

46576

T. C.
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

**AÇIK KALP AMELİYATLARINDA
PULSATİL VE NONPULSATİL DOLAŞIMIN
ENDOKRİN SİSTEM ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Erdem SİLİSTRELİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Öztekin OTO

İZMİR - 1995

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ	2
ÖZET	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
BİYOFİZİKSEL TEMELLER	8
ÇALIŞILAN HORMONLAR.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM	24
SONUÇLAR	29
TARTIŞMA	36
KAYNAKÇA	43

Ö N S Ö Z

Uzmanlık eğitimim döneminde ve tez çalışmamın gerçekleşmesinde gösterdiği özverili çabaları, titizliği ve katkıları için değerli hocam Prof. Dr. Öztekin OTO 'ya teşekkür ederim. Ayrıca eğitimimin çeşitli aşamalarında katkılarını ve yardımlarını esirgememiş olan Doç. Dr. Ünal AÇIKEL, Yard. Doç. Dr. Eyüp Hazan, Yard. Doç. Dr. Baran UĞURLU, Uzm. Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU, Uzm. Dr. Hüdai ÇATALYÜREK'e, sonuçların yorumlanmasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ'e ve çalışma için alınan kan örneklerini özenle koruyan ve değerlendiren Endokrinoloji Laboratuvarı görevlilerinden Biyolog Tayfun M. ERÇİ, Biyolog Tefik USLU, Tekniker Arzu H. SAVAŞÇI ve çalışma arkadaşlarına, tez çalışmam için yardımcı olan Uzm. Perfüzyonist Nuran Ay DERELİ ile Belgin BERBER ve değerli bilgilerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ö Z E T

Açık kalp ameliyatlarının odak noktası, kalp ve akciğerlerin geçici bir süre için devre dışı bırakılması ve normal dolaşım ile oksijenizasyonun sağlanabilmesi için kardiyopulmoner bypass işleminin gerçekleştirilmesidir. Normal dolaşım pulsatil iken, standart kardiyopulmoner bypass nonpulsatil karakterde bir akım sağlamaktadır. Alternatif bir yöntem olarak, vücudun doğasına uygun biçimde pulsatil dolaşım teknikleri geliştirilmiştir. Bu yöntemin genel doku perfüzyonunu ve dokulardaki oksijen kullanımını artırdığı; normale yakın refleks vazomotor kontrolü sağlayarak sistemik vasküler direncin artmasını engellediği ortaya atılmıştır. Ayrıca santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kompleman sistemi üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Diğer yandan, konunun en tartışılan noktası hemoliz ile ilgili olduğu gibi, belirgin fizyolojik yararlarının olmadığına ilişkin iddialar da bulunmaktadır.

Bu çalışmamızda, pulsatil perfüzyonun endokrin sistem üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık ve Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda açık kalp ameliyatı uygulanan 22 hasta, nonpulsatil ve pulsatil akım uygulanan iki grup halinde çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı ve yüzeyi, ortalama perfüzyon basıncı, ortalama perfüzyon akımı, perfüzyon süresi, aortik kros-kelepç süresi ve maksimal soğuma gözönüne alındığında anlamlı bir istatistiksel fark yoktu. Olguların hepsinde ameliyat öncesi (bazal değer), genel anestezi uygulandıktan sonra, perfüzyon başladıktan 30 ve 60 dakika sonra, ayrıca ameliyattan 24 saat sonra olmak üzere toplam 5 'er kez kan örnekleri alındı. Bu örneklerde TSH, T3, T4, Free T3, Free T4, ACTH, Kortizol, Aldosteron, İnsülin, GH ve Glukoz düzeylerine bakıldı. İstatistiksel işlemler Mann-Whitney U ve Bağımsız

Gruplar için Ortalamaların Karşılaştırılması testleri ile yapıldı. İlk iki örnek için gruplar karşılaştırıldığında, tüm bu parametreler yönünden anlamlı bir istatistiksel fark yoktu.

TSH için, ölçüm sonuçlarının ortalamaları birbirine oldukça yakındı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Otuz ve 60.dakikalar için karşılaştırıldığında, T3 değeri pulsatil grupta belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). Perfüzyonun 30. dakikasında, FT3 sonuçları pulsatil grupta anlamlı olarak düşük çıkmıştı ($p<0.05$). T4 ve FT4 için, ölçüm sonuçlarının ortalamaları birbirine oldukça yakındı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). ACTH ölçümlerinde ise, yalnızca 24. saat değerleri için pulsatil grubun ortalaması diğer gruba göre belirgin olarak yüksekti ve istatistiksel yönden anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Kortizol için, 24. saat hariç, ölçüm sonuçlarının ortalamaları birbirine oldukça yakındı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). 24. saatte ise, sonuçların ortalaması, istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmasa da, (ACTH ile uyumlu olarak) pulsatil grupta daha yüksekti. Aldosteron ölçümlerinde, her ne kadar aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı çıkmasa da ($p>0.05$), düzeyler pulsatil grupta belirgin olarak daha düşük seyretti. İnsülinin 60. dakikada pulsatil grupta daha düşük düzeylerde kaldığı saptandı ve iki grup arasındaki istatistiksel fark anlamlıydı ($p<0.05$). Glukoz ölçümlerinde de, perfüzyonun her iki döneminde pulsatil grupta değerler daha düşük olarak seyretti ve aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı çıkmıştı. ($p<0.05$). Büyüme hormonunun ortalama düzeyi, perfüzyonun 60. dakikasında pulsatil grupta belirgin bir yükselme gösteriyordu ($p<0.05$).

FT3 sonuçları pulsatil grupta daha düşük çıkarken, insülin değerlerinin yine aynı grupta düşük çıkması dikkat çekiciydi. Söz konusu ikinci bulgu ise glukoz ölçüm ortalamalarıyla ve anti-insüliner hormonların düzeylerinin yüksekliğiyle uyumlu olarak kabul edildi.

GİRİŞ ve AMAÇ

1953 yılından bu yana uygulanan açık kalp ameliyatlarında, ameliyatın odak noktası kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakılması ve bu işlevleri yüklenen bir perfüzyon cihazı yoluyla solunum ve dolaşımın sağlanmasıdır(1). Kalbe uygulanacak herhangi bir cerrahi manipülasyon sırasında, bu dönemin önce ve sonrasında bir süre için kardiyopulmoner bypass dediğimiz işlem gerçekleştirilir. Fizyolojik olmayan bu işlemin olabildiğince yan etkisiz olarak tamamlanması gerekmektedir. Normal dolaşım pulsatil iken, standart kardiyopulmoner bypass nonpulsatil karakterde bir dolaşım sağlar. Bu yöntemin daha fizyolojik olarak uygulanabilmesi için geliştirilen bir yöntem de, vücudun doğasına uygun olarak dolaşımın pulsatil olarak sağlanmasıdır(1,2,3,4,5,6,7). Uzun süre bu konu tartışmalı olarak kalmış ve birçok yazar pulsatil yöntemin organ kan akımı ve myokardial fonksiyon için yararlı olmadığı gibi, hemolize de yol açtığını iddia etmiştir(3,8). Diğer yandan, son on yılda pulsatil perfüzyon cihazlarındaki teknolojik gelişme sayesinde kanın şekilli elemanlarının daha iyi korunması sağlanmıştır(4,5,6,7). Ayrıca yapılan araştırmalarla pulsatil perfüzyonun organ kan akımı ve korunması, mikrosirkülasyon yönünden daha iyi olduğu, akciğerler ve beyindeki sıvı retansiyonunu azalttığı gösterilmiştir(2,5,6,9,10,11,12). Bu çalışmamızda pulsatil perfüzyonun endokrin sistem üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Bu bölümde ilk aşamada perfüzyon biçimleri üzerinde durulacak ve ikinci aşamada, incelenen hormonlar hakkında ana başlıklar halinde bilgi verilecektir.

Pulsatil perfüzyonla ilgili çalışmaların tarihçesinden kısaca söz edecek olursak : Deneysel olarak ilk kez pulsatil perfüzyonu uygulayan kişi Carl Jacobj'dur(1). 1890 yılında bir devrenin arteriyel ucuna intermittan kompresyon yapan kauçuk bir balon ekleyerek bunu gerçekleştirmiştir. Bu konuda ilk hayvan deneyi ise 1910 yılında Hooker tarafından gerçekleştirildi(1). Bu deneyde izole böbrekte pulsatil ve nonpulsatil perfüzyon uygulanarak böbrekteki kan akımı ve idrar çıkışı ölçülmüştü. Kurulan düzenek sayesinde aynı zamanda puls amplitüdünü ayarlanabiliyordu. Hooker bu çalışma ile pulsatil akımın idrar çıkışını artırdığını, puls amplitüdünü artırarak da bu etkinin belirginleştiğini saptadı. Aynı deneyi Gessell 1913 yılında in vivo olarak yineledi ve benzer sonuçlara ulaştı(1).

Diğer yandan 1955 yılında Wesolowski, yaptığı bir dizi ayrıntılı hayvan deneyi sonucunda pulsatil perfüzyonun (en azından altı saatlik bir periyod için) bir avantajı olmadığını bildirdi. Bu rapor, kalp cerrahisi dünyasında epeyce etkili olmuştur; hala çoğu yayında referans olarak gösterilmektedir ve eksikleri ile yanlışlıkları son yıllardaki yayınlarda tartışılmaktadır(2,3,13,14).

Kardiyopulmoner bypass sırasında pulsatil akımın kullanılması, dünyada özellikle 1980 'li yıllarda popülerite kazanmış bir uygulamaydı, fakat daha sonra daha az kullanılır olmuştur. Bunun açıklaması kısaca üç nedene dayandırılmaktadır: İlki, başta Wesolowski 'nin yaptığı çalışmalar olmak üzere, pulsatil perfüzyonun herhangi bir avantajının olmadığını belirten araştırma sonuçlarıdır. Özellikle bu tip çalışmalardaki

hatalı bir nokta, akım hızlarının 130 - 200 ml/kg-dk arasında tutulmasıdır. Ancak 100 ml/kg-dk altındaki akım hızlarında pulsatil ile nonpulsatil akım tarzları arasındaki fark önem kazanmaktadır(1,13,14,15). Diğer yandan, değişik araştırmacılar tarafından değişik pulsatil akım biçimlerinin uygulanması ve bunların yalnızca bir kısmının "efektif" olması Hickey ve ark. tarafından vurgulanan bir noktadır. Heriki perfüzyon biçimi arasında bir fark olmadığını belirten yayınlarda, akım hızının yüksek tutulmasının dışında, puls amplitüdünün de düşük tutulmuş olduğu göze çarpar.

İkinci neden, özellikle hemoliz üzerinde odaklanan yan etkisidir, ki bu nokta tartışmalıdır. Kan üzerindeki mekanik travma yalnız akım tarzıyla değil, oksijenatör ve pompa başlığının tipi ile de ilgilidir. Pompa aspiratörünün kanın şekilli elemanları üzerindeki yıkım etkisi sayılan faktörlerden de fazladır(15).

Üçüncü nokta teknik nedenlerdir. Perfüzyon cihazınca yaratılan pulsatil basınç dalgalarının, kompleansı sınırlı pompa hatlarından ve membran oksijenatörlerinden geçerken bir miktar kayba uğraması sözkonusudur. Ayrıca pulsatil pompaların hatların içinde oluşturduğu yüksek basınç değişiklikleri yüzünden ek yerlerinden ani ayrılımların meydana geldiği bildirilmiştir.

Pulsatil akımın ana mekanizmalarını üç başlık halinde toplayabiliriz: İlki, konunun matematik ve biyofizik yönü ile ilgilidir. İkincisi, konunun mikrosirkülasyon yönü ile ilgili olan "Kritik Kapanma Basıncı" dır. Puls dalgasının direkt etki ile kapiller yatağın açık kalmasını sağladığı, böylece doku perfüzyonunu normale yakın düzeylerde tuttuğu düşünülmektedir. Üçüncü ana mekanizma ise "Nöroendokrin Refleksler" dir ve temel olarak karotid sinüsteki baroreseptörler ve renin salgısıyla ilgilidir. İlk yaklaşımı bir ana başlık halinde inceleyeceğiz ve ikinci ile üçüncü mekanizmalara "pulsatil perfüzyonun fizyolojik etkileri" nden söz ederken daha ayrıntılı olarak değineceğiz.

