresi
Isı Değiştirici	Kardiyopleji Sistemi

Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın tutulması ve CPB devresinde toplanarak hastaya geri dönmesi total CPB; sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak CPB evresinde toplanması ise parsiyel CPB adını alır. Parsiyel CPB aorto koroner bypass girişimlerinin çoğunda ve kalbin açılmadığı durumlarda yeterlidir. Kalbin odacığının açıldığı veya kalbe dönüşün sorun olduğu durumlarda total CPB gereklidir. Sonuç olarak, CPB kalp ve akciğerleri dolaşım dışı bırakırken, vücudun diğer kısımlarına yeteri derecede dolaşım sağlayan bir yöntemdir (60,79,80).



Şekil 2. Kalp- Akciğer Makinesi

2.6.1. Pompa

Roller, sentrifugal ve ventriküler pompa adı altında 3 tip pompa kullanımdadır. Günümüzde CPB için geniş uygulama alanı bulan pompa türleri ilk ikisidir. Ventriküler pompalar ise sıklıkla "asist device" lerde tercih edilmektedir (80).

2.6.1.1. Roller pompalar

Genellikle birbirine 180° lik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayarak dönmesi ve böylece tüp içindeki kana ivme kazandırması prensibiyle hareket ederler. Akım hızı tüplerin çapına, bası uygulanan yolun uzunluğuna bağlı olarak değişir. Oklüzyon roller pompalarda önemli bir özelliktir. Roller pompa son 40 yıldır en çok kullanılan pompadır (80).

2.6.1.2. Sentrifugal pompalar

Sentrifugal ve aynı çalışma prensiblerini içeren impeller pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkezkaç gücü ile pompa boyunca nonpulsatil bir akım sağlayarak ilerlerler (80).

2.6.1.3. Ventriküler pompalar

Sıklıkla "asist device" lerde tercih edilir. Cross-clemp gerektirmezler, kalp atımına olanak sağlarlar, akciğer dolaşımının devamlılığını sağlarlar ve yüksek hacimde prime gerektirmediklerinden ötürü önemli hemodilüsyona yol açmazlar (80).

2.6.2. Rezervuar

Venöz rezervuar yaklaşık 3 lt kapasitesi olan genellikle polivinil' den imal edilen, kan-hava bariyeri içeren ve venöz dönüş ile arteriyel akım arasındaki dengeyi oluşturan haznedir. Sert plastik malzemeden imal edilen atmosfere açık rezervuarların büyük hacim, volüm miktarının saptanmasının kolay oluşu, prime uygulamasının kolaylığı, venöz havanın manupilasyon kolaylığı ve nispeten daha ucuz olma avantajları vardır (80).

Bubble oksijenatörlerde rezervuar oksijenatöre entegre bir parçadır. Bu nedenle arteriyel arteriyel rezervuar olarakta adlandırılabilir. Membran oksijenatörlerde ise venöz rezervuar ekstrakorporeal dolaşımın ilk komponentini meydana getirir ve venöz drenaj ile aspirasyon sistemlerinin ilk toplandığı yerdir. Kan, sıvı ve ilaç uygulanacak portlara sahiptir (80).

2.6.3. Oksijenatör

Geçmişte vertikal ekran, disk oksijenatör, heterolog ve homolog biyolojik akciğerler gibi oksijenatör tipleri kullanılmış olmakla birlikte günümüzde 2 tip öne çıkmaktadır. Bunlar bubble ve membran oksijenatörlerdir (80).

2.6.3.1. Membran oksijenatörler

Ana çalışma prensibi direkt bir kan-gaz teması olmaksızın ince bir membran vasıtasıyla oksijen (O_2) sunumunun ve karbondioksit (CO_2) eliminasyonun sağlanmasıdır. Genellikle mikrodelikli ve solid olmak üzere 2 tipi vardır. Küçük delikli membranlar kanın geçemeyeceği ancak gaz difüzyonuna imkan veren 0.3-0.7 mikron çapında deliklere sahiptirler ve polipropilen veya teflondan imal edilirler. Delikler kan ile temas ettiği için ince proteinli bir katman ile kaplanırlar ve gaz değişimi bu katman yoluyla sağlanır. Solid membranlar ise 25 mikrondan daha ince delikleri olan ve metil glikondan yapılmış membranlardır.

Membran oksijenatörler kalp-akciğer makinesinde genellikle akıma karşı rezistans yaratmaları nedeniyle pompadan sonra yer alırlar (80).

2.6.3.2. Bubble oksijenatörler

Membran oksijenatörlerden farklı olarak entegredir. Hastadan gelen venöz hat ile pompa arasında yer alırlar. Çalışma prensibi kanın içine gaz kabarcıklarının verilmesi ve gaz kabarcığı yüzeyinde O_2 ve CO_2 alışverişi esasına dayanır. Kan travması membran oksijenatörlere oranla daha fazladır (80).

2.6.4. Isı değiştirici

Kardiyopulmoner bypass (CPB) esnasında beyin başta olmak üzere çeşitli organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için uygulanan sistemik hipoterminin sağlanması amacıyla ısı değiştirici sistemlere ihtiyaç vardır. Normotermik CPB' de vücudun soğumasını engeller, hipotermik CPB' de ise kanı ve böylece vücudun soğumasını engeller (80).

2.7. Bypass Öncesi Dönem

2.7.1. Hemodilüsyon

Hemodilüsyonda prensip, hasta ameliyat öncesi gecesinden beri hiçbir sıvı almadığından günlük su ihtiyacının 1/3' ünü % 5' lik glikoz solüsyonu olarak oksijenatöre koyup kansız pompaya başlamak, ekstrakorporeal dolaşımın sonunda da oksijenatörde geri kalan bütün kanı hastaya vermektedir. Hipotermi ile birlikte uyguladığından anoksi tehlikesi yoktur (56), hatta viskosite azaldığından kapiller dolaşım daha iyi olur. Gerektiğinde perfüzyon hızı değiştirilebilir (84). Hemotokrit değerimiz % 22-25 aralığının altında değilse kan ilavesi yapılmaz. Yararları:

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

6. Bu ciddi asidozlar görülmez.

Bugün için hemodilüsyonun yararlarını birçok merkezler (2,3,27,28,30,31,32,51,58,66,108) kabul ederek benimsemişler ve modifiye ederek uygulanmaktadırlar.

Hemodilüsyonda kullanılan mayiler;

1.Ringer laktat solüsyonu : 20 ml/kg.

2.İsolayte solüsyonu :1000 ml

3. Mannitol (%20) solüsyonu: 80-100 ml

İlaçlar;

1. Sodyum Bikarbonat: 15 ml (1,5 ampül) hastanın baz açığına göre ilavesi yapılır.

2. Potasyum klorür: 5 ml

3. Magnezyum: 10 ml

4. Kalsiyum glukonat: 10 ml

5. Antibiyotik 1 gr

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

2.7.2. Kanülasyon

Kardiyopulmoner bypass (CPB) için, kanülasyon kritik bir olaydır. İlk olarak aortik kanülasyon yapılır. Çünkü; venöz kanülasyonun daha sık hemodinamik problemlere neden olması ve gerektiğinde aortik kanülden hızlı sıvı verilebilir. Kanüller yanlış yerleştirildiğinde aortik diseksiyona neden olabilir. Ve arteriyel kanülden tüm hava kabarcıkları çıkarılmalı ve CPB başlatılmadan önce aort kanülden geriye kan geldiği görülmelidir. Tüm hava kabarcıklarının çıkarılmaması durumunda, koroner veya serebral emboli gelişebilir (59,60,72,79,80).

