

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

**ELEKTİF KORONER ARTER BYPASS
CERRAHİSİ GEÇİREN OLGULARDA DEĞİŞİK
POMPA PRIMING SOLÜSYONLARININ
ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ VE
AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

DR. İSMAİL YÜREKLİ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

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

**ELEKTİF KORONER ARTER BYPASS
CERRAHİSİ GEÇİREN OLGULARDA DEĞİŞİK
POMPA PRIMING SOLÜSYONLARININ
ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ VE
AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İSMAİL YÜREKLİ

Tez Danışmanı:

PROF. DR. BARAN UĞURLU

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ünal Açıkel, Sayın Prof. Dr. Öztekin Oto, Sayın Prof. Dr. Eyüp Hazan, Sayın Doç. Dr. Nejat Sarıosmanoğlu, Sayın Doç. Dr. Hüdai Çatalyürek, Sayın Doç. Dr. Erdem Silistreli, Sayın Doç. Dr. Cenk Erdal, Sayın Doç. Dr. Özalp Karabay, Sayın Yard. Doç. Dr. Ahmet Önen, Sayın Yard. Doç. Dr. Aydın Şanlı, Sayın Doç. Dr. Hasan Hepağuşlar ve Yard. Doç. Dr. Fikret Maltepe'ye;

Bu çalışmanın her aşamasında katkılarını benden esirgemeyen, bir danışmandan çok ağabey olarak gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden çok yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Baran Uğurlu'ya;

Uzun, zorlu ve bir o kadar da keyifli geçen uzmanlık eğitimim süresince iyi ve kötü anlarımı paylaştığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarıma; servis ve yoğun bakımımızın hemşire, personel ve sekreterlerine; ameliyathanemizin hemşire ve personellerine; polikliniğimizin sekreter ve personellerine;

Teknik olarak çalışmanın gerçekleşmesinde her türlü imkânı sağlayan Araştırma Laboratuvarları (ARLAB) yöneticisi Sayın Prof. Dr. Gül Güner'e, koordinatör Sayın Doç. Dr. Halil Resmi'ye, bu çalışma sayesinde tanışmaktan büyük mutluluk duyduğum Sayın Dr. Memduh Bülbül'e ve diğer ARLAB çalışanlarına;

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesindeki değerli katkıları nedeniyle Dr. Yonca Sönmez'e;

Tüm yaşamım boyunca karşılıksız destekleri ve sevgilerini hep gösteren anne, baba ve ablama;

Uzmanlık yaşamım boyunca gösterdiği sonsuz özveri, şefkat ve desteği nedeniyle eşim Dr. Banu Yürekli'ye;

Son olarak, varlığıyla yaşamıma anlam katan, neşe kaynağım kızım Beliz'e;
Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	vii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Reolojinin Tanımı ve Özellikleri.....	7
2.2. Hemoreoloji Tanımı ve Özellikleri.....	9
2.3. Kırmızı Kan Hücrelerinin Reolojik Özellikleri.....	11
2.3.1. Kırmızı Kan Hücrelerinin Deformabilite Özelliği.....	11
2.3.2. Kırmızı Kan Hücrelerinin Agregasyon Özelliği.....	12
2.4 L.O.R.C.A. “Laser-assisted optical rotational cell analyser”.....	13
2.4.1. LORCA Cihazının Çalışma Prensipleri.....	14
2.4.1.1. Eritrosit deformabilitesinin ölçümü.....	15
2.4.1.2. Eritrosit Agregasyon Ölçümü.....	17
2.4.2. LORCA cihazının kullanım alanları.....	21
2.5. Kardiyopulmoner bypass (CPB).....	21
2.5.1. Kalp-akciğer makinesi.....	22
2.5.2. Kardiyopulmoner bypass’ın uygulanması.....	22
2.5.3. Prime (Başlangıç) volümü ve hematokrit.....	24
2.5.3.1 Prime solüsyonuna eklenen diğer ilaçlar.....	26
2.5.4. Kan travması.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma gruplarının tanımlanması.....	30
3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	30
3.3. Çalışmada kullanılan prime solüsyonlarının özellikleri.....	31
3.4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	31
3.5. Anestezi ve cerrahi özellikleri.....	32

3.6. Ölçme, değerlendirme ve istatistiksel analiz yöntemleri.....	33
3.6.1. Eritrosit deformabilite ölçümleri.....	33
3.6.2. Eritrosit agregasyon ölçümleri.....	34
3.6.3. İstatistiksel analiz yöntemleri.....	34
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

mPa.s	milipaskal.saniye
mPa	milipaskal
Pa	paskal
cP	centipoise
°C	santigrat derece
LORCA	Laser assisted optical rotational cell analyser
mm	milimetre
nm	nanometre
mM	milimolar
PVP	polivinilpirrolidon
Eİ	elongasyon indeksi
Aİ	agregasyon indeksi
ml	mililitre
AU	arbitrary unit
3D	3 dimentional(boyutlu)
Ir	toparlanma (recovery) fazı
If	rulo oluşum (formation) fazı
µm	mikrometre
1/s	1/saniye
mEq	miliekuvalan
KCl	potasyumklorür
NaHCO₃	sodyumbikarbonat
MgSO₄	magnezyum sülfat
Is	üç boyut agregat oluşum fazı
kDa	kilodalton
NaOH	sodyumhidroksit
Ca	kalsiyum
LIMA	sol internal mammarian arter
SPSS	Statistical package for social sciences
CABG	koroner arter bypass greft

l	litre
g	gram
kg	kilogram
Glb	glikoprotein I b
ACT	activated clotting time
O2	oksijen
ARLAB	Araştırma Laboratuarları
ml	mililitre
dl	desilitre
CPB	kardiyopulmoner bypass
%6 HES 130/0.4	Hidroksietil starch(nişasta)

SEKİLLER

SAYFA

4.3.	Çalışma gruplarındaki agregasyon indeksi.....	38
2.1.1.	Newton tipi olan ve olmayan sıvılar için kayma stresi-kayma hızı ve viskozite kayma hızı arasındaki ilişki.....	8
2.3.2.1.	Normal kan, proteinsiz ortamda (tamponlu sıvı) asılı eritrositler ve plazmada asılı kimyasal olarak sertleşmiş eritrositler için kayma hızı-viskozite eğrisi.....	13
2.4.1.1.	LORCA cihazı.....	14
2.4.1.2.	LORCA cihazının şematik çizimi.....	15
2.4.1.1.1.	Eritrosit elongasyonu ölçümünü gösteren şematik çizim.....	15
2.4.1.1.2.	Elongasyon indeksi eğrisi.....	16
2.4.1.2.1.	Eritrosit agregasyonunu gösteren şematik çizim.....	17
2.4.1.2.2.	Sillektogram.....	18
2.4.1.2.3.	Sillektogram ve eritrosit agregasyonu safhaları.....	18
2.4.1.2.4.	Agregasyon indeksi eğrisinin logaritmik sunumu.....	20
2.4.1.2.5.	Sillektogram eğrisinden agregasyon indeksinin hesaplanması.....	20
4.1.	Çalışma hastalarında CPB öncesi ve CPB 5. dakika da albumin değerleri.	37
4.2.	Çalışma hastalarında CPB 5. dakika ve CPB sonrası 15.dakika albumin değerleri.....	38