BİYOFİZİKSEL TEMELLER

Buradaki iki temel noktadan biri akışkanlar mekaniği ile ilgilidir. Belli bir çapı olan bir borudan akan homojen bir sıvının akım hızı Poiseuille Denklemi aracılığıyla hesaplanmaktadır. Bu denklemin ayrıntılarına girmeden, hesaplama sırasında gerekli olan parametrelerin borunun uzunluğu, yarıçapı, boru uzunluğu boyunca ortaya çıkan basınç düşmesi ve sıvının viskozite katsayısıdır(1). Bu denklemi kan akımına uygulamak için birçok girişim yapılmış, fakat sonuçsuz kalmıştır. Nedenleri ise şunlardır(1):

1- Kanın Newtonian bir sıvı olmayışı (Newtonian sıvılarda viskozite sürtünme katsayısından bağımsızdır, kanda ise viskozite sürtünme ile ilgili olarak sürekli değişir) .

2- Denklemden yeralan yarıçap, insan organizması sözkonusu edildiğinde sürekli değişmektedir (vasküler ağaçtaki dallanma arttıkça toplam kesit alanı da artmaktadır; aynı zamanda damar duvarındaki düz kaslar da çapı sürekli değiştirirler).

3- Damar duvarının elastisitesi sabit değildir, bu değer çap ve kalbe olan uzaklığa göre değişmektedir.

4- Kan akımı laminer değildir.

İkinci olarak yapılabilecek bir açıklama ise, kardiyovasküler sistem için bir elektrik devresini model olarak kabul etmektir. Burada kalbi (ya da pompayı) bir güç kaynağı, vasküler yatağı da rezistif ve reaktif özellikleri olan bir devre olarak kabul edebiliriz. Böylece bu sistemin performansını, benzer matematik kurallarıyla açıklayabilmek mümkündür. Osilasyonlu bir karakter taşıyan kan akımını daha iyi açıklayabilmek için vasküler empedans kavramı ortaya atılmıştır. Bu, pulsatil basıncın pulsatil akıma olan oranıdır. Elektrikte ve dolaşım fiziolojisindeki direnç kavramının benzeri olarak

tanımlanabilir. Fakat vücuttaki periferik vasküler direnç damarların çapı ile ilgiliyken, empedansta çap ve elastisite birlikte rol oynar. Ven greftleri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, akım pulsatil hale geçirilince greftlerin empedansının düştüğü gözlenmiştir (16).

Vücuttaki pulsatil akımı analiz edebilmek amacıyla kompüterize olarak birçok simulasyon çalışması yapılmıştır (16,17,18,19,20). Bu çalışmalarda temel alınan nokta, pulsatil akım ve dalga formlarını, matematiksel olarak harmonik analizler aracılığı ile Fourier serilerine indirgemek ve en verimli olabilecek akım biçimini hesaplamaktır. Bu şekilde yapılan kompüterize simulasyon çalışmalarından birinde, kanı simgeleyen sıvının akım hızı, basıncı ve puls frekansı sabit tutularak optimal dalga biçimi saptanmaya çalışılmıştır(21). En iyi akımsal dalga biçiminin sert bir akım yükselmesi ile başlayan, tepe noktası yüksek olan, hızlı bir deselerasyona sahip ve diyastol sırasında akım yönünün tersine döndüğü bir forma sahip olduğu ortaya konmuştur (Şekil-1).



ŞEKİL : 1

En düşük empedansa sahip olduğu hesaplanan bu akımsal dalga biçiminin en verimli akımı sağladığı bilinmektedir ve femoral arterden invaziv olarak alınan akımsal dalga paternine çok benzemektedir(21). Yapay olarak yaratılan pulsatil akımlar her ne kadar bu paterne tıpatıp benzemeseler de, nonpulsatil doğrusal akıma nazaran daha iyi koşulları sağlamaktadırlar.

Pulsatil akımın fizyolojik etkilerini aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

Metabolik etkiler: Yapılan çalışmalarda pulsatil perfüzyon sayesinde artmış oksijen kullanımı, daha fizyolojik pH ve daha düşük laktat değerleri saptanmıştır(1).

Hemodinamik etkiler: Bu yönden pulsatil ile nonpulsatil perfüzyonun etkileri arasında anlamlı bir fark olmadığını bildiren az sayıdaki yayının dışında,yapılan çoğu çalışmada pulsatil perfüzyon lehine sonuçlar alınmıştır(3,8,22,23). Pulsatil grupta perfüzyon sonrası düşük kalp debisi tablosu, intraaortik balon pompası kullanımı, inotrop destek gereksinimi ve toplam mortalite daha azdır (24,25,26). Bu farklar özellikle yaşlılarda daha belirgin hale gelmektedir. Nonpulsatil akım biçimi kullanıldığında, aynı doku perfüzyonunu sağlayabilmek için en azından % 20 kadar daha yüksek miktarda akım gerekmektedir(27). Angell James ve deBurgh Daly'nin 1971'de yaptıkları bir çalışmada pulsatil akımın baroreseptörleri stimüle ederek normale yakın refleks vazomotor kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Bununla ilgili daha ayrıntılı bir hayvan deneyi 1992 'de Minami ve ark. tarafından yapılmıştır(28). Bu araştırmacılar nonpulsatil perfüzyon sırasında sistemik vasküler direncin artmasının nedeni olarak sistemik venlerdeki adrenerjik reseptörlerin uyarılması, venöz konstrüksiyon ve ardından gelişen venöz kapasitansın azalmasını göstermişlerdir. Ven duvarındaki adrenerjik reseptörlere sahip düz kasların uyarımı ise karotid sinüsteki baroreseptörler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada nonpulsatil perfüzyonun plazma katekolamin düzeylerini artırdığı, bunun prekapiller konstrüktif etkisiyle kapiller dolaşımı devre dışı bıraktığı bildirilmektedir(7,29). Kapiller dolaşımın devre dışı kalmasıyla ilgili aktif bir

mekanizmayı açıklayan bu çalışmadan çok önce Mandelbaum ve Burns 'ün 1956 'da yaptığı diğer bir çalışmada pulsatil akımın kapiller yatağı açık tutmaya yaradığı, nonpulsatil akım sırasında ise kapillerlerin kollapsa uğradığı gösterilmiştir. Kapiller damarın arteriyel ucundaki basıncın venöz uçtaki basıncı geçemediği durumda, çevre dokuların etkisiyle kollaps meydana gelir, bunun sonucu da prekapiller şantların açılmasıdır(13). Arteriolar akım nonpulsatil akım sırasında açılan şantlara yöneldiğinden, ortalama 20 dakika sonra kapiller dolaşım devre dışı kalmaktadır(27). Nonpulsatil perfüzyonda ayrıca Renin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bunun böbreğe olan direkt etki ya da nöroendokrin yol ile olduğu bilinmemektedir(2). Her üç durumda da periferik vasküler direnç artmaktadır. Nonpulsatil dolaşımında sistemik vasküler direncin arttığı, oksijen kullanımının azaldığı ve laktat düzeyinin yükseldiği saptanmıştır(13,30). Ayrıca nonpulsatil akım ile lenfatik dolaşım azalmakta ve dokular arasında kalan ödem sıvısı artmaktadır(13,14).

Hematolojik etkiler : Pulsatil perfüzyonun belki de en tartışılan noktası hemoliz ile ilgilidir. Bazı çalışmalarda pulsatil perfüzyon uygulanan grupta plazma serbest Hemoglobün düzeylerinin belirgin olarak yüksek çıktığı belirtilmektedir(3,8). Diğer yandan sözkonusu grupta hemolizin artmadığını, eritrosit ve trombositlerin azalmadığını belirten yayınlar da vardır (7,9,10).

Hormonal etkiler : Pulsatil ve nonpulsatil perfüzyonun hormonal etkileri yönünden karşılaştırılması bu tezin ana konusunu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda pulsatil perfüzyonun katekolamin, renin, Anjiotensin II, Anti-diüretik hormon ve aldosteron düzeylerini nonpulsatil perfüzyona oranla daha az yükselttiği ve daha fizyolojik sınırlar içinde tuttuğu saptanmıştır. TSH salgısının artması, travmaya

karşı endokrin yanıtlardan biridir. Yapılan bir çalışmada nonpulsatil perfüzyon sırasında bu yanıtın gözlenmediği, pulsatil perfüzyon sırasında ise hipofizin bu yanıtının normale yakın olduğu, ayrıca hipofizer - adrenal aksın da travmaya olan normal yanıtını koruduğu belirtilmiştir(5,31). Metabolik yönden T4 'ün T3 'e dönüşüm mekanizmasının pulsatil kardiyopulmoner bypass sırasında korunduğu ve daha fizyolojik T3 ve FT3 düzeylerinin sağlanabildiği ileri sürülmüştür(5,31). Adrenokortikal fonksiyon pulsatil perfüzyon sırasında daha iyi korunduğundan travmaya yönelik kortizol yanıtı daha belirgindir. Yine pulsatil perfüzyon sırasında pankreastaki beta hücre işlevinin korunması nedeniyle insülin sekresyonunun daha yüksek olduğu öne sürülmektedir(32,33).

Çeşitli organ sistemlerine olan etkisi :

Santral sinir sistemi : 1958 'de Halley, Reemtsma ve Creech 'in yaptığı bir çalışmada pulsatil akım ile beyin oksijen kullanımının arttığı saptanmıştır(1). 1971 'de Matsumoto köpeklerde pulsatil akım ile serebral perfüzyonun arttığını belirlemiştir(1). 1986 'da Trenner insanlarda aynı sonuçları göstermiştir. Ayrıca pulsatil akımın beyin perfüzyonuna olan olumlu etkileri birçok araştırmacı tarafından belirtilmektedir (34,35,36,37,38).

Böbrekler : Pulsatil dolaşımın en önemli etkisinin renal kortikal perfüzyonu nonpulsatil akıma göre daha iyi sağlaması ve bunun sonucunda da idrar çıkışını artırması, daha az renin, Anjiotensin ve aldosteron salınımına neden olduğu gösterilmiştir(39,40,41). Heriki akım tarzının etkileri karşılaştırıldığında böbrekteki toplam kan akımı değişmemekte, fakat nonpulsatil perfüzyonda korteksten jukstaklomerüler alana doğru bir kayma gözlenmektedir(9,42). Bunun sonucunda da bu bölgeden renin salınımının arttığı gösterilmiştir (43). Pulsatil akımla birlikte idrar çıkışı ve kreatinin klirensi, Na^+ ve Cl^- ekskresyonu artmaktadır (2). Bugün bazı

merkezlerde transplant için hazırlanan ve kadavradan alınan donör böbrekler pulsatil pompalar aracılığıyla perfüze edilmektedir.

Akciğerler : Nonpulsatil akımla birlikte pulmoner vasküler direnç artmaktadır (12). Akciğerdeki şantlar ise yalnızca perfüzyonun tipine göre değerlendirilmemeli, çünkü cerrahi girişimlerdeki genel anestezi nedeniyle bir miktar alveolar kollaps ve şant oluşumu sözkonusudur. Genel olarak pulsatil perfüzyon venöz dönüşü de artırdığından, pulmoner venöz basınç daha düşük olmakta ve akciğerde interstisyel ödem de daha az oluşmaktadır. Diğer yandan eğer pulsatil akım hızı yüksek olursa türbülans ve künt hız profili yüzünden pulmoner vasküler direnç nonpulsatil akıma göre daha yüksek olur(44).