Venöz kanülasyon atriyel apendiks yoluyla sağ atriüme bir ya da iki venöz kanül yerleştirilir. Koroner arter cerrahisi ve pek çok kapak operasyonları için bir venöz kanül yeterlidir. Açık kalp cerrahisi için iki ayrı kaval kanül gereklidir. Venöz kanül

kanüllerin yanlış yerleştirilmesi, venöz dönüşü veya boyun ve başın venöz drenajını bozabilir (59,60,72,79,80).

2.7.3. Heparinizasyon

Ekstra korporeal dolaşımın yapılabilmesi için hastaya pompa öncesi kg. başına 2-5 mg. heparin verilir. Vakalarımızda 3 mg. ve pompa bunu bir buçuk misli protamin sulfat 3 ile nötralize ediyoruz.

2.7.4. Antikoagülasyon

Antikoagülasyonun yeterliliği, aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) tayini ile sağlanır. 400-450 sn' den uzun ACT' yi pek çok cerrah emniyetli kabul etmektedir. Aort kanülasyona başlandığında ACT 300-400 sn olmalıdır. Bazı cerrahlar heparini, sağ atriuma doğrudan vermeyi tercih ederlerken; genellikle anestezi santral bir hattan verip 3-5 dk sonra ACT bakılır. Bazen heparin rezistansı ile karşılaşılabilir ki bu olayın nedeni çoğunlukla antitrombin-III (AT-III) eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Buna takiben taze donmuş plazma verilerek yeterli antikoagülasyon sağlanır (59,60,72,79,80).

2.7.5. Hemoliz

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

Şu şartlarda hemoliz miktarı artar:

1. Perfüzyonun uzun sürmesi,
2. Kullanılan tüp ve oksijenatörde yüzeylerin yeteri derecede düzgün olmaması,
3. Başlangıç miktarı olarak kullanılan kanın kısmen eski olması,
4. Tüplerin lüzumdan fazla uzunluğu,
5. Aspirasyonun çok olması ve köpüklenme,
6. Bilhassa hava kabarcıklı oksijenatörlerde fazla miktarda ve şiddetle oksijen üflenmesi,
7. Pompanın oklüsiv olması (22).

2.7.6. Kardiopulmoner Bypass (CPB)

2.7.6.1. Başlangıç

Kanüller uygun şekilde yerleştirilip tespit edildikten sonra, aktive pıhtılaşma zamanı yeterli ve perfüzyonist hazır ise CPB başlatılır. Önce venöz sonra arteriel kanüllere konulan klempler kaldırılır ve CPB başlatılır. Pompa rezarvuarına yeterli venöz dönüşün sağlanması çok önemlidir. Normalde rezarvuarın seviyesi yükselir CPB pompasının akımı giderek arttırılır. Eğer venöz dönüş iyi değilse (rezarvuarda seviye azalıyorsa), pompadaki prime solüsyon hızla azalır ve sisteme hava girebilir. Kanüller; pozisyonların uygunluğu, klempe olup olmadığı, kırılma yapıp yapmadığı ve hava kilidinin varlığı yönünden yeniden kontrol edilmelidir. Böyle bir durumda problem çözümleninceye dek pompa akımı yavaşlatılmalıdır. Rezarvuara volüm eklenmesi gerekebilir. Tam CPB ile kalp büyük ölçüde boşalır, boşalmaması veya giderek distansiyon gelişmesi venöz kanüllerde problem olduğunu veya aortik regürjitasyon gösterir (59,60,72,79,80).

2.7.6.2. Hipotermi

Hipotermi; sıklıkla heparinin yarılanma ömrünü ve etkisini uzatır. Hematokrit (Htc), genellikle %20-25 arasında tutulur. Kardiopleji; kalbin diastolde durdurulması ve kansız olmasını sağlar. Ve miyokardın korunmasını sağlar. Hipotermi; bazal metabolik O₂ tüketimini azaltırken, potasyum kardioplejisi de elektriksel ve mekanik aktiviteyi sağlayan enerji tüketimini ortadan kaldırarak miyokardı korur (58,59,71,78,79).

Soğukta kan viskozitesinin arttığı bütün yazarlarca kabul edilir (16,23,27,65,67,77). Kan viskozitesi, kan içindeki mayi miktarı, protein konsantrasyonu, protein molekül volümü ve ısı ile değişir. Neville'e göre 10 °C' da kan viskozitesi %55 artar. (75). Overbeck, Oswald viskometresi ile köpek, öküz ve insan kanlarını ölçmüş ve poliglobuli olan insan kanının viskozitesini en yüksek bulmuştur. (76) En az viskozitesi olan Ringer solüsyonudur. Gousis ve Overbeck (77) viskozite birimi olarak (centipoise) kullanmış, Gousis, heparinin pek az da olsa viskoziteyi azalttığını yazmıştır. Reemstma (86), 1962 yılında ultrasonik viskometre kullanarak yaptığı denemelerde, htc' nin 10' dan 40' a artarken viskozitenin de arttığını, fakat 40' ın üzerinde bu artışın birden fazlaştığını, soğukta bunun daha aşikar bir hal aldığını görmüştür.

Dıştan soğutma yapılan vakalarda başlangıç titreme süresi hariç her tip hipotermide, vücut ısısı düştükçe ona paralel olarak oksijen sarfiyatında da bir azalma hulse gelir ve bu 10°C' de asgariye iner (4,13,14,16,18,29,34,37,46,82,87,94,101).

2.7.6.3. Sonlanması

KPB' nin sonlanması için; hava çıkarılmış olmalı, aorttan cross-klemp kaldırılmış olmalı, hastanın ısısının (en az 37°C olmalı) tamamlanmış olmalı, KPB' den ayrılmak içinde; stabil bir ritim olmalı, laboratuvar sonuçları istenilen sınırları içinde olmalı, akciğerlerin ventilasyonunun başlatılmış olması gerekmektedir (59,72,79).

2.8. İdeal Perfüzyonun Şartları

2.8.1. Hemodinamik belirtiler

- a. Perfüzyonda akım hızı, bazal kardiyak akım volümüne eşit olmalıdır.
- b. Ortalama (mean) sistemik arteriel basınç 70 mmHg üzerinde tutulmalıdır.
- c. Santral venöz basınç 5-15 mmHg arasında olmalıdır.
- d. Perfüzyon başında total kan volümü vücutta azalmalı, fakat sonunda eski seviyesine varmalıdır (22).

2.8.2. Metabolik belirtiler

- a. Arteriyel kan oksijen içeriği (content) %18 volüm ve oksijen saturasyonu %95-100 arasında olmalıdır. Daha fazlası gaz emboli riskini artırır.
- b. Venöz oksijen saturasyonu %70' in üzerinde ve venöz oksijen tansiyonu (pO₂) 40 mm.Hg nın üstünde bulunmalıdır. Bu suretle dokular için yeterli oksijen var demektir.
- c. Arteriyel kan pH'sı 7.35-7.45 arasında tutulabilmelidir.
- d. Arteriyel CO₂ tansiyonu (PCO₂) 30-40 mmHg arasında olmalıdır. Pompa öncesi, sırası ve sonunda hiper ve hipoventilasyondan kaçınılmalıdır.
- e. Ekstra ve intraselüler sıvı değerleri sabit kalmalıdır.
- f. Plazma elektrolit seviyesi değişmemelidir (22).

2.8.3. Organik belirtiler

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

c. Kan elementleri ve plazma proteinleri normal değerlerde kalabilmelidir.

d. Kalp ve akciğer fonksiyonları perfüzyon sonunda normal değerlere kolayca dönebilmelidir (22).

