

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**EXTRACORPOREAL DOLAŞIMDA PRİMİNG
SOLÜSYONUNDA HYDROXYETHYL STARCH
%6 130/0.4 (VOLUVEN), HES%10 200/0.5 VE
RİNGER KULLANIMININ ENFLAMATUAR
YANIT VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. GÖKSEL KILCI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

**TEZ DANIŞMANI:
PROF DR EYÜP HAZAN**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**EXTRACORPOREAL DOLAŞIMDA PRİMING
SOLÜSYONUNDA HYDROXYETHYL STARCH
%6 130/0.4 (VOLUVEN), HES%10 200/0.5 VE
RİNGER KULLANIMININ ENFLAMATUAR
YANIT VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKSEL KILCI

**TEZ DANIŞMANI:
PROF DR EYÜP HAZAN**

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde ilgi ve yardımlarını gördüğüm, başta tez danışmanım Sayın Prof Dr Eyüp Hazan, Bölüm başkanımız Sayın Prof Dr Ünal Açık el ve değerli hocalarım Prof Dr Öztekin Oto, Prof Dr Baran Uğurlu, Doç Dr Nejat Sarıosmanoğlu, Doç Dr Hüdai Çatalyürek, Doç Dr Erdem Silistreli, Yrd Doç Dr Özalp Karabay, Yrd Doç Dr Cenk Erdal, Yrd Doç Dr Ahmet Önen ve Yrd Doç Dr Aydın Şanlı'ya teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, klinik çalışmamın yürütülmesi aşamasında yardımlarını gördüğüm Anesteziyoloji ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç Dr Hasan Hepağuşlar, Yrd Doç Dr Fikret Maltepe'ye, Perfüzyonistlerimiz Nuran Dereliay, Demet Akyürek, Hülya Sarı, Fatma Kalaycı'ya ve Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve son olarak her zaman yanımda olan aileme ve hayat arkadaşım Dr Emel Fermancı'ya ilgi ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dr Göksel KILCI

İÇİNDEKİLER:

1. ÖZET

2. SUMMARY

3. GİRİŞ ve AMAÇ

4. GENEL BİLGİLER

5. GEREÇ ve YÖNTEM

6. BULGULAR

7. TARTIŞMA

8. KAYNAKLAR

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: CPB solüsyonuna eklenen diğer maddeler ve amaçları

Tablo 2a: Hasta verileri

Tablo 2b: Hasta verileri

Tablo 3: Gruplara göre ve toplamda yaş, ejeksiyon fraksiyonu , boy, vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığının ortalama değerleri.

Tablo 4: Tüm hastaların yaş, kilo, boy, vücut yüzey alanı, Ejeksiyon fraksiyonunun ortalama, minimum, maximum ve standart sapma değerleri.

Tablo 5: Gruplara göre diyabet, hipertansiyon, myokard enfarktüsü ve cinsiyet dağılımı.

Tablo 6: Gruplara göre AKK, CPB, drenaj miktarı (cc), extübasyon süresi (saat), yoğun bakım kalış süresi (gün) ve anastomoz sayısı ortalama değerleri.

Tablo 7: Gruplara göre C3'ün sırasıyla; (a) heparin sonrası, (b) CPB çıkışı, (c) CPB sonrası 4. saat ve (d) CPB sonrası 24. saat ortalama değerleri.

Tablo 8: Gruplara göre C4'ün sırasıyla; (a) heparin sonrası, (b) CPB çıkışı, (c) CPB sonrası 4. saat ve (d) CPB sonrası 24. saat ortalama değerleri.

Tablo 9: Gruplara göre CRP'nin sırasıyla; (a) heparin sonrası, (b) CPB çıkışı, (c) CPB sonrası 4. saat ve (d) CPB sonrası 24. saat ortalama değerleri.

Tablo 10: Gruplara göre Hb, Htc, WBC, Plt, BUN, Krea, aPTT, PTZ, INR'nin preoperatif ve postoperatif 24. saat ortalama değerleri.

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1: Klasik ve alternatif kompleman yollarının aktivasyonları ve membran atak kompleksi (C5b-9) oluşumunun basamakları.

Şekil 2 : Nötrofillerin arrest ve interstisiyel boşluğa transmigrasyon mekanizmaları.

Şekil 3: Koagülasyon yolağının şematik görünümü.

KISALTMALAR:

HES : Hidroksietil starch

CRP: C-reaktif protein

C3 ve C4: Kompleman 3-4

PTZ: Protrombin zamanı

aPTT :Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı

INR: International Normalized Ratio

BUN:Kan üre-azotu

CPB: Kardiyopulmoner Bypass

CPD: Sitrat-fosfat-desktroz

ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı

AKK: Aortik kros klemp

NaHCO₃: Sodyum bikarbonat

CaCl₂ : Kalsiyum klorür

PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

PO₂: Parsiyel oksijen basıncı

IL-5:İnterlökin-5

IgE :İmmunglobulin E

C5b-9: Terminal kompleman sitotoksik kompleksi

CD35: Kompleman reseptör 1

CD46: Membran kofaktör protein

PAF : Trombosit aktive edici faktör

TxA₂ : Tromboksan A₂

PF4: Trombosit faktör 4

NAF-2: Nötrofil aktive edici faktör-2

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

PSGL-1: P-selektin glikoprotein-1

ICAM-1: İntrasellüler adezyon molekülü-1

PECAM-1: Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü-1

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotidfosfat

SIRS: Tüm vücut enflamatuar yanıt sendromu

ENA-78 : Endotelyel hücre nötrofil çekicisi

GPIIb/IIIa :Glikoprotein 2b-3a

IABP : İntraaortik balon pompası

SK : Streptokinaz

UK : Ürokinaz

TPA : Doku plazminojen aktivatörü

1. ÖZET:

EXTRACORPOREAL DOLAŞIMDA PRİMING SOLÜSYONUNDA HYDROXYETHYL STARCH %6 130/0.4 (VOLUVEN), HES%10 200/0.5 VE RİNGER KULLANIMININ ENFLAMATUAR YANIT VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Göksel Kılıcı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
İzmir, Türkiye.

(goksel.kilci@deu.edu.tr)

AMAÇ: Ekstrakorporeal dolaşım açık kalp cerrahisinin yapılmasına imkan tanıyan modern tıbbın en önemli buluşlarından birisidir. Ekstrakorporeal dolaşımında kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Ekstrakorporeal dolaşım sonrası kardiyak, pulmoner, renal ve serebral fonksiyonlarda önemli patolojik değişiklikler ile belirgin koagulopatiler gözlenmiştir. Bunlara ek olarak vücutta ateş, kapiller geçirgenlikte artış, interstisiyel sıvı birikimi ve lökositoz ile seyreden sistemik değişiklikler saptanmıştır. Bu çalışmada farklı osmolaritede Ringer, HES %10 200/0.5 ile HES%6 130/0.4 (voluven) sıvılarının prime solüsyonunda kullanımının kompleman düzeylerindeki etkisi, kanama miktarı, kan kullanımı, PTZ, aPTZ ve renal fonksiyonlar ve CRP üzerine etkisi araştırılmıştır. Her üç solüsyon da dünyada prime solüsyonu olarak güvenle kullanılmaktadır.

YÖNTEM: Bu çalışma 07.09.2005-17.04.2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda koroner arter bypass ameliyatı yapılan 45 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar eşit olarak üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunda priming solüsyonu 1100 cc ringer solüsyonu ile hazırlanırken çalışma gruplarında 1100cc HES %10 ve 1100cc voluven ile hazırlandı. Bunun dışında solüsyona standart olarak, 3cc/kg %20 mannitol, 10mEq potasyum klorür, 30mEq sodyum bikarbonat ve 10mEq magnezyum sülfat eklendi. Her üç gruptaki hastalardan CPB öncesi heparin verildikten sonra, CPB sonrası, dördüncü ve 24. saatte radyal arter hattından kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde CRP, C3 ve C4 düzeylerine bakıldı. Ayrıca hastaların 24 saatlik drenajına, kullanılan kan miktarına, preoperatif ve postoperatif 24. saat Hemogram, PTZ, aPTT, INR, BUN, Kreatinin değerlerine bakıldı. Plasma kolloid onkotik basıncı, cilt insizyonu öncesi, CPB sonrası 15. dakikada kardiyopleji verildikten sonra, CPB

sonlandırılmadan önce, CPB sonrası ikinci ve dördüncü saat ölçüldü. Ayrıca hastaların postoperatif ekstübasyon süreleri de ölçüldü. Çalışmaya acil cerrahi uygulanan, preoperatif kreatinin>1.3mg%, Htc<%30 olan ve ek kapak cerrahisi yapılan hastalar dahil edilmedi.

BULGULAR: Yaptığımız çalışmada Ringer, %6 HES 130/0.4 ve %10 HES 200/0.5 grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut yüzey alanı, vücut ağırlığı, diyabet, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, AKK, CPB, drenaj miktarı (cc), ekstübasyon süresi (saat), yoğun bakım kalış süresi (gün), anastomoz sayısı ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. CPB çıkışı alınan kanda %10 HES grubunda C3 değeri Ringer grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (p<0.05). Ayrıca CPB sonrası dördüncü saatte C3 değeri %10 HES grubunda voluven grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır (p<0.05). C4 değerleri %10 HES grubunda tekrarlayan ölçümlerde anlamlı olarak diğer gruplara kıyasla düşük bulunmuştur. Ancak CPB öncesi C4 değerleri de bu grupta diğerlerine kıyasla düşük olduğundan bu fark anlamlı kabul edilmemiştir.

SONUÇ: Ringer, %6 HES 130/0.4 ve %10 HES 200/0.5 solüsyonları prime solüsyonu olarak mortalite ve morbidite açısından güvenilir solüsyonlardır. Bu üç solüsyondan %10 HES 200/0.5 grubunda CPB çıkışı ve erken dönem dördüncü saat C3 değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da %10 HES 200/0.5 grubunda kompleman aktivasyonunun diğerlerine kıyasla daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: HES 130/0.4, HES 200/0.5, Ringer, Kompleman, CRP, CPB.

2.SUMMARY:

EFFECTS OF HYDROXYETHYL STARCH %6 130/0.4 (VOLUVEN), HES%10 200/0.5 VE RINGER USAGE FOR PRIMING SOLUTION ON INFLAMMATUARY RESPONCE AND MORBIDITY IN EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Dr.Goksel Kilci, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey.

(goksel.kilci@deu.edu.tr)

OBJECTIVES: Extracorporeal circulation is one of the most important invention of modern medicine which induce open heart surgery possible. In extracorporeal circulation blood and ingredients of blood contact with given solution and artificial surfaces. After extracorporeal circulation coagulopathies and important pathological changes in cardiac, pulmonary, renal and cerebral functions. Also systemic diferentiations as fever, increased capillary permeability, increased interstitial fluid collection and leucocytosis reported. In this study Ringer, HES %10 200/0.5 and HES %6 130/0.4 solutions with different osmolarity used in priming solution to search their effect on renal function, post operative bleeding, blood replacement and PT, aPTT, INR, Complement and CRP levels. All three solutions were used safely as priming solution in worldwide.

METHODS: We studied on 45 patients undergoing coronary artery bypass surgery at Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Cardiovascular Surgery between dates 07.09.2005-17.04.2006. Patients divided into three groups. Priming solution in control group prepared with Ringer solution and in experimental groups with 100cc HES 10% 200/0.5 AND HES 6% 130/0.4 solutions. Also priming solutions consisted of mannitol 20% 3ml/kg BW, sodium bicarbonate 30 mEq, potassium chloride 10mEq and magnesium sulphate 10mEq. Blood samples for CRP, C3, C4 were obtained: (1)after intravenous heparin (3mg/kg) administration before CPB; (2) after CPB; (3) two hours after CPB and (4) four hours after CPB from radial arteriel line. Also we measure 24 hours drainage and amount of blood usage, preoperative and postoperative 24'th hour CBC, PT, aPTT, INR, BUN, Creatinin levels. Blood samples for plasma colloid oncotic pressure were obtained: (1) after induction of anesthesia before skin incision; (2) 15 minute after the onset of CPB following cardioplegic cardiac arrest; (3) before weaning from CPB; (4) two hours after CPB and (5) four hours after CPB. Also we measured postoperative extubation

time. Patients showing the following characteristics were not included in the study: emergency operations; additional valvular diseases; impaired renal function (creatinine >1.3 mg%); hematocrit <30%.

FINDINGS: In our study statistically important difference between Ringer, 6% HES 130/0.4 and 10% HES 200/0.5 groups according to age, sex, height, body surface area, body weight, diabetes mellitus, hypertension, myocardial infarction, ACC, CPB, drainage amount (cc), extubation time (hour), intensive care period (day), number of anastomoses and CRP did not find. C3 level of blood which was taken at the end of CPB in 10% HES group was found lower from ringer group ($p<0.05$). Also four hours after end of CPB C3 level was lower in 10% HES 200/0.5 group than %6 HES 130/0.4 group ($p<0.05$). C4 level of 10% HES group was lower than other groups in repeated measurements. Because of lower C4 level in this group before CPB, significant differences in C4 levels was not found reliable.

RESULT: Ringer, 6% HES 130/0.4 and 10% HES 200/0.5 solutions are reliable solutions for mortality and morbidity as prime solution. In 10% HES 200/0.5 solution of these three solutions; C3 levels at the end of CPB and four hours after CPB found significantly lower than ringer and 6% HES 130/0.4 solutions. And this shows that compleman activation in this group possibly higher than others.