Gastrointestinal sistem : Pulsatil perfüzyon uygulanan grupta gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlara daha sık rastlandığı saptanmıştır (11,45,46). Bu sistemde etkilenen en önemli organlar pankreas ve barsaklardır. Öncelikle pankreası inceleyecek olursak, pulsatil akımın pankreatik Beta-hücre işlevini ve doku metabolizmasını korumada önemli olduğu bildirilmiştir. Pulsatil perfüzyonun uygulandığı hastalarda immunoreaktif insülin, C-peptid ve insülin / glukagon molar oranı artmaktadır. Nonpulsatil grupta ise bu değişiklikler olmamaktadır(32,33). Heriki grupta da operasyon sırasında bir hiperglisemi tablosu gözlenmekte, fakat nonpulsatil perfüzyon sırasında insülin salgısının baskılanması ile birlikte bu tablo daha da belirginleşmektedir. Hiperglisemi potasyumun hücre içine geçişini artırır, ortaya çıkan hipopotasemi ise aritmilerin sık görülmesinden ve kardiyak aktivitenin baskılanmasından sorumludur. Sözkonusu azalmış insülin salgısı hipotermi sırasında pankreasın azalmış metabolik aktivitesine bağlanmaktadır. Özellikle orta derecede hipotermide pulsatil akımın insülin salgısına olan olumlu etkisi daha da belirginleşmektedir.(32,47,48,49,50). Açık kalp ameliyatının gastrointestinal

komplasyonları içinde en sık görüleni akut pankreatittir. 4629 hastayı içeren bir çalışmada heriki perfüzyon tipi arasında akut pankreatit insidansı ile ilgili anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diğer yandan serum ve idrar amilaz düzeylerinde yükselmeye birlikte görülen subkinik pankreatit, nonpulsatil grupta belirgin olarak daha siktir(22). Açık kalp ameliyatı geçiren hastaların yapılan postmortem incelemelerinde %16 oranında subkinik pankreatite rastlanmış ve bu da perfüzyon yetersizliğine bağlanmıştır.

Son yıllarda barsaklar potansiyel kardiyotoksik maddelerin de etkisiyle multisistem organ yetmezliğinin ve endotoksik şok benzeri tablonun kaynağı gibi görülmeye başlanmıştır. Kardiyopulmoner bypass sırasında ince barsaktaki transselüler transportta geridönüşümlü bozulma olmakta, bu da mukozal hipoperfüzyona bağlanmaktadır. Mukozal geçirgenlik artınca bakteriyemi ve özellikle endotoksemi tablosu ortaya çıkar(51,52,53). Nonpulsatil perfüzyon sırasında düzeyi artan Anjiotensin II 'nin (ki aynı zamanda mezenterik bir vazokonstrüktördür) kan akımını beyin gibi daha öncelikli önem taşıyan organlara yöneltmesi barsak hipoperfüzyonunda önemli bir noktadır(51,54).

Yapılan bir çalışmada karaciğerin arteriyel akım ve oksijen kullanımının nonpulsatil perfüzyon sırasında normalin % 50 'sine düştüğü, pulsatil perfüzyon sırasında ise kontrol düzeylerinde kaldığı saptanmıştır(22).

Kalp : Fibrile edilmiş kalpte pulsatil perfüzyon, toplam koroner kan akımını ve subendotelial dolaşım yönünden daha avantajlıdır(1). Bu fark özellikle sol ventrikül hipertrofisi ve koroner darlığı olan hastalarda daha da belirgindir. Çalışan kalp ile ilgili çalışmalar ise henüz yetersizdir.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN HORMONLAR

TSH

Tiroid Stimulan Hormon (TSH), ön hipofizdeki özgülleşmiş tirotrof hücrelerden salgılanır(55). Salgılanmasındaki negatif geri-besleme mekanizması T3 yolu ile dir. T4'ün T3'e dönüşümü için üç yol vardır : T3, direkt olarak tiroid bezinden salgılanabilir. İkinci yol dokularda monodeiyodinasyon ile T4'ün T3'e dönüşmesidir. Diğer bir yol ise hipofiz bezinde T4'den T3'e olan dönüşmedir. T3, TSH'nın salgılanmasını direkt olarak baskılayabilirken, T4 düzeyleri TSH'yı ancak T3'e dönüştükleri dolaylı yoldan etkileyebilir. Tiroid hormonları aynı zamanda hipotalamusta TRH için sentez edilen mRNA düzeylerini düşürürler. TRH, TSH'yı stimüle eden bir tripeptittir ve hipotalamustan salgılanır. Hipotalamohipofizer sistemdeki portal sistem yoluyla ön hipofiz bezine ulaşır ve tirotrof hücreleri uyarır. Normalde travmaya yanıt olarak TRH düzeyi yükselir ve hipofiz buna TSH salgısını artırarak yanıt verir. Nonpulsatil perfüzyon sırasında bu yanıtın gözlenmediği bildirilmiştir(5). Yapılan bir çalışma pulsatil perfüzyon sırasında hipofizin bu yanıtının normale yakın olduğunu, ayrıca hipofizer - adrenal aksın da travmaya olan normal yanıtını koruduğunu göstermiştir(5). TSH, 24 saatte altı kez olacak biçimde pulsatil olarak salgılanır ve kan düzeyinin en yüksek olduğu dönem saat 22:00 - 02:00 arasındır.

TSH 'nın dışında, cAMP oluşumuna yolaçan diğer hormonlar da (örneğin epinefrin ve prostoglandinler) tiroid hormon sekresyonunu hafif oranda artırırılar. Diğer yandan tiroid bezinde de, tiroid follikül hücrelerinde sonlanan otonom sinir uçları saptanmıştır.

TSH'yı baskılayan faktörler ise T3, T4 (yukarıda belirttiğimiz gibi dolaylı yoldan), deksametazon ve dopamin infüzyonudur (56).

TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonlarını **T3** (Tri-iyodo tironin) ve **T4** (Tetra-iyodo tironin ya da tiroksin) olarak iki gruba ayırabiliriz. T3 ve T4 büyük oranda proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün yalnızca % 0,04'ü ve T3'ün de % 0,4'ü plazmada serbest durumda bulunur. Hücrelere giren, biyolojik etkileri gerçekleştiren ve metabolize olan kısım bu serbest kısımdır ve kısaca **FT3** ve **FT4** olarak belirtilir. T3 ve T4 plazmada üç adet proteine bağlanır:

- Tiroid Bağlayıcı Globulin (TBG): Hormonların % 70'i bununla taşınır. Bu proteinin düzeyi normalken, hormonları bağlama kapasitesini Heparin artırır.

- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA): T4'ün %20'si bununla taşınır.

- Albumin : T4'ün % 10'u ve T3'ün kalan % 30'u bununla taşınır.

T4'ün %40'ı dokularda monodeiyodinasyona uğrar ve T3 oluşur. T3 'ün de %80 - 90 'ının kaynağı bu yol ile dir. T4 'ün diğer bir %40 'lık bölümü rT3 'ü oluşturur. Kalan %20' lik T4 de serbest ya da konjuge olarak idrar ve feçesle atılır.

Etki mekanizmalarını şu şekilde sayabiliriz:

FT3 ve FT4 hücre içine girdikten sonra (ki nasıl girdikleri tam olarak bilinmemektedir) kromatindeki nükleer asidik proteinlere bağlanırlar. Bunu artmış RNA transkripsiyonal aktivitesi izler. 5 saat içinde yeni protein sentezi başlar. Diğer bir etki hücre membranındaki Na^+ - K^+ ATPase aktivitesini artırmaktır. Na^+ - K^+ pompası görevi gören bu enzim çok enerji harcadığı için oksijen tüketimi ve bazal metabolizmadaki artış büyük oranda buna bağlanmaktadır. Tiroid hormonları oksijen tüketimini beyin, dalak ve testis dışında bütün dokularda artırırılar. Hormonların doku

düzeyinde oksijen tüketimini artırmaları en az 24 - 48 saat zaman alır . T4 için bu böyle iken T3'ün etkisi daha hızlıdır ve yine de saatler almaktadır.

T3 ve FT3 düzeylerinin hem pulsatil, hem de nonpulsatil kardiyopulmoner bypass'da düştüğü belirtilmiştir. Metabolik yönden T4 'ün T3 'e dönüşümünün bu dönemde azaldığı ve bunun nedeninin T4 'ün deiyodinasyonunda rol alan 5' Deiyodinaz 'ın aktivitesinin azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (5,31).

Değişik doku ve organlar üzerindeki etkilerini sayarsak:

Kalp üzerinde inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Bu etkilere özellikle T3 sahiptir ve iskemiye karşı olan toleransı artırdığı belirtilmektedir (31). Kardiyopulmoner bypass'ın T3 düzeylerini belirgin olarak düşürdüğü bilindiğinden, postoperatif dönemde replasman tedavisi uygulamayı önerenler vardır, fakat bu konu üzerinde henüz bir görüş birliği ya da rutin uygulama sözkonusu değildir. Kalp kası dokusundaki katekolamin reseptörlerinin sayısını artırır.

Endokrinolojik etkileri ise şöyle sıralanabilir:

Kortizol üretimi ve klirensi - herikisi birden aynı oranda olmak üzere - artar. Sonuçta plazma kortizol düzeyi değişmez. Hipoglisemi gibi stimullara olan Büyüme Hormonu yanıtı hipotiroidizmde azalır.

Tiroid hormonları kolesterol düzeyini düşürür ve lipolizi artırır.ATP harcamasını artırdıkları için doğal olarak ATP üretimi de artar; glikojenoliz ve glikoneogenez indüklenir. İnsülin yıkımını artırmaları ise diğer bir etkidir(55).

ADRENAL KORTİKÖİDLER

ACTH

Ön hipofiz bezi hormonlarından kortikotropin grubuna ait olan, 39 aminoasitten oluşmuş peptid yapısında bir hormondur(55). Birincil görevi adrenal korteksten glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjenik steroidlerin salgılanmasını uyarmaktır. ACTH, zona fasikülata ve zona retikularisin tropik hormonudur ve kortizol ile androjen üretiminin temel belirleyicisidir. Ayrıca mineralokortikoid salgılanmasına hafif oranda etkisi vardır. ACTH, adrenokortikal hücrelerde adenilat siklazı aktive eder ve cAMP yoluyla steroidogenezi artırır. Böylece plazma kortizol düzeylerini birkaç dakika içinde yükseltir. ACTH, kortizol üzerindeki etkisini üç değişik biçimde gösterir:

1- Sirkadyan Ritm : Santral sinir sistemi aracılığıyla CRH ve dolayısıyla ACTH salgılarının miktarını ve sıklığını düzenleyen olaylar vardır. Bunlar uyku ve uyanıklık periodları, yemek yeme, egzersiz, fizik ve psikolojik stress, travma ve cerrahi girişimlerdir. Tüm bu faktörler salgılanmayı artırır. Travmaya yanıt olarak birkaç dakika içinde CRH ve ACTH, hemen ardından kortizol yükselmeye başlar.

2- Hızlı geri-besleme mekanizması: Kortizol düzeyi yükselince ACTH salgısı düşer. Bu süreç 10 dakikadan az bir zaman alır ve hücre zarı üzerine olan etkiyle meydana gelir.

3- Gecikmiş geri-besleme mekanizması: Bu, uzun süreli glukokortikoid düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak zona fasikülata ve zona retikulariste gelişen atrofi nedeniyle ACTH'ya karşı yanıtızsızlık durumudur ve konumuzu ilgilendirmemektedir.

CRH (Corticotropine Releasing Hormone), hipotalamo - hipofizer sistem yoluyla ACTH salgısını uyarır. Arjinin Vazopressin ve Anjiotensin II ' nin, CRH yoluyla ACTH salgısını artırdığı bilinmektedir.