Ayrıca, ısı fazla düşürülmemeli ve perfüzyon süresi lüzumsuz yere uzatılmamalıdır (22).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra, çalışmaya açık kalp cerrahisi geçirecek (özellikleri) yaşları 15-75 arasında değişen 30 hasta dahil edildi. Hastalar kendi arasında rasgele iki gruba ayrıldı. Grup I kaplı oksijenatör grubu, grup II kaplı olmayan oksijenatör grubu olarak adlandırıldı. Anestezi, pompa giriş, cross- clemp başlangıç, cross- clemp bitiş, Pompa bitiş olmak üzere 5 ayrı zamanda alınan kanlar dahil edildi.

Bu kanlar heparin konulmuş jelsiz tüplere alındıktan sonra santrifüj edilerek serum kısmı ependorf tüplere konularak $-80^{\circ}\text{C}^{\circ}$ de çalışma gününe kadar derin dondurucu da saklanmıştır. Çalışma günü saklanan bu serumlar çıkartılarak oda ısısında çözünmesi beklenmiştir.

Daha sonra çözünen bu serumlar godelere konularak biyokimya cihazında TAOK 1, TAOK 3 parametreleri çalışıldı. Aynı zamanda hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve ameliyatın ertesi günü hemogram tüpüne kanlar alınarak hct, hgb ve plt parametreleri çalışılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır.

3.1. Örneklerin Hazırlanması

Bu çalışmaya açık kalp cerrahisi ameliyatına dahil olan 15 adet kaplı oksijenatör ve 15 adet kaplı olmayan oksijenatörden totalde 30 hastadan anestezi, pompa giriş, clemp-clemp başlangıç, cross-clemp bitiş, pompa bitiş olmak üzere 5 ayrı zamanda alınan kanlar dahil edilmiştir. Bu kanlar santrifüj edilerek serumlarına ayrılıp çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklanmıştır. Çalışma günü saklanan bu serumlar çıkartılarak oda ısısında çözünmesi beklenmiştir. Daha sonra çözünen bu serumlar godelere konularak 30000 rpm de, 5 dk santifüj edilerek plazmaları ayrılmıştır. Ayrılan

plazmalardan Lipid Peroksit, Lipid Hidroperoksit Miyeloperoksidaz, Total Antioksidan, Seruloplazmin, Total Peroksit ve bunların değerlendirilmesi ile -80 °C' de saklandı.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

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

1. Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
2. Flöresan mikroskop (Nikon, Japon)
3. Spektrofluorometre (Shimadzu RF-1501 MODEL, Japon)
4. Derin dondurucu (New Brunswick Scientific, C54285 model)
5. Vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye)
6. Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı)
7. Su banyosu (Nüve, BM 402 model, Türkiye)
8. Dijital pH-metre (Hanna, pH 211 model Japon)
9. Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)
10. Işık mikroskobu (Nikon, Japon)
11. Lanset (İSOLAB, Almanya)
12. Lam ve lamel
13. Elektroforez düzeneği

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Orto dianizidine dihidrochloride (Sigma)
2. Ferrous ammonium sulfate hexahydrate (Ammonium iron (III) sulfate hexahydrate)
3. Potasyum klorür (KCl)
4. Hidroklorik asit

5. Hidrojen peroksit solüsyonu
6. Abts (2-2 azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt
7. Asetik asit
8. sodium acetate

3.4. Total Antioksidan Kapasite (TAOK) Reaktifler

Erel (41) tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM O-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlanmaktadır.

Reaktif-2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanmaktadır.

Prensip;

Fe^{2+} -O-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz O-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (40).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sonuçlar ortalama (ort.) \pm standart sapma (SS) şeklinde verilmiştir. İstatiksel analizler de parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farkı karşılaştırma da Mann-Whitney testi, üç grup arasındaki farkı karşılaştırmada da Kruskal- Wallis testi kullanılmıştır. İki sürekli olgular arasındaki speanmen korelasyon testi ile incelenmiştir

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma 1. grup, kaplı oksijenatörler ve 2. grup, kapsız oksijenatörler olmak üzere iki grupta, %63.3' ü kadın, %36.7'si erkek 30 hasta üzerinde işlemler gerçekleştirilmiştir. Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı Tablo II' de verilmiştir. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo II. Hastalarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Grup I (n=15)		Grup II (n=15)		Toplam (n=30)	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Kadın	12	(80.0)	7	(46.0)	19	(63.3)
Erkek	3	(20.0)	8	(53.0)	11	(36.7)

$X^2 = 3.589; 1; 0.064$

Hasta gruplarına göre yaş ve BMI ortalamaları Tablo III 'de verilmiştir. İstatistiksel olarak, kaplı gruptaki hastaların yaş ortalaması 43.5, kapsız gruptaki hastaların yaş ortalaması 48.2 olarak hesaplanmıştır. Tabloda izlendiği gibi gruplara göre yaş ortalaması ve boy-kilo indeksi (BMI) ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo III. Gruplara göre hastaların yaş ve BMI (Ort ± SS)

Değişkenler	Grup I	Grup II	Ortalama (sd)
	(n=15)	(n=15)	
	Ortalama±sd	Ortalama (sd)	
Yaş	43.5 ± 16.6	48.2 (19.4)	-0.686;1;0.512
BMI	24.8 (5.3)	26.0 (3.9)	0.062;1;0.803

4.2. Hemoglobin (Hgb), Hemotokrit (Hct) Ve Platelet (Plt) Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta gruplarına göre Hgb, Hct ve Plt değerleri, gruplara ve cinsiyet ortalamalarına Tablo IV, V, VI, VII, VIII, IX, X' da verilmiştir..Tabloda izlendiği gibi Hgb, Hct ve Plt değerleri, gruplara ve cinsiyet ortalamalarına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo IV. Gruplara göre hastaların Hgb değerleri(Ort ± SS)

HGB	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	
Preoperatif	12,43± 1,52	13,67 ± 2,18	$p > 0.05$
İntraoperatif	11,09± 1,67	11,03± 2,78	$p > 0.05$
Postoperatif	10,42 ± 0,96	10,43± 2,17	$p > 0.05$

Tablo V. Gruplara göre hastaların Hct değerleri (Ort ± SS).

HTC	Grup I (n=15)	Grup II(n=15)	
Preoperatif	37,4± 4,06	39,1 ± 5,21	<i>p</i> > 0.05
İntraoperatif	33,5 ± 4,86	33,18± 7,73	<i>p</i> > 0.05
Postoperatif	31,1± 2,89	31,6± 6,04	<i>p</i> > 0.05

Tablo VI. Gruplara göre hastaların Plt değerleri(Ort ± SS)

PLT	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	
Preoperatif	291,26 ± 106,55	272,66 ± 65,64	<i>p</i> > 0.05
İntraoperatif	232,23 ± 104,19	216,46 ± 111,27	<i>p</i> > 0.05
Postoperatif	182,56 ± 48,59	193,26 ± 101,23	<i>p</i> > 0.05

Tablo VII. Hastaların Hct, Hgb, Plt değerleri (Ort ± SS)

	Htc (n=30)	Hgb (n=30)	Plt (n=30)	
Preoperatif	38.25 ± 4.67	13,05 ± 1,95	281.96±87.46	<i>p</i> > 0.05
İntraoperatif	33.35± 6.35	11,06± 2,25	224.35±106.22	<i>p</i> > 0.05
Postoperatif	31.36 ± 4,66	10,27 ± 1.65	187.91±78.21	<i>p</i> > 0.05