Key Words: : HES 130/0.4, HES 200/0.5, Ringer, Complement, CRP, CPB

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Ekstrakorporeal dolaşım açık kalp cerrahisinin yapılmasına imkan tanıyan modern tıbbın en önemli buluşlarından birisidir. Ekstrakorporeal dolaşımında kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Ekstrakorporeal dolaşım sonrası kardiyak, pulmoner, renal ve serebral fonksiyonlarda önemli patolojik değişiklikler ile belirgin koagulopatiler gözlenmiştir. Bunlara ek olarak vücutta ateş, kapiller geçirgenlikte artış, interstisiyel sıvı birikimi ve lökositoz ile seyreden sistemik belirtiler saptanmıştır.¹ Yapılan çalışmalarda ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelen kompleman sistemindeki aktivasyonun postoperatif dönemdeki birçok etkiden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır.² CPB sonrası CRP'nin postoperatif 24 saat içinde anlamlı olarak yükseldiği bilinmektedir.³ Kompleman aktivasyonunun biyolojik olarak aktif ürünleri post perfüzyon sendromu ile birlikte birçok etkiden sorumlu olmakla beraber inflamatuvar yanıtta tek etken değildir, diğer birçok mediatör de önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücre tipi veya inflamatuvar kaskatın inhibisyonu CPB'in olumsuz etkilerini tek başına düzeltmez. Kompleman sisteminin aktivasyonunun en önemli nedenlerinden birisi oksijenatör ve tüplerde kullanılan suni polimerlerin bu sistemdeki aktivasyonu başlatıcı etkiye sahip olmasıdır.^{4,5} Heparin kaplı hatların açık kalp cerrahisi sırasında inflamatuvar cevabı azaltıcı klinik faydaları ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁴ Ayrıca pompada kullanılan priming solüsyonunun içeriğinin de kompleman sistemi üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. CPB sıvısının ısısının CPB'ı takiben inflamatuvar yanıt üzerine etkisi olmamaktadır.¹

Kompleman sisteminin aktivasyonu alternatif ve klasik olmak üzere iki farklı yoldan olmaktadır. Bu iki yol C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılması basamağında birleşmektedir. Aktivasyon sonrası C3'te düşüş olurken C3a'da hızlı bir yükselme olur. Ancak C3a çok hızlı yıkıldığı için vücuttaki miktarlarını belirlemek zordur. Ekstrakorporeal dolaşım sonrası C3 ve C4 seviyelerinde düşme görülmektedir. Bu da kompleman sistemindeki aktivasyonu göstermektedir.

Bu çalışmada Ringer,HES %10 ile HES%6 (voluven) sıvılarının prime solüsyonunda kullanımının kompleman düzeylerindeki etkisi, kanama miktarı, kan kullanımı, PTZ, aPTT ve renal fonksiyonlar ve CRP üzerine etkisi araştırılmıştır . Üç solüsyonda dünyada prime solüsyonu olarak güvenle kullanılmaktadır.^{6,7,8}

Bu çalışmada priming solüsyonu olarak kullanılacak olan HES130/0.4'in inflamatuvar yanıt üzerine olan etkilerini C3, C4, CRP düzeylerinde yaptığı değişikliklerle gösterilmeye çalışıldı. Preoperatif ve postoperatif Hemogram, PTZ, aPTT, INR, drenaj takibi ve kullanılan kan miktarı ile kanama miktarı üzerine etkisi araştırıldı. Hastaların BUN , Kreatin değerleri ile postoperatif renal fonksiyonları değerlendirildi Ayrıca bu solüsyonların erken ekstübasyon üzerine olan etkilerine bakıldı.

4. GENEL BİLGİLER

KARDİYOPULMONER BYPASS VE İDAMESİ

Hazırlık Solüsyonu Ve Hemodilüsyon

Prime solüsyonu kardiyopulmoner bypass'a (CPB) başlamadan önce arteriyel ve venöz hatların doldurularak havanın çıkarılmasını sağlayan, normale yakın pH değerine sahip ve iyon içeriği plazmaya benzeyen, ancak hastada hemodilüsyona neden olan, dengeli elektrolit solüsyonlarıdır. CPB ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda, prime solüsyonu olarak tam kan kullanılmıştır. Ancak yeterli miktarda kan temin edilemediğinden operasyonlara devam edilmesi çoğunlukla mümkün olamamıştır. Prime solüsyonlarının kullanılmaya başlanması ile birlikte hastanelerin kan bankaları üzerindeki aşırı yük azalmış ve acil durumlarda hızlı bir şekilde CPB sağlanması mümkün olmuştur.⁹

Hemodilüsyonun Fizyolojik Etkileri

Kardiyak debi ve organ kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru orantılı ve periferik direnç ile ters orantılıdır. Periferik direnç ise vasküler direnç ve kan viskozitesi ile orantılıdır. Aorta ve büyük damarlar kan akımına çok az empedans gösterirken vasküler direncin önemli bir kısmı arterioller, kapiller damarlar ve venüllerden kaynaklanır. Damar çapı küçüldükçe

akım hızı azalır. Kan viskozitesi akım hızı ile ters orantılı olduğundan akım azaldıkça viskozite artar ve sonuç olarak periferik direnç de artar. Postkapiller venüllerde akım hızları çok yavaşlar ve viskozite en yüksek değerine ulaşır.¹⁰ Dolayısıyla CPB viskoziteyi göz önüne almadan uygulandığında zararlı sonuçlar doğurabilir.

CPB sırasında 50-65 ml/kg/dk veya 2.0 L/m²/dk akım hızları kullanılır. Hem akım hızında hem de perfüzyon basıncındaki düşüş viskozitede ve periferik dirençte artışa neden olur. Hemodilüsyon, CPB sırasında hematokriti ve kan viskozitesini düşürerek, total dirençte belirgin bir azalma ve doku perfüzyonunda artış sağlar.¹¹ Klinik olarak, hemodilüsyonun en belirgin etkisi CPB başlangıcında perfüzyon basıncında belirgin düşme meydana getirmesidir. Bunun yanısıra küçük damarlarda ve özellikle postkapiller venüllerde akımda artışa neden olarak venöz dönüşün artmasını sağlar.¹²

Hemoglobin Konsantrasyonu

İnsanlarda, 37°C'de %40-50 hematokrit düzeyleri kan reolojisi ve oksijen transportu için optimaldir.¹³ Bu mitokondri ve intrasellüler düzeyde yeterli PO₂ düzeyi sağlamaktadır. Hematokrit düzeyi normalden fazla olduğunda kandaki oksijen içeriği yüksek olmakla birlikte viskozitedeki artış nedeniyle kan akımında düşüş olmaktadır. Oksijen taşınma miktarı hematokrit ile doğru orantılı, viskozite ile ters orantılı olarak değişir. Hipotermi viskoziteyi arttırdığından daha düşük vücut ısılarında daha düşük hematokrit düzeyleri kullanılması uygundur. Optimal hemodilüsyonun derecesi kesinlik kazanmamıştır. Oksijen transportu kardiyak debi ve oksijen taşıma kapasitesi ile, oksijen taşıma kapasitesi de hemoglobin düzeyi ile ilişkilidir.¹⁴ Düşük hematokrit düzeylerinde kardiyak debi artırılarak yeterli oksijen transportu sağlanır. Kardiyak debide artış olmaması durumunda oksijen transportu azalmakla birlikte tolere edilebilir. Ancak hemoglobin düzeyinin güvenli alt sınırı bilinmemektedir. Birçok merkezde orta derecede hipotermi uygulanan erişkin hastalarda hematokritin %20-25 arası tutulması uygun görülmektedir. CPB sırasında vücut ısısı 30°C'nin altında ise hedef hematokrit %30'un altı iken, 25°C'nin altında hematokrit %25'in altına indirilmelidir. Isınma esnasında oksijen ihtiyacındaki artışa paralel olarak bu değerler yükseltilebilir. Hematokritin %20'nin altına düşmesi ile genellikle hemodilüsyonun zararlı etkileri ön plana çıkar ve organ kan akımlarında anormal dağılım görülebilir.¹⁵ Yine aşırı hemodilüsyon, dilüsyonel koagülopati insidansında artışa neden olabilir.¹⁶

Hemodilüsyon ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliğe yol açabilir. Bu etkisi dilüsyona ve protein bağlanmasında düşüşe sekonderdir. Dilüsyon nedeniyle total ilaç konsantrasyonlarında genellikle düşme olmamakla birlikte, proteinlere bağlanmalarında azalmaya bağlı olarak aktif ilaç miktarı çok az değişmektedir.¹⁷ Yine vücut ısısı, pH, onkotik basınç ve CPB hatlarında kalan kan nedeniyle ilaç kinetiklerinde değişiklikler olabilir.

Başlangıç Solüsyonu

Günümüzde başlangıç solüsyonu olarak sıklıkla kristaloid kullanılmaktadır. Başlangıç solüsyonları elektrolit içeriği ve ozmolarite açısından plazmaya benzerlik gösterir. Laktatlı ringer gibi dengeli elektrolit solüsyonları en sık kullanılan başlangıç solüsyonları olup, buna glukoz eklenebilir. Yapılan çalışmalarda başlangıç solüsyonuna glukoz eklenmesiyle, solüsyonun ozmotik basıncının arttığı, operasyon sırasında ve sonrasında sıvı ihtiyacında ve sıvı retansiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Ancak global santral sinir sistemi iskemisine yol açan ve total sirkulatuar arrest gerektiren girişimlerde, hiperglisemi ile ilişkili santral sinir sistemi hasarı gözlenmiştir. Bazı merkezlerde ise glukoz başlangıç solüsyonlarından tamamıyla çıkarılmıştır.¹⁹

Hemodilüsyon ile plazma onkotik basıncı düşmektedir ve bu vasküler alandan interstisyel ve intravasküler alana sıvı geçişine neden olur. Bu da postoperatif dönemde ödeme, akciğer ve diğer organlarda disfonksiyona neden olabilir. Kolloid solüsyonların hazırlık solüsyonlarına eklenmesi ile bu etkinin azaltılması amaçlanmıştır. Kullanılan kolloid solüsyonları %5 ve %25 albümin, destran 70, %6 hidroksietil nişastadır. Eğer hastada kanama diyatezi gibi özel bir durum varsa, taze donmuş plazma prime solüsyonunda kullanılabilir.

Kristaloid ve kolloid solüsyonları değişik oranlarda karıştırarak hazırlanan başlangıç solüsyonları ile postoperatif akciğer ve total vücut sıvısı miktarlarında farklılık bulunmuştur. Ancak bu farklılıkların postoperatif erken dönemde kaybolduğu görülmüştür.²⁰ Bu nedenle bu iki karışımın birbirine üstünlüğü tam olarak gösterilememiştir. Hazırlık solüsyonlarının içeriğinde olduğu gibi miktarları arasında da merkezler arasında farklılıklar olabilmektedir. Bazı merkezler standart bir hazırlık solüsyonu volümü kullanırken, bazı merkezler hastanın kilosuna veya vücut yüzey alanına bağlı olarak solüsyonun miktarını belirler. Her oksijenatör

ve hat sisteminin kendine özgü minimal güvenli hazırlık solüsyonu miktarı vardır. Hazırlık solüsyonunun miktarı oluşacak hemodilüsyonu belirler. Hemodilüsyonun derecesi ve beklenen hematokrit, hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, CPB öncesi verilen sıvı miktarı ve hazırlık solüsyonunun miktarı ile hesaplanabilir.

$$\text{CPB sırasında beklenen hematokrit} = \frac{\text{CPB öncesi eritrosit volümü}}{\text{Hesaplanan kan volümü} + \text{prime solüsyonu volümü} + \text{CPB öncesi verilen sıvı miktarı}}$$

Kan volümü: hastanın kilogram cinsinden kilosu; kadınlarda 0.07, erkeklerde ve çocuklarda 0.075 ve infantlarda 0.08-0.085 ile çarpılarak bulunabilir. Çocuklarda ve özellikle infantlarda hazırlık solüsyonu miktarı genellikle vücut ağırlığından fazla olduğu için CPB sırasında uygun hematokrit değerleri sağlanabilmesi için hazırlık solüsyonuna kan eklenmesi gerekmektedir. Hematokritin kabul edilebilir değerleri yetişkinlerle benzerdir. Eklenen banka kanlarının son iki gün, eritrosit solüsyonlarının son beş gün içinde hazırlanmış olması avantajdır. Banka kanları sitrat-fosfat-desktroz (CPD) gibi antikoagülanlarla kalsiyumdan arındırıldığından ve asidotik olduğundan her 500 cc kan ürünü için 3 ml (3000 Ü) heparin, 10 ml % 8.4 NaHCO₃ ve 3 ml %10 CaCL₂ eklenmelidir.

Prime solüsyonlarına kolloid olarak albümin de eklenebilmektedir. Albüminin hatlara yapışarak trombositlerin hatlara yapışmasını ve trombosit kaybını önlediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.²¹ Ancak prime solüsyonuna albümin katılmasının postoperatif ödemin azalmasına etkisi tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca başlangıç solüsyonunda albüminin kullanılması viral enfeksiyon riski taşınması ve allerjik reaksiyon oluşturarak mikrovasküler geçirgenliği daha da arttırması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Prime solüsyonuna merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte başka maddeler de eklenebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: CPB solüsyonuna eklenen diğer maddeler ve amaçları

Madde	Amaç
Heparin —————>	Sistemik heparinizasyonun yetersiz gelmesi durumunda güvenlik için
Kalsiyum —————>	Sitratlı kan kullanılması durumunda sirkülasyondaki kalsiyumun şelasyonunu engellemek.
Mannitol —————>	Doku ödemi azaltmak ve ozmotik diürez sağlamak.
Kortikosteroid —————>	Enflamatuvar sistemin aktivasyonunu azaltmak
α-Adrenerjik reseptör blokerleri (fentolamin) —————>	Uniform vücut soğumasını ve doku perfüzyonunun iyileşmesinin sağlamak
Aprotinin —————>	Trombosit fonksiyonlarını koruyarak kanamayı azaltmak

Kardiyopulmoner Bypass'a Giriş

Kardiyopulmoner bypass fizyolojik etkileri, risk ve zararlı etkileri göz önüne alınarak kullanılması gereken bir yöntemdir. CPB'a girmek için, perikarda ulaşılarak askı dikişleri konulduktan sonra kalp boşluklarının büyüklüğü, lokalizasyonu, venöz dönüş anomalilerinin olup olmadığı değerlendirilir. Yine konjenital veya kapak hastalıklarının varlığını değerlendirmek amacıyla palpe edilir.

Kanülasyonda kullanılacak olan arteriyel ve venöz kanüller hastanın vücut yüzey alanı ve kilosu dikkate alınarak, yapılacak operasyona göre belirlenir. Gereğinden büyük aortik kanül kullanılması aort duvarında yırtılmalara, kalsifik plakların ayrılmasına ve disseksiyona neden olabilir. Çok küçük kanül kullanıldığında ise perfüzyon basıncında gradiyent oluşturabilir. Asendan aortanın ön yüzünde, innominate arterin hemen öncesinde kanülasyon

yeri tespit edilir. Mümkünse aort kanülasyon yeri perikardiyal refleksiyonun içinde yer almalıdır. Çünkü aortanın n yüzünün bu bölümü daha sağlamdır. Kanülün ucunun innominat artere girmesini önlemek amacıyla kanülasyon yeri aortun n yüzünün biraz solunda (sağ arkus olan hastalarda sağında) olmalıdır. İki adet 2-0 ve 3-0 polyester ya da polipropilen dikiş ile purse-string dikişleri konulur. Eğer aort duvarı ince ve frajil ise teflon pledget ile desteklenmelidir. Dikişler adventisya ve mediya tabakasını içermeli ancak aort lümenine girmemelidir. Aortun n yüzüne ayrıca vent için veya kardiyopleji verilmesi amacıyla bir purse-string dikiş daha konulur.