Adrenal kortikoidlerden sözetmeden önce mineralokortikoid ve glukokortikoid terimlerini açıklamak uygun olacaktır. Bu hormonlar sırasıyla mineral ve karbonhidrat düzenleyici birimler olarak adlandırılırlar. Mineralokortikoid hormonun temel etkisi elektrolit regülasyonudur. Diğer bir adrenokortikal steroid hormon grubu olan glukokortikoidlerin ise karbonhidrat regülasyonu, protein katabolizması, ACTH baskılanması ve immün sistem üzerine etkileri vardır. Ayrıca az da olsa mineralokortikoid etkileri vardır. Birinci grubun çoğu zona glomerulozada üretilirken ikinci grup büyük oranda zona fasikülatada üretilirler. Her ikisinin de ön maddesi kolesteroldür ve üretimleri mineralokortikoid grupta Anjiotensin II, glukokortikoid grupta ACTH ağırlıklı olmak üzere bu iki hormon tarafından düzenlenir(55,57)

KORTİZOL

Adrenal korteksten salgılanan diğer hormonlar gibi steroidojenik enzimlerce sentez edilir(55). Kortizol sentezi, pregnenolonun düz endoplazmik retikulumda 17 alfa-hidroksilasyonu ile başlar. Bu, 17 alfa-hidroksi progesterona dönüşür ve daha sonraki aşamada mitokondride kortizole dönüşür. Sözü edilen bu yol "17-hidroksi" yoludur. Bu yol glukokortikoid yolu olarak adlandırılır ve son ürünü kortizoldür. Ayrıca aynı zonda yine ACTH kontrolü altında olan "17-deoksi" yolu da vardır ki, bunun da son ürünü deoksikortikosterondur (DOC) . ACTH, yukarıda sözü edilen hafif derecedeki mineralokortikoid etkisini bu yolla gösterir. Sözü ettiğimiz iki hormonun da sentezi asıl olarak ACTH, daha az oranda da Anjiotensin II kontrolü altındadır(55,57).

Kortizol plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır ve yarı ömrü 70-90 dakikadır. Kortikosteroid Bağlayıcı Globulin (CBG ya da Transkortin) kortizolu bağlar ve önemi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, plazmadaki hormon düzeyi

dalgalanmalarını önlediği sanılmaktadır. Kortizolün % 75'ini transkörtin taşır.Kalan % 15'i albümine bağlanırken %10'u da serbesttir. Steroidlerin konjugasyon ve katabolizması karaciğer tarafından yapılır ve %90'ı böbrek yoluyla atılır. Kortikosteroidlerin metabolizma ve atılımı hipotiroidizmde olumsuz etkilendiği gibi, hipertroidizmde tam tersi bir hızlanma görülür.

Glukokortikoidlerin etkisi, hücre içine girip sitozolik glukokortikoid reseptör proteinlerine bağlanmaları ile başlar. Glukokortikoid-reseptör kompleksi nükleer DNA'daki özgül alanlara bağlanır.Bu da spesifik mRNA transkripsiyonunu başlatır.Sonuçta üretilen proteinler steroidin etkisini hedef organlarda göstermek üzere salınırlar. Glukokortikoidlerin etkileri genel olarak şu biçimde sayılabilir:

- Plazma glukoz düzeylerini glukoneojenezi ve glikojen depolanmasını artırma yoluyla yükseltirler.

- Çizgili kaslar üzerinde katabolik etkileri vardır. Bunu da glikojen alımını ve metabolizmasını yavaşlatarak, protein sentezini azaltarak ve aminoasid salınımını artırarak yaparlar.

- Yağ dokusunda lipolizi aktive ederler.

- Kalp debisini ve periferik vasküler rezistansı artırırılar.

- Glukokortikoid fazlalığında TSH düzeyleri değişmez, fakat TRH'ya olan yanıtı hafif derecede düşürürler. T4 (Tiroksin) konsantrasyonu genellikle normalin alt sınırındadır (bunun nedeni tiroksin bağlayıcı proteinin düşmesidir ve aslında FT4 normal düzeyde kalır). T3 düzeyi hafif derecede düşer. Bunun nedeni ise T4'ün T3'e olan dönüşümünün azalması ve reverse T3'e olan dönüşümün artmasıdır. Klinik olarak ise bu değişimler hipotiroidi tablosunun ortaya çıkması için yeterli değildir.

- Travmaya olan yanıtta kortizolün önemli rolü vardır ve pulsatil perfüzyon sırasında bu mekanizmanın korunduğu belirtilmiştir(6). Nonpulsatil perfüzyon

sırasında ise adrenokortikal hipofonksiyona bağlı olarak kortizol yanıtı izlenmemiştir. Heriki grupta da kardiyopulmoner bypass başladığında hemodilüsyon nedeniyle hormon düzeyinde bir düşme gözlenmekte, zaman geçtikçe farkın ortaya çıktığı belirtilmektedir(6).

ALDOSTERON

Bir mineralokortikoid hormon olan aldosteron, zona glomerülozada ACTH ve daha büyük oranda da Anjiotensin II kontrolünde üretilir(55). Ayrıca Na^+ , K^+ düzeylerinin, adrenerjik ile dopaminerjik sistemlerin nöral komponentlerinin, aldosteron regülasyonunda rolü vardır.

Hedef hücrede intrasellüler sitozol, mineralokortikoid reseptörü ile birleşir. Aktif steroid-reseptör kompleksi nukleus içine girerek RNA transkripsiyonunu başlatır. Sonuçta sentez edilen protein hücredeki sodyum pompasını çalıştırır. Artmış luminal negatiflik, potasyum ve hidrojenin tübüler sekresyonunu artırır. Bütün bu değişiklikler diğer sekretuar sistemlerde de olur ve etkisini tükürük, ter ve feçeste gösterir.

Aldosteron fazlalığı sodyum retansiyonu, ekstraselüler sıvı hacminin artması, hipertansiyon, hipokalemi, renin baskılanması ile kendini gösterir. Potasyum düzeyinin düşmesi ile birlikte hidrojen iyonları hücre içine göç eder ve idrarla atılımı artar. Sonuç, alkalozdur. Aynı zamanda glukoz toleransının düşmesi ve vazopressine karşı direnç görülür.

Aldosteron düşüklüğünde ise hiponatremi, hipovolemi, hipotansiyon ortaya çıkar. Renal tübüllerden potasyum ve hidrojen iyonu sekresyonu azalır ve bunun sonucunda hiperkalemi ile metabolik asidoz meydana gelir. Ayrıca renin aktivitesi de artmıştır(55,57).

INSÜLİN

Pankreastaki Langerhans adacıklarındaki Beta hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur ve karbonhidrat metabolizmasında önemli bir yere sahiptir(57). İki disülfid köprüsüyle birbirine bağlanan, A ve B adı verilen iki adet polipeptid zincirden oluşmaktadır. Söz konusu Beta hücreleri tarafından tek zincirli bir önmadde (proinsülin) olarak üretilir. Golgi cisimciğinde enerji gerektiren bir işlemle başlayan süreçte proinsülin, insülin ve C-peptid 'e ayrışır. İnsulin sekresyonunu artıran ana etken serum glukoz düzeyidir. Beta hücrelerinin içine giren glukoz, glikolizise uğrar ve cAMP oluşumu artar. Böylece sitozolik NADH, NADPH ve Ca^{++} düzeyleri yükselir. Özellikle son faktörün tetiklemesiyle, insülin sekretuar granülleri dolaşıma salınır. Serum glukoz düzeyinin yükselmesinden sonraki 1 dakika içinde insülin salgısındaki yanıt ortaya çıkmış olur. Beta hücrelerinin hormonu yüksek miktarda salgılaması genellikle 1 saate kadar uzar. İnsülin salgısını artıran diğer etkenler gastrointestinal hormonlar, serum aminoasid düzeylerinin yükselmesi ve obesitedir. Katekolamin düzeylerinin yüksekliği ve travma sonrasında ise insülin salgısı azalmaktadır.

İnsülin karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezi artırarak, karaciğer ve çizgili kasta glikojen sentezini artırarak serum glukoz düzeyini yükseltir.

İnsülinin yarıömrü 6-10 dakikadır. %15-20 'si böbrekler, kalanın da çoğu karaciğer tarafından elimine edilir.

Pulsatil akımın pankreastaki Beta hücre işlevini ve doku metabolizmasını korumada önemli olduğu bildirilmiştir. Pulsatil perfüzyonun uygulandığı hastalarda immunoreaktif insülin, C-peptid ve insülin / glukagon molar oranı artmaktadır. Nonpulsatil grupta ise bu değişikliklerin olmadığı bildirilmiştir.(32,33).

BÜYÜME HORMONU (SOMATOTROPİN)

191 aminoasitten oluşmuş bir polipeptid hormondur ve ön hipofizden salgılanır(55). Hormonun kendisi lineer büyümeyi sağlar; diğer yandan etkisini daha çok karaciğerden salgılattığı somatomedinler aracılığı ile gösterir. Somatomedinler hücrelere aminoasid alımını artırarak, mRNA transkripsiyon ve translasyonunu hızlandırarak protein sentezini artırır. Aynı zamanda enerji kaynağı olarak yağların kullanılmasını sağlayarak protein katabolizmasını azaltır. Fazlalığında, hücrelerin glukoz alımını azaltır ve insüline dirençli bir tablo ortaya çıkarır. Böylece insülin stimülasyonu ortaya çıkar.

Büyüme hormonu, hipotalamustan salgılanan growth - hormone - releasing hormone (GRH) tarafından stimüle edilir ve somatostatin tarafından baskılanır. Büyüme hormonu salgılanmasını artıran faktörler uyku, egzersiz, fizik ya da psikolojik stress, postprandial hiperaminoasidemi ve hipoglisemi, ACTH, vazopressin, potasyum, endotoksin gibi pirojenik faktörlerdir. Ayrıca kritik hastalarda büyüme hormonu bazal düzeyi artar. Bu artma göreceli bir insülin direncine bağlanmaktadır(57). Dopamin infüzyonunun 3 saat içinde büyüme hormonu salgısını artırdığı belirlenmiştir. Bu etkinin somatotroplara olan inhibitör mekanizma sonucu olduğu sanılmaktadır(56).

Salgılanmayı olumsuz yönde etkileyen faktörlerse postprandial hiperglisemi ve serbest yağ asidemisi, somatostatin, glukokortikoidler, obesite ve (azlığı ya da fazlalığı olmak üzere) tiroid fonksiyon bozukluğudur(58).

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 13 / 2 / 1995 - 12 / 11 / 1995 tarihleri arasında açık kalp ameliyatı uygulanan 22 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı ve yüzeyi, ortalama perfüzyon basıncı, ortalama perfüzyon akımı, perfüzyon süresi, aortik kros-klemp süresi ve maksimal soğuma gözönüne alındığında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Nonpulsatil perfüzyon uygulanan grup 10 kişiden oluşmaktadır ve bu olguların ameliyat öncesine ait genel özellikleri Tablo - 1 'de sunulmuştur. Bu gruptan 7 olguya koroner by-pass, 3 olguya da kapak replasmanı prosedürü uygulanmıştır. Bu olguların ortalama perfüzyon basıncı (mmHg), ortalama perfüzyon akımı (ml/kg-dk), perfüzyon ve aortik kros-klemp süreleri (dakika), maksimal soğuma düzeyleri (C°) Tablo - 2 'de sunulmuştur.

Pulsatil perfüzyon uygulanan grup 12 kişiden oluşmaktadır ve bu olguların ameliyat öncesine ait genel özellikleri Tablo - 3 'de sunulmuştur. Bu gruptan 8 olguya koroner by-pass, 3 olguya kapak replasmanı, 1 olguya da aortik kapak replasmanı ve koroner bypass prosedürü uygulanmıştır. Bu olguların ortalama perfüzyon basıncı (mmHg), ortalama perfüzyon akımı (ml/kg-dk), perfüzyon ve aortik kros-klemp süreleri (dakika), maksimal soğuma düzeyleri (C°) Tablo - 4 'de sunulmuştur.