Tablo VIII. Cinsiyete göre hastaların Hgb değerleri(Ort ± SS)

HGB	K	E	
Preoperatif	19±14,4	11 ± 17.3	<i>p</i> > 0.05
İntraoperatif	19 ± 14.3	11± 17.4	<i>p</i> > 0.05
Postoperatif	19± 17.0	11± 12.8	<i>p</i> > 0.05

Tablo IX. Cinsiyete göre hastaların Hct değerleri(Ort ± SS)

HTC	K	E	
Preoperatif	19±14,5	11 ± 17.1	$p > 0.05$
İntraoperatif	19 ± 13.3	11± 19.1	$p > 0.05$
Postoperatif	19± 16.8	11± 13.1	$p > 0.05$

Tablo X. Cinsiyete göre hastaların Plt değerleri(Ort ± SS)

PLT	K	E	
Preoperatif	19±16,8	11 ± 13.0	$p > 0.05$
İntraoperatif	19 ± 15.8	11 ± 14.8	$p > 0.05$
Postoperatif	19± 16.2	11 ± 14.2	$p > 0.05$

4.3. Grupların TAOK Seviyelerine Göre Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Hasta gruplarına göre TAOK1 ve TAOK 3 değerleri, Tablo XI, XII, XIII 'de verilmiştir. Tabloda izlendiği gibi, gruplara göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo XI. Grupların TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri karşılaştırması (Ort ± SS)

	TAOK 1 Grup I (n=15)	TAOK 1 Grup II (n=15)	TAOK 3 Grup I (n=15)	TAOK 3 Grup II (n=15)	
Bypass Öncesi	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.01	1.4 ± 3.06	0.2 ± 0.02	<i>p</i> > 0.05
Pompa Giriş	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.00	0.4 ± 0.12	0.5 ± 0.12	<i>p</i> > 0.05
A.Clemp Giriş	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.02	0.5 ± 0.10	0.5 ± 0.20	<i>p</i> > 0.05
A.Clemp Çıkış	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.02	0.5 ± 0.13	0.5 ± 0.17	<i>p</i> > 0.05
Pompa Çıkış	0.2 ± 0.01	0.2 ± 0.01	0.5 ± 0.10	0.5 ± 0.17	<i>p</i> > 0.05

4.4. Grupların TAOK Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Hasta gruplarının cinsiyete göre TAOK1 ve TAOK 3 değerleri, Tablo XIV, XV' te verilmiştir. Tabloda izlendiği gibi, grupların cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p* > 0.05).

Tablo XII. Grup I' in cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerlerinin karşılaştırılması(Ort ± SS)

K/E	Grup I	Grup I	Grup I	Grup I	
	TAOK 1 K	TAOK 1 E	TAOK 3 K	TAOK 3 E	
Bypass Öncesi	12 ± 7.4	3 ± 10.3	12 ± 7.0	3 ± 11.6	<i>p</i> > 0.05
Pompa Giriş	12 ± 7.7	3 ± 9.0	12 ± 7.0	3 ± 11.6	<i>p</i> > 0.05
A.Clemp Giriş	12 ± 8.1	3 ± 7.3	12 ± 6.6	3 ± 13.3	<i>p</i> > 0.05
A.Clemp Çıkış	12 ± 7.0	3 ± 11.8	12 ± 8.0	3 ± 7.6	<i>p</i> > 0.05
Pompa Çıkış	12 ± 8.5	3 ± 5.6	12 ± 7.0	3 ± 12.0	<i>p</i> > 0.05

Tablo XIII. Grup II' nin cinsiyete göre TAOK 1 ve TAOK 3 değerleri (Ort \pm SS)

K/E	Grup II		Grup II		
	TAOK 1	TAOK 1	TAOK 3	TAOK 3	
	K	E	K	E	
Bypass Öncesi	7 \pm 7.1	8 \pm 8.2	7 \pm 7.4	8 \pm 8.5	$p > 0.05$
Pompa Giriş	7 \pm 8.4	8 \pm 7.6	7 \pm 8.1	8 \pm 7.8	$p > 0.05$
A.Clemp Giriş	7 \pm 10.0	8 \pm 6.2	7 \pm 6.2	8 \pm 9.5	$p > 0.05$
A.Clemp Çıkış	7 \pm 9.3	8 \pm 6.8	7 \pm 6.1	8 \pm 9.6	$p > 0.05$
Pompa Çıkış	7 \pm 7.5	8 \pm 8.3	7 \pm 7.2	8 \pm 8.6	$p > 0.05$

4.5. Grupların Cross-Clemp Sürelerine Göre Karşılaştırılması

Hasta gruplarına göre cross-clemp değerleri, Tablo XVI' da verilmiştir. Tabloda izlendiği gibi, gruplara göre cross-clemp değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların müdahale tipine göre istatistiksel olarak incelendiğinde de anlamlı farklılığı saptanmamıştır.

Tablo XIV. Grupların cross-clemp değerleri (Ort \pm SS)

Gruplar	Ortalama \pm sd
Grup I (Kaplı)	37.3 \pm 21.6
Grup II (Kapsız)	40.7 \pm 13.5
$Z = -1.059; 0.305$	

5. TARTIŞMA

Günümüzde kalp hastalıkları nedeniyle ölüm oranı, tüm ölüm sebeplerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Kalp hastalarının yaş daha da düşmüş olup, büyük bir kısmının cerrahi tedavisi KPB uygulanarak gerçekleştirilmektedir. KPB, kalp cerrahisinin uygulanmasında çok önemli yer tutmaktadır. Bu cerrahi uygulamalar hastaların, kalp ve solunum fonksiyonlarının geçici olarak görevini yerine getiren, Kalp-Akciğer Makinesi (KAM) sayesinde yapılabilmektedir. KAM, uygulandığı hastaların hepsinde, klinik olarak bulgu vermese de, hücresel ve moleküler düzeyde morbiditeye neden olmaktadır (57,62).

Kardiyopulmoner bypass (CPB) esnasında, KAM' in oluşturduğu basınç, türbulans, osmotik basınçtaki değişimler hemolize neden olabilir. Yapılan araştırmalarda, KAM' in oluşturduğu basınçtan çok, mediastendeki kanın, venöz rezarvuara aspirasyonu sırasında oluşan negatif basıncın, eritrosit membranının fragilitasını arttırarak, daha çok hemolize neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle, düşük akım ve hipotermi eritrositlerin şekil değiştirmesine, çökmesine ve kümeleşmesine neden olabilir (15,104).

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından beri, CPB sistemlerinin, eritrositler üzerine olumsuz etkilerine kriter olarak, serbest plazma hemoglobin (SpHb) düzeyleri göz önüne alınmaktadır. SpHb seviyesi 40 mg/dl' yi geçtiğinde, böbrek tubuluslarında hgb artıkları oluşur ve hematüri görülür. Eğer bu miktar 100 mg/dl 'yi geçerse akut renal yetmezlik söz konusu olabilir. CPB' tan kaynaklanan hemoliz, operatif dönemde başlayarak, postoperatif 24 saat sonrada devam edebilir. Ayrıca, eritrosit miktarı, ameliyat sonrası 3-4 gün boyunca azalmaya devam edebilir. Bu durum, CPB esnasında parçalanmayan fakat hasar gören ve yarılanma ömürleri kısaltmış eritrositlerin yıkımının devam etmesi ile açıklanmıştır (15,61,64).

Kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulanan hastalarda az ya da çok yan etkiler oluşmaktadır. Bu yan etkiler 4 kaskad sonucunda oluşmaktadır. 1. Fibrinolitik kaskad, 2. Koagülasyon kaskad, 3. Kompleman kaskad, 4. Kinin-Bradikinin, kallikrein gibi vazoaktif ürünlerin salınımı ile gerçekleşen kaskad.

Kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında pıhtılaşmayı engellemek için, sistemik antikoagülasyonu sağlayan heparinin kullanımı zorunludur. Yüksek doz heparin kullanımına bağlı olarak, CPB sırasında veya sonrasında; ciddi kanamalar, pulmoner ödem, nörolojik değişiklikler ve multiorgan hasarları görülebilir (koagülasyon kaskad). Bu komplikasyonla; kanın yabancı yüzeyle olan teması ile hemostatik mekanizmanın bozulması sonucu lökosit, trombosit ve kompleman aktivasyonuna (Kompleman kaskad), tromboemboli oluşumuna bağlanmıştır. Organizmada koagülasyonun regülasyonunda fibrinolizis son derece önemli bir basamaktır (Fibrinolitik kaskad) (19,20).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda CPB kompleman sistemini etkileyerek; C3a ve C5a anaflatoksinlerinin oluşması, Araşidonik asit metabolitlerinin salınımı ve serbest oksijen radikallerinin salınımını artırdığını göstermiştir. C3a ve C5a anaflatoksinlerinin oluşması nötrofillerin damar duvarına göç etmesine sebep olmaktadır. Araşidonik asit metabolitleri de salınmakta ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Bu da akciğerlerde kapillerlerden kaçığa yol açmaktadır (Kompleman kaskadı) (33).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar da kaplı olmayan KPB sistemleri, günümüzde birçok açık kalp cerrahisi merkezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Açık kalp ameliyatları metotlarının hızla gelişmesine paralel olarak bu ameliyatlarda kullanılan, insan organizmasına verdikleri olumsuz etkilerini en aza indirecek ürünlerinde arayışı sürmektedir.

Kardiyopulmoner bypass (CPB)' tan kaynaklanan olumsuzlukların azaltılması yönünde yapılan çalışmalar, damar endotelinin mikrovasküler yüzeyinin moleküler yapısının analizi ile ivme kazanmıştır (57). Bu çalışmalar sonunda, mikrovasküler endotelyumun luminal yüzeyinde, biyolojik aktif maddelerle birlikte, heparin benzeri moleküllerin (heparan sülfat) bulunduğu görülmüştür. Bu bulgular, CPB sistemlerinin yüzeylerinin de heparinle kaplanması fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu fikrin teknolojik olarak uygulanabilmesi, CPB' den kaynaklanan komplikasyonların azaltılması yönünde en ümit verici yaklaşım olmuştur. Kaplı olan sistemler sayesinde düşük doz sistemik heparinizasyon kullanarak, CPB' nin eritrositler üzerindeki olumsuz etkilerini azaltılabileceği, ameliyat sonrası mortalite ve morbidite oranını düşüreceği yönünde yeni bilgiler elde edilmektedir (98,103,104).

Miyokard kardiyopulmoner bypass sırasında belli bir süre perfüze edilememektedir. Bundan dolayı miyokard iskemik hasara maruz kalmaktadır. Miyokardta oluşan bu hasar başarılı olarak gerçekleşen kalp ameliyatlarını takiben görülen mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır (76).

Reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres miyokard'da hasara neden olmaktadır. Dış orbitalinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan, yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllere. serbest radikal denmektedir. Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan bir radikal değişik yollar ile sürekli olarak başka yeni radikallerin oluşmasına neden olmaktadır (76).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler. Hüresel savunma sistemi içinde yer alan antioksidan enzim sistemi, serbest radikallere karşı en önemli savunma mekanizmasıdır. Bu sistem içinde SOD, GSH-Px, CAT, GSH-Rx ve G6PD enzimleri yer almaktadır. SOD, GSH-Px ve CAT oksijenin indirgenmesi neticesi oluşan ara metabolitlere karşı koruyucu rolü olan ve takım halinde çalışan enzim grubudur. Bu üç enzim aktif oksijen moleküllerini doğrudan elimine ettiklerinden primer antioksidan enzimler olarak düşünülmektedirler. SOD enzimi hücre içinde mitokondri de doğal olarak bulunur ve süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidrojen peroksit formuna çevirirler. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır (9,36,37,38,43,46).

Gıdalardaki bioaktif bileşikler ve onların kanser ve kardiovasküler hastalıkları önlemedeki rolü üzerine yapılan çalışmalarda hastalıkları önlemedeki olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, bitkilerdeki biyoaktif bileşikler olan ve flavonoidler, bitkisel oestrojenler, izoflofenler, resveretroller, likopenler, organo sülfürler, bitkisel steroidler ve monoterenleri içeren polifenoller araştırılmıştır (83).

Bilindiği gibi askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek

zararlı etkilerini yok ederek tokoferoksil radikalının, α -tokoferole redüklenmesini sağlar (40,44).

Normal koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (107).

TAOK' a en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren TAOK ölçümü yaygınlaşmaktadır (40,44).

Serbest radikallerin uyardığı oksidatif strese karşı antioksidan savunma sistemi bir bütün olarak mücadele eder. Tüm vücuttaki antioksidan durumu değerlendirmek için TAOK ölçümleri yapılmaktadır.(48,49,50,54).

Antioksidanlarla ilgili onlarca, kaplı ve kaplı olmayan oksijenatörlerle ilgili heparin dozu, hemoliz olma düzeyi , kompleman sistem yönünden karşılaştırılmalarının yapılmış olduğu birçok çalışmalara rastlanmıştır. Fakat bizim çalışmamız olan kaplı ve kaplı olmayan oksijenatörlerde kardiopulmoner sistemlerin antioksidanlar üzerine etkileri ile ilgili hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konularla benzerlik gösteren çalışmalar yapılmıştır.

Cavalva V. ve ark., yaptıkları çalışmada düşük riskli koroner hastalarında, KAM kullanılan ve KAM kullanılmayan kalp ameliyatlarında Isoprostanes ve oksidatif stresi

incelemişlerdir. Sonuç olarak KAM kullanılmayan vakalarda, kullanılanlara göre; total antioksidan düzeylerinin daha yüksek bulmuşlardır. Bu sonuca göre üzere KAM kullanılmayan kalp ameliyatlarında, oksidatif stres parametreleri daha düşüktür (24).

Taşkıran A. ve ark., koroner arter bypass cerrahisi öncesi ve sonrası plazma TAOK düzeyleri ile iskemi-reperfüzyon hasarı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ameliyat sonrasında düşük olan TAOK değerlerinin ameliyat sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon ve miyokard hasarının şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (97).

Starkopf ve ark (94, 95), koroner bypass sırasında iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde TAOK' un 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 (53,71).

Salman E. ve Ark., askorbik asiti serbest oksijen radikal temizleyici olarak açık kalp cerrahisinde kullanmışlardır. Biyokimyasal çalışma sonuçları askorbik asidin serbest oksijen radikal temizleyicisi olarak etkili olduğunu gösterdi. Her bir zaman grubunda her bir lokalizasyondan (arter, koroner sinüs) alınan kanlardaki laktat, CPK-MB, ürik asit, malon-dialdehit seviyeleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, redülit glutatyon ve E vitamini seviyeleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (90).

Kunt A. S. ve Ark., koroner arter bypass ameliyatları sırasında TAOK üzerine çalışmışlar. Bu çalışmanın sonucunda TAOK, ameliyatın başlamasıyla düşmüş. anastomoz ve cross-clemp süresi uzadıkça, TAOK değerleri daha da düşük seviyelerde bulmuşlardır (62).