TABLÖLAR

SAYFA

3.3.1.	Ringer (Eczacıbaşı-Baxter®) 1 litre infüzyon solüsyonunun özellikleri.....	31
3.3.2.	HES 130/0,4 (Voluven®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) 1 litre infüzyon solüsyonu özellikleri	31
4.1.	Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı	35
4.2.	Çalışma gruplarında hipertansiyon sıklığı.....	35
4.3.	Çalışma gruplarının demografik özellikleri.....	36
4.4.	Çalışma gruplarındaki agregasyon indeksi (ortalama±SD).....	39
4.5.	CPB süresi ile agregasyon indeksleri arasında korelasyon katsayıları....	39
4.6.	CPB süresi ile elongasyon indeksleri arasında korelasyon katsayıları...39	
4.7.	Agregasyon indeksleri ile serum albumin değerleri arasında korelasyon katsayıları.....	40
4.8.	Elongasyon indeksleri ile serum albumin değerleri arasında korelasyon katsayıları.....	41
4.9.	Çalışma gruplarında CPB öncesi elongasyon indeksleri.....	42
4.10.	Çalışma gruplarında CPB 5. dakika elongasyon indeksleri.....	42

- 4.11.** Çalışma gruplarında CPB sonrası 15. dakika elongasyon indeksleri.....43
- 4.12.** Çalışma gruplarında postoperatif 24.saat elongasyon indeksleri.....43

ÖZET

Elektif koroner arter bypass cerrahisi geçiren olgularda değişik pompa priming solüsyonlarının eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi

Dr. İsmail Yürekli, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

(ismail.yurekli@deu.edu.tr)

Kardiyopulmoner bypass (CPB) işlemi, kalp cerrahisinde nativ kalp ve akciğerlerin işlevini yerine getirmek üzere kullanılmaktadır. CPB'nin kanın homeostatik ve hemoreolojik koşullarını etkilediği bilinmektedir. Bu etkilenme, hem plazma proteinleri hem de kanın şekilli elemanları düzeyinde olmaktadır. Hemoreoloji kanın akım ve davranış özelliklerini inceler. Mikro ve makrovasküler perfüzyonun sağlanabilmesinde hemoreolojik özellikler önem taşımaktadır. CPB uygulamasının bu etkileri, suni yüzeylerle kanın temasını, kan hücreleri üzerindeki mekanik kayma stresini, pulsatil olmayan perfüzyon akımını ve eş zamanlı oluşan hemodilüsyonu içermektedir. Bundan yola çıkarak, CPB işlemi uygulanarak elektif koroner arter bypass cerrahisi (CABG) geçiren seçilmiş olgularda, değişik ekstrakorporeal priming solüsyonlarının (Ringer, %6 HES 130/0,4) eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastalardan CPB öncesi, CPB 5. dakika, CPB sonrası 15. dakika ve postoperatif 24. saatte olmak üzere dört ayrı zaman diliminde kan örnekleri alındı. Eritrosit deformabilite ölçümleri, değişik kayma streslerinde lazer difraksiyon analizi ile bir ektasitometre (LORCA [Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer], RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak yapıldı. Elongasyon indeksi (Eİ) değerleri, 0,30–30 Pa arasındaki dokuz ayrı kayma stresi değerinde ölçüldü. Eritrosit agregasyonu ölçümleri de LORCA cihazı ile yapıлып ölçümlerden sonra sillektogram olarak kaydedildi. Agregasyon indeksi (Aİ) mevcut bilgisayar yazılımı ile hesaplandı. Her iki solüsyon, değişik kayma streslerinde Eİ ve değişik zamanlarda ölçülen Aİ açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar sözcükler: Kardiyopulmoner bypass, hemoreoloji, LORCA, HES 130/0,4,
Ringer

SUMMARY

The effect of different priming solutions on the erythrocyte deformability and aggregation among cases undergoing elective coronary artery bypass surgery

Dr. Ismail Yurekli, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Izmir

(ismail.yurekli@deu.edu.tr)

The cardiopulmonary bypass (CPB) procedure employed to replace the function of native heart and lung during cardiac surgery is known to influence the normal homeostatic circumstances of blood, including both the blood elements and plasma proteins. These changes in blood are largely due to the adverse effects of the heart-lung machine involving the non-physiological contact of blood with the artificial surfaces, the mechanical shear stress on blood cells, the non-pulsatile perfusion flow and concomitant procedure of hemodilution. Admired by this knowledge, we aimed to investigate the effects of different extracorporeal priming solutions (Ringer, HES 6% 130/0,4) on the aggregation and deformability of erythrocytes among selected cases undergoing elective coronary artery bypass surgery. For this reason, blood samples were taken at four different time intervals: before CPB, in 5th minute after CPB was initiated, in 15th minute after CPB ended and 24 hours after the onset of CPB. Erythrocyte deformability measurements were carried out by an ektacytometer (LORCA [Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer], RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) at different shear stress levels via laser diffraction analysis. Elongation index (EI) values were measured at nine different shear stress levels between 0,30-30 Pa. Erythrocyte aggregation measurements were also carried out by LORCA instrument and saved as syllectogram. Aggregation index (AI) was calculated by an existing software. There weren't any significant differences between two different priming solutions regarding the elongation indices at different shear rates and aggregation indices.

Key words: Cardiopulmonary bypass, LORCA, hemorheology, HES 130/0.4, Ringer

GİRİŞ VE AMAC

Reoloji, maddenin akışkanlığı ve deformasyonu ile ilgilenen bilim dalıdır. Son 2 dekatta, özellikle hematologların ilgisinin artmasıyla birlikte, vasküler hastalıklar ve paraproteinemilerle ilgili incelemelerde kan ve plazma viskozitesi ölçümleri sık kullanılır hale gelmiştir. Teknolojideki gelişmeler ışığında, eritrosit deformabilitesini ölçmek için de değişik metotlar geliştirilmeye devam etmektedir. Bu metotların klinik uygulamalardaki kullanımı da artmaktadır.

Tüm sıvılar şekil değiştirme girişimlerine, az ya da çok, direnç gösterirler. Akmaya karşı gösterilen bu direncin ölçümü o sıvının viskozitesini gösterir. Akım anında, sıvı tabakaları birbirlerine paralel bir şekilde değişik hızlarda akarken, bu tabakalar arasında bir hız gradiyenti oluşur ve buna kayma hızı denir. Birimi $1/s$ 'dir. Bu hız gradiyentini oluşturmak için gerekli olan kuvvet kayma stresidir ve birimi N/m^2 'dir. Viskozitenin tanımı ise kayma stresinin kayma hızına oranı olarak yeniden yapılabilir. Birimi ise Pascal saniyedir (Pa s).