No	Cins	Yaş	Operasyon	DM	Vücut Ağ.	Vücut Yüzeyi
1	K	65	ACBG	-	66	1.68
2	E	52	ACBG	Tip II	72	1.84
3	E	72	ACBG	-	75	1.85
4	K	38	AVR, AMK	-	60	1.63
5	K	54	ACBG	Tip II	59	1.61
6	E	32	AVR	-	81	2.00
7	E	70	AVR	-	60	1.66
8	E	44	ACBG	-	70	1.86
9	E	50	ACBG	-	76	1.91
10	K	68	ACBG	-	69	1.72
Ortalama		52.9 ± 10.2			68.8 ± 7.5	1.77 ± 0.1

TABLO : 1

No	Ort. Perfüzyon Basıncı(mmHg)	Ort. Perfüzyon Akımı (ml/kg-dk)	Perf.üzyon Süresi	AKK Süresi	Maksimal Soğuma
1	60	60.60	90	49	28.0
2	53	61.11	92	52	28.0
3	55	61.06	80	45	28.0
4	65	65.83	87	53	28.0
5	71	66.10	84	43	28.0
6	60	58.64	106	66	29.0
7	58	66.66	90	58	28.0
8	68	63.57	88	53	28.0
9	59	59.21	65	30	31.0
10	62	60.86	102	52	28.0
Ortalama	61.1 + 5.5	62.36 + 2.9	88.4 + 11.3	50.1 + 9.5	28.4 + 0.9

TABLO : 2

No	Cins	Yaş	Operasyon	DM	Vücut Ağırlığı	Vücut Yüzeği
1	K	48	MVR	Tip II	80	1.92
2	K	43	ACBG	-	95	2.15
3	E	61	ACBG	-	72	1.87
4	E	54	ACBG	-	68	1.81
5	K	57	ACBG	Tip II	63	1.67
6	E	66	AVR	-	67	1.79
7	K	57	ACBG	-	65	1.73
8	K	30	AVR,AMK	-	45	1.41
9	K	58	ACBG	Tip II	50	1.45
10	E	55	ACBG	-	65	1.78
11	E	61	ACBG	Tip II	73	1.88
12	E	66	AVR+ACBG	Tip II	75	1.88
Ortalama		54.6 ±10.2			68.1 ± 13.0	1.77 ± 0.2

TABLO : 3

No	Perfüzyon Basıncı			Ort. Perfüzyon Akımı (ml/kg-dk)	Perfüzyon Süresi	AKK Süresi	Maksimal Soğuma
	sist	diast	Ort.				
1	82	56	67	52.34	75	45	29.0
2	65	45	51	54.31	44	23	30.0
3	74	53	63	62.33	95	52	29.5
4	76	56	65	63.88	75	35	30.0
5	68	57	60	63.61	59	25	29.2
6	80	65	72	64.11	69	44	29.0
7	70	60	63	63.87	91	46	28.5
8	72	52	64	75.20	102	68	29.0
9	77	55	65	69.60	88	50	29.8
10	68	45	52	65.72	57	31	29.5
11	76	57	65	61.64	116	54	26.2
12	70	51	59	60.80	125	85	27.9
Ortalama	73.1 ± 5.2	54.3 ± 5.7	62.1 ± 5.9	63.11 ± 6.0	83.0 ± 24.3	46.5 ± 17.6	28.9 ± 1.0

TABLO : 4

Tüm olgular rutin hazırlıklardan sonra aynı anestezi protokolü ile açık kalp ameliyatına alındılar. Monüterizasyon sırasında arteriyel basınç ölçümleri radial artere yerleştirilen 20 Fr. 'lik arteriyel kanül aracılığı ile invaziv olarak ölçüldü.

Bütün hastalarda konvansiyonel atrio-aortik kardiyopulmoner bypass yöntemi ve orta dereede vücut hipotermisi uygulandı. Kullanılan prime solüsyonunun bileşimi 2.5 gr/kg % 20 Mannitol, 200 ml % 20 Human Albumin, 200 ml Aprotinin solüsyonu, 30 meq NaHCO₃, 10 meq MgSO₄ ve 1600-1800 ml Ringer'den oluşmaktaydı.

Ekstrakorporeal dolaşım için kurulan düzenek, 24-32 No. venöz kanüller; 1/2 x 3/32 (venöz), 3/8 x 3/32 (arteriyel) Bentley^R Custom Tubing Seti, Bentley^R Unlvox Membran Oksijenatörü, Bentley^R 200 ml Arteriyel Filtre ve 4,5 - 5,2 No. arteriyel kanülden oluşmaktaydı.

Perfüzyon cihazı olarak nonpulsatil grupta Pemco^R, pulsatil grupta ise Sarns^R kullanıldı ve yine heriki grupta roller pompa başlığı kullanıldı.

Pulsatil yöntemin uygulandığı hasta grubunda ekstrakorporeal dolaşım nonpulsatil modda başlatılarak, aortik kros-klampi konduğu zaman pulsatil moda geçildi. Kros-klomp kaldırılıp sol ventrikül ejeksiyonu başladığı zaman yeniden nonpulsatil moda geçildi. Pulsatil perfüzyonun uygulandığı dönemde hastanın vücut sıcaklığına göre akım miktarı 4.0 - 5.2 lt/dk arasında tutuldu. (Burada total akım olarak 2.4 lt/m² dk gözönüne alınmıştır; diğer yandan ml/kg-dk yönünden hesaplandığında akımın 50 - 75 ml / kg-dk arasında olduğu ortaya çıkmaktadır) .

Tüm olgularda yüksek potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ve aortik kros-klomp kaldırılmadan önce uygulanan sıcak kan kardiyoplejisi (hot shot) yöntemi kullanıldı.

Olguların hepsinde ameliyat öncesi (bazal değer), genel anestezi uygulandıktan sonra, perfüzyon başladıktan 30 ve 60 dakika sonra, ayrıca ameliyattan 24 saat sonra

olmak üzere toplam 5 'er kez kan örnekleri alındı. Bu örneklerde TSH, T3, T4, Free T3, Free T4, ACTH, Kortizol, Aldosteron, İnsülin, GH ve Glukoz düzeylerine bakıldı.

Yirmiiki hasta için alınan kan örnekleri uygun koşullarda saklanıp biriktirildikten sonra, her bir parametre tek bir kit ile değerlendirilmiştir. Tüm ölçüm kitleri DPC^R (Diagnostic Products Corporation-USA) ürünüdür ve T3, T4, FT3 ve FT4 Coat-a-count^R yöntemiyle, TSH IRMA-count^R yöntemiyle, luminometrik olarak bakılmış, analizatör olarak BYK Sangtec^R (Germany) kullanılmıştır. Büyüme Hormonu, ACTH, İnsülin, Kortizol ve Aldosteron Radioimmunoassay yöntemiyle Packard (USA) Gamma Sayıcı analizatörde bakılmıştır.

İstatistiksel hesaplamalar, kişisel bilgisayar yardımıyla ve SPSS for Windows, Release 6.0 Student Version programı ile yapılmıştır. Birbirinden bağımsız grupları karşılaştırmak için kullanılan bir nonparametrik test olan Mann-Whitney U ve Bağımsız Gruplar İçin Ortalamaların Karşılaştırılması testleri kullanılmış ve alfa değeri 0.05 olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

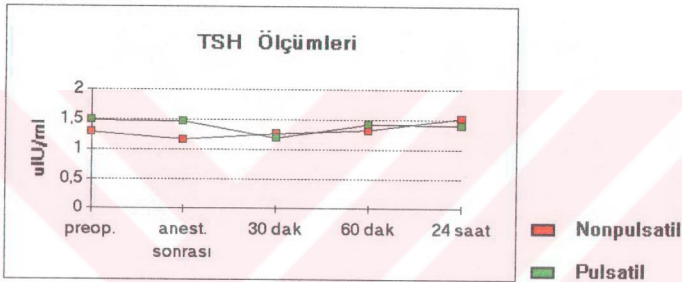
On tane endokrinolojik parametre (T3, T4, FT3, FT4, TSH, ACTH, Kortizol, Aldosteron, İnsülin, Büyüme Hormonu) ve Glukoz üzerine olan değişiklikler yönünden gruplar karşılaştırılmıştır. Beş zaman dilimi içerisindeki ölçüm sonuçlarının aritmetik ortalamaları ile standart sapmaları, Tablo - 5 'de toplu halde sunulmuştur. Bu tabloda, istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar kırmızı renkte belirtilmiştir.

İlk iki örnek için (preoperatif ve anestezi verildikten sonra) gruplar karşılaştırıldığında, yukarıda sayılan 11 parametre açısından anlamlı bir istatistiksel fark yoktu (tüm parametrelerde $p>0.05$). Bu nedenle sonuçlar, kardiyopulmoner bypass'ın 30 ve 60. dakikaları ve postoperatif 24. saatte alınan örnekler gözönünde bulundurularak değerlendirilecektir.

Para- metreler	T SH		T 3		T 4		FT 4		ACTH		Kortizol		Aldos- teron		İnsülin		Glukoz		Büyüme Hormonu			
	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls	Non	Puls		
Preop.	1,28	1,49	139±	124	2,97	2,66	8,77	8,48	1,33	1,32	18,5	19,8	16,6	14,3	95,7	98,7	17,3	16,2	112	110	3,0	3,2
Düzey	±0,5	±0,6	±18	±18	±0,3	±0,4	±0,9	±1,2	±0,3	±0,2	±3,8	±9,8	±5,3	±5,4	±30	±23	±3,5	±4,6	±53	±32	±0,9	±0,6
Anest.	1,16	1,4	121±	123±	2,82	2,46	8,17	7,82	1,29	1,24	27,0	21,0	18,1	18,8	113,	99,3	13,9	18,1	151	135	3,9	4,4
Sonrası	±0,4	±0,6	±6,8	±2,7	±0,3	±0,4	±1,5	±1,4	±0,2	±0,2	±8,6	±11	±8,5	±9,7	3±25	±28	±5,6	±3,7	±94	±43	±1,9	±1,7
30.	1,26	1,19	99	108±	2,7	2,22	7,2	6,94	1,19	1,17	18,2	24	14,9	15,5	101,	85	13,4	13	209	159	2,7	3,2
Dakika	±0,5	±0,5	±5,1	±11,9	±0,4	±0,3	±1,	±1,1	±0,2	±0,2	±6	±18	±4,3	±5,6	2±17	±28	±3,3	±4,1	±80	±45	±1	±1,5
60.	1,32	1,42	103	110±	2,52	2,31	6,33	6,67	1,22	1,16	13,8	24,2	17,9	16,6	89,3	78,6	12,8	10	231	190	2,2	3,5
Dakika	±0,4	±0,4	±6,8	±12,2	±0,3	±0,3	±1,4	±1,3	±0,2	±0,2	±4	±22	±3,4	±4,9	±18	±32	±2,8	±2	±17	±49	±0,8	±1,2
Postop.	1,52	1,4	109±	110±	2,75	2,51	7,55	7,04	1,26	1,33	13,4	22,2	19,5	20,9	94,8	90,6	14	12,5	175	193	3,2	3,8
24. Saat	±0,5	±0,4	±11,9	±11,5	±0,6	±0,3	±1,4	±1	±0,1	±0,2	±3,6	±14	±7,1	±11	±27	±24	±3,7	±2,7	±101	±100	±2	±1,3

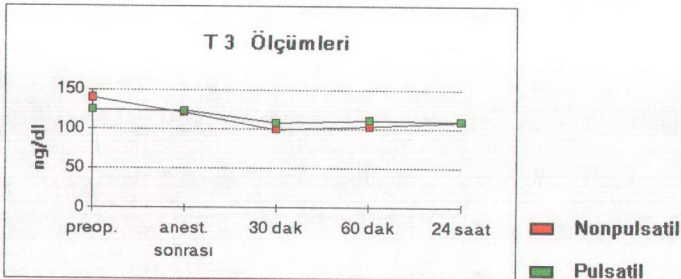
TABLO : 5

TSH : İki grubun ortalamaları birbirinden belirgin bir farklılık göstermiyordu ve ölçümlerin sonunda çıkan sonuçların eğrisi Grafik 1 'de gösterilmiştir. İki grup arasında 30 ve 60. dakikalardaki istatistiksel fark yönünden p değerleri sırasıyla 0.85 ve 0.97'dir ve anlamsızdır($p>0.05$). 24. saatte TSH düzeyleri nonpulsatil grupta biraz yüksek çıkmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak yine anlamsızdır (0.79 ve $p>0.05$).