Castillo Caparros A. ve Ark., KAM kullanılan ve KAM kullanılmayan kalp ameliyatları süresince antioksidan korunmasının karşılaştırmalı analizini yapmışlardır. Bu çalışmaya göre, KAM kullanılmayan kalp ameliyatı geçiren hastalar daha iyi bir antioksidan profiline sahiptirler. Bundan, KAM kullanılan kalp ameliyatı geçiren hastaların, miyokard iskemi de daha az zararlı etki gösterdiği sonucuna varmışlardır (25).

Akila ve ark yaptığı çalışmalarda., KAM kullanılan kalp ameliyatlarında oksidatif hasar ve oksidantlar artarken; KAM kullanılmayan kalp ameliyatlarında oksidatif stresin önemli bir biçimde azaldığını göstermişlerdir. Sonuç olarak; KAM

kullanılan kalp ameliyatlarına dahil olan hastalarda önemli bir şekilde oksidatif stres artışı gözlenmiştir, bunun aksine; oksidatif stres KAM kullanılmayan kalp ameliyatlarına dahil olan hastalarda daha göstermiştir. GSH seviyeleri düşmüştür ve CAT aktivitesi KAM kullanılan ve KAM kullanılmayan kalp ameliyatlarına dahil edilen hastaların hepsinde de gözle görülür biçimde artmıştır (8).

Uslu A. ve Yiğit R.'nin birlikte yaptığı açık kalp cerrahisinde, heparin dozu ve serbest plazma hemoglobini arasındaki ilişkiye göre, heparin kaplı sistemlerin KPB sistemleri kullanılan olguların, SpHb seviyeleri, heparin kaplı olmayan KPB sistemleri kullanılan olgulara oranla istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Bu nedenle, muhtemelen KPB sırasında vücudun geliştirdiği humoral ve hücrel cevap aktivasyonundan kaynaklı olan hemoliz olayının, heparin kaplı KPB sistemlerinin kullanılmasıyla daha aza indirgenebileceğini düşündürmüştür (99).

Lohrer ve Ark., CPB öncesi ve sonrasında KAM' dan kaynaklanan mekanik travmanın, eritrositlerin membran proteinleri üzerine etkilerini araştırmışlar ve hemoliz olayına sadece mekanik travmanın neden olamayacağı, diğer etkenlerinde rol oynadığı sonucuna varmışlardır (45).

Sariosmanoğlu N. ve Ark., heparin kaplı olan ve heparin kaplı olmayan sistemlerini kompleman aktivasyonu yönünden karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre, heparin kaplı KPB sistemlerinin tam doz heparin uygulanması ile birlikte kompleman sistemi aktivasyonu üzerinde olumlu bir etkisine saptayamamışlar. Ancak bu sistemin kullanılması ile postoperatif pulmoner vasküler rezistansta belirgin bir düşme saptanmıştır. Heparin kaplı sistemin kullanılması ile ilgili olarak olumsuz bir herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (91).

Lutyen ve Ark. (69), CPB cerrahisi esnasında antioksidan miktarının azalması üzerine çalışma yapmışlardır. Çalışmaya göre kardiyak cerrahi sonucunda, sistemik enflamasyon ve oksidatif stresin şiddeti artmaktadır. Sonuç olarak, insanda doğuştan olan antikorların, oluşan oksidatif stresin hasarını yeteri kadar engellemediği ortaya çıkarmışlardır.

Çalışmamızda CPB cerrahisi sırasında kullanılan kaplı ve kaplı olmayan oksijenatörlerin TAOK üzerine etkilerinin aynı olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızda grupların , htc, hgb ve plt değerlerinin de kaplı veya kapsız olmasına göre değişmediği, aralarında çok anlamlı farklılıklar göstermediği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ

Bu çalışmanın sonucu olarak, kaplı oksijenatör ve kapsız oksijenatörlerden her ikisinin de oluşturduğu gruplarımızın, TAOK değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. (CBP' de kullandığımız oksijenatörlerimizin kaplı ve kapsız olması TAOK' u etkilemediği sonucuna varılmıştır.) Günümüzde kullanılan kapsız oksijenatörler; hem htc, hgb, plt değerlerini anlamlı olarak etkilemediğinden, hem de TAOK' u etkilemediğinden dolayı, kolay elde edilebilirliği ve maliyetinin düşük olmasından dolayı kullanılması düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Abella A, Clerc D, Chalas J, et al. [Concentrations of Superoxide Dismutase (Copper and Manganese), Catalase and Glutathione Peroxidase in Red Cells, Platelets and Plasma in Patients With Rheumatoid Polyarthritıs], *Ann Biol Clin (Paris)*, 1987; 45: 2, 152-155.
2. Ablaza SS, Raber GT, Blanco G, Morse DP, Ada A, Nichols HT. İntentional Hemodilution. *Arch. Surg.* 1963; 87: 548.
3. Ablaza SS, Raber GT, Blanco G, Shemanski T, Nichols HT. İntentional hemodilution. *Arch. Surg.* 1965; 91: 893.
4. Adolph EF. Effects of Low Body Temperature on Tissues Oxygene Utilization. *Physiol. Ind. Hypoterm, Nat Acad. Sci-Nat. Res. Council, Wash DC.* 1956;44.
5. Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*, 1984; 105: 121-126.
6. Arıcioğlu Aysel (1994): Serbest Oksijen Radikalleri ve Hücre Hasarı Doktor 2/3. p: 139-242.
7. Akkuş İ: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Ed Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
8. Akila, D'souza B, Vishwanath P, D'souza V. Oxidative Injury and Antioxidants in Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Off-Pump CABG Significantly Reduces Oxidative Stress. *Clin Chim Acta.* 2007 Jan;375(1-2):147-52.
9. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, et al. Free Radicals: Basic Concept concerning Their Chemistry, Pathophysiology, and Relevance to Plastic Surgery, *Plast Reconstr Surg* 1987;79: 6, 990-997.
10. Ansley DM, Sun J, Visser WA, et al. High Dose Propofol Enhances Red Cell Antioxidant Capacity During CPB in Humans, *Can J Anaesth*, 1999; 46: 7, 641-648.
11. Bankson DD, Kestin M, Rifai N. Role of Free Radicals in Cancer and Atherosclerosis, *Clin Lab Med*, 1993; 13: 2, 463-480.
12. Barber D, Harris S. Oxygen Free Radicals and Antioxidants: a Review, *Am Pharm*,
13. Bigelow WG, Lindsay WK, et al. Oxygen Transport and Utilization in Dogs at Low temperature. *Amer J Physiol.* 1950; 160:125.