Venöz kanülasyonun yeri ve sayısı ise kullanılacak perfüzyon tekniğine ve uygulanacak operasyona göre değişmektedir. Sağ atriyal appendiks yoluyla yapılan tek venöz kanülasyon çoğu operasyon için yeterli venöz dönüşü sağlamaktadır. Ancak sağ kalbi ilgilendiren girişimlerde (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, büyük arterlerin transpozisyonu vb.) bikaval venöz kanülasyon yapılması gereklidir. Süperior vena kava direkt olarak veya sağ atriyal appendikse konulan bir dikiş aracılığıyla kanüle edilebilir. İnfierior vena kava kanülasyonu için dikişler sağ atriyum ve inferior vena kava bileşkesine ya da direk olarak kava üzerine konulabilir. Her iki kavanın çevresinden birer teyp geçirilerek kalbe dönüş tamamiyle kesilebilir ve böylece total bypassa girilebilir. Kanülasyon metodu, sol atriyal veya sol ventriküler vent kullanımı, monitörizasyon kateterleri ve CPB'in daha birçok parametresi belirli sınırlar içerisinde esnek olmalıdır.⁹

Hastanın heparinizasyonu sağlanarak ACT'nin (Aktivated Clotting Time) 400 saniye üzerine çıkmasından sonra kanülasyon yapılır. CPB başladıktan sonra 30 dakikada bir ACT kontrol edilerek 400 saniye, 30 °C'nin altına soğutulmuş hastalarda ise 480 saniye üzerinde kalması sağlanır. Arteriyel kanülasyon, hazırlanan purse-string içinde kalan aort adventisyası açıldıktan sonra aort duvarına yeterli bir kesi yapılarak aort kanülünün yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Purse-string dikişin turnikeleri sıkılarak kanüle bağlanır. Aort kanülü retrograd olarak hasta kanı ile doldurulduktan sonra arteriyel hatta hava girmeyecek şekilde bağlanır. Venöz kanülasyon sırasında eğer tek venöz kanülasyon yapılıyorsa purse-string içinde kalan sağ atriyal appendiks açılarak kanül yerleştirilir. Çift venöz kanülasyon için, sağ atriyum apendiksinden benzer şekilde süperior kaval kanül yerleştirilerek süperior vena kavaya yönlendirilir. İnfierior vena kava için hazırlanan dikişin içinde, sağ atriyum duvarında delik açılarak genişletilir ve kanül infierior vena kavaya yönlendirilir. Kanülasyonun tamamlanmasından sonra cerrahın komutuyla arteriyel hattaki klempelerin kaldırılması ve

sistemik pompanın çalıştırılmasıyla CPB'a başlanır. Venöz hattaki klemp kaldırılmadan sistemik pompanın çalıştırılmasındaki amaç CPB hatlarında bir problem olması durumunda, hastanın venöz kanülden aşırı kan kaybı olmasını önlemektir. CPB rezervuarındaki volüm azalmaya başladığında venöz hattaki klemler kaldırılır. Tam debi ile CPB'a girilmesi yaklaşık 30 saniye içerisinde gerçekleştirilir. Sistemik akım hastanın vücut yüzey alanı (m² olarak) veya kilosuna (kg olarak) göre ayarlanır ve genel olarak kabul edilen akım düzeyleri 2.2-2.4 L/dk/m² veya 50-65 mL/kg'dır. Pediatrik hastalarda veya ısınma esnasında daha yüksek akımlar da kullanılabilir. İstenilen akıma ulaşıldıktan sonra hasta soğutulmaya başlanır. İstenilen hipotermi sağlandıktan sonra akım da düşürülebilir. Soğuk hazırlık solüsyonu kullanıldığında CPB'ın başlamasından hemen sonra kalp fonksiyonları etkilenir, kalp hızı düşer ve kontraktilite azalır. Total vücut kan akımına kalbin katılımı hızla düşer. Bu nedenle tam debiye hızla ulaşılması gerekir. Bu aşamada kalp, distansiyon gelişmemesi için dikkatlice gözlenmelidir. Distansiyon gelişmesi durumunda akım azaltılarak venöz kanüllerin pozisyonu kontrol edilmeli ve gerekirse değiştirilmelidir. İstenilen akım düzeyine ulaşıldıktan ve perfüzyon ısı düşüldüğünde aortik kros klemp konularak kardiyopleji solüsyonu verilir.⁹

Kalp cerrahisinde, genellikle tercih edilen ısı 26-28°C'lerde modere hipotermidir. Bununla birlikte modest hipotermi adı verilen 32-34 °C'lerdeki CPB uygulaması giderek popülerize olmaktadır.²²

Kardiyopulmoner Bypass'dan Çıkış

CPB'den çıkmadan önce hasta ısıtılmalıdır ve ısınmanın bitişi ile cerrahi prosedürün bitişi eş zamanlı olacak şekilde ısınmaya başlanmalıdır. Isınma sırasında ısı cihazındaki suyun, arteriyel ve venöz kanın ve seçilen bir yerden hastanın ısı ölçülmelidir. Isı cihazındaki suyun ısı 42°C'yi, arteriyel kan ısı 37 °C'yi ve arteriyel ve venöz kan arasındaki ısı farkı 10 °C'yi geçmemelidir. Isınma tamamlandıktan sonra CPB'dan çıkmadan önce hasta değerlendirilmeli ve CPB'ye son vermenin uygunluğu kontrol edilmelidir. Arteriyel kan gazı ve pH kontrol edilerek hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi ve hiperglisemi düzeltilmelidir. Metabolik ve solunumsal asidoz miyokard depresyonu riskinden dolayı mutlaka düzeltilmelidir. Hematokrit değerleri kontrol edilerek gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır. Koagülasyon problemleri açısından hasta değerlendirilmeli, ACT değeri kontrol edilmelidir.⁹

Isınma ile birlikte anestetik ihtiyacı da arttığından ek doz anestetik ve kas gevşeticiler yapılarak hastanın uyanması ve titremesi engellenmelidir. Akciğerler manuel olarak şişirilerek kompliyans değerlendirilir ve makroatelektazi riski ortadan kaldırılır. CPB'den ayrılma süreci başlamadan hemen önce %100 O₂ ile ve PCO₂ 30-35 mmHg civarında tutulacak şekilde mekanik ventilasyona başlanır. Tüm monitörler kontrol edilerek arteriyel, pulmoner venöz ve sol atriyal kataterlerin doğru göstermesi sağlanır. EKG monitörizasyonunda ritim problemlerine dikkat edilmelidir. İdeal olarak 70-90/dk sinüs ritmi CPB'den ayrılmak için en uygun ritimdir. Bradikardi varlığında gerekirse pace-macer desteği sağlanmalıdır. Taşikardi varlığında sol ventrikül doluşu, hipoksi, anemi, hiperkapni ve yetersiz anestezi gibi olası sebepler araştırılmalı, herhangi bir sebep yoksa ve kalp fonksiyonları iyi ise B-bloker veya Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile müdahale edilmelidir. Supraventriküler taşikardiler için en uygun müdahale intraoperatif olarak kardiyoversiyon yapılmasıdır. Ventriküler fibrilasyon uygun şekilde defibrilasyon ile ve medikal olarak tedavi edilmelidir.⁹

İdrar çıkışı yakından takip edilmeli ve gerekirse diüretik ve dopamin infüzyonu ile müdahale edilmelidir. Primer miyokardiyal disfonksiyon mevcut ise inotropik destek ve gerekli ise intraaortik balon pompası desteği sağlanmalıdır. Sol ventrikül fonksiyonları ne kadar iyi ise ve kardiyak debiyi ne kadar çabuk sağlarsa CPB o kadar çabuk sonlandırılabilir. CPB'nin sonlandırılmasından sonra gerekirse aort kanülünden volüm replasmanı yapılabilir. Venöz kanül çekilerek purse-string dikişleri sıkılır ve protamin infüzyonuna başlanır. CPB çıkışı protamin miktarını hesaplamak için pek çok metod mevcut olmakla birlikte en sık kullanılan metod her 100 Ü heparin için 1-1.5 mg protamin verilmesidir. 1 mg protamin yaklaşık olarak 85 Ü heparini nötralize edebilmektedir. Ancak dokulardan salınan heparinin rebaund yapması riskine karşı ekstra protamin uygulanmaktadır. Protamin dozu başlandıktan ve yarı doza ulaşıldıktan sonra arteriyel kanül çekilir ve purse-string dikişleri bağlanır.⁹

KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDAKİ ENFLAMATUAR YANIT

Kardiyopulmoner bypass'da (CPB) enflamatuar yanıt heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar.^{23,24} Yarada ve perfüzyon devresinde, endotel olmayan yüzeylerle kanın temas etmesi, enfeksiyöz ajanlar, toksinler, yabancı antijenler, allerjenler ve yaralanmalar gibi zararlı maddelere karşı vücudun savunma mekanizmasının bir kısmını oluşturan plazma zimojenlerini ve hücrel kan elemanlarını aktive eder. Tüm cerrahi

işlemlerde, travmatik kazalar gibi, akut enflamatuar bir yanıt tetiklenir. Fakat, heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve müteakip reinfüzyon ve vücut içi dolaşımı, CPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice artırır. Tam olarak tanımlanamamış ve anlaşılammış olsa da bu birincil “kan yaralanması” hemostazı tehdit eden diğer unsurlardan farklı eşsiz bir yanıt oluşturur.²⁵

Bu akut savunma reaksiyonunda yer alan başlıca kan elemanları temas ve kompleman plazma protein sistemleri, nötrofiller, monositler, endotel hücreleri ve daha az bir oranda da trombositlerdir. Lenfositler de CPB esnasında değişikliğe uğrar, fakat sıklıkla yabancı proteinlere akut rejeksiyona karşı gelişen immün yanıtta yer alırlar ve CPB’ye karşı gelişen akut yanıtta yer almazlar.²⁶ Benzer şekilde eosinofiller ve bazofil/mast hücreleri de sırasıyla IL-5 ve IgE antikoru ile aktive edilir ve başlıca yer aldıkları reaksiyonlar allerji, parazitik hastalıklar ve histamin üretimidir. CPB sırasında aktive edildiğinde, esas kan elemanları vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgılar; enflamatuar ve inhibitör sitokinler ile hücre sinyalizasyonu yapar, komplementer bazı özgül hücre sinyal maddeleri ve diğer hücrelerle iletişime giren hücre reseptörlerin ekspresyonu olur; ve dolaşıma giren konak vazoaktif ve sitotoksik maddeler oluşturur.²⁷ Normal olarak bu reaktif kan elemanları savunma reaksiyonunun aracılığını ve düzenleyiciliğini yapar. Fakat CPB sırasında düzenli, hedefi olan yanıt, bu reaktif kan elemanlarının aşırı miktarda aktivasyonu ve dolaşımı nedeniyle bastırılır.^{28,29}

Kanama ve tromboz, iskemi/reperfüzyon, akut rejeksiyon ile akut ve kronik enflamasyonda yer alan plazma ve kan hücrel yanıtı arasında belirgin bir ilişki mevcuttur.³⁰

Kompleman

Kompleman sistemi 30’den fazla plazma proteininden oluşan bir grup olup birbirleriyle etkileşerek kuvvetli vazoaktif anafilotoksinler, C3a, C4a, C5a ve terminal kompleman sitotoksik kompleksini (C5b-9) oluşturur.³¹ Kompleman aktivasyonu başlıca üç yol ile olur. Bunlar mannoz-pektin, klasik ve alternatif yollardır. Fakat CPB’de sadece klasik ve alternatif yollar yer alır.^{32,33} Yine de mannoz-pektin yolu tam olarak dışlanabilmiş değildir. Heparinize kan ile ekstrakorporeal perfüzyon devresinin sentetik yüzeylerinin teması ile plazma proteinleri ile klasik kompleman yolu aktive edilir.³² Aktive faktör XIIa’nın da

muhtemel etkisiyle oluşan C1 aktivasyonu sırasıyla C2 ve C4'ü aktive ederek C4b2a'yı oluşturur (klasik C3 konvertaz) ve oluşan ürün ile C3 parçalanarak C3a ve C3b oluşur.³¹ (Şekil 1)

C3b'nin oluşumu, C3bBb oluşumunda rol alan faktör B ve D'nin yer aldığı, C3'ü parçalayarak C3a ve C3b'yi oluşturan C3 konvertaza alternatif olan alternatif yolu aktive eder (Şekil 1). Ne var ki klasik yol belli sıralı adımları izleyerek ilerler, alternatif yol ise membran-bağlı C3-konvertaz ile C3'ün membran-bağlı C3b ve C3a'ya parçalanmasını ileri derecede arttırabilen bir geri besleme halkası içerir. CPB esnasında kompleman büyük oranda alternatif yol aracılığıyla aktive edilir.³²

CPB ve kardiyak cerrahi sırasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır: 1. Endotel olmayan yüzeyler ile kan teması, 2. protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluşuktan sonra, 3. iskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu sonrasında.^{24,32} CPB ve miyokardiyal reperfüzyon klasik ve alternatif kompleman yollarını aktive ederken; heparin-protamin kompleksi komplemanı klasik yoldan aktive eder.³² CPB esnasında klasik yolu aktive eden diğer agonistler arasında endotoksin, apoptotik hücreler ve C-reaktif protein salgılayabilir.^{31,32}