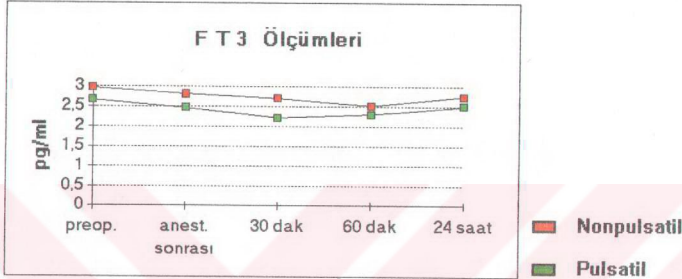
Grafik - 1

T3 : 30. ve 60.dakikalar için karşılaştırıldığında, T3 değeri pulsatil grupta belirgin olarak yüksektir ve p değerleri sırasıyla 0.3 ve 0.4'dur($p<0.05$). Bu hormon için 24. saat p değeri 0.05'den büyüktür ve fark istatistiksel yönden anlamsızdır. T3 ölçümlerinin sonuç eğrileri Grafik 2 'de sunulmuştur.



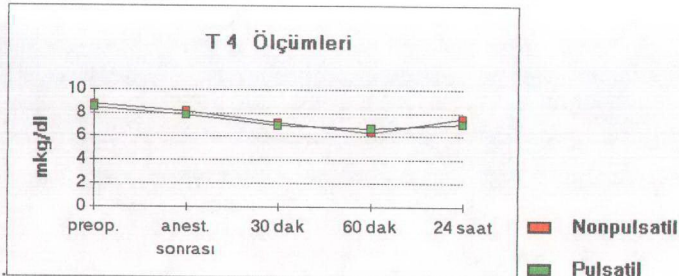
Grafik - 2

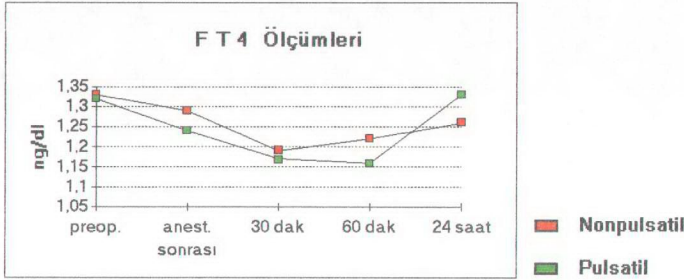
FT3 : Perfüzyonun 30. dakikası için yapılan ölçümlerde, sonuçlar pulsatil grupta anlamlı olarak düşük çıkmıştır ve p değeri 0.01 'dir ($p < 0.05$). 60. dakikada ise pulsatil grubun ortalaması yine düşük kalmakla birlikte, p değeri 0.31 'dir ($p > 0.05$). 24. saat için p değeri 0.05'den büyüktür ve fark istatistiksel yönden anlamsızdır. FT3 ölçümlerinin sonuç eğrileri Grafik 3 'de sunulmuştur.



Grafik - 3

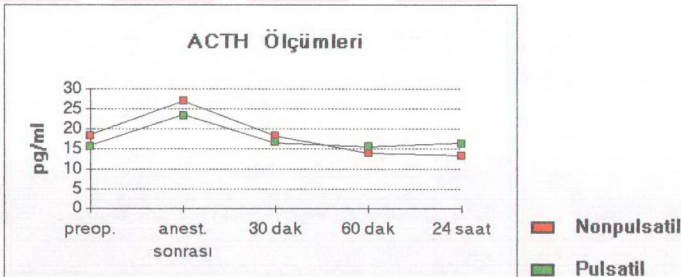
T4 ve FT4 : Bu hormonlar perfüzyonun 30. ve 60. dakikaları için karşılaştırıldığında, heriki grubun p değerleri sırasıyla T4 için 0.91 ve 0.52'dir ve FT4 için 0.52 ve 0.52'dir ($p > 0.05$). Başlangıç ve 24. saat değerleri de dahil olmak üzere, iki grup arasındaki farklar istatistiksel yönden anlamsızdır. T4 için Grafik - 4 'de görüldüğü gibi, pulsatil ve nonpulsatil gruplarda yapılan ölçüm sonuçlarının ortalamaları birbirine oldukça yakındır. FT4 sonuç eğrileri ayrıca Grafik - 5 'de gösterilmiştir.





Grafik - 5

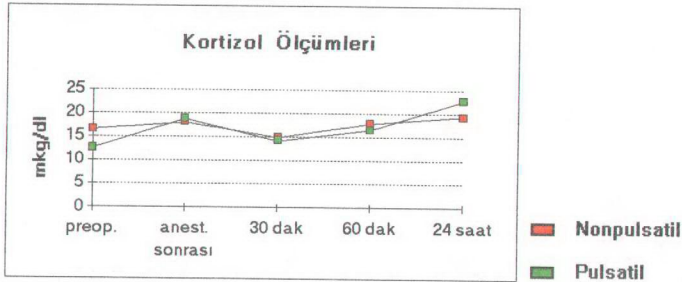
ACTH : Perfüzyonun 30 ve 60. dakikaları için pulsatil ve nonpulsatil gruplar karşılaştırıldığında, p değerleri sırasıyla 0.43 ve 0.63 bulunmuştur ve istatistiksel yönden anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$). 24. saat değerleri gözönüne alındığında ise nonpulsatil grubun aritmetik ortalaması 13.4 pg/ml ve pulsatil grubunki 16.4 pg/ml 'dir. İstatistiksel yönden aradaki fark 0.03'dür ve pulsatil grup lehine anlamlıdır ($p < 0.05$). Grafik - 6 'da da görüldüğü gibi, pulsatil grubun preoperatif bazal değer ortalaması diğer gruba göre daha düşük olmasına karşın (15.8 pg/ml ve nonpulsatil grupta 18.5 pg/ml), 24. saat ölçümlerinde pulsatil grup lehine belirgin yükselme vardır.



Grafik - 6

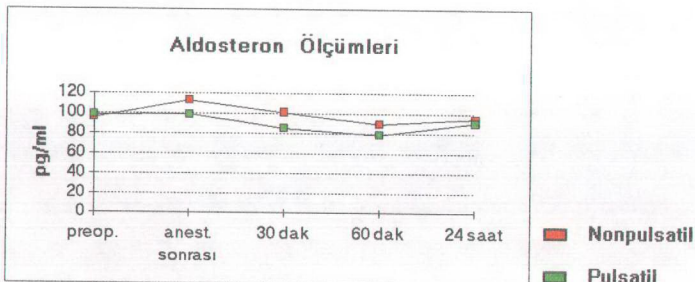
Kortizol : Perfüzyonun 30 ve 60. dakikaları için pulsatil ve nonpulsatil gruplar karşılaştırıldığında, p değerleri sırasıyla 0.73 ve 0.52 'dir ve istatistiksel yönden

anlamli bir fark yoktur($p>0.05$). 24. saat değerleri gözönüne alındığında p değeri yine 0.52 'dir ve istatistiksel yönden fark anlamsızdır($p>0.05$). Bu hormona ilişkin ölçüm ortalamalarının eğrileri Grafik - 7 'de sunulmuştur.



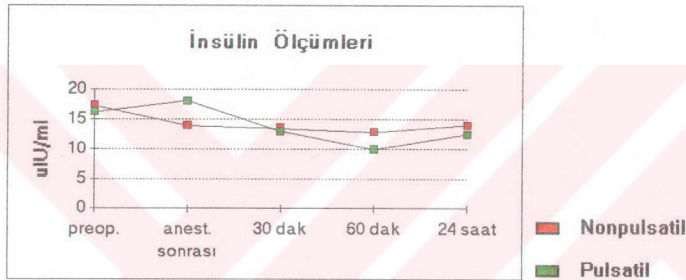
Grafik - 7

Aldosteron : Perfüzyonun 30. dakikasında nonpulsatil grubun ölçüm sonuçlarının ortalaması 101.2 pg/ml iken, pulsatil grupta aynı ortalama 85 pg/ml 'dir.60. dakikada ve 24. saatte fark daha az belirgin olmakla birlikte, sonuçların ortalaması pulsatil grupta yine düşüktür. Diğer yandan, tüm bu ortalamaların karşılaştırılmasında, 30, 60. dakika ve 24. saat için p değerleri sırasıyla 0.27, 0.57 ve 0.63 'dür ve istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Aldosterona ilişkin ölçüm ortalamalarının eğrileri Grafik - 8 'de sunulmuştur.



Grafik - 8

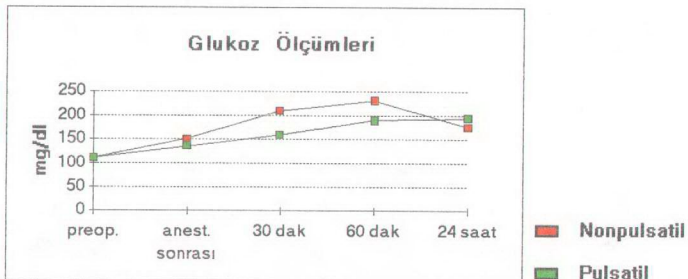
İnsülin : Kardiyopulmoner bypass'ın 30. dakikasında iki grup arasında bir fark olmamakla birlikte ($p>0.05$), 60. dakikada insülinin pulsatil grupta daha düşük düzeylerde kaldığı saptandı. Bu zaman dilimi için ölçüm sonuçlarının ortalaması nonpulsatil grupta 12.88 uIU/ml iken, pulsatil grupta 10.00m uIU/ml olarak alındı ve iki grup arasındaki istatistiksel fark 0.04 ve anlamlıydı ($p<0.05$). 24. saatte ise insülin düzeyleri pulsatil grupta yine düşük kalmış, fakat aradaki fark istatistiksel yönden anlamsız çıkmıştır ($p>0.05$). İnsüline ilişkin ölçüm ortalamalarının eğrileri Grafik - 9 'da sunulmuştur.



Grafik - 9

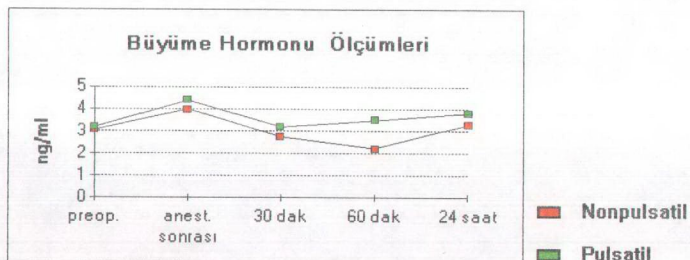
Glukoz : Her hastadan belirtilen sürelerde beşer kez hormon tayini için örnek alınırken, eşzamanlı olarak glukoz ölçümleri de yapılmıştır. Bu ölçümlerin sonuç ortalamalarının eğrileri, Grafik - 10 'da sunulmuştur. Perfüzyonun 30. dakikasında nonpulsatil grubun ölçüm sonuçlarının ortalaması 209.7 mg/dl iken, pulsatil grupta aynı ortalama 159.0 mg/dl idi. 60. dakikada nonpulsatil grubun 231.2 'lik ortalamasına karşılık, pulsatil grubun ortalama değeri 190.0 mg/dl idi ve yine belirgin bir fark vardı. 24. saatte ise, fark daha az belirgin olmakla birlikte, sonuçların ortalaması tersine dönmüş ve pulsatil grupta yüksekti. Tüm bu ortalamaların karşılaştırılmasında, 30, 60. dakika ve 24. saat için p değerleri sırasıyla 0.04, 0.04 ve 0.85 'dir ve farklar perfüzyon

dönemi için glukozun düşüklüğü yönünden pulsatil grup için istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$), 24. saatte ise anlamsızdır ($p > 0.05$).



Grafik - 10

Büyüme Hormonu : Yapılan ölçümlerde, perfüzyonun 30. dakikasında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). 60. dakikada ise pulsatil grup için ortalama değer 3.5 ng/ml, nonpulsatil grup için ise 2.22 ng/ml idi. Karşılaştırmada p değeri 0.03 idi ve istatistiksel yönden anlamlıydı. 24. saatte düzeyler pulsatil grupta yine yüksek bulunmuş, fakat aradaki fark istatistiksel yönden anlamsız çıkmıştır ($p > 0.05$). Bu hormon ile ilgili yapılan ölçümlerin ortalamalarının eğrileri Grafik - 11 'de sunulmuştur.