Plazma ve yağların çoğu gibi basit sıvılar, kayma stresi ile kayma hızı arasında lineer bağlantı gösterirler (Newton tipi davranış). Böylece viskozite sabit kalır. Ancak tam kan Newton tipi sıvılar gibi davranmaz. Newton tipi olmayan sıvılarda, venöz akımda olduğu gibi düşük kayma hızlarında ($<50 s^{-1}$) viskozite üslü katlar şeklinde artar. Bu artış, yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin (fibrinojen ve belirli bazı globulinler) eritrositler arasındaki zeta potansiyelini yenmesi ve rulo oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Bu büyük hücre agregatları viskozitede orantısız bir artışa yol açar. Arteryel akımı karakterize eden yüksek kayma hızlarında ($>100 s^{-1}$) rulo oluşumu dağılır ve eritrositler, uzun eksenleri akım yönüne gelecek şekilde teker teker ellipsoid şekle deforme olur. Böylece viskozite nispeten az olup yüksek kayma hızlarında plazma fibrinojen düzeyinden bağımsız olarak neredeyse sabit hale gelir.

Mikrosirkülasyonda, normal kan akımının sağlanması için de özellikle kapiller bifurkasyonların bulunduğu bölgelerde, eritrositlerin deformabilitesi gerekli olmaktadır. Bu bölgelerde damar lümeninin çapı $3 \mu m$ 'ye kadar inmektedir. Alyuvar deformabilitesini üç ana faktör belirler: Bunlardan ilki hücre zarının viskoelastisitesidir. Bu da hücre zarının moleküler yapısına ve hücrenin metabolik durumuna bağlıdır. İkincisi, hücre geometrisi veya daha özgül olarak yüzey alanının

hücrenin hacmine oranı belirleyicidir. Üçüncü olarak da, hücrenin iç viskozitesi alyuvar deformabilitesini belirler. Bunu da hemoglobinin fiziksel yapısı etkiler.

Kardiyopulmoner bypass (CPB) işlemi, kalp cerrahisinde nativ kalp ve akciğerlerin işlevini yerine getirmek üzere kullanılmaktadır. CPB'nin kanın homeostatik koşullarını etkilediği bilinmektedir. Bu etkilenme, hem plazma proteinleri hem de kanın şekilli elemanları düzeyinde olmaktadır. Kandaki bu değişimler, büyük oranda, kalp-akciğer makinesinin ters etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu etkiler, suni yüzeylerle kanın temasını, kan hücreleri üzerindeki mekanik kayma stresini, pulsatil olmayan perfüzyon akımını ve eş zamanlı oluşan hemodilüsyonu içermektedir. Geçmişte, CPB'nin eritrositler üzerinde etkilerini inceleyen bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, CPB'nin genelde hemoliz ve azalmış eritrosit deformabilitesine yol açtığını göstermektedir. Ancak, CPB'nin eritrositlerin agregasyon davranışı üzerine etkisi konusunda veriler çok fazla değildir.

Eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi, kanın birçok değişik reolojik özelliği tarafından belirlenmektedir. Bunlar içerisinde, plazma proteinlerinin miktarı ve hematokrit değeri ön planda gelmektedir.

Bu klinik çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda kardiyopulmoner bypass işlemi uygulanarak elektif koroner arter bypass cerrahisi geçiren seçilmiş hastalarda, değişik ekstrakorporeal dolaşım priming solüsyonlarının (Ringer, %6 HES 130/0,4) eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla, ilk hasta grubunda kullanılacak olan priming solüsyonu 1500 cc Ringer solüsyonu, ikinci hasta grubunda kullanılacak olan priming solüsyonu 1100 cc %6 HES 130/0,4+400 cc Ringer solüsyonlarından oluşmaktadır. Her iki grupta da solüsyonlara standart olarak 150 cc %20 mannitol, 10 mEq KCl, 30 mEq NaHCO₃ ve 10 mEq MgSO₄ eklenmektedir. Literatürde, *in vitro* ve *in vivo* olarak oluşturulan kardiyopulmoner bypass düzeneğinin eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunu azalttığı belirtilmektedir. Bu çalışmanın, CPB'nin kanın homeostatik koşulları üzerindeki olumsuz etkilerinin önüne geçilmesi veya azaltılması için, priming solüsyonu tercihlerinde yol gösterici olacağını düşünerek bu çalışmayı yürüttük.

GENEL BİLGİLER

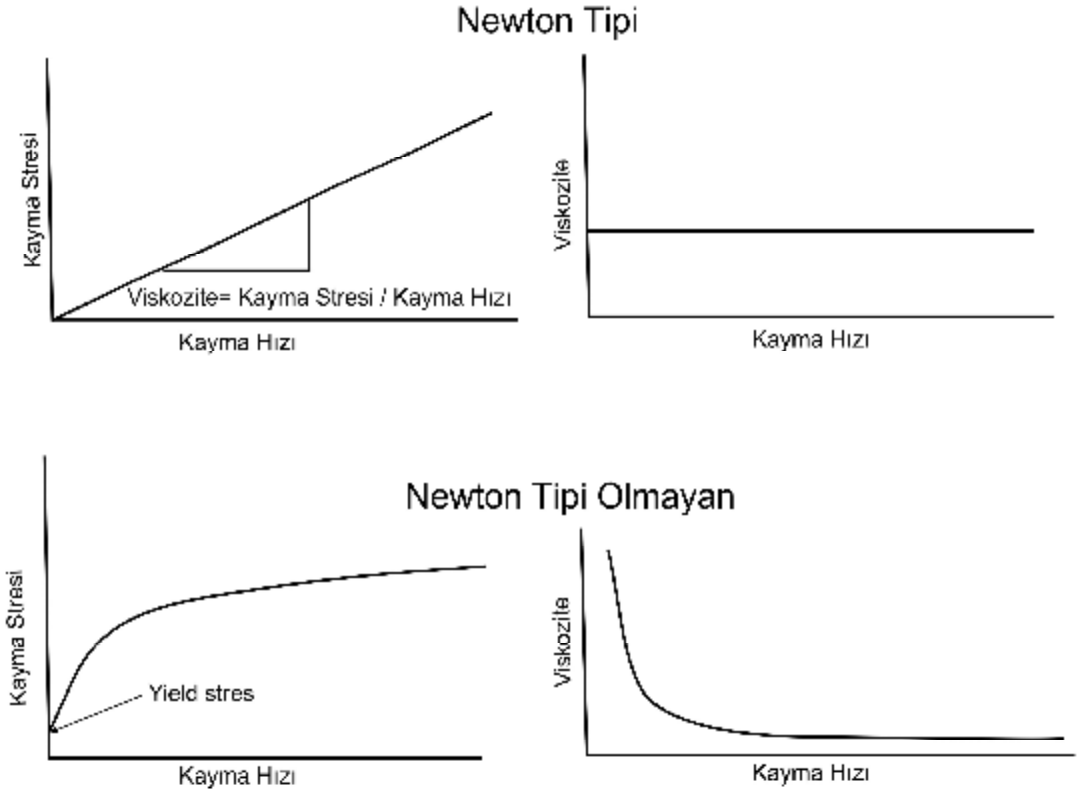
2.1. Reolojinin Tanımı ve Özellikleri

Reoloji, materyallerin akım ve deformasyon davranışı ile ilgilenen bir bilim dalıdır. Deformasyon bir cisim içindeki materyal noktaların görece yer değiştirmesi olarak tanımlanabilir (1). Bu materyaller, katı-sıvı veya gaz formunda olabilir (2,3). Katı elastikse; deformasyon, uygulanan kuvvete bağlıdır. Eğer deformasyon çok büyük değilse kuvvet ortadan kalktığında; cisim eski şekline geri döner. Uygulanan kuvvet ortadan kalktıktan sonra kalıcı şekil değişikliği söz konusu ise; katının plastik olduğu söylenebilir. Sıvılar, uygulanan kuvvetler nedeniyle sürekli olarak akar ya da şekil değiştirirler. Bu şekil değişikliği deformasyon olarak bilinir. Bazı materyaller viskoelastik özellik gösterirler. Bu özellik, sıvı benzeri ve katı benzeri davranışların bir bileşimidir.