Her iki C3 konvertaz, iki kompleman yolunu, C3b'yi oluşturup C5'i C5a ve C5b'ye aktive ederek etkin olarak birleştirir (Şekil 1). C3a ve C5a kuvvetli vazoaktif anafilatoksinlerdir. Nötrofillere süratle bağlandığı için plazmada tespit edilmesi güç olan C5a, başlıca agonisttir. C3b opsonin olarak davranır, hedef hücre hidrosil gruplarına bağlanır ve onları C3b için özgül reseptörler taşıyan fagositik hücrelere av olarak sunar.^{31,33} C5b, membran atak kompleksini (C5b-9) oluşturacak olan terminal yolun ilk bileşenidir. Eritrositler gibi prokaryotik hücrelerde, C5b-9 transmembrane gözenekler oluşturur ve intrasellüler/interstisyel ozmotik gradientin kaybına yol açarak intrasellüler şişme ve hücre ölümüne yol açar. Ökaryotik hücrelerde, C5b-9 birikimleri derhal ölümcül olmayabilir. Fakat araşidonik asit metabolitlerinin (tromboxane A2, leukotrienler) ve oksijen serbest radikallerinin sırasıyla makrofaj ve nötrofillerden salınımıyla, hücre yaralanmasına yol açabilir.³³

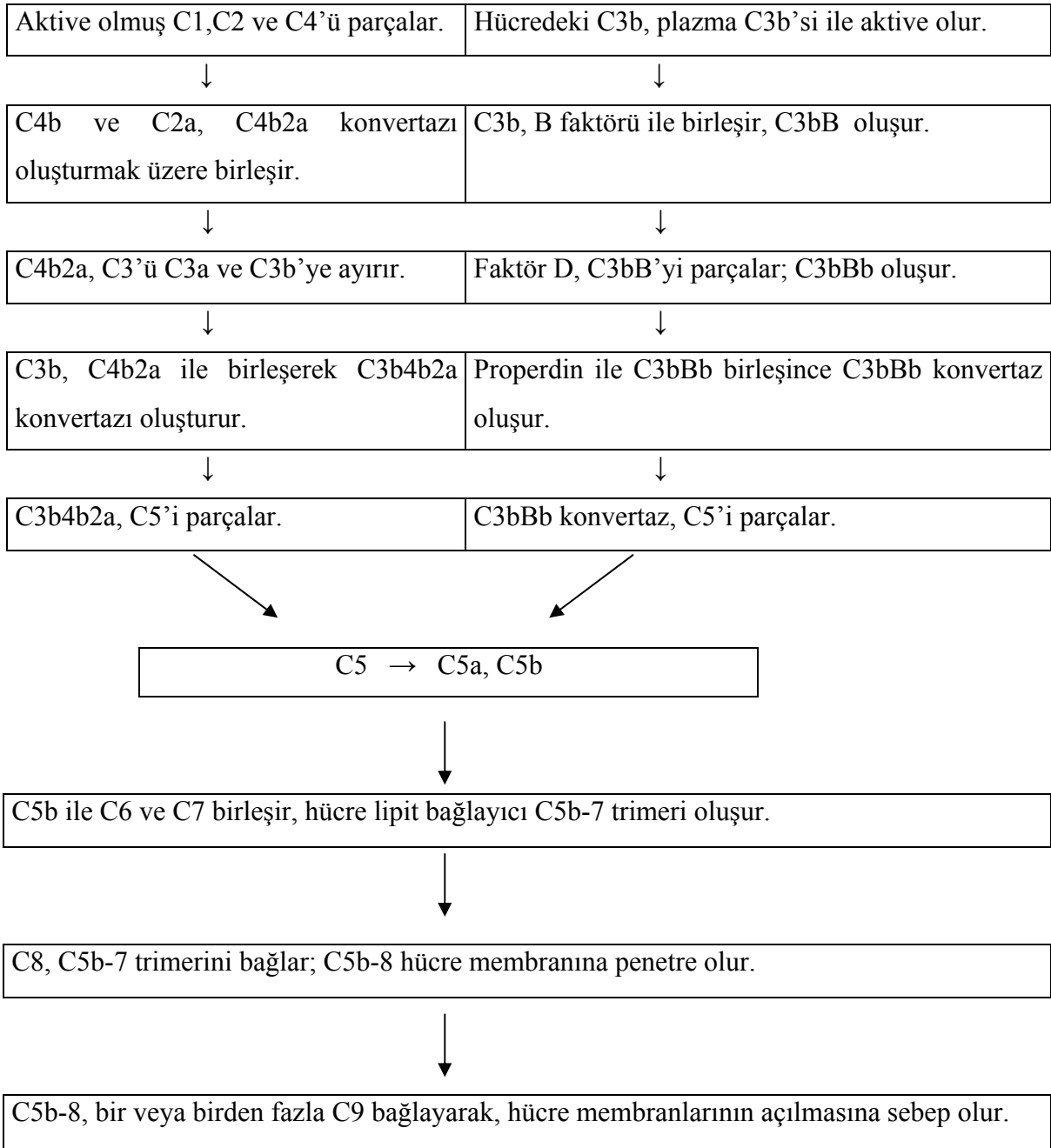
C5a ve C5b-9'un bazı özgül adezyon moleküllerini arttırmak yoluyla nötrofil-endotel hücre ilişkilerini arttırmada önemli rolü vardır. Önemli bir diğer nokta ise C5b-9'un ayrıca

trombositleri aktive etmesi ve trombosit-monosit agregatlarının oluşumunu arttırmasıdır.³⁴ Benzer şekilde, bu kompleman proteinleri yüzeye bağlı trombositlere, fakat daha çok endotelial hücrelere yapışarak dolaşımdan nötrofil kaybına katkıda bulunurlar.³⁴ Kompleman proteinleri ile nötrofillerin bu etkileşimi gerek erişkinde gerekse çocuklarda görülen postoperatif organ hasarına katkıda bulunur.³⁵

Normalde, birçok düzenleyici protein C5a ve C5b-9'un enflamatuar etkilerinin düzenlenmesinde C3 ve C5'i parçalayan konvertazları inaktive ederek katkıda bulunur.³⁶ Fakat bu inhibitör etkiler CPB esnasında sıklıkla baskılanır. Bunlarda iki protein, faktör H ve I çözünür; diğer üçü ise kompleman reseptör 1 (CD35), parçalanma hızlandırıcı faktör ve membran kofaktör protein (CD46) ise membran-bağlı proteinlerdir.³¹ Faktör I, C3'ü inaktif C3b'ye parçalar. Bu şekilde C3 konvertaz oluşturamasa da opsonin olarak görev alır.³⁷ Faktör H baskın kompleman düzenleyici protein olup faktör B ile C3'e bağlanmak için yarışır.³¹ CD59 ve homolog kısıtlayıcı faktör membran atak kompleksinin doğrudan inhibitörleridir.³³

Klasik yol

Alternatif yol



Şekil 1: Klasik ve alternatif kompleman yollarının aktivasyonları ve membran atak kompleksi (C5b-9) oluşumunun basamakları.

Nötrofiller

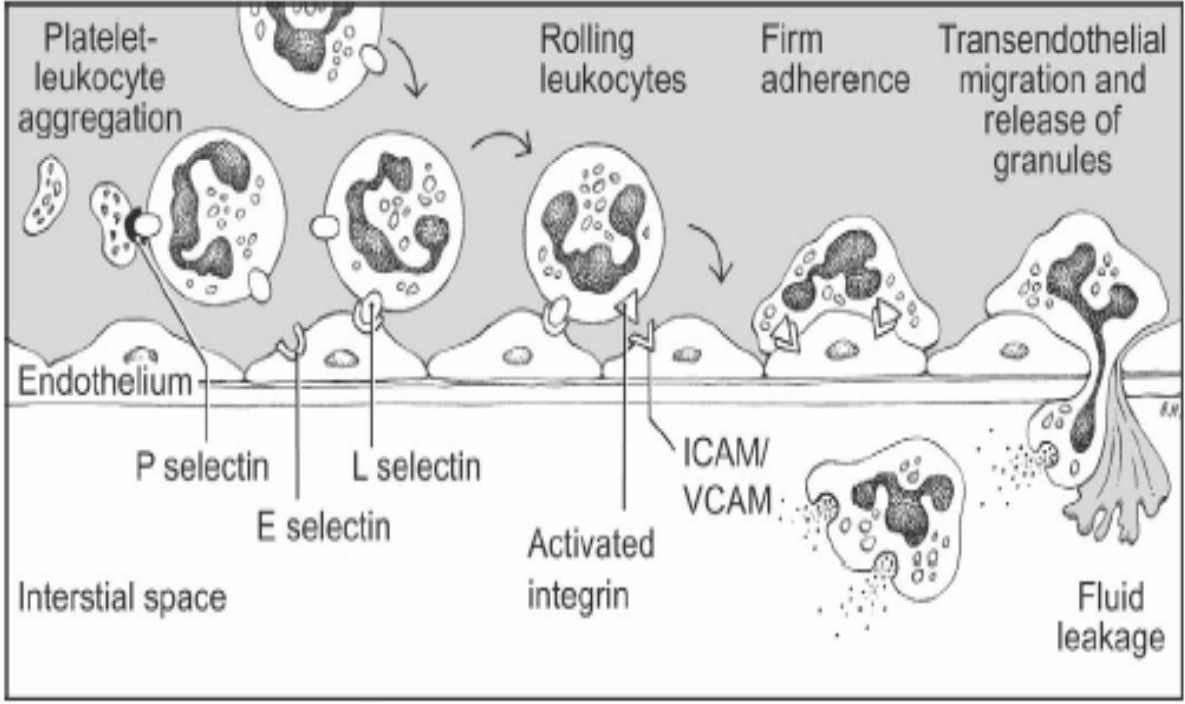
Lökosit sayıları CPB'deki hemodilüsyona yanıt olarak azalır ve operasyon sonrasında da orta derecede artar.³⁸ Sadece birkaç nötrofil sentetik yüzeylere, birbirine veya trombosit ve monositlere yapışır.³⁸ Yine de nötrofiller kardiyopulmoner bypass esnasında kuvvetli bir şekilde aktive olurlar.³⁹ Başlıca agonistler kallikrein³⁹ ve C5a⁴⁰ sırasıyla temas ve kompleman sistemlerince üretilir.⁴⁰ CPB'nin erken döneminde oluşan C5a, nötrofil kemotaksisi, degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu destekleyen kuvvetli bir kemotaktik proteindir.⁴¹ CPB'de yer alan diğer agonistler arasında IL1- β ,⁴² TNF- α ,⁴² IL-8, C5b-9, faktör XIIa,⁴² heparin, histamin, hipokloröz asitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri sayılabilir. LTB₄, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A₂'dir.⁴¹ Son olarak , CPB, muhtemelen IL-6 ve IL-8 aracılığıyla, nötrofil apoptozunu kısmi olarak inhibe eder, nötrofil aktivitesini uzatır.⁴³

Nötrofiller kemokinler, kompleman proteinleri (C5a), IL-1 β , TNF- α ve adezyon molekülleri aracılığıyla, lokalize yaralanma ve enflamasyon bölgelerine toplanırlar. Nötrofiller, IL-8, trombosit faktör 4 (PF4), nötrofil aktive edici faktör-2 (NAF-2) ve granülosit kemotaktik protein-2'nin de dahil olduğu CXC (α) kemokin ailesi proteinlere duyarlıdır.²⁵ CPB esnasında trombin, PAF'ün endotelial üretimini uyarır.²⁵ Trombin ve PAF endotelial hücrelerden P-selektinin hızlı ekspresyonuna neden olur²⁸ ve dolaşımdaki IL-1 β ve TNF- α endotelial hücreleri E-selektin sentezi ve ekspresyonu için uyarır.^{25,28}

Bölgesel vazokonstrüksiyon bölgesel damar yataklarındaki kan akım hızını azaltarak nötrofillerin endotel hücre yüzeylerine yakın bölgelerde sıralanmalarına müsaade eder. L-selektinler tüm tiplere aktive edilmiş lökositler üzerinde yapısal olarak bulundurulur ve transmigrasyon başlayıp dökülmeden önce endotelial hücrenin müsin benzeri glikoproteinine hafifçe bağlanmış haldedir.²⁸ P-selektin nötrofiller üzerindeki P-selektin glikoprotein-1'e (PSGL-1) zayıfça bağlıdır.⁴⁴ E-selektin ise farklı bir sınıf siyalil Lewis antijenine (CD62E) bağlanır. Selektin bağlanması nötrofillerin yavaşça yuvarlanmasına ve sonra giderek durmasına neden olur. Daha kuvvetli bağlanma endotel hücreleri üzerinde bulunan ve β 2 nötrofil integrinlerine, özellikle CD11b/CD18'e (Mac-1) ve daha az oranda da CD11a/CD18'e bağlanan intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) tarafından sağlanır.^{28,45} İmmünglobulin süper ailesinden olan bu adezyon molekülleri nötrofilleri tam olarak

durdurur⁴⁶ ve transmigrasyon işlemi ekstrasvasküler boşlukta üretilen kemoatraktan ve sitokinlere yanıt olarak başlar.²⁵

Lökositler ve endotel hücreleri üzerinde bulundurulan PECAM-1 lökositlerin transmigrasyonunda aracılık eder.²⁵ Bu trafik nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen IL-8 tarafından düzenlenir. CPB esnasında nötrofiller fibrinojen ve bir kompleman parçasını bağlayan⁴⁵ bir Mac-1 (CD11b/CD18) reseptörü^{25,47} ve adezyonunda yer alan VLA-4 (α 1 β 4) reseptörü⁴⁵ eksprese eder. Nötrofil reseptörü CXCR-1 CPB'den etkilenmezken CXCR-2 sayısı azalır.²⁵



Şekil 2: Nötrofillerin arrest ve interstisiyel boşluğa transmigrasyon mekanizmaları.