Grafik - 11

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass`ın insan fizyolojisini -geçici de olsa- birçok yönden değiştirdiği bilinmektedir. Metabolik, hemodinamik, hematolojik, kompleman sistemi, böbrek fonksiyonları, nörolojik ve çeşitli organ sistemlerine olan etkilerinin dışında endokrin sisteme olan etkileri de birçok araştırmacı tarafından inceleme konusu olmuştur. Sözkonusu fizyolojik değişikliklerin (çoğu olumsuz yönde olan) bu etkilerinin olabildiğince zararsız bir biçimde atlatılabilmesi için kardiyopulmoner bypass yöntemlerinde çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Bu yöntemlerden birisi de, vücudun doğasına uygun olarak, dolaşımın pulsatil olarak sağlanmasıdır(1,2,3,4,5,6,7). Bu teknik değişikliğin olumlu ya da olumsuz etkileri tartışmalıdır. Tartışmaların en çok odak noktasını oluşturan iki konudan biri,yöntemin hemolize yolaçıp açmadığıdır(3,4,7,8). İkinci tartışılan nokta ise gerçekten anlamlı değişiklikler yapabilecek ölçüde insan fizyolojisine yararlı olup olmadığıdır(2,5,6,9,10,11,12). Bu konuda bir iddia ancak altı saati geçen kardiyopulmoner bypass sürelerinde pulsatil ve nonpulsatil dolaşım arasında anlamlı bir fark olduğunu ileri sürmektedir(1,41). Bu görüş hayvan deneyleri sonucunda ortaya atılmıştır ve insanlarda açık kalp cerrahisinde daha kısa zaman dilimleri için anlamlı değişikliklerin olup olmadığının bilinmesinde yarar vardır.

Bu çalışmamızda, pulsatil dolaşımın endokrin sistem üzerindeki etkilerini açık kalp cerrahisi uygulanan 12 hasta üzerinde araştırdık ve 10 kişilik diğer bir kontrol grubunda nonpulsatil dolaşım uygulandı. Hormon düzeyi ölçümlerinin yapılması için

her hastadan toplam beşer kez kan örneği alındı. Bu örneklerin ilki preoperatif bazal değerleri göstermektedir. İkincisi hasta entübe edildikten sonra alınmıştır ve anestezinin etkisini göstermektedir. Üçüncü ve dördüncü örnekler kardiyopulmoner bypass'ın 30 ve 60. dakikalarında alınmıştır. Buna benzer amaçlarla yapılan birçok çalışmada, bu örnekler kardiyopulmoner bypass başlangıcından hemen önce ve bittikten hemen sonra alınmıştır. Hastalara göre değişen perfüzyon süreleri gözönünde tutulduğunda, bu örneklerin her hasta için değişik zaman dilimlerinde alınmış olduğu ortaya çıkar. Bu nedenle sözkonusu örnekleri, perfüzyon süresinin her hasta için eşit olduğu dakikalarda aldık. Beşinci örnekler operasyondan 24 saat sonra alınmıştır. Heriki grup arasında yaş, vücut ağırlığı ve yüzeyi, ortalama perfüzyon basıncı, ortalama perfüzyon akımı, perfüzyon süresi, aortik kros-klemp süresi ve maksimal soğuma gözönüne alındığında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Çalışmada ilk incelenen hormon TSH 'dır ve travmaya karşı endokrin yanıtta rol oynayan hormonlardan biridir. Normalde travma sonrası TRH düzeyi yükselir ve hipofiz buna TSH salgısını artırarak yanıt verir. Nonpulsatil perfüzyon sırasında bu yanıtın gözlenmediği belirtilmiştir(5). Yapılan bir çalışma pulsatil perfüzyon sırasında hipofizin bu yanıtının normale yakın olduğunu göstermiştir(5). Benzer amaçla yapılan diğer bir çalışmada ise TSH yönünden anlamlı bir fark tespit edilememiştir(31). Bizim çalışmamızda, perfüzyonun 30. dakikasında alınan örneklerde nonpulsatil perfüzyon lehine, 60. dakikasında ise pulsatil perfüzyon lehine sonuç alınmıştır. Diğer yandan, iki grup arasındaki istatistiksel fark bu örnekler için anlamsız çıkmıştır. 24. saatte TSH düzeyleri nonpulsatil grupta biraz yüksek çıkmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak yine anlamsızdır.

T3 düzeyinin hem pulsatil, hem de nonpulsatil kardiyopulmoner bypass'da düştüğü bilinmektedir(1,5,31). Bunun bir nedeni hemodilüsyondur(5). Diğer bir nedeninin ise metabolik yönden T4 'den T3 'e olan dönüşümün bu dönemde azaldığı ve bunun da T4 'ün deiyodinasyonunda rolalan 5' Deiyodinaz 'ın aktivitesinin azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (31). Bu hormonun düzeyinin pulsatil bypass'da normale daha yakın seyrettiği belirtilmiştir; bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 30. ve 60.dakikalar için karşılaştırıldığında, T3 değeri pulsatil grupta belirgin olarak yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 24. saat için ise p değeri 0.05'den büyüktür ve fark istatistiksel yönden anlamsızdır. Bu hormonun bizi ilgilendiren özelliği kalp üzerindeki inotropik ve kronotropik etkileridir. Özellikle iskemiye karşı toleransı artırdığı belirtilmiştir(31). İnsülin yıkımını artırması ise diğer bir etkidir(55).

FT3 düzeyinin de hem pulsatil, hem de nonpulsatil kardiyopulmoner bypass'da düştüğü belirtilmektedir(1,5,31). T3 için geçerli olan hemodilüsyon ve T4 'den T3 'e olan dönüşümün deiyodinasyonda rolalan 5' Deiyodinaz 'ın aktivitesinin periferik dokularda azalması gibi nedenlerin FT3 için de geçerli olduğu bildirilmektedir(5,31). Bu heriki hormon düzeyinin pulsatil bypass'da normale daha yakın seyrettiği belirtilmiştir; bizim çalışmamızda T3 için benzer sonuçlar elde edilmesine karşın, FT3 için yalnızca 30. dakika ölçümlerinde p değeri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır; fakat bu nonpulsatil perfüzyon lehine bir sonuçtur. Altmışınca dakika ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). 24. saat için p değeri 0.05'den büyüktür ve fark istatistiksel yönden anlamsızdır. Bu sonuç literatürle uyumsuz, hatta zıttır(1,5,31).

T4 ve FT4 düzeyleri sözkonusu edildiğinde - yine hemodilüsyon nedeniyle - iki grupta da düşme gözlenmektedir. Perfüzyonun 30. ve 60. dakikaları için karşılaştırıldığında, iki grubun da p değerleri 0.05'den büyüktür. Başlangıç ve 24. saat değerleri de dahil olmak üzere, iki grup arasındaki farklar istatistiksel yönden yine anlamsızdır (31).

Travmaya olan endokrin yanıtta ACTH ve kortizolün önemli rolü vardır ve bu ikisi travma sonrası en çabuk yükselen hormonlardandır(55,59). Travma sonrası ortaya çıkan nörojenik ve hemodinamik faktörlerin ACTH salgısını kısa bir süre içinde artırdığı bilinmektedir(59). ACTH salgısı, hipotalamo-hipofizer sistemde CRH (Corticotropine Releasing Hormon) yoluyla uyarılır(55). Çalışmamızda, perfüzyonun 30 ve 60. dakikaları için pulsatil ve nonpulsatil gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel yönden anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p>0.05$). 24. saat değerleri gözönüne alındığında ise, sonuçların ortalaması pulsatil grupta belirgin derecede yüksekti ve aradaki fark istatistiksel yönden pulsatil grup lehine anlamlıydı ($p<0.05$). Preoperatif bazal değerler gözönüne alındığında, nonpulsatil gruptaki ölçüm sonuçları ortalaması daha yüksekti. Perfüzyonun 30. dakikasında iki grup arasındaki fark azalmış ve 60. dakikada pulsatil grup lehine değişmiştir. 24. saatteki fark ise (aynı yönde) istatistiksel olarak anlamlı hale geçmiştir. Çalışmamız sonucunda pulsatil perfüzyonun, hipotalamo-hipofizer aksın korunmasında yararlı olduğu ve bu etkisinin özellikle postoperatif dönemde devam ettiği ortaya çıkmaktadır. Bu, literatürle uyumlu bir sonuçtur(1,6,55).

Kortizol, travma sonrasında ACTH 'ın birkaç dakika içinde yükselttiği bir hormondur. Nonpulsatil perfüzyon sırasında adrenokortikal hipofonksiyona bağlı

olarak kortizol yanıtının yetersiz kaldığı, pulsatil perfüzyon sırasında ise bu mekanizmanın korunduğu belirtilmiştir(1,6). Heriki grupta da kardiyopulmoner bypass başladığında hemodilüsyon nedeniyle hormon düzeyinde bir düşme gözlenmekte, zaman geçtikçe farkın ortaya çıktığı belirtilmektedir(6). Bizim çalışmamızda ise, pulsatil ve nonpulsatil gruplar karşılaştırıldığında, perfüzyonun 30, 60. dakikaları ve 24. saat için istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Buna karşın, preoperatif bazal değer ortalaması nonpulsatil grupta yüksek iken, 24. saat ölçüm ortalamasında pulsatil grup lehine bir değişiklik vardır. Bu, ACTH ölçüm sonuçlarımızla tutarlıdır.

Pulsatil dolaşımın en önemli etkisinin renal kortikal perfüzyonu nonpulsatil akıma göre daha iyi sağlaması ve bunun sonucunda da idrar çıkışını artırması, daha az renin, Anjiotensin ve aldosteron salınımına neden olduğu gösterilmiştir (1,39,40,41). Nonpulsatil dolaşımla birlikte görülen belirgin sıvı retansiyonu ve sistemik vasküler direnç yüksekliğini bu mekanizmayla kısmen engellemek mümkündür. Bu konuyla ilgili olarak heriki grubu aldosteron düzeyleri yönünden karşılaştırdık. Her ne kadar aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı çıkmasa da ($p>0.05$), iki grubun 30 ve 60. dakikalardaki aritmetik ortalamalarının farkı belirgindi. Kardiyopulmoner bypass döneminde belirgin olarak, 24. saatte ise daha az bir farkla, aldosteron düzeyleri pulsatil grupta daha düşük olarak seyretti.

Yapılan yayınlarda, insülin salgısının pulsatil perfüzyonla birlikte daha fazla olduğu ve bunun nedeninin pankreas perfüzyonu daha iyi sağlandığından, beta hücrelerinin işlevinin korunmasına bağlı olduğu öne sürülmektedir(1,32,33). Bu çalışmada ise, insülin ölçüm eğrilerinde daha farklı bir sonuç alındı. Kardiyopulmoner

bypass'ın 30. dakikasında iki grup arasında bir fark olmamakla birlikte ($p>0.05$), 60. dakikada insülinin pulsatil grupta daha düşük düzeylerde kaldığı saptandı. Bu zaman dilimi için iki grup arasındaki istatistiksel fark 0.04 ve $p<0.05$ idi. 24. saatte ise insülin düzeyleri pulsatil grupta yine düşük kalmış, fakat aradaki fark istatistiksel yönden anlamsız çıkmıştır ($p>0.05$). Bu literatürle uyumsuz, fakat glukoz ölçüm sonuçlarıyla tutarlı olan bir sonuçtur. Tablo - 5 'de de görüldüğü gibi, kardiyopulmoner bypass döneminde ACTH, Kortizol, Büyüme hormonu gibi anti-insülinler hormonların düzeyi pulsatil grupta daha yüksektir. İnsülin düzeyinin düşük çıkmasına yolaçabilen böyle bir faktörün yanında, operasyon sırasındaki glukoz düzeylerinin de düşük seyretmesi sözkonusu sonucu açıklayabilir.