Bir materyalin akma veya şekil değişikliği (deformasyon) derecesi çalışılıyorsa; alan başına uygulanan kuvvet önemlidir. Bu deformasyon yaratıcı kuvvet “stres” olarak bilinir. Stresin değişik komponentleri vardır. Bir alan için yüzeye paralel olarak etki eden kuvvete “kayma stresi” (shear stress) denir. Yüzeye dik olarak etki eden stres “normal stres” olarak bilinir (1). Kayma stresi, “kayma hızı”nı (shear rate) oluşturur. Akım esnasında sıvılar birbirine paralel katmanlar halinde hareket ettiği için bu katmanlar arasında bir hız gradiyenti oluşur ve bu kayma hızı olarak bilinir (4). Hız gradiyentini oluşturmak için gerekli kuvvet kayma stresidir. Kayma hızı saniyenin tersi (1/s), kayma stresi milipaskal olarak ölçülür.

Bir materyalin katmanları progresif bir şekilde birbirine paralel olarak hareket eder. Sıvı partiküllerinin tüp duvarına ve birbirine paralel olacak şekilde hareket etmesi “laminar akımı” oluşturur. Akım hızının artmasıyla sıvının akımı düzensizleşmeye başlar. Bu kaotik akım şekli “turbulent akım”dır. Aynı boru ve sıvı için akım direnci, turbulent akım için laminar akımdakine göre daha fazladır. Laminar akım koşullarında kayma hızı-kayma stresi arasındaki ilişki, sıvıların “akışkanlığını” belirler. Bu ilişki sıvı katmanları arasındaki iç direnci yansıtır. Bu durum sıvının “viskozitesi”ni belirler. Viskozite, kayma stresinin kayma hızına oranıdır (1). Bütün sıvılar akıma karşı az ya da çok direnç gösterirler. Akıma karşı gösterilen bu direnç sıvının viskozite ölçümüdür (4).

Reolojik bakış açısıyla sıvılar “Newton tipi olan” ve “Newton tipi olmayan” olmak üzere ikiye ayrılırlar. Newton tipi sıvılarda viskozite, kayma hızı veya kayma stresindeki değişikliklerden bağımsızdır. Bu tip sıvılar için kayma hızı-kayma stresi arasındaki eğim sabittir (Şekil 2.1.1). Sonuç olarak değişen kayma streslerinde viskozite değişmez. Newton tipi olmayan sıvılarda viskozite, kayma hızı ve kayma stresine göre değişiklik gösterir (Şekil 2.1.1). Şekilde de görüldüğü gibi; Newton tipi olmayan sıvılarda kayma hızının sıfır olmasına karşılık belli bir değerde kayma stresi bulunmaktadır. Bu stres değerine “yield stres” denir. Bu değer altında sınırlı bir kayma stresi bulunmaktadır, ancak kayma hızı sıfır değerindedir, yani akım yoktur. Varolan viskozite için sonsuz bir değer söz konusudur (1).



Şekil 2.1.1. Newton tipi olan ve olmayan sıvılar için kayma stresi-kayma hızı ve viskozite-kayma hızı arasındaki ilişki.

Viskozitenin değişik birimleri bulunmaktadır. Bunlar içinde en sık kullanılanı milipaskal.saniye (mPa.s) olarak bilinir. Bu birim, numerik olarak centipoise'ye (cP) eşdeğerdir. Suyun viskozitesi 20°C'de 1.0 mPa.s veya 1.0 cP'dir (1).

Sıvıların viskozitesi viskometre denilen bir aletle ölçülür. Newton tipi sıvıların viskozitesini ölçmek amacıyla en sık kullanılan viskometre kapiller viskometredir. Bu viskometrenin çalışma prensibi; belli bir basınç farkı altında kapiller tüpteki sıvının akım hızının ölçümüne dayanır. Bu olayda; sabit sıcaklık ve basınç farkında akım hızı, artan viskozite ile azalır. Kapiller viskometreler, Newton tipi olmayan sıvılar için de kullanılabilir, ancak viskoziteyi tahmin etmek güç olur. Kayma hızı tüp çapı boyunca; duvarda maksimum, merkezde sıfır olacak şekilde farklılık gösterir. Newton tipi olmayan sıvıların viskozitesini ölçmek için daha çok rotasyonel viskometreler kullanılır (1).

2.2. Hemoreoloji Tanımı ve Özellikleri

Son zamanlarda, kan akımının dinamik doğası ve kanın reolojik davranışı araştırılmaya başlanmıştır. Kanın akım davranışını incelemek için uygun tekniklerin gelişimi, sıvı dinamiği ile ilgili modern görüşler, “kan reolojisi” veya “hemoreoloji” denilen yeni bir sahanın gelişimine neden olmuştur. Hemoreoloji, kan ve onu oluşturan elementlerin akım ve deformasyon davranışı ile ilgilenmektedir (1).

Robin Fahraeus adında bir İskandinav patoloğ, 20. yüzyılın başlarında kanın akım davranışlarını incelemeye başlamıştır (5). Yirminci yüzyılın ikinci yarısına kadar Fahraeus’un düşünceleri tam olarak anlaşılammıştır. Fahraeus’un tanımlamış olduğu eritrosit sedimantasyon hızı tıpta rutin olarak kullanılmaktadır. Kanın reolojik özellikleri *in vitro* olarak çalışılmıştır. Bu konudaki en ilginç fikir Fahraeus ve Lindqvist tarafından yapılan deneye dayanmaktadır (6). Fahraeus ve Lindqvist insan kanını 505 μm ’den 40 μm ’ye kadar değişen çaplardaki tüplere koymuşlardır. Tüp çapının azalmasıyla kanın viskozitesinde azalma tespit etmişlerdir. Takip eden yıllarda birçok araştırmacı tarafından benzer çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalarda farklı hematokrit değerleri ve tüp çapları kullanılmıştır. Kapiller çapına denk gelen 5 ile 7 μm arasında değişen tüp çaplarında; kan viskozitesi en düşük değerlerde bulunmuştur. Plazma ile karşılaştırıldığında, kanın viskozitesi sadece %30 oranında artmış olarak bulunmuştur. Tüp çapı 1000 μm ’yi aşan tüplerde viskozite %220 oranında artmaktadır. Kanın bu davranışı, kapiller tüp içerisinde kırmızı kan hücrelerinin tek sıra dizili olarak durması ile açıklanabilir. Plazma, kan hücreleri ve duvar arasında rahatlıkla akabilmektedir. Biraz daha büyük çaplı tüplerde, kırmızı

kan hücreleri farklı tabakalarda ve farklı hızlarda hareket ederler. Kırmızı kan hücrelerinin daha düzensiz olan bu hareketleri viskoziteyi artırır. Hücre-hücre ve hücre-duvar arası etkileşim viskozitenin lineer olmayan artışına neden olur (7).