Nötrofiller endotelial hücre glikoprotein uzantılarını bağlayan L-Selektin'i yapısal olarak üretir. Eş zamanlı olarak, erken yanıt sitokinleri endotelial hücreleri uyararak P-Selektin ve sonunda E-Selektin reseptörlerinin hızla eksprese edilmesine neden olur, böylece nötrofil PSGL-1 uzantılarına zayıfça bağlanmayı sağlar. Bölgesel vazokonstriksiyon ve yavaşlamış kan akımı ile yavaşlamış olan sıralanmış nötrofiller selektin ekspresyonu marifeti ile hafifçe endotel yüzeye bağlanır ve yuvarlanmaya başlar. Nötrofiller C5a, kallikrein ve erken yanıt sitokinleri tarafından aktive edilerek $\beta 2$ CD11b ve c reseptörlerini eksprese eder ve bu şekilde sitokin ile aktive edilmiş olan endotel hücre integrinleri, ICAM-1 ve VCAM-1'e sıkıca bağlanır. Birkez arrest edildikten sonra L-Selektinler dökülür ve endotel hücre yüzeyindeki PECAM-1 reseptörleri nötrofillerin endotel hücre bileşkelerinden transmigrasyonuna aracılık eder ve kemoatraktanların başlattığı bu süreç ile interstisiyel boşluğa ulaşır.²⁵

Psödopodların yardımıyla ve kompleman proteinlerinin (C5a, C3b ve iC3b),⁴⁸ IL-8²⁵ hipokloröz asitleri, LTB₄⁴⁹ ve bölgesel olarak üretilen IL-1 ve TNF- α ,²⁵ salgıları sonrasında nötrofiller fagositoz işlemine ve sitokin salınımına başlamak üzere enflamasyon bölgesine ulaşırlar. CPB esnasında organlar ve dokular (akciğer, kalp, beyin) iskemi ve takiben reperfüzyona maruz kalırlar ve sonuç olarak ürettikleri adezyon molekülleri²⁵ ve reaktif oksidanlar⁵⁰ kuvvetli nötrofil kemoatraktan kaynaklarıdır.²⁵

CPB esnasında adezyon reseptörlerine bağlanma⁵¹ ve kemoatraktanlara yanıt verebilme anlamında nötrofiller kişiler arasında farklılık gösterir. Ayrıca çözünür ve hücrel reseptörlerin ölçümü için de önemli derecede değişkenlik mevcuttur.²⁵ Diyabet ve oksidatif stresin varlığı,⁵² belki de genetik faktörler, hücrel adezyon reseptörleri ve sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek nötrofil adezyonu ve granül içeriğinin salınımı üzerine etki eder. Nötrofil aktivasyon işaretçileri ve organ disfonksiyonu ölçümleri arasında bir korelasyonun varlığını göstermek güçtür.⁵³

Nötrofiller kuvvetli bir proteolitik ve sitotoksik madde depolarına sahiptir. Azurofilik granüller lizozim, miyeloperoksidaz, katyonik proteinler, elastaz, kollajenaz, proteinaz-3, asit hidrolaz, defensinler ve fosfolipaz içerir.²⁵ Belli bazı granüller β 2 integrinler, laktoferin, lizozim, tip IV kollajenaz, histaminaz, heparinaz, kompleman aktive edici, alkalın fosfataz ve membran ilişkili NADPH fosfat oksidaz içerir.⁴¹ Aktive edilmiş nötrofiller “respiratuar patlama” durumunda aralarında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, tekil oksijen moleküllerinin de olduğu sitotoksik reaktif oksijen ve azot ara ürünleri üretir.^{25,28} Son olarak nötrofiller araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler ve PAF üretir. CPB esnasında bu vazoaktif sitotoksik maddeler üretilerek, CPB ve kardiyak cerrahi ile ilişkili görülen “Sistemik enflamatuar yanıt sendromu” (SIRS) bulgularının çoğuna aracılık eder.⁵⁴

Trombositler

Trombositler, CPB'nin başlarında, muhtemelen en kuvvetli trombosit agonisti olan trombin tarafından aktive edilir, fakat CPB devam ettiği sürece²⁷ plazmada bulunan epinefrin, PAF, vazopressin⁵⁵ katepsin G⁵⁶ (diğer hücrelerden), serotonin ve ADP (trombositlerden salgılanan),ve dahili olarak üretilen tromboksan A₂⁵⁷ bu aktivasyona katılır. Trombositlerin, bu agonistlerin çoğu ve kollajen için proteaz ile aktive edilen çok sayıda reseptörü bulunmaktadır⁵⁵ ve bu reseptörler adezyon ve trombüs oluşumunda rol alır. Kollajen

bağlanması tromboksan A₂ ve ADP salınımına yol açar ve bu şekilde diğer trombositler toplanabilir.⁵⁵ Trombositlerin enflamatuar yanıtta katılımı eikosanoidlerin sentez ve salınımı, yoğun granüllerden serotonin, IL-1β,⁵⁸ CXC kemokinler, PF4, NAD-2 (nötrofil aktive edici protein), IL-8 ve ENA-78 (endotel hücre nötrofil çekicisi); ve C-C kemokinler, alfa granüllerden de MIP-1a, MCP-3 ve RANTES⁵⁹ sentez ve salınımıyla olur. Trombositler ayrıca membran-ilişkili lizozimlerden asit hidrolaz üretim ve salınımını sağlar. Trombositlerin salgıladığı sitokinler, NAP-2, RANTES, PF4, IL-1β, IL-8 ve ENA-78, yara ve perfüzyon devresinde trombositlerin kuvvetli aktivasyonu nedeniyle özellikle CPB'ye enflamatuar yanıtta yer alabilir.

Dolaşımdaki monositler ve nötrofiller yapısal PSGL-1 bulundurlar, bu şekilde agrege olup aktive olmuş trombositlerdeki P-selektin aracılığıyla iletişime girebilirler.⁴⁴ Trombositler simetrik fibrinojen moleküllerine yapışık olan GPIIb/IIIa reseptörlerini kullanarak agrege olur ve birbirleri arasında köprüler oluşturur. CPB esnasında birbiriyle olduğu gibi monositler ve nötrofiller de agrege olurlar.³⁸

Anafilatoksinler

Anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a, C4a ve C5a; C3, C4 ve C5 kompleman proteinlerinin parçalanmasıyla salınan biyoaktif protein parçacıklarıdır. Bu parçacıkların proenflamatuar ve immun düzenleyici etkileri olup düz kaslarda kontraksiyona, vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar, kemoatraktan olarak görev alır ve C5a'da olduğu gibi monosit ve nötrofil aktivasyonunda rol alırlar.⁶⁰ Anafilatoksinler, CPB esnasında pulmoner vasküler direnç artışına, ödem oluşumuna, nötrofil sekestrasyonuna ve ekstravasküler sıvı artışına katkıda bulunur. Postoperatif ventilasyon süresi, plazma C3a konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterir.³⁵ C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının önemli bir aracısıdır. CPB esnasında bu üç anafilatoksin de üretilir. Ancak C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür^{61,62} ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir.⁹ C3a dolaşımda bulunan ana anafilatoksinidir.^{61,62}

EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIMIN NEDEN OLDUĞU KOAGÜLOPATİ

Kalp cerrahisi geçiren olgulardaki kanamalardan; trombosit disfonksiyonu, hızlanmış fibrinoliz, koagülasyon sisteminin tüm komponentlerinin dilüsyonu ve heparin ile protamin sorumlu olmaktadır.⁶³ Cerrahi gerektiren kalp hastalıklarında warfarin kullanımı artmaktadır. Normalden fazla PTZ değerlerinde K-vitaminine bağlı faktörlerin yenilenmesi mümkün değildir ve kardiyopulmoner bypassa (CPB) bağlı dilüsyon koagülopatik seviyelere ulaşabilir. Optimal preoperatif hazırlık gerekli olup, endike olduğunda intraoperatif tedavi başlanmalıdır. Bireyselleştirilmiş heparin dozu, antifibrinolitik ilaç verilmesi, kan kaybı ve dilüsyonun minimalleştirilmesi, CPB zamanının mümkün olduğunca azaltılması, yoğun cerrahi hemostazın basit önlemlerindedir.⁶⁴

Uzamış CPB periyodlarıyla olan daha komplike cerrahilerin ve akut olarak dekompanse hastalarda yapılan girişimlerin artması ile birlikte kalp cerrahisine bağlı postoperatif kanamalar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kalp cerrahisi sonrası fazla kanama, erken ekstübasyonu engelleyen önemli bir faktördür. Mediastinal reeksplorasyona yol açan postoperatif kanama, hastane içi mortalite ve hastanede kalma süresini önemli derecede arttırmaktadır. Açık kalp cerrahisi geçiren olgularda cerrahi reeksplorasyon gereksinimi diğer olgulara kıyasla hastane içi mortalitede üç kat artmaya neden olmaktadır.⁶⁵ Reeksplöre edilen olgularda hastanede kalma süresi altı gün uzamaktadır. Kanama için reeksplorasyonla ilişkili risk faktörleri, uzamış (>150 dk) CPB zamanı ve intraoperatif intraaortik balon pompası (IABP) kullanımını içermektedir. İleri yaş, küçük vücut yüzey alanı ve distal koroner anostomoz sayısının artması, artmış kanama riski ile ilişkilidir. Kardiyak cerrahiye bağlı postoperatif kanamanın değerlendirilmesi ve tedavi edilmesine yönelik yöntemler hasta sonuçlarını agresif olarak optimize etmek için yönlendirilmelidir.⁶⁴

Hemostaz Tarama Testleri

A. Trombosit sayımı

Trombosit sayısının belirlenmesi en önemli tarama testi olabilir. Kardiyak rahatsızlığı olan hastalarda trombositopeni nadir görülen bir durum değildir. Trombosit fonksiyonları normal ise kardiyak cerrahi gibi majör cerrahi girişimlerde $150.000/\text{mm}^3$ veya daha üzerinde trombosit sayısı yeterlidir.⁶⁶

B. Kanama zamanı

Kanama zamanı, trombosit fonksiyonunu ve trombositlerin hasarlı kan damarları ile etkileşimini gösterir.⁶³ Postop kanamayı tahmin etmedeki değeri mükemmel olmamasına rağmen, trombosit fonksiyonunu taramak için en basit testtir. Aspirin kullanan koroner arter hastalarının ve aterosklerotik hastaların sayısı her geçen gün arttığından, kanama zamanına gereksinim daha da artmaktadır. Aspirin tedavisine bağlı olarak kanama zamanı anormal ise elektif cerrahi girişimler, trombositlerin en az %75'inin normal fonksiyon görebilmesi ve kanama zamanının normale dönmesi için en az beş gün ertelenmelidir.⁶⁷

C. Parsiyel tromboplastin zamanı

Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması birkaç koagülasyon faktörünün kalıtsal veya kazanılmış eksikliği veya anormalliğini belirlemede önemlidir. Bu test; Faktör V, VIII, IX, X, XI ve XII'nin değişikliklerini göstermede basit ama duyarlı bir testtir. Ayrıca aPTT dolaşan antikoagülanın varlığını da göstermekte, preoperatif ve peroperatif heparin etkisini ve postoperatif heparin nötralizasyonunu ölçmektedir.⁶⁶

D. Protrombin zamanı

Protrombin zamanının preoperatif anormalliği, faktör II, V, VII veya X'u kapsayan tek faktör yetersizliğini (genellikle konjenital) yansıtabilir. Özel bir faktörün konjenital

yetersizliğinde (örneğin faktör VII) şiddetli etkilenmiş hastanın önemli bir kanama öyküsü olacaktır. Bununla birlikte protrombin zamanı uzamış çoğu hasta, sıklıkla karaciğer hastalığı, oral antikoagülan tedavisi veya K vitamini yetersizliği ile ilişkili olarak çoğu faktörün kazanılmış yetersizliğine sahiptirler.⁶⁶

E. Plazma fibrinojeni

Şiddetli karaciğer hastalığı varlığı veya trombolitik tedavi streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) veya doku plazminojen aktivatörü (TPA) kullanılmasını takiben kardiyak cerrahi gibi bazı durumlarda plazma fibrinojeninin belirlenmesi koagülasyon sistemini değerlendirmek için gereklidir. Bununla birlikte komplikasyonsuz kalp cerrahisinde bu testin tahmini veya prognostik değeri yoktur. Ancak postoperatif değerler ile karşılaştırmak için bir referans değeri olarak görevi olabilir.⁶³

Fibrinolitik sistem (öglobin lizis, plazminojen seviyesi, fibrin, fibrin yıkım ürünleri vs.)'in diğer tarama testleri preoperatif taramada tavsiye edilmemekte ve kesin bilgi verir görünmemektedirler.⁶⁶ Bununla birlikte geçirilmiş trombolitik tedavi gibi belirli durumlarda bu testlerin biri veya hepsi bilgi verici olabilir.

Sonuç olarak; hemostazın preoperatif taraması, trombosit sayımı, kanama zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve plazma fibrinojenini içermelidir. Fibrinolitik sistemin rutin preoperatif değerlendirilmesi tavsiye edilmemektedir.⁶⁶

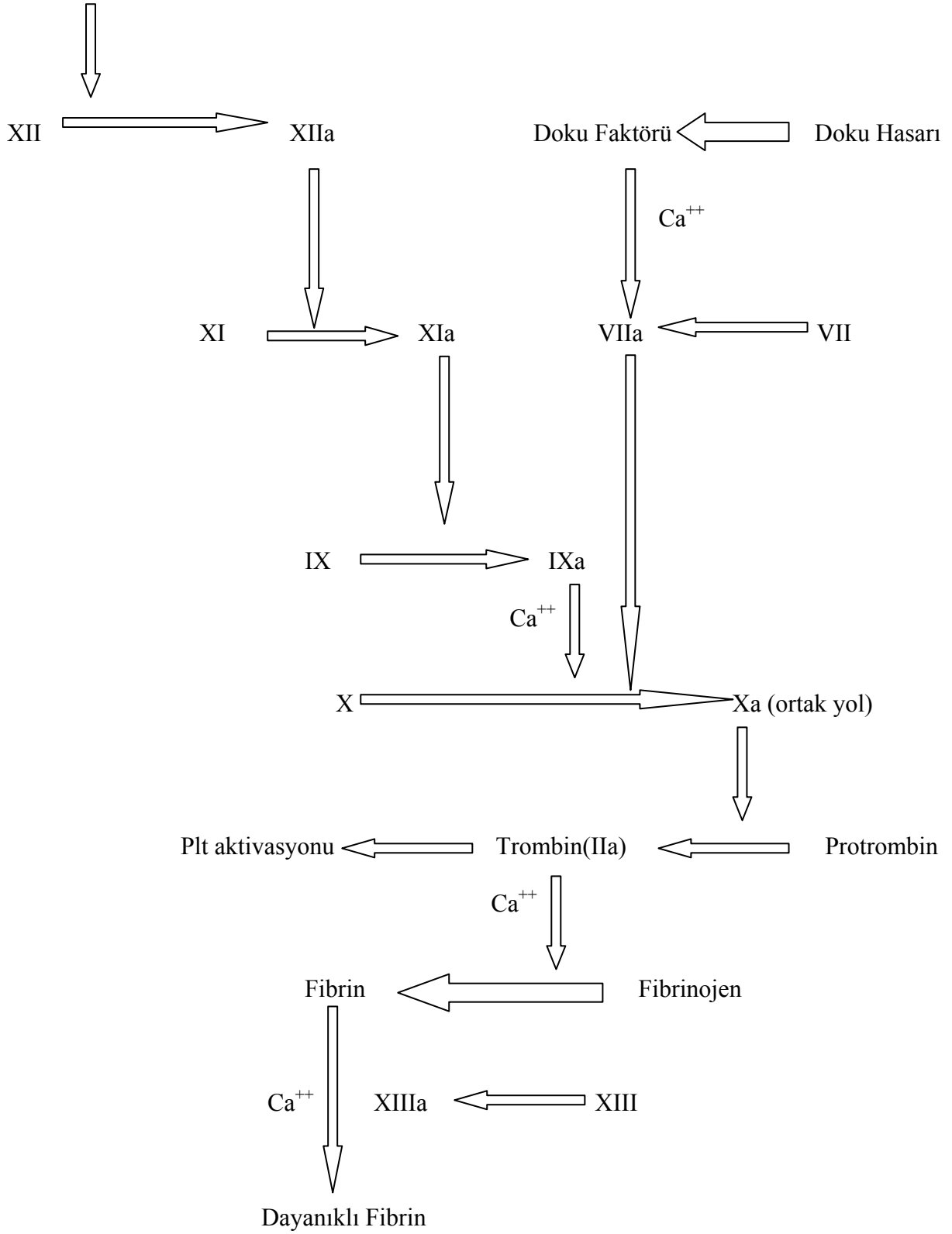
Perioperatif Koagülopatinin Mekanizmaları

Perioperatif kanama, damarların cerrahi olarak yaralanması ve hemostatik mekanizmalardaki defektlere bağlıdır. Hemostatik defektlerin çoğu, kan elemanlarının CPB dolaşımına maruz kalmasının sonucudur. Ekstrakorporeal perfüzyon sistem bileşenleri biyo-uyumlu sentetik materyallerden üretimine rağmen trombo-rezistan değildirler. Rezervuar ve oksijenatör gibi pütürlü yüzeyler, filtreler ve konnektörlerde fibrin oluşumunu önlemek için heparin kullanılmaktadır.⁶⁸ Koagülopatinin daha iyi değerlendirilmesi için normal koagülasyon basamaklarının iyi bilinmesi gereklidir (Şekil 3).