14. Bigelow WG. Hypothermia surgery, 1978; 43:683.
15. Bing FC, Baker RW. Determination of Hemoglobin in Minute Amounts of blood by Wu's method. J Biol Chem. 1881;92:589
16. Björk VO, Holmdahl MH. The Oxygen Consumption in Man Under Deep Hypothermia and the Safe Period of Circulatory Arrest. J Thorac Cardiovasc Surg. 1961;42:392.
17. Björk VO, Hultquist G. Contrindication to Profound Hypothermia in Open-heart Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1962;44:1.
18. Blair E. A Physiologic Classification of Clinical Hypothermia Surgery, 1965;58:607.
19. Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, et al. Cerebral Mikroembolism During Cardiopulmonary Bypass. Retinal Microvascular Studies in Vivo with Fluorescein Angio Graphy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;95:688.
20. Bluth CI, Arnold JV, Kohner EM, Taylor KM. Retinal Microembolism During Cardiopulmonary Bypass Demonstrated By Fluorescein Angio Graphy. Lancet, 1986;837-839.
21. Bozer AY. Kalp Cerrahisinde Hipotermi Şekli ve Derinliğinin Bio-Şimik Etkileri. Doç. Tezi. Ankara, 1964.
22. Bozer Y. Ekstrakorporeal Dolaşım ve Hipotermi. Hacetepe Üniversitesi Yayınları, Ankara. 1994; NS34: 9, 26-35.
23. Brewin EG, Gould RP, et al. An Investigation of Problems of Acit-base Equilibrium in Hypothermia Guy's Hosp. Rep. 1955;104:177.
24. Cavalca V, Sisillo E, Veglia F, Tremoli E, Cighetti G, Salvi L, Sola AMussoni L, Biglioli P, Folco G, Sala A, Parolari A. Isoprostanes and Oxidative Stress in Off-Pump And On-Pump Coronary Bypass Surgery. Ann Thorac Surg. 2006 Feb;81(2):562-7.
25. Castillo Caparros A, Montijano Cabrera AM, Olalla Mercade E Narbona Vergara I Comparative Analysis of Antioksidant Defense During on Of-Pump and Off-Pomp Cardiac Surgery. Rev Esp Cardiol. 2005 J UL;58(7): 822,9.
26. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, et al. Age-Related Modifications of Copper-Zinc Superoxide Dismutase and Glutathione-Related Enzyme Activities in Human Erythrocytes, Clin Chem, 1992; 38: 1, 66-70.
27. Chang CB, Shoemaker WC. Effect of Hypothermia on Red Cell Volumes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1963; 46: 117.

28. Cooley DA, Beall AC, Jr., Groudin P. Open-Heart Operations with Disposable Oxygenators. 5 Percent Dextrose Prime, and Normothermia. *Surgery*, 1962; 52: 713.
29. Cooper KE, Ross DN. Hypothermia in Surgical Practice. London, Castell and Co. Ltd. 1960;1-40,51-61
30. Cooper T, Willman VL, Zafiracopoulos P, Hanlon CR. Myocardial Function after Elective Cardiac Arrest During Hypothermia. *Surg Gynec Obstet*. 1959; 109: 423.
31. Cruz AB, Jr., Callaghan JC. Hemodilution in Extracorporeal Circulation: Large or Small Non-Blood Prime. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1966; 52: 690.
32. DeWall RA, Lillehei CW. Simplified Total Body Perfusion. *J. A. M. A.* 1962; 179: 430.
33. Chenoweth, D. E., Cooper. S. W., Hugli, T. E., et al: Complement Activation During Cardiopulmonary bypass: Evidence for Generation of C3a and C5a Anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, 304:497
34. D'Amato HE. Cardiovascular Functions in Deep Hypothermia. *Physiol, Ind. Hypotherm, Nat Acad Sci-Nat Res Council, Wash DC.* 1956;146.
35. Das DK, Maulik N. Antioxidant Effectiveness in Ischemia-Reperfusion Tissue Injury, *Methods Enzymol*, 1994; 233: 601-610.
36. New Inhaled Anesthetics, *Anesthesiology*, 1994; 80: 4, 906-922.
37. Edwards WS, Tuluy S, et al. Coronary Blood Flow and Myocardial Metabolism in Hypothermia. *Ann Surg.* 1954;139:274.
38. Eger EI, 2nd, Johnson BH, Ferrell LD. Comparison of the Toxicity of I-653 And Isoflurane in Rats: a Test of the Effect of Repeated Anesthesia and use of Dry Soda Lime, *Anesth Analg*, 1987; 66: 12, 1230-1233.
39. Elar Z: *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3 ed. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. p.İstanbul, 1997; 128-138.
40. Erel O. A Novel Automated Method to Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions, *Clin Biochem*, 2004; 37: 2, 112-119.
41. Erel O., Kocyigit A., Avcı S., Aktepe N., Bulut V.; Oxidative Stress and Antioxidative status of Plasma and Erythrocytes in Patient with Vivax Malaria. *Clinical Biochemistry* 30: 632-639 (1997).
42. Erişim: <http://www.Damlasaglik.com.tr/?ID=61&yap=Udetay>. Erişim tarihi. 11. 07 2005.

43. Erişim:<http://www.Kalp Sagligi.net/> Erişim tarihi: 10.05.2007
44. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total Antioxidant Capacity as a Tool to Assess Redox status: Critical View and Experimental data, *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 11, 1106-1114.
45. Gibbon JH. Application of a Mechanical Heart and Lung Apparatus to Cardiac Surgery. *Minn Med*. 1954;37:171
46. Gibbon JH, Jr. *Surgery Chest*. Philadelphia, London WB. Saunders, 1962;662-746.
47. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl, *Anesth Analg*, 1999; 89: 4 Suppl, S7-14.
48. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Ultra-Short-Acting Opioid: Remifentanyl (GI87084B), *Anesth Analg*, 1993; 77: 5, 1031-1040.
49. Grace PA. Ischaemia-Reperfusion Injury, *Br J Surg*, 1994; 81: 5, 637-647.
50. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and Properties of Propofol as an Antioxidant Free Radical Scavenger, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1994; 129: 1, 163-169.
51. Greer AA, Carey JM, Zuhdi N. Hemodilution Principle of Hypothermic Perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1962; 43: 640.
52. Gross RE. Shattuck Lecture. Open Heart Surgery for Repair of Congenital Defects. *New Eng. J. Med*. 1959; 260: 1047.
53. Hadjinikolaou L, Alexiou C, Cohen AS, et al. Early Changes in Plasma Antioxidant and Lipid Peroxidation Levels Following Coronary Artery Bypass Surgery: a Complex Response. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23:969-75.
54. Halliwell B. Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease: Curiosity, Cause, or Consequence?, *Lancet*, 1994; 344: 8924, 721-724
55. Hennekens, C., M., D., Dr. P., M. (1994): Health Promotion and Disease Prevention: The role of Antioxidant Vitamins *The American J. Of Medicine* vol 97 (Suppl 3A).
56. Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Bypass with Large Volume Hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1968;56:197.
57. Hsu LC. Heparin-Coating of Bypass Circuits. Principles of Heparin-Coating Techniques. *Perfusion*, 1991;6:209-219.

58. Kahn DR, Hidalgo HF, Stende GM, Ericsson JA, Lee RWS, Sloan, H. Hemodilution Studies in Extracorporeal Circulation with the use Of A Rotating Disc Oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1963; 46: 765.
59. Kaplan JA. *Cardiac Anesthesia*, 1999.
60. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık Tic. AŞ. Ankara, 1997;270-291.
61. Kay PH. *Techniques in Extracorporeal Circulation*. Second Edition. Butterworth-Heinemann Ltd. 1992;322.
62. Kesteven PJJ. Hemostatik Changes During Cardiopulmonary Bypass. *Perfüsion*, 1990;5 (supple):9-19.
63. Kunt AS, Selek Ş, Çelik E, Demir D, Erel O, Andaç MH. Decrease of Total Antioxidant Capacity During Coronary Artery Bypass Surgery. *Mt Simai J Med*, 2006 Sep;73 (5): 777-83.
64. Lamon E, Bethhard A, Powell TJ Jr, et al. Hemolysis After Cardiopulmonary Bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:751-758.
65. Lewis FJ. Hypotermia. *Surg. Gynec. Obstet*, 1961;113:307.
66. Litwak RS, Gadboys HL., Kahn M, Wisoff BG. High Flow Total Body Perfusion Utilizing Diluted Perfusate in a Large Prime System. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1965; 49: 74.
67. Lopez- Belio M, Tasaki G, et al. Effect of Hypotermia During Cardiopulmonary Bypass on Peripheral Resistance. *Arch. Surg.* 1960;80:283.
68. Long DM, Jr., Sanchez L, Varco RL, Lillehei CW. The use of Low Molecular Weight Dextran and Serum Albumin as Plasma Expanders in Extracorporeal Circulation. *Surgery*, 1961; 50: 12.
69. Luyten CR, Overveld FJV, et al. Antioxidant defence during cardiopulmonary bypass surgery. 2004.
70. McCord JM. Human Disease, Free Radicals, And The Oxidant/Antioxidant Balance, *Clin Biochem*, 1993; 26: 5, 351-357.
71. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, Cohen A, et al. Plasma Antioxidant: Evidence for A Protective Role Against Reactive Oxygen Species Following Cardiac Surgery. *Ann Clin Biochem.* 1998; 35 (Pt 5):2616-23.
72. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al. *Clinical Anesthesiology*. 3 ed The McGraw-Hill Companies, Inc., Los Angeles, 2002; 435-459.

73. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of Fibroblast Proliferation by Oxygen Free Radicals, *Biochem J*, 1990; 265: 3, 659-665.
74. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals, *Jpn J Physiol*, 1996; 46: 1, 15-32.
75. Neville WE, Kameya S, Öz M, et al. Profound Hypotermia and Complete Circulation Interruption. *Arch. Surg.* 1961;82:108.
76. Oberley LW, Oberley TD. Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases, Alan R Liss, New York, 1986; 325–71pp.
77. Overbeck W, Extracorporeal Circulation Combine with Deep Hypotermia. *Surgery*, 1961;49:763.
78. Özdemirler G, Pabuççuoğlu P, Bulut T. Increased Lipoperoxide Levels and Antioxidant System in Colorectal Cancer. *J Canc Res Clin Oncol*. 1998; 124:555-559.
79. Öztamer O, Alkış N, Batislam Y, et al. Anestezide Güncel Konular. *Fast-Tracking*. 2002; 417.
80. Paç M, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi 1 ed. MN Medikal& Nobel Basım Yayın Tic. ve San. Ltd. Şti., P. Ankara, 2004;115-151, 116-121,14.
81. Petkau A. Scientific Basis for the Clinical use of Superoxide Dismutase, *Cancer Treat Rev*, 1986; 13: 1, 17-44.
82. Peirce EC, Dabbs CH, Rogers WK et al. Reduced Metabolism by Means of Hypotermia and the Low Pump-Oxygenator. *Surg. Gynec. Obstet.* 1958; 107: 339.
83. Penny M, Etherton K, Hecker KD, et al. Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer-Bioactive Compounds in Foods Their Role.
84. Pontius RG, et al. Studies on Acid-Base Derangement During Total Cardiac Bypass surg. *Forum*, 1957;8:393. 203-Panico FG, Neptune WB. A Mechanism to Eliminate Donor Blood Prime From the Pump-Oxygenator. *Surg. Forum*, 1960; 10: 605.
85. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease, *Am J Med*, 1991; 91: 3C, 14S-22S.
86. Reemtsma K, Creech O, Jr. Viscosity Studies Of Blood, Plasma and Plasma Substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1962; 44: 674.
87. Ross DN. Hypotermia Part II Physiological Observations During Hypotermia. *Guy's Hosp. Rep.* 1954;103:117

88. Roe BB. Whole-Body Perfusion with Heart-Lung Machines. Cardiac Surgery. Edited by J. C. Norman, New York, Appleton-CenturyCrofts, Div. ofMeredith pub. Co. 1967; 1-32.
89. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: an Overview, *Methods Enzymol*, 1990; 186: 1-85.
90. Salman E, Bayraktaroğlu M, Doğan Ov, Yörükoğlu Y, Yücel E, Kösebalaban Ş, Özer N Askorbik Asit'in Serbest Oksijen Radikal Temizleyici Olarak Açık Kalp Cerrahisinde Kullanımı
91. Sariosmanoğlu L,Oto Ö, Yücesoy M, et al. Heparin Kaplı ve Kaplı Olmayan Kardiyopulmoner Bypass Sistemlerinin Kompleman Aktivasyonu Yönünden Karşılaştırılması. DEÜ. Tıp Fak. GKDC. ABD., Mikrobiyoloji ABD., İzmir.
92. Subapriya R, Kumaragrupan R, Ramechondon CR and et al. Oxidant-Antioxidant Status in Patients With Oral Squamous Cell Carcinomas at Different Intra Oral Sites *Clin Biochem*. 2002; 35:489-493,
93. Spallholz JE. Selenium And Glutathione Peroxidase: Essential Nutrient and Antioxidant Component of the Immune System, *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-158.
94. Spurr GB, Hutt BK, et al. Responses of Dogs to Hypotermia. *Amer. J Physiol*.1954;179:139.
95. Starkopf J, Tamme K, Zilmer M,Talvik R, Samarutel j. The Evidence of Oxidative Stres in Cardiac Surgery and Septic Patients: a Comparative Study. *Clin Chim Acta*. 1997;262:77-78.
96. Starkopf J, Zilmer M, Zilmer K, et al. Time Course of Oxidative Stress During Open-Heart Surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 29:181-6.
97. Taşkıran A, Eskiocak S, Çıkırıkçioğlu M,Ege T, Duran E. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı İle İlişkisi. *Trakya Ün. Tıp Fak. Dergisi*, 2005;22(1):16-22.
98. Uslu A, Yiğit R. Açık Kalp Cerrahisinde, Heparin Kaplı Kardiyopulmoner Bypass Sistemlerinin Kullanılmasının Entübasyon Sürelerine Etkileri. *Türkiye Solunum Araşt. Derneği(TÜSAD).XXV Ulusal Kongresi. (TP 076)*, 1999.
99. Uslu A, Yiğit R. The Relationship Between the Dose of Heparin an Free Plasma Hemoglobin in Open-Heart Surgery *Cerrahpaşa J Med*. 2001;32:37-42.

100. Uysal M. Serbest Radikaller, Lipit Peroksidler ve Organizmadan Prooksidan-Antioksidan Dengeyi etkileyen Koşullar, Klinik Gelişim II. 1998: 336-341.
101. Vandam LD, Burnap TK. Hypotermia. New Eng. J Med. 1959;261:546.
- 102 Villabolos TJ, Adelson E, Riley PA. The effect of Hypotermia on Platelets and White Cells in Dogs. Physiol. Ind. Hypoterm. Nat. Acad.Sci.- Nat Res. Council Wash DC. 1956;186.
- 103 Von Segesser LK. Exterimental and Clinical Experince with Duraflor II Heparin Surface Coated Perfusion Equipment. Phatophysiol Techn CBP. 1992;15.
- 104 Von Segesser LK, Weiss BM, Turina MI. Perfusion with Heparin-Coated Equipment. Potantiel for Clinica use, Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1990;2:373-380
105. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the Involvement of Oxygen-Derived Free Radicals in Ischaemia-Reperfusion Injury, Free Radic Res, 1994; 20: 1, 21-28.
106. Williams AT, Burk RF. Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity: an Example of Free Radical-Mediated Injury, Semin Liver Dis, 1990; 10: 4, 279-284.
107. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced Status of Plasma Total Antioxidant Capacity in Schizophrenia, Schizophr Res, 1998; 32: 1, 1-8.
108. Zuhdi N, Carey J, Cutter J, Rader L, Greer A. İntentional Hemodilution. Arch. Surg. 1963; 87: 554.