Reolojik açıdan kan; çeşitli hücrelerden (eritrosit, beyaz küre, trombosit) oluşan doku ve intersellüler sıvı (plazma) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Katı-sıvı süspansiyonu ve hücre elementleriyle birlikte katı fazı, kanın iki fazlı sıvı olarak düşünülmesini sağlar. Ancak kan eritrositlerinin sıvı tarzı davranışları nedeniyle kan, sıvı-sıvı emülsiyonu olarak da düşünülebilir (1).

Kan Newton tipi olmayan bir sıvıdır. Bu nedenle kanın sıvı hali tek bir viskozite değeri ile belirlenemez (1). Kan viskozitesi, kayma hızına bağlı olarak değişiklik gösterir. Çok düşük kayma hızlarında kan akamaz. Belli bir yield stres sonrasında kan akmaya başlar (bkz Şekil 2.1.1). Kayma stresi arttıkça viskozite azalır (1). Yüz-iki yüz 1/s üzerindeki kayma hızlarında, 37 °C'de kanın viskozitesi yaklaşık olarak 4-5 cP'dir. Kayma hızındaki daha ileri artışlara karşı kanın viskozitesi duyarsızdır. Kayma hızının 100 1/s altındaki değerleri için kan viskozitesi oldukça duyarlıdır. On 1/s kayma hızı için kan viskozitesi yaklaşık 10 cP, 1 1/s kayma hızı için kan viskozitesi 20 cP, 0.1 1/s kayma hızı içinse kan viskozitesi 100 cP'dir. Durağanlık halinde, kan akmadığında, kanın 2-4 mPa'lık bir yield stresi vardır (1).

Kan iki fazlı bir sıvı olduğu için, kanın sıvı özelliği belirli bir kayma hızında ve sıcaklıkta, plazma ve hücre elementlerinin reolojik özellikleriyle belli olur (1). Hücre elementleri için ortam oluşturan plazma, hücre elementlerinin özelliğinden ve hematokrit değerinden bağımsız olarak viskoziteyi etkiler. Plazma, Newton tipi bir sıvıdır ve viskozite kayma hızından bağımsızdır. Plazma viskozitesi hastalık sürecinin spesifik olmayan bir belirteçidir. Akut faz reaksiyonu ile ilişkili olarak patofizyolojik durumlarda artar. Bu artış plazmanın protein içeriğine bağlıdır. Fibrinojen gibi akut faz reaktanları, hastalık sürecinde plazma viskozitesinin artmasına katkıda bulunur. Laminar akım koşullarında hücre elementlerinin varlığı kan viskozitesinin plazma viskozitesinden yüksek oluşunu açıklar. Kan viskozitesi hücre elementlerinin konsantrasyonuna bağlıdır. Hematokrit değeri ve viskozite arasında eksponansiyel bir ilişki söz konusudur. Hücre elementlerinin konsantrasyonuna ek olarak bunların reolojik özellikleri de kanın akışkanlığında

etkilidir. Bu hücreler içerisinde en önemli olanı kırmızı kan hücreleridir. Bu hücreler, özellikli reolojik davranış sergilerler (1).

2.3. Kırmızı Kan Hücrelerinin Reolojik Özellikleri

Normal kırmızı kan hücrelerinin deformasyon (şekil değiştirme) özelliği vardır. Kendilerini akıma göre ayarlarlar. Kayma kuvvetleri yüksek ve güçlüyse hücreler şekil değiştirirler. Kırmızı kan hücreleri birçok akım koşullarında sıvı damlacıkları olarak davranırlar. Yüksek kayma hızlarında kırmızı kan hücrelerinin deformasyonu ve oryantasyonu, viskoziteyi etkileyen primer faktörlerdir. Kırmızı kan hücrelerinin diğer önemli bir reolojik özelliği lineer sıra şeklinde agregasyon göstermeleridir. Sıra sıra dizilerek rulo formasyonu gösterirler. Lineer agregatlar daha sonra etkileşerek üç boyutlu yapılar oluştururlar. Fibrinojen ve diğer plazma proteinleri, kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunu artırırlar. Artan kayma kuvvetleri agregatları bozar. Kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu ile birlikte etkili partikül büyüklüğünün artmış olması akımı bozar ve viskozite artar. Düşük kayma kuvvetlerinde kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu kan viskozitesini belirleyen birincil önemli olaydır (1).

Büyük damarlarda; kanın Newton tipi olmama özelliği kırmızı kan hücrelerinin deformabilitesine ve agregasyonuna bağlıdır. Bu özellik aynı zamanda küçük damar kırmızı kan hücrelerinde de etkilidir (1).

2.3.1. Kırmızı Kan Hücrelerinin Deformabilite Özelliği

Olgun kırmızı kan hücreleri, çapları yaklaşık 8 µm, kalınlıkları 2 µm olan bikonkav disk şeklindedirler. Kırmızı kan hücrelerinin bu özellikli şekilleri, bu hücrelere bazı mekanik özellikler kazandırır. Kırmızı kan hücreleri uygulanan kuvvetlere şekillerinde çeşitli değişiklikler yaparak cevap verirler. Belirli bir kuvvet altında kırmızı kan hücrelerinin deformasyon derecesi, kırmızı kan hücrelerinin deformabilitesi olarak bilinir. Bu hücreler elastik yapılar olarak davranırlar. Deformasyona neden olan uygulanan kuvvet ortadan kalktığında şekil değişikliği geri dönüşümlüdür. Kırmızı kan hücresi aynı zamanda visküz bir özellik de gösterir, dolayısıyla viskoelastik bir parça olarak davranmış olur. Bazı özel patolojik durumlarda kırmızı kan hücresi plastik değişiklikler sergiler ve aşırı kayma

kuvvetleri sonucu kalıcı şekil değişikliği oluşabilir (1). Kırmızı kan hücrelerinin deformabilitesini etkileyen üç önemli faktör vardır (4):

1. Hücre membranının viskoelastisitesi (membranın moleküler yapısına ve hücrenin metabolik durumuna bağlıdır).
2. Yüzey alanının hücre volümüne oranı.
3. Hücrenin internal viskozitesi.

Kırmızı kan hücre deformabilitesi hücre şekil değişikliklerini monitorize ederek belirlenebilir. Direkt mikroskopik gözlem veya lazer kırılma patern analizi de diğer deformabilite ölçüm yöntemleridir (7).