İNTRENSEK YOL

EKSTRENSEK YOL

Yüzey teması



Şekil 3: Koagülasyon yolağının şematik görünümü.

Trombositler

CPB, dilüsyonel etkilerinden fazla olarak, hafif trombositopeniyle ilişkilidir. Bu, trombositlerin CPB dolaşımında birikmesine bağlıdır (özellikle membran oksijenatörde). CPB'den çıktıktan sonra trombosit sayısı genelde 100.000-150.000/ μ L civarındadır. Bypass periyodunda karaciğerde trombositleri biriktirmektedir. CPB; trombosit yapı ve fonksiyonlarını da değiştirmektedir. CPB, trombositlerin aktivasyonu ve alfa granüllerinin salınımıyla ilişkilidir. Alfa granülleri boşalmış trombositlerde; Von Willebrand faktörüyle, fibrinojenle ve plazminojen aktivatör inhibitörleriyle yapışkan ligandlar oluşturma yeteneği eksiktir. Ek olarak, bu aktive trombositler sistemik dolaşımdan öncelikli olarak temizlenmektedir. CPB, trombosit yüzey glikoproteinlerinin ekspresyonunu değiştirmektedir. Glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörleri, CPB esnası ve sonrasında azalmaktadır. Bu reseptör fibrinojeni bağlamaktadır ve trombosit agregasyonu için kritiktir. Böylece, postoperatif dönemde nicelik ve nitelik olarak trombosit defekti mevcuttur.⁶⁴

Fibrinoliz

Fibrinolitik yolun CPB tarafından aktivasyonu, artmış postoperatif kanamaya yol açan faktörlerdendir. Bu aktivasyon, endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörünün salınması ve intrinsik yoldaki faktör XIIa'nın aktivasyonunun sonucudur. Artmış fibrinolizi inhibe etmek için profilaktik olarak antifibrinolitikler kullanılmaktadır.⁶⁴

Koagülasyon faktörleri

CPB'nin başlaması, dolaşımdaki faktör II, VII, IX, X ve XII düzeylerinde %30 ile %45 arası, faktör V düzeyinde %80'lik azalmaya yol açmaktadır.⁶⁴ Ancak koagülasyon faktörlerinin çoğu pıhtılaşma için gereken minimum seviyenin üstünde kalmaktadır (faktör V için %5, diğer faktörler için %20 ile %30 arası). Faktör VII seviyeleri, CPB öncesi ve sonrası nisbeten sabit kalmaktadır. Komplikasyonsuz işlemlerde postoperatif kanamanın yokluğunda, fibrinojen haricinde tüm faktörlerin seviyeleri CPB'dan çıktıktan 12 saat sonra normalleşmektedir.^{63,64}

Heparin

Hastalar heparin metabolizması ve duyarlılığına göre farklılık göstermelerine rağmen fibrin oluşumunu engellemek için ortalama 3 mg/kg başlangıç dozu yeterlidir. Heparinin antitrombotik etkisi genellikle aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ile ölçülür (normal sınırları:150-200 sn). Pratikte, CPB başlangıcı öncesinde 400 sn veya daha fazla ACT değeri arzu edilir. Bypass esnasında ACT her 30 dk bir ölçülür ve hasta bypass dışında kalana kadar 400 sn veya daha üzerinde bir ACT değeri sağlamak için genellikle 1 mg/kg ek heparin ilave edilir. Heparin, ekstrakorporeal dolaşımında pıhtılaşmayı önlemek için esansiyel olmasına rağmen, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu engellemez.⁶⁶ Heparin rebaundu postoperatif kanamayla ilişkili olabilir. Heparin rebaundu; heparinin protaminle tamamen nötralize edilmesinden sonra heparinin yeniden ortaya çıkmasıdır. Heparinin yeniden ortaya çıkmasında öne sürülen mekanizma; protaminin heparine karşı ayırıcı (differential) eliminasyonudur. Protamin dolaşımında olan heparini başlangıçta nötralize etmektedir, ancak protamin heparinden daha hızlı elimine olduğu için, rezidüel heparinin bir kısmı karşılıksız olarak kalır. Yetersiz veya tek şekilde olmayan (nonuniform) ısınma da heparinin periferik dolaşımdan geç dönmesine neden olabilir. Gerçekte uniform ısınmada, protamin tarafından nötralize edilmeyen heparin dolaşımında görülebilir. Ek protamin ihtiyacını belirlemek için, protamin titration assay'i uygulanmalıdır. Rezidüel heparin haricinde birçok nedenden dolayı ACT ve aPTT uzayabileceği için (örneğin: hipofibrinojenemi, koagülasyon faktör eksikliği, kazanılmış inhibitörlerin varlığı, trombosit disfonksiyonu), protamin titration assay rezidüel heparini belirlemek için tercih edilen yöntemdir. Testi baz alan, hastaya özgü heparin ve protamin dozu, ampirik yöntemlere göre kanama komplikasyonlarını azaltmaktadır.⁶⁴

Heparine bağlı trombositopeni, heparin verilmesini takiben görülen nadir ancak ağır bir komplikasyondur. Genelde, altı günden daha uzun heparin verilen olgularda %2-5 oranında görülmekte ve yaklaşık %0.4 oranında arteriyel trombozis, stroke, miyokardiyal enfarktüs ve ayak iskemisi gelişmektedir.^{69,70} Bu, IgG ilişkili trombosit antikorlarının yol açtığı trombosit destrüksiyonunun sonucudur. Bu, özellikle hasta preoperatif olarak heparinle antikoagüle edildiye, önemli bir perioperatif kanama riski olabilir.

Protamin

Protaminin fazla verilmesi de post-CPB kanama için öne sürülen mekanizmalardan biridir. İnvitro çalışmalar göstermiştir ki, protaminin yüksek dozlarının antikoagülan ve antitrombosit aktivitesi vardır.⁶⁴ İleri çalışmaların (invitro) kanıtladığına göre, trombositleri inhibe eden protamin değil, protamin-heparin kompleksidir. İnvivo çalışmalarla protaminin antikoagülan etkisi gösterilememiştir. Tek defalık protamin ek dozunun güvenli olduğu düşünülmektedir ve devam eden postoperatif kanamaya katkısı olmamaktadır. Ancak, heparin ve protaminin en isabetli dozu invitro, hastaya özgül test ile belirlenir. Bu, postoperatif kanamayı azaltır ve her iki ilacın da istenmeyen fazla dozda verilmesini engeller.⁶⁴

5. MATERİYAL-METOD:

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 07.09.2005-17.04.2006 tarihleri arasında elektif olarak koroner arter bypass greft (CABG) uygulanan 45 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm hastalar normal koagülasyon parametreleri (PTZ, APTZ, INR ve Platelet) ve renal fonksiyonları (BUN, kreatinin) normaldi. Acil cerrahi uygulanan, preoperatif kreatinin>1.3mg%, Htc<%30 olan, ve ek kapak cerrahisi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul izni ile Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar eşit olarak üç gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grupları aşağıda belirtilmiştir.

Grup I (Kontrol grubu): Bu gruptaki 15 hastaya priming solüsyonu olarak 1100 cc Ringer, 3cc/kg %20 mannitol, 10mEq potasyum klorür, 10 mEq Ca⁺⁺ glukonat, 30mEq sodyum bikarbonat ve 10mEq magnezyum sülfat kullanıldı. 15 hastanın cinsiyete göre dağılımı, 10 erkek, beş kadın şeklindeydi. Ortalama yaşları 62.13±8.38 idi.

Grup II (%10 HES 200/0.5): Bu gruptaki 15 hastaya priming solüsyonu olarak 1100 cc %10 HES 200/0.5, 3cc/kg %20 mannitol, 10mEq potasyum klorür, 10 mEq Ca⁺⁺

glukonat, 30mEq sodyum bikarbonat ve10mEq magnezyum sülfat kullanıldı. 15 hastanın cinsiyete göre dağılımı, 12 erkek, üç kadın şeklindeydi. Ortalama yaşları 64.86±8.03 idi.

Grup III (%6 HES 130/0.4): Bu gruptaki 15 hastaya priming solüsyonu olarak 1100 cc %6 HES 130/0.4, 3cc/kg %20 mannitol, 10mEq potasyum klorür, 10 mEq Ca⁺⁺ glukonat, 30mEq sodyum bikarbonat ve10mEq magnezyum sülfat kullanıldı. 15 hastanın cinsiyete göre dağılımı, dokuz erkek, altı kadın şeklindeydi. Ortalama yaşları 61.06±8.78 idi.

Hasta özellikleri aşağıda tablo 2a ve 2b’de belirtilmiştir.

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Genel ortalama
Yaş	62.13	64.86	61.06	62.68
Cinsiyet E	10/15	12/15	9/15	31/45
Cinsiyet K	5/15	3/15	6/15	14/45
VA (kg)	75.33	69.86	68.33	71.17
Boy (cm)	167.73	165.17	164.73	166.04

Tablo 2a: Hasta verileri

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Genel ortalama
DM	%40	%73	%40	%51
HT	%53	%66	%73	%64
MI	%73	%60	%53	%62
EF (%)	%47.3	%46.3	%47.6	%47.1

Tablo 2b: Hasta verileri

Anestezi :

Hastalara damar yolu açıldıktan sonra 1mg iv midozalam yapıldı. Daha sonra 200 µgr fentanyl verildi. 4-7mg/kg thiopentone sodyum (pentotal) ve ardından 0,1 mg/kg vecuronium bromide (norcuron) verilip hastalar entübe edildi. İdamede ise %50 N₂O, %50 O₂ ve %0,1 Isoflorane ile devam edildi. Lüzum halinde ek doz fentanyl ve vecuronium bromide verildi. Hastalar genel anestezi altında opere olup yoğun bakıma entübe devredildi. Daha sonra elektif olarak uyandırılıp ekstübe edildiler.

Cerrahi işlem:

Tüm hastalara yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra supin pozisyonda median sternotomi yapılarak perikard kesesine ulaşıldı. Perikard açılarak askı dikişleri konulduktan sonra kalp boşluklarının büyüklüğü, lokalizasyonu, venöz dönüş anomalilerinin olup olmadığı değerlendirildi. Kanülasyonda kullanılacak olan arteriyel ve venöz kanüller hastanın vücut yüzey alanı ve kilosu dikkate alınarak, yapılacak operasyona göre belirlendi. Asendan aortanın ön yüzünde, innominate arterin hemen öncesinde kanülasyon yeri tespit edilerek iki adet 2-0 ve 3-0 polyester ya da polipropilen dikiş ile purse-string dikişleri konuldu. Aortun proksimal ön yüzüne kardiyopleji kanülü için bir purse-string dikişi kondu. Sağ atriyal appendikse bikaval kanülasyon amacıyla dikiş kondu. Hastanın 3 mg/kg'dan heparinizasyonu sağlanarak ACT (Activated Clotting Time) 400 saniye üzerine çıkarıldıktan sonra kanülasyon yapıldı. CPB başladıktan sonra 30 dakikada bir ACT kontrol edilerek 400 saniye üzerinde kalması sağlandı. Ardından sırayla arter, venöz ve kardiyopleji kanülleri yerleştirildi. Kanülasyonun tamamlanmasından sonra arteriyel ve venöz hatlardaki klemplerin kaldırılması ve sistemik pompanın çalıştırılmasıyla CPB'a başlandı. İstenilen akım düzeyine ulaşıldıktan ve perfüzyon ısı düşüğünde aortik kros klemp konularak kardiyopleji solüsyonu verildi. Bizim tercih ettiğimiz hipotermi derecesi 28-32°C'dir. CPB süresince hastaların hematokrit değerleri 18-25 arasında tutuldu. Hastaların volüm ihtiyacı Ringer, eritrosit süspansiyonu veya TDP ile karşılandı. CPB sonrası heparin etkisi verilen protamin ile nötralize edildi.

Kan örneklerinin alınması

Kompleman ve C-Reaktif Protein değerlerinin ölçümü: Kompleman olarak C3 ve C4 düzeyindeki azalmaya bakıldı. Bunun için kan örnekleri; CPB öncesi heparin verildikten sonra , CPB çıkışı, CPB sonrası 4. ve 24. saatte radial arter hattından CRP, C3 ve C4 düzeyleri için alındı. C3, C4 ve CRP değerleri immuno-elektroforez tekniği ile ölçüldü.