Yapılan yayınlarda, pulsatil ve nonpulsatil gruplarda operasyon sırasında bir hiperglisemi tablosunun gözleendiği, fakat nonpulsatil perfüzyon sırasında insülin salgısının baskılanması ile birlikte bu tablonun daha da belirginleştiği belirtilmektedir(1,32,33). Bizim çalışmamızdaki iki grup karşılaştırıldığında, p değerleri 30 ve 60. dakikalar için istatistiksel yönden anlamlıdır ve bu dönemlerde glukoz ölçüm eğrileri literatürle uyumlu olarak pulsatil grupta daha düşük seyretmiştir. Toplu sonuçların verildiği Tablo - 5 'de de görüldüğü gibi, kardiyopulmoner bypass döneminde alınan glukoz sonuçlarının standart sapmaları, pulsatil grupta diğer gruba oranla belirgin olarak düşüktür. Bundan, bu dönemdeki glukoz düzeylerinin, pulsatil perfüzyon sayesinde daha kontrollü olabildiği sonucunu çıkarabiliriz. Pulsatil grupta bu sonucu almanın, insülin sekresyonunun yüksek seyretmesinin sonucu değil, insülin sekresyonunun düşük düzeylerde kalmasının bir nedeni olarak kabul etmek daha tutarlı olacaktır

Büyüme hormonu, travma sonrasında yükselen hormonlardan biridir ve özellikle anabolik yönden önem taşımaktadır(59). Bu hormon ile ilgili olarak yapılan ölçümlerde, 60. dakikada pulsatil grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p<0.05$). 24. saatte ise düzeyler pulsatil grupta yine yüksek bulunmuş, fakat aradaki fark istatistiksel yönden anlamsız çıkmıştır ($p>0.05$). Bu bulgular, hipotalamo-hipofizer sistemin pulsatil perfüzyon ile daha iyi korunmuş olması lehine yorumlanabilir.

Sonuç olarak, birçok fizyolojik yararının olduğuna inanılan pulsatil akım yönteminin, T3 düzeylerini yüksek tutarak myokart üzerindeki pozitif inotrop ve kronotrop etkilerini dolaylı yoldan sağladığı, aldosteron düzeyini düşük tutarak volüm refansiyonunu engellediği, Büyüme Hormonu düzeylerinin perfüzyon sırasında, ACTH ve Kortizol düzeylerinin ise özellikle postoperatif dönemde yüksek kalmasını sağlayarak travmaya olan endokrin yanıtı koruduğu sonucunu çıkardık. Büyüme Hormonu ve ACTH düzeyleri ile ilgili farklılıklar, hipotalamo-hipofizer aksın bu akım tarzı sayesinde daha iyi korunduğunu düşündürmektedir. Aldosteron düzeyinin düşük olarak seyretmesi, böbrek perfüzyonunun daha iyi olduğu lehine bir bulgudur. Ayrıca, glukoz düzeylerinin daha fizyolojik sınırlarda kalmasının, fazladan insülin sekresyonuna gerek bıraktırmadığı düşünüldü.

Bu nedenle, olanaklar elveriyorsa, açık kalp ameliyatı uygulanan tüm olgularda pulsatil perfüzyon uygulamasının seçilmesini önermekteyiz.

KAYNAKÇA

1 - Kay PH. Techniques in Extracorporeal Circulation. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford,1992.

2 - Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, Morton IJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. Thorax 1979;34:594-548.

3 - Goto M, Kudoh K, Minami S, Nukariya M, Sasaguri S, Watanabe M, Hosoda Y. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. Artif Organs 1993;17(5):318-322.

4 - Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I-Pulsatile system employed and its hematologic effects. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;75(4):569-73.

5 - Taylor KM, Wright GS, Bain WH, Caves PK, Beastall GS. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III-Response of anterior pituitary gland to thyrotropin-releasing hormone. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;75(4):579-83.

6 - Taylor KM, Wright GS, Reid JM, Bain WH, Caves PK, Walker MS, Grant JK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. II-The effects on adrenal secretion of cortisol. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;75(4):574-8.

7 - Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, Knobl H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and

after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:82-91.

8 - Goto M, Kudoh K, Minami S et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993 May;17(5):318-22.

9 - Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH. Organ blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974;36(1):86-90.

10 - Watanabe T, Miura M, Orita H, Kobayasi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:274-80.

11 - Ohri SK, Desai JB, Gaer JAR, Roussak JB, Hashemi M, Smith PLC, Taylor KM. Intraabdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991;52:826-31.

12 - Sakaki M, Taenaka Y, Tatsumi E, Nakatani T, Takano T. Influences of nonpulsatile flow on pulmonary function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:495-502.

13 - Alston RP, Murray L, McLaren AD. Changes in hemodynamic variables during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:134-44.

14 - Wright G. Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1199-204.

15 - Yada I. Is nonpulsatile blood flow detrimental to patients? *Artif Organs* 1993;17(5);291-292.

16 - Schwartz LB, Purut CM, O'Donohoe MK, et al. Quantitation of vascular outflow by measurement of impedance. *J Vasc Surg* 1991;14:353-63.

17 - He X, Ku DN, Moore JE. Simple calculation of the velocity profiles for pulsatile flow in a blood vessel using mathematica. *Ann Biomed Eng* 1993;21:45-9.

18 - Wong PKC, Johnston KW, Ethier CR, et al. Computer simulation of blood flow patterns in arteries of various geometries. *J Vasc Surg* 1991;14:658-67.

19 - Lou Z, Yang WJ, Stein PD. Errors in the estimation of arterial wall shear rates that result from curve fitting of velocity profiles. *J Biomechanics*. 1993;Vol26,No.4/5:383-90.

20 - Shehada REN, Cobbold RSC, Johnston KW, Aarnink R. Three-dimensional display of calculated velocity profiles for physiological flow waveforms. *J Vasc Surg* 1993;17:656-60.

21 - Schwartz LB, Purut CM, Craig DM, et al. Computer-assisted modeling of blood-flow:Theoretical evidence for the existence of optimal flow wave patterns. *Comput Biol Med* 1993;Vol.23,No.2:83-93.

22 - Louagie YA, Gonzalez M, Collard E, et al. Does flow character of cardiopulmonary bypass make a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1628-38.

23 - Bartlett RH. Nonpulsatile flow-A noncontroversy (invited letter concerning). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:644-5.

24 - Mandelbaum I, Burns WH. Pulsatile and nonpulsatile blood flow. *JAMA* 1965;191(8):121-124.

25 - Taylor KM, Bain WH, Davidson KG, Turner MA. Comparative clinical study of pulsatile and nonpulsatile perfusion in 350 consecutive patients. *Thorax* 1982;37:324-330.

26 - Matsuda H, Sasako Y, Nakano S, Shirakura R, Ohtani M, Kaneko M, Ohtake S, Kawashima Y. Determination of optimal perfusion flow rate for deep hypothermic

cardiopulmonary bypass in the adult based on distributions of blood flow and oxygen consumption. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:541-8.

27 - Nose' Y. Nonpulsatile mode of blood flow required for cardiopulmonary bypass and total body perfusion. *Artif Organs* 1993;17(2):92-102.

28 - Minami K, Vyska K, Körfer R. Role of carotid sinus in response of integrated venous system to pulsatile and nonpulsatile perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1639-46.

29 - Minami K (Reply to the editor) *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:646.

30 - Kayhan A, Yavuz Ş, Ünal M ve ark. Aortokoroner bypass sonrası postoperatif hipertansiyon (pulsatile perfüzyon ile önlenbilir mi?). *Haydarpaşa Kard ve KVC Bülteni* 1993;1:59-62.

31 - Buket S, Alayunt A, Özbaran M et al.. Effects of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass on thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg* 1994;58:93-6.

32 - Nagaoka H, Innami R, Watanabe M, Satoh M, Murayama F, Funakoshi N. Preservation of pancreatic beta cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;48:798-802.

33 - Del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, Wlakahes GJ, Koski, Zaslavsky AM, Rattner DW. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991;325:382-7.

34 - Watanabe T, Washio M. Pulsatile low-flow perfusion for enhanced cerebral protection. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1478-81.

35 - Mori A. Retrograde cerebral perfusion using pulsatile flow under conditions of profound hypothermia. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1497-8.

36 - Onoe M, Mori A, Watarida S, Sugita T, Shiraishi S, Nojima T, Nakajima Y, Tabata R, Matsuno S. The effect of pulsatile perfusion on cerebral blood flow during profound hypothermia with total circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:119-25.

37 - Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, Newmann M, Greeley W, Smith R, Reves JG. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990;82(Suppl IV):IV-407-IV-412.

38 - Sadahiro M, Haneda K, Mohri H. Experimental study of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass with or without pulsatile perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:446-54.

39 - Taylor KM, Bain WH, Russel M et al. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1979;34:594-8.

40 - Landymore RW, Murphy DA, Kinley CE et al. Does pulsatile flow influence the incidence of postoperative hypertension? *Ann Thorac Surg* 1979;28:261-8.

41 - Yörükoğlu Y, Akkoç Ö, Dolgun A, Özeren M, Salman E. Pulsatil kardiyopulmoner bypass'ın hemodinamik ve metabolik etkileri. *Haydarpaşa Kard ve KVC Bülteni* 1995;3:98-102.

42 - Many M, Soroff HS, Birtwell WC et al. The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. Effects in renal function. *Arch Surg* 1967;95:762.

43 - Goodman TA, Gerard TB, Bernstein EF et al. The effects of pulseless perfusion on the distribution of renal cortical blood flow and renin release. *Surgery* 1976;80:31.

44 - Saito O, Lamm WJE, Hildebrandt J, Albert RK. Pulsatile and nonpulsatile pressure-flow relationships in zone 3 excised rabbit lungs. *J Applied Physiol* 1994;76(1):370-9.

45 - Gaer JAR, Shaw ADS, Wild R, Swift RI, Munsch CM, Smith PLC, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gastrointestinal perfusion and function. *Ann Thorac Surg* 1994;57:371-5.

46 - Taggart DP, Sundaram S, McCartney C, Bowman A, McIntyre H, Courtney JM, Wheatley DJ. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: A randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994;57:376-82.

47 - Huddy SPJ, Joyce WP, Pepper JR. Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Surg* 1991,Vol.78,March,293-296.

48 - Blackstone MO, Lashner BA. Pancreatic injury after cardiopulmonary bypass(letters to the editor). *N Eng J Med* 1992;326:572.

49 - Ohri SK, Hashemi M, Keogh BE, Taylor KM. (letters to the editor) *N Engl J Med* 1992;326:573.

50 - Del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslavsky AM, Rattner DW. (letters to the editor) *N Engl J Med* 1992;326:573-4.

51 - Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Bowles CT, Keogh BE, Kaghani A, Menzies I, Yacoub MH, Taylor KM. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1080-6.

52 - Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, Eriksson O. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:777-80.

53 - Watarida S, Mori A, Onoe M, Tabata R, Shiraishi S, Sugita T, Nojima T, Nakajima Y, Matsuno S. A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:620-5.

54 - Ohri SK, Bowles CT, Siddiqui A, Khaghani A, Keogh BE, Wright G, Yacoub MH, Taylor KM. The effect of cardiopulmonary bypass on gastric and colonic mucosal perfusion: a tonometric assessment. *Perfusion* 1994;9:101-108.

55 - Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology*. Lange / Librairie du Liban; Lebanon, 1993.

56 - Van Den Berghe G, De Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. Growth hormone secretion in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol Metab* 79:1141-1146, 1994.

57 - Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw-Hill Book Co., Second Ed., 1987; 1064-82.

58 - Ross RJM, Miell JP, Holly JMP, Mahashwari H, Norman M, Abdulla AF, Buchanan CR. Levels of GH binding activity, IGF-1, insulin, blood glucose and cortisol in intensive care patients. *Clin Endocrinol* 1991;35:361-7.

59 - Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. *Principles of Surgery, Vol. 1*. McGraw-Hill Book Co. Singapore, 1989.