2.3.2. Kırmızı Kan Hücrelerinin Agregasyon Özelliği

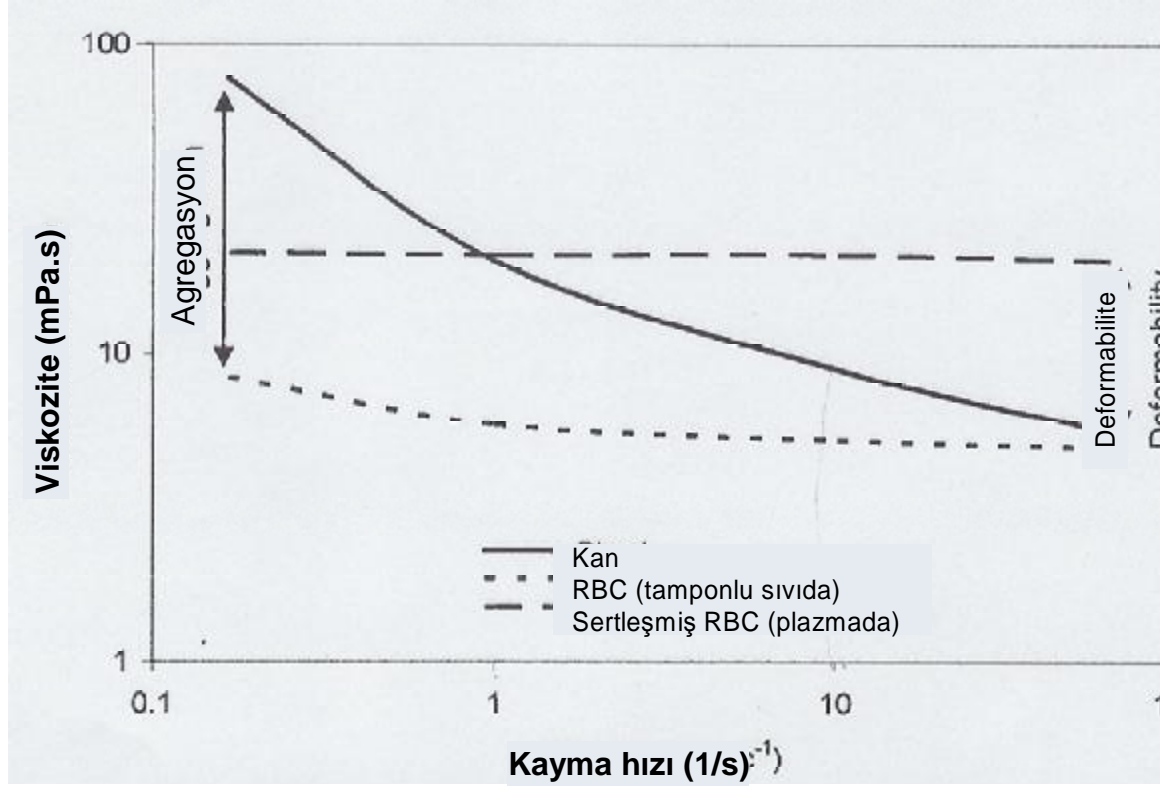
Kırmızı kan hücreleri, plazma içerisinde asılı olarak bulunur ve rulo formasyonu oluştururlar. Eritrositler, izotonik solüsyon içerisinde asılı olarak durursa agregasyon oluşturmazlar. Birçok çalışma göstermiştir ki kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu ortam içindeki makromoleküllerin konsantrasyonuna ve cinsine bağlıdır. Plazmada özellikle fibröz proteinler agregasyondan sorumludurlar. Bunlar içerisinde fibrinojen konsantrasyonu plazmanın agregasyon yapıcı özelliğinin en önemli ögesidir. Son dönem yapılan çalışmalar; kan eritrositlerinin hücresel özelliklerinin de agregasyon üzerinde çok önemli olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla agregasyon yeteneği, kan eritrositlerinin intrinsik agregasyon davranışını tanımlamaktadır (1).

Kan eritrosit agregasyonu değişik yöntemlerle ölçülebilir. Bunlar içerisinde en sık kullanılanı eritrosit sedimantasyon hızıdır. Bu, yavaş bir yöntemdir ve sadece bir saatlik agregasyonu gösterir. Fotometrik tekniklere dayalı yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemde, kan eritrosit süspansiyonundan olan ışık yansımaları ölçülür. Agregasyon gücü, büyüklüğü ve hızı hakkında bilgi alınmış olunur (8,9).

Eritrosit agregasyonu, temel olarak plazma protein içeriğinden ve eritrosit yüzey proteinlerinden etkilenir. Akut faz reaktanlarının arttığı inflamatuvar durumlarda eritrosit agregasyonu artar (1).

Beyaz kürelerin tüm kan viskozitesi üzerine etkisi büyük damarlar için göz ardı edilebilir ancak küçük damarlar için önemli olabilir (1).

Tüm kan viskozitesinin ana belirleyicileri; plazma viskozitesi, hematokrit, kayma hızı ve stresi, eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, fibrinojen konsantrasyonu ve sıcaklıktır (10). Düşük kayma hızında eritrosit agregasyonu, yüksek kayma hızında eritrosit deformabilitesi görülür (Şekil 2.3.2.1).



Şekil 2.3.2.1. Normal kan, proteinsiz ortamda (tamponlu sıvı) asılı eritrositler ve plazmada asılı kimyasal olarak sertleşmiş eritrositler için kayma hızı- viskozite eğrisi.

2.4 L.O.R.C.A. “Laser-assisted optical rotational cell analyser”

Eritrosit agregasyonu, in vitro olarak kayma hızının ani olarak sıfıra düşürülmesi sonucu ışık yansımadaki değişiklikten ölçülür. Eritrosit agregasyonu ışık yansımalarını azaltır. Bu teknik birkaç dekat önce geliştirilmiştir. Işık transmisyonunu kullanan ilk ticari agregometre Schmid-Schönbein tarafından geliştirilmiştir (11).

Son zamanlarda; ışık yansımalarını kullanan, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesini ölçmeye yarayan ve daha doğru ölçümler yapan yeni bir cihaz

geliştirilmiştir (12). Bu cihaz; “laser-assisted optical rotational cell analyser” kelimelerinin baş harflerinin oluşturduğu “LORCA” cihazı olarak bilinmektedir.