Rutin hematolojik değerlerin ölçümü: Rutin hematolojik parametre olarak preoperatif ve postoperatif 24. saat total hemoglobin, hematokrit, WBC, platelet, PTZ, aPTT , INR, BUN, kreatinin değerlerine bakıldı.

Diğer parametreler: Ayrıca plasma kolloid onkotik basıncı, cilt insizyonu öncesi, CPB sonrası 15. dakikada kardiyopleji verildikten sonra, CPB sonlandırılmadan önce, CPB sonrası 2. ve 4. saat ölçüldü. Ayrıca hastaların postoperatif ekstübasyon süreleri de kaydedildi.

Postoperatif morbidite ve komplikasyonlar:

Postoperatif 24 saatlik kan ürünü kullanımı, 24 saatlik kanama miktarı, entübasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi ve diğer komplikasyonlar (kanama nedeni ile revizyon, enfeksiyon, GIS kanama, ABY,serebro vasküler olay vb.) kaydedildi.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada tüm istatistiksel analizlerde SPSS® Windows istatistiksel yazılım programı kullanıldı. İhtimal değeri (p) 0.05 ve altında ise anlamlı kabul edildi. Hastalara ait veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplararası kıyaslamalar non parametrik test olan Mann–Whitney U-testi ve grup içi kıyaslamalar Wilcoxon-matched-pairs signed-rank testi kullanılarak yapıldı.

6. BULGULAR:

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Total
Yaş	62.13	64.86	61.06	62.68
VA (kg)	75.33	69.86	68.33	71.17
Boy (cm)	167.73	165.67	164.73	166.04
BSA (m ²)	1.84	1.76	1.74	1.78
EF (%)	%47.33	%46.33	%47.6	%47.09

Tablo 3: Gruplara göre ve toplamda yaş, ejeksiyon fraksiyonu , boy, vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığının ortalama değerleri.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Yaş	45	62,6889	8,37155	42,00	81,00
Kilo	45	71,1778	11,37439	46,00	98,00
Boy	45	166,0444	8,12391	149,00	182,00
BSA	45	1,7831	,16632	1,38	2,13
Ejeksiyon fraksiyonu	45	47,0889	13,08160	20,00	65,00

Tablo 4: Tüm hastaların yaş, kilo, boy, vücut yüzey alanı, kalp kasılma yüzdesinin ortalama, minimum, maximum ve standart sapma değerleri.

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Genel ortalama
DM	%40	%73	%40	%51
HT	%53	%66	%73	%64
MI	%73	%60	%53	%62
Cinsiyet E	%66.66	%80	%60	%68.88
Cinsiyet K	%33.33	%20	%40	%31.12

Tablo 5: Gruplara göre ve toplamda diyabet, hipertansiyon, myokard enfarktüsü ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar arasında diyabet, hipertansiyon, myokard enfarktüsü ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

	AKK	CPB	Drenaj(cc)	Ext.süresi/h	YB süresi	Anastomoz	Kan ürünü
I (Ringer Sol.)	56.00	98.80	773	12.13	2.67	3.47	2.20
II (%10 HES)	61.13	109.07	1326.3	13.73	2.47	3.80	3.73
III (Volüven)	56.33	100.40	850	8.26	1.40	3.53	2.40
Genel ortalama	57.82	102.76	1018.8	11.38	2.18	3.60	2.78

Tablo 6: Gruplara göre ve toplamda AKK, CPB, drenaj miktarı (cc), extübasyon süresi (saat), yoğun bakım kalış süresi (gün) ve anastomoz sayısı ortalama değerleri.

Gruplar arasında AKK, CPB, drenaj miktarı (cc), extübasyon süresi (saat), yoğun bakım kalış süresi (gün) ve anastomoz sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Genel ortalama
C3-a	94.60	92.76	107.03	98.13
C3-b	70.12	54.98	63.47	62.86
C3-c	73.86	66.33	80.20	73.46
C3-d	86.96	80.03	93.72	86.90

Tablo 7: Gruplara göre ve toplamda C3'ün sırasıyla; (a) heparin sonrası, (b) CPB çıkışı, (c) CPB sonrası 4. saat ve (d) CPB sonrası 24. saat ortalama değerleri.

CPB çıkışında alınan kanda %10 HES grubunda C3 değeri Ringer grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca CPB sonrası 4. saatte C3 değeri %10 HES grubunda volüven grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır ($p<0.05$).

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Genel ortalama
C4-a	24.48	18.40	28.88	23.92
C4-b	17.56	10.54	16.26	14.78
C4-c	18.87	13.61	20.84	17.77
C4-d	21.64	15.99	22.82	20.15

Tablo 8: Gruplara göre ve toplamda C4'ün sırasıyla; (a) heparin sonrası, (b) CPB çıkışı, (c) CPB sonrası 4. saat ve (d) CPB sonrası 24. saat ortalama değerleri.

Hastanın tüm örneklerdeki C4 değerleri %10 HES grubunda Volüven grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (heparin sonrası $p<0.001$; CPB çıkışı $p<0.001$; CPB sonrası 4. saat $p<0.005$; 24. saat $p<0.05$). CPB çıkışı %10 HES grubunun C4 değerleri Ringer grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

	I (Ringer Sol.)	II (%10 HES)	III (Volüven)	Genel ortalama
CRP-a	4.25	8.83	5.55	6.20
CRP-b	3.28	4.67	3.36	3.77
CRP-c	6.84	7.70	6.62	7.05
CRP-d	162.27	171.26	165.47	166.33

Tablo 9: Gruplara göre ve toplamda CRP'nin sırasıyla; (a) heparin sonrası, (b) CPB çıkışı, (c) CPB sonrası 4. saat ve (d) CPB sonrası 24. saat ortalama değerleri.

Gruplar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

	I (Ringer Sol.)		II (%10 HES)		III (Volüven)		Genel ortalama	
	preop	postop	preop	postop	preop	postop	Preop	postop
Hb	13.06	11.83	13.15	11.58	12.65	11.22	12.95	11.54
Htc	38.11	33.54	37.76	32.32	36.14	31.82	37.34	32.56
WBC	8.53	10.96	9.57	13.05	8.28	11.94	8.79	11.98
Plt	244.13	137.00	259.86	143.20	310.33	160.13	271.44	146.77
BUN	21.40	22.05	19.02	26.74	20.67	20.48	20.36	23.09
Kreatinin	1.04	1.32	1.10	1.53	1.05	1.15	1.06	1.33
APTZ	25.06	34.38	25.22	37.38	25.32	33.05	25.20	34.94
PTZ	11.90	13.72	13.09	14.70	12.37	13.94	12.45	14.12
INR	0.94	1.10	1.05	1.19	0.98	1.14	0.99	1.14

Tablo 10: Gruplara göre ve toplamda Hb, Htc, WBC, Plt, BUN, Krea, aPTT, PTZ, INR'nin preoperatif ve postoperatif 24. saat ortalama değerleri.

Gruplar arasında Hb, Htc, WBC, Plt, BUN, Krea, aPTT, PTZ, INR'nin preoperatif ve postoperatif 24. saat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

7. TARTIŞMA:

Ekstrakorporeal dolaşımda kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Kardiyopulmoner bypass'da (CPB) enflamatuar yanıt heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar.^{23,24} Heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve müteakip reinfüzyon ve vücut içi dolaşımı, CPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice artırır. Tüm cerrahi işlemlerde, travmatik kazalar gibi, akut enflamatuar bir yanıt tetiklenir.

Kardiyopulmoner bypass'ın (CPB) enflamatuar yanıtı stimüle ettiği ve postoperatif morbiditeyi arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{71,72} CPB'a ikincil oluşan sistemik enflamatuar cevap koagülasyon, fibrinolitik, kallikrein ve kompleman kaskadlarının aktivasyonu ve ilgili artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.⁶²

Enflamatuar cevabı azaltmak için en iyi yöntem CPB'a girmeden CABG operasyonunun yapılmasıdır. Off-pump CABG ile on-pump CABG kıyaslandığında on-pump CABG'de enflamatuar yanıt anlamlı olarak daha fazladır.⁷³ Bu yüzden CPB'ta enflamatuar yanıtı azaltmak için heparin kaplı hatlar, CPB süresinin kısaltılması, prime solüsyonu içeriği, farklı ısıda çalışılması, immunsupresifler vb. gibi birçok yöntem denenmiştir ve denenmektedir. Hahn-Pederson ve arkadaşları off-pump cerrahi hastalarında C3a seviyelerinde hafif yükselme saptamış ve bunu da cerrahi manüpilasyona bağlamışlardır.⁷⁴

Heparin kaplı hatların açık kalp cerrahisi sırasında enflamatuar cevabı azaltıcı klinik faydaları ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁶² Ayrıca pompada kullanılan priming solüsyonunun içeriğinin de kompleman sistemi üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. CPB sıvısının ısısının CPB'ı takiben enflamatuar yanıt üzerine etkisi olmamaktadır.¹

Yapılan çalışmalarda ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelen kompleman sistemindeki aktivasyonun postoperatif dönemdeki birçok etkiden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır.² CPB sonrası CRP'nin postoperatif 24 saat içinde anlamlı olarak yükseldiğini bilmekteyiz.³ Kompleman aktivasyonunun biyolojik olarak aktif ürünleri post perfüzyon sendromu ile birlikte birçok etkiden sorumlu olmakla beraber enflamatuar yanıtta tek etken değildir, diğer birçok mediatör de önemli rol oynamaktadır.

CPB ve kardiyak cerrahi sırasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır: Endotel olmayan yüzeyler ile kan teması, protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluştuktan sonra ve iskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu sonrasında.^{24,32} CPB esnasında kompleman büyük oranda alternatif yol aracılığıyla aktive edilir.³² CPB ve miyokardiyal reperfüzyon klasik ve alternatif kompleman yollarını aktive ederken; heparin-protamin kompleksi komplemanı klasik yoldan aktive eder.³² CPB esnasında klasik yolu aktive eden diğer agonistler arasında endotoksin, apoptotik hücreler ve C-reaktif protein salgılayabilir.^{31,32}

Kompleman sisteminin aktivasyonu CPB'de alternatif ve klasik olmak üzere iki farklı yoldan olmaktadır. Bu iki yol C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılması basamağında birleşmektedir. Aktivasyon sonrası C3'te düşüş olurken C3a'da hızlı bir yükselme olur. Ancak C3a çok hızlı yıkıldığı için vücuttaki miktarlarını belirlemek zordur. C3a seviyeleri operasyon sonrası 24-48

saat içinde CPB öncesi seviyelere geriler.⁷¹ Ekstrakorporeal dolaşım sonrası C3 ve C4 seviyelerinde düşme görülmektedir. Bu da kompleman sistemindeki aktivasyonu göstermektedir.

Postoperatif ventilasyon süresi, plazma C3a konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterir.³⁵ C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının önemli bir aracısıdır. CPB esnasında bu üç anafilatoksin de üretilir. Ancak C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür^{61,62} ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir.⁹ C3a dolaşımında bulunan ana anafilatoksinidir.^{61,62}

Sistemik enflamatuar reaksiyon komplekstir ve çoğunlukla mikrovasküler yapıya lökosit stimülasyonu ve adhezyonuna yol açar. Plateletlerin lökositlere olan artmış adhezyonu sistemik cevabın bir parçası olarak tanımlanır. Bu tür adhezyon kompleman ve koagülasyon kaskadlarının aktivasyonunu regüle eden protein komplekslerini üretir. C3a ve C5a anafilatoksinleri ve C5b-9 terminal kompleksinin CPB sırasında kanda seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Kompleman C3a ve elastaz seviyelerindeki yükselmeyi IL-8, TNF- α ve sE-selektin artışları izler. Buna karşın CPB'a girmeyen hastalarda bu faktörlerin yükselmesi engellenmiş olur.⁷⁵ Kompleman ürünleri nötrofil adhezyonu ve degranülasyonunu artırır ve ayrıca IL-1, TNF- α ve IL-6'nın üretimini artırarak ilişkilidir.⁷¹

CPB sırasında aktive edildiğinde, esas kan elemanları vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgılar; enflamatuar ve inhibitör sitokinler ile hücre sinyalizasyonu yapar, komplementer bazı özgül hücre sinyal maddeleri ve diğer hücrelerle iletişime giren hücre reseptörlerin ekspresyonu olur; ve dolaşıma giren konak vazoaktif ve sitotoksik maddeler oluşturur.²⁷

Nötrofil aktivasyonu ayrıca serbest oksijen radikalleri yapımına ve özellikle elastaz, kollejenaz ve jelatinaz gibi kapiller yatak endoteline belirgin hasar veren kuvvetli serine proteazlarının salınımına yol açar.⁶²

Çalışmamızda Ringer,HES %10 ile HES%6 (voluven) sıvılarının prime solüsyonunda kullanımının kompleman ve CRP düzeylerindeki etkisi, kanama miktarı, kan kullanımı, PTZ, aPTT ve renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdık.

Hala kolloidlerin veya kristaloidlerin plasma hacim replasmanı için kullanımındaki yeri tartışmalıdır. Kristaloid ve kolloid prime solüsyonları arasında birbirine üstünlük açısından net bir fark belirtilememektedir. Hatta kolloid-kolloid kıyaslamaları tartışılmaktadır.⁷⁶ Avrupada kolloidler majör cerrahi sırasında hipovolemi tedavisinde ve önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok kolloid prime kompozisyonu (albumin, dextranlar, jelatinler, farklı HES preparatları...) kardiyopulmoner fonksiyon ve hastaların klinik sonuçları açısından araştırılmıştır.^{77,78}

Kalp cerrahisinde jelatinler ve hidroksietil starchlar (HES) uzun yıllardır kullanılan en yaygın suni kolloidlerdir. Jelatinler çoğu zaman limitsiz günlük kullanımlardan ve 2lt'ye kadar hemostaz üzerine etkileri olmadığı için kardiyak cerrahide daha çok tercih edilmektedir^{79,80}. Jelatinin bir dezavantajı alerjik reaksiyon insidansının HES'e kıyasla daha fazla olmasıdır.⁸¹ Gösterilmiş ki ortalama dozlarda sıvı replasmanında kullanılan HES130/0.4 preparatı ile jelatin bazlı sıvı replasmanı arasında koagülasyon açısından benzer etkiler vardır.⁸²

İdeal hacim replasmanı stratejisinde tercih hala net değildir. Kristaloidler, jelatinler ve hydroxyethyl starch (HES) preparatları hipovolemi için çoğunlukla kullanılan kolloid solüsyonlardır. Jelatinlerin koagülasyon üzerine çok az negatif etkileri varken HES preparatlarının hemostazı hafiften hayatı tehdit edici boyuta kadar bozucu etkisi vardır.