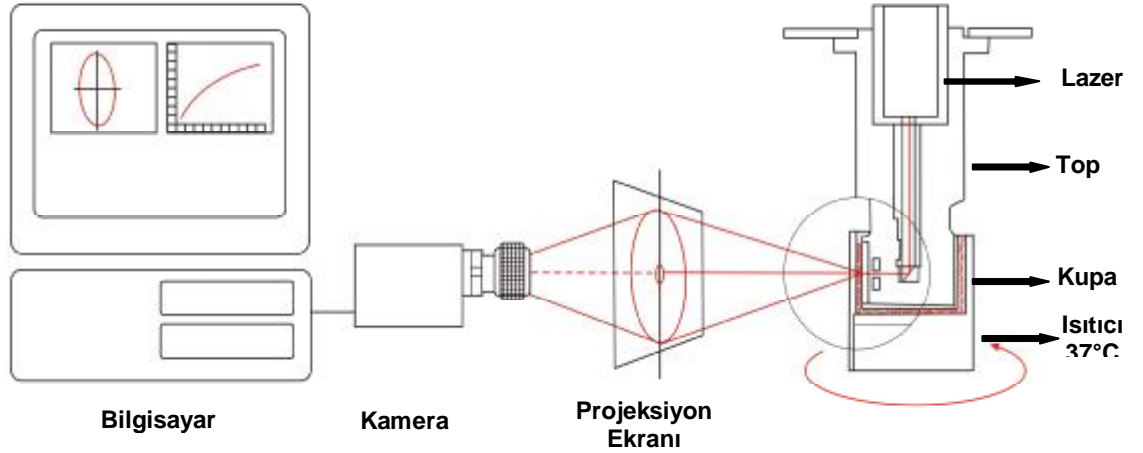
2.4.1.LORCA Cihazının Çalışma Prensibi

LORCA cihazı; temel cihaz, termostatlı ölçüm sistemi, lazer, motor ve video kamera içermektedir. Lorca cihazı aşağıdaki şekilde görülmektedir (Şekil 2.4.1.1).



Şekil 2.4.1.1. LORCA cihazı.

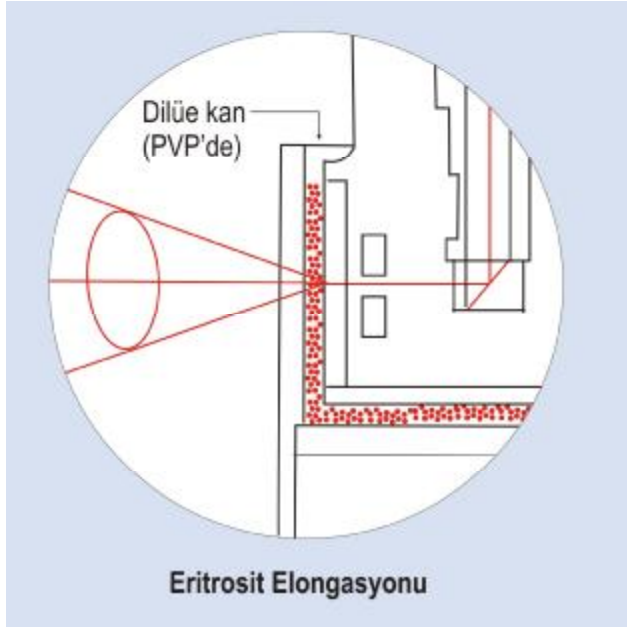
LORCA cihazında biri camdan diğeri metalden yapılmış iki tane konsantrik silindir ve bu silindirler arasında 0,3 mm’lik boşluk bulunmaktadır. İki silindirden içte olanı “top” (bob), dışta olanı “kupa” (cup) olarak bilinmektedir. Işık kaynağı olarak 670 nm, 4mW lazer diod kullanılmaktadır. Bu ışık kaynağı; top içerisinde yerleşmiştir. Cam kupa içine daldırılmış bir statik metal silindir kullanarak cam kupanın döndürülmesi ile top ile kupa arasındaki çok dar aralıkta sıvılar için basit bir kayma stresi yaratılmış olur. Mikrobilgisayar ölçümleri yapmakta ve kupanın rotasyonel hızını ayarlayan motorun hızını kontrol etmektedir. Kan örneği iki silindir arasındaki 0,3 mm’lik boşluğa konur. Test örneği 37 °C’ye ayarlanmaktadır (13,14). LORCA cihazının şematik çizimi Şekil 2.4.1.2’de görülmektedir.



Şekil 2.4.1.2. LORCA cihazının şematik çizimi.

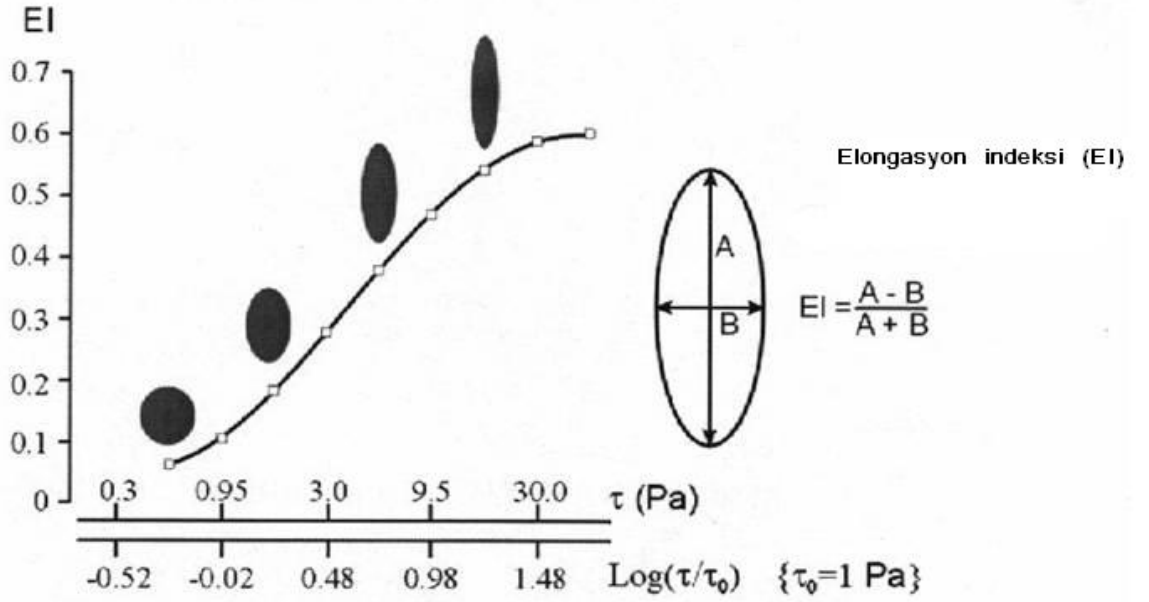
2.4.1.1. Eritrosit deformabilitesinin ölçümü

Eritrosit deformabilite ölçümü için EDTA'lı kan örneği 0.14 mM, 30mPa.s viskozitede polivinilpirrolidon (PVP) ile sulandırılır. Ortam sıcaklığı 37 °C'ye getirilir. Bilgisayar kontrollü olarak 0,30-30 Pa arasında kayma stresleri uygulanır. Kan süspansiyonunun içinden geçen lazer ışınları eritrositler tarafından kısmen kırılır (Şekil 2.4.1.1.1). Kayma stresi altında eritrositler şekil değiştirir (elongasyon).



Şekil 2.4.1.1.1. Eritrosit elongasyonu ölçümünü gösteren şematik çizim.