Perioperatif yüksek hacimli HES infüzyonunun hemostaz üzerine özellikle Von Willebrand faktörü üzerine inhibitör etkisi gösterilmiştir.^{83,84} Hemostazın HES tarafından bozulması çoğunlukla yüksek molekül ağırlığı (molekül ağırlığı 450.000 dalton olan hetastarch gibi) ile veya uzun süreli orta molekül ağırlıklı şekerlerin uzun dönem kullanımı(HES 200/0.6) ile açıklanmıştır.^{85,86} Bu HES tipleri in vivo olarak yıkımlarının geç olması ve plazma ile dokuda birikmeleri ile karakterizedir.⁸⁷ Yapılan hayvan çalışmalarında hiperonkotik prime solüsyonunda intrakraniyal basınç artışı ve serebellar sıvı içeriğindeki artış engellenebilmektedir.⁸⁸

W. vanDeveren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyak cerrahi öncesi ve sonrasında HES 200/0.5, HES130/0.4 ve albumin kullanımı kıyaslanmış. Hastalarda t-pa ve vWF konsantrasyonları sadece HES130/0.4 grubunda yükselmiş. SP-selectin ve SE-selectin seviyeleri benzer seyretmiş. Sonuç olarak klasik suni kolloidlere kıyasla HES130/0.4 bu

çalışmada endothelial, platelet veya lökosit cevaplarını etkilememektedir. HES130/0.4 kullanımında doğal akut faz cevapları görülmüştür.⁸⁹

%6 HES 130/0.4'ün klinik olarak önemli avantajı invitro ve invivo olarak koagülasyonun daha az etkilenmesidir.⁹⁰ %6 HES 130/0.4'te postoperatif kardiyak cerrahi sonrası Von Willebrand faktöründeki artış %6 HES 200/0.5'e kıyasla daha fazla olmaktadır.⁸ Yaptığımız çalışmada kanama miktarları ringer, voluven ve %10 HES 200/0.5 grupları için sırasıyla ortalama 773 cc, 850 cc ve 1326.3 cc bulunmuştur. %10HES 200/0.5 grubunda kanama miktarı diğerlerine kıyasla fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda kullanılan prime solüsyonlarının mortalite ve morbiditeye anlamlı etkisi olmamıştır. Ancak yaptığımız ölçümlerde CPB çıkışında alınan kanda %10 HES grubunda C3 değeri Ringer grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca CPB sonrası 4. saatte C3 değeri %10 HES grubunda voluven grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. ($p<0.05$).

Ringer, %6 HES 130/0.4 ve %10 HES 200/0.5 solüsyonları prime solüsyonu olarak mortalite ve morbidite açısından güvenilir solüsyonlardır. Bu üç solüsyondan %10 HES 200/0.5 grubunda CPB çıkışı ve erken dönem dördüncü saat C3 değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da %10 HES 200/0.5 grubunda kompleman aktivasyonunun diğerlerine kıyasla daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca %6 HES 130/0.4 grubunun enflamasyon açısından kontrol grubu ile benzerliği nedeniyle %6 HES 130/0.4'ün güvenli bir prime solüsyonu olduğunu düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR:

- 1) Haddad R, El-Hassan D, Araj A ve ark Some inflammation-related parameters in patients following normo- and hypothermic cardio-pulmonary bypass. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001 May;23(2):291-302.
- 2) Khilji SA, Khan AH. Acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004 Jul-Sep;16(3):25-8.
- 3) Tulunay M, Demiralp S, Tastan S, Akalin H, Ozyurda U, Corapcioglu T, Akarsu ES. Complement (C3, C4) and C-reactive protein responses to cardiopulmonary bypass and protamine administration. *Anaesth Intensive Care.* 1993 Feb;21(1):50-5.
- 4) Knut Tore Lappegård, Michael Fung , Grethe Bergseth BS ve ark Effect of complement inhibition and heparin coating on artificial surface–induced leukocyte and platelet activation *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 77, Issue 3 , March 2004, Pages 932-941.
- 5) Shiro Hazama, MD, Kiyoyuki Eishi, PhD, Shiro Yamachika ve ark Inflammatory Response after Coronary Revascularization:Off-pump versus On-pump (Heparin-coated Circuits and Poly2methoxyethylacrylate-coated Circuits) *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 2004;10, No.2
- 6) Eising GP, Niemeyer M., Th. Günther, P ve ark Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:282-289
- 7) London MJ, Franks M, Verrier ED The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Aug;104(2):284-96.
- 8) Gallandat Huet RCG, Siemans AW. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *CAN J ANESTH* 2000 / 47:12 / pp 1207-1215.
- 9) Erdoğan HB, Eren E, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Ve İdamesi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2004;5:155-165.
- 10) Messmer K. Hemodilution. *Surg. Clin. North. Am.* 1975;55:679-78.
- 11) Gordon RJ, Ravin M, Rawitscher RE, Daicoff GR. Changes in arterial pressure, viscosity and resistance during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975; 69:552-61.

- 12) Cooley DA, Beall AC, Grondin P. Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 percent dextrose prime and normothermia. *Surgery* 1962;52:713-9.
- 13) Clarkson PM, MacArthur BA, Barrat-Boyes BG, Whitlock RM, Neutze JM. Developmental progress following cardiac surgery in infancy using profound hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 1980;62:855.
- 14) LeVeen HH, Ip M, Ahmed N, Mascardo T, Guinto RB, Falk G, D'Ovidio N. Lowering blood viscosity to overcome vascular resistance. *Sur. Gynecol. Obstet.* 1980;150:139-49.
- 15) Race D, Dedichen H, Schenk WG. Regional blood flow during dextran-induced normovolemic hemodilution in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1967;53:578-85.
- 16) Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth.* 2001;15:672.
- 17) Levy JH, Hug. CC. Use of cardiopulmonary bypass in studies of circulation. *Br. J. Anaesth.* 1988;60:35-7.
- 18) Metz S, Keats AS. Benefits of glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass. *Anaesth. Analg.* 1991;72:428-34.
- 19) Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurological outcome after complete cerebral ischemia in primates:examination of a model. *Anesthesiology* 1987;66:39-48.
- 20) Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RC. Does the addition of albumin to prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989;98:751-6.
- 21) Adrian K, Mellgren K, Skogby M, Friberg LG, Mellgren G, Wandenvik H. The effect of albumin priming solution on platelet activation during experimental long-term perfusion. *Perfusion* 1998;13:187-91.
- 22) Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, Turina MI. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass:A randomized controlled trial. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59:137.
- 23) Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, et al. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961; 50:29-39.
- 24) Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69: 324-30
- 25) Mansuroğlu D, Kirali K, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki Enflamatuvar Yanıt. *Türkiye Klinikleri J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004;5:183-196.

- 26) Roth J, Golub S, Cukington R, et al. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981;31:350-6.
- 27) Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-43.
- 28) Warren JS, Ward PA. The inflammatory response in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p 67.
- 29) Fontane JC. Cytokines and neutrophils: neutrophil-derived cytokines and the inflammatory response, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2d ed. New York, Marcel Dekker, 1997.p.373.
- 30) Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al. Recombinant soluble CRI usppressed complement activation, inflammation, and necrosis associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Trans Assoc Am Physicians* 1990;103:64-72.
- 31) Walport MJ. Complement. *N Engl J Med* 2001; 344:1058.
- 32) Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an anti-factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:113-22.
- 33) Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7:563-73.
- 34) Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, et al. Selective blokade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leucocyte activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:460-6.
- 35) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57.
- 36) Sahu A, Lambris JD. Complement inhibitors: a resurgent concept in anti-inflammatory therapeutics. *Immunopharmacology* 200; 49:133-44.
- 37) Lambris JD, Sahu A, Westel RA. The chemistry and biology of C3, C4 and C5, in Volankis JE, Frank MM (eds): *The Human Complement System in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 1998.p.83.
- 38) Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM,et al. Cardiopulmonary bypass induces leucocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79:1201-5
- 39) Scaphira M, Despland E, Scott CF, et al. Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. *J Clin Invest* 1982; 69:462-8.

- 40) Chenoweth DE, Hugli TE. Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:3943-7.
- 41) Smolen JE, Boxer LA. Functions of neutrophils, in Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p.761.
- 42) Klempner MS, Dinarello CA, Galin JI. Human leukocyte pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. *J Clin Invest* 1978; 61:1330-6
- 43) Chello M, Mastroberto P, Quirino A, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:123-9.
- 44) Yang J, Furie BC, Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb Haemost* 1999; 81:1-9.
- 45) Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2135-44.
- 46) Babior BM, Golde DW. Production, distribution and fate of neutrophils, in Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p.755.
- 47) Kappelmeyer J, Bernabei A, Gikakis N, et al. Upregulation of Mac-1 surface expression on neutrophils during simulated extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med* 1993; 121:118-26.
- 48) Asghar SS, Pasch MC: Complement as a promiscuous signal transduction device. *Lab Invest* 1998; 78:1203-25.
- 49) Gadaleta D, Fahey AL, Verma M, et al. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:462-7.
- 50) Hayashi Y, Sawa Y, Ohtake S, et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:571-6.
- 51) Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, et al. differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:930-7.
- 52) Matata BM, Galinanes M: Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1-11.

- 53) Mair P, Mair J, Seibt I, et al. Plasma elastase concentrations and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:184-5.
- 54) Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, et al. The damaging effects of cardiopulmonary bypass, in Wu KK, Roxy EC (eds): *Prostaglandins in Clinical Medicine: Cardiovascular and thrombotic disorders*. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1982.p.355.
- 55) Abrams CS, Brass LF. Platelet signal transduction, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p 541.
- 56) Selak MA, Chignard M, Smith JB. Cathepsin G is a strong platelet agonist released by neutrophils. *Biochem. J.* 1988;251:293-9.
- 57) Funk CD. Platelet eicosanoids, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.533.
- 58) Hawrylowicz CM, Santoro AS, Platt FM, Unanue ER: Activated platelets Express IL-1 activity. *J. Immunol.* 1989;143:4015-8.
- 59) Fumaki MH, Holmsen H, Kowalska A, Niewiarowski S: Platelet secretion, Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.559.
- 60) Ember JA, Jagel MA, Hugli TE. Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses, in Volankis JE, Frank MM: *The Human Complement System in Health and Disease*. New york, Marcel Dekker, 1998.p.241.
- 61) Tamiya T, Yamasaki M, Maleo Y, et al. Complement activation in cardiopulmonary bypass with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. *Ann. Thorac. Surg.* 1988;46:47-57.
- 62) Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993;106:1008-16.
- 63) Karabay Ö, Açikel Ü. Kanama ve tromboz eğilimi: “Pıhtılaşma Mekanizması, Pıhtılaşma Faktörleri Eksikliği, Kan Hücreleri Eksikliği, Ekstrakorporeal Dolaşımın Neden Olduğu Koagülopati, Medikal Tedavi, Kan ve Kan Ürünleri Verilmesi”. *Türkiye Klinikleri J. Cardiovasc. Surg.* 2004;5:207-218.
- 64) Bonnie L. Milas, David R. Jobes and Robert C. Gorman. Management of Bleeding and Coagulopathy After Heart surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol 12, No:4, 2000.p.326-36.

- 65) Dacey LJ, Munoz J, Buribeau YR, et al. Re-exploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. *Arch. Surg.* 1998;133:442-7.
- 66) Morris N, Kotler, Anthony Alfieri. Cardiac and noncardiac complications of open heart surgery: prevention, diagnosis and treatment. Philadelphia: Futura Publishing Company;1992:219-37.
- 67) Woodman RC, Harker LA. Bleeding complication associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680.
- 68) Kuniyoshi Tanaka K, et al. Alteration in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *Cardiothoracic Anesth.* 1989;3:181.
- 69) King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann. Int. Med* 1984;100:816-22.
- 70) Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Ann. U. Rev. Med.* 1989;40:31-44.
- 71) Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-9.
- 72) Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, et al. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/ multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85:97-103.
- 73) Hazama S, Eishi K, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2 methoxyethylacilcate-coated circuits) *Ann Thorac Surg* 2004; 10(2):90-96.
- 74) Hahn-Pederson J, Sorenson H, Kehlet H. Complement activation during surgical procedure. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:66-8.
- 75) Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass greft operation significantly reduces oxidative stres and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:785-91.
- 76) Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardiovasc Anesth* 1999; 13:752-763.
- 77) Hoefl A, Korb H, Mehlhorn U, et al. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer's lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 1991; 66:73-80.
- 78) Sade RM, Stoud MR, Crawford Jr FA, et al. A prospective randomized study on hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:713-722.

- 79) Tabuchi N, deHaan J, Gallandat Huet RCG, et al. Gelatin use impairs platelet adhesion during cardiac surgery. *Thromb Haemost* 1995; 74:1447-51.
- 80) Tigchelaar I, Gallandat Huet RCG, Karsten J, et al. Hemostatic effects of three colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:626-32.
- 81) Laxanaire ML, Charpentier C, Feldman L. Reactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque mécanismes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:301-10.
- 82) Haisch G, Boldt J, Krebs C. The influence of vascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (%6 HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:565-71.
- 83) Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, et al. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25:349-54.
- 84) Kapiotis S, Quebenberger P, Eichler H-G, et al. Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. *Crit Care Med* 1994; 22:606-12.
- 85) Strauss RG, Stansfield C, Henriksen RA, et al. Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion* 1998; 28:257-60.
- 86) Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997; 78:974-83.
- 87) Mishler JM IV Pharmacology of Hydroxyethyl starch. New York, Toronto: Oxford University Press 1982.
- 88) McDaniel LB, Nguyen T, Zwischenberger JB, et al. Hypertonic saline dextran prime reduces increased intracranial pressure during cardiopulmonary bypass in pigs. *Anesth Analg* 1994; 78:435-441.
- 89) Van Oeveren W, Siemons W, Huet R. Preserved endothelial and formed blood element function after use of medium molecular weight hydroxyethyl starches in cardiac surgery. *British Journal of anaesthesia (BJA)* 1999; Volume 82 Suppl.1
- 90) Langeron O, Hbitz D, Faure E, et al. Volume replacement during major orthopedic surgery: a new 6% Hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) might reduce blood loss. *Br J Anesth* 1999; 82:74.