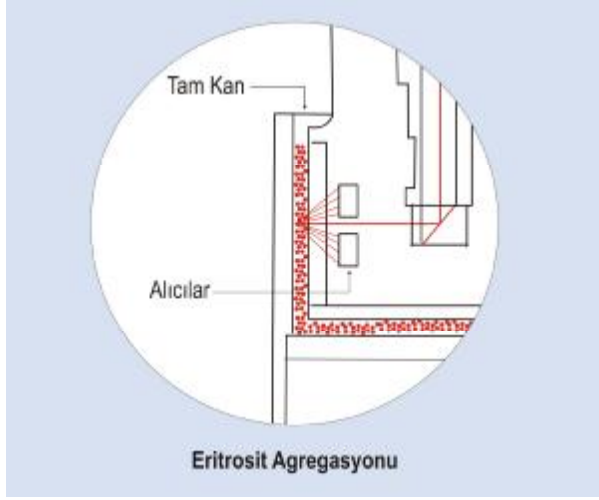
Akımın artan stresi altında, eritrositler bikonkav şekillerinden ellipsoid forma geçerler. Eritrositlerin kıldıkları ışınlar göre projeksiyon ekranında eritrositlere ait bir yansıma oluşur. Bu yansımaları kaydeden kamera verileri bilgisayara aktarır. Bilgisayar, bu verilere uyan en iyi elipsi çizdirir. Elipsoid şekil üzerinde A ve B, sırasıyla vertikal ve horizontal eksenleri göstermektedir (Şekil 2.4.1.1.2). Bu elipsin uzun (A) ve kısa (B) çapları ölçülerek eritrositlerin elongasyon indeksleri (EI) “(A-B)/(A+B)” olarak hesaplanır. Belirlenmiş her bir rotasyon hızı için EI hesaplanır, her strese eritrositlerin verdiği şekil değiştirme cevabı ölçülmüş olur (13).



Şekil 2.4.1.1.2. Elongasyon indeksi eğrisi.

2.4.1.2. Eritrosit Agregasyon Ölçümü

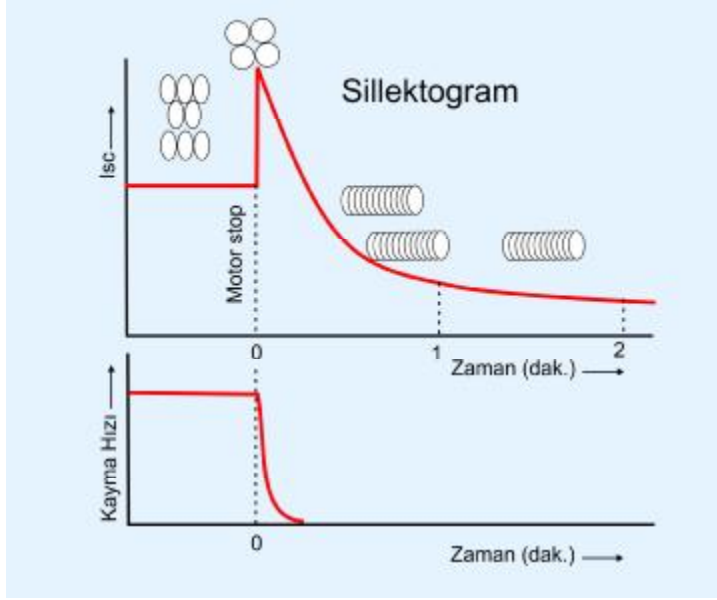
Agregasyon ölçümünde tam kanın yeterince oksijenlenmiş olması gerekir. Eritrosit agregasyonunun ölçümünde, lazer huzmesi sulandırılmamış kan tarafından yansıtılır (Şekil 2.4.1.2.1). Geri yansıyan ışığın yoğunluğu fotoelektrik alıcılar tarafından ölçülür ve elektrik sinyallerine dönüştürülür.



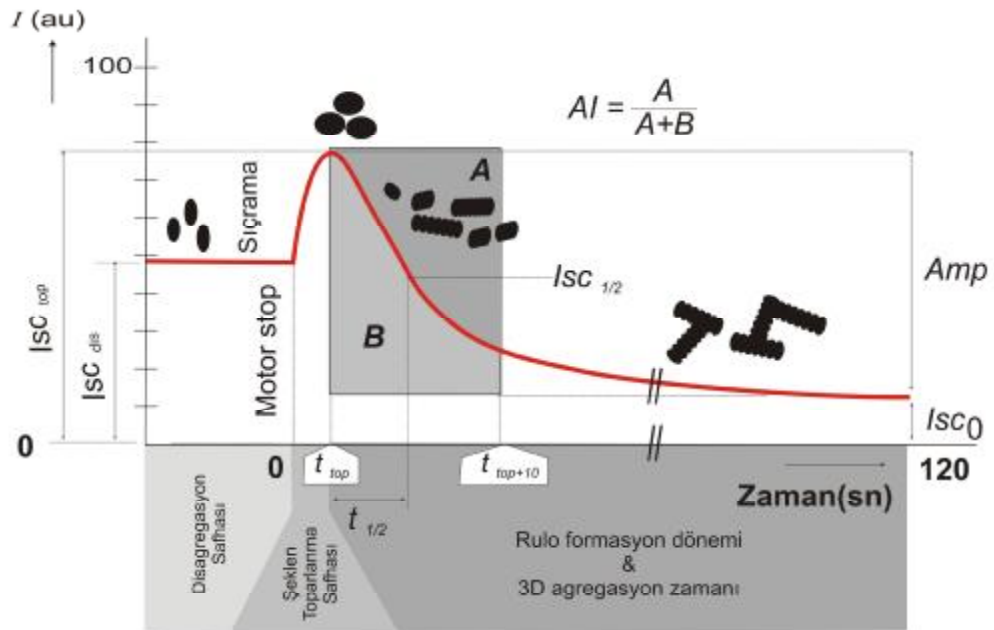
Şekil 2.4.1.2.1. Eritrosit agregasyonunu gösteren şematik çizim.

Eritrosit agregasyonunun ölçümü için oksijene olmuş, EDTA ile antikoagüle edilmiş kan örneği kullanılır. Bu amaçla, 2-4 ml kan örneği, içinde 40 ml hava bulunan bir tüpe konarak en az 15 dakika yuvarlanma şeklinde hareket ettirilir. Motorun aniden durmasından önceki süre ve disagregasyon kayma hızı genellikle 5 sn ve 500 1/sn olarak ayarlanır. Yayılan ışık fotodiyod tarafından algılanır. Analog sinyal bilgisayarda belirlenir ve “arbitrary unit” (AU) olarak ifade edilir.

In vitro ölçümlerde eritrositlerin agregasyon ve disagregasyon durumları kayma hızlarına bağlıdır. Normal insan kanında yüksek kayma hızlarında bütün hücreler dağılır ve deforme olur. Düşük kayma hızlarında veya stazda ise agregatlar oluşur (Rulo formasyonu). Işık saçılımının zamana karşı grafiği olarak bilinen sillektogram aşağıda görülmektedir (Şekil 2.4.1.2.2)



Şekil 2.4.1.2.2. Sillektogram.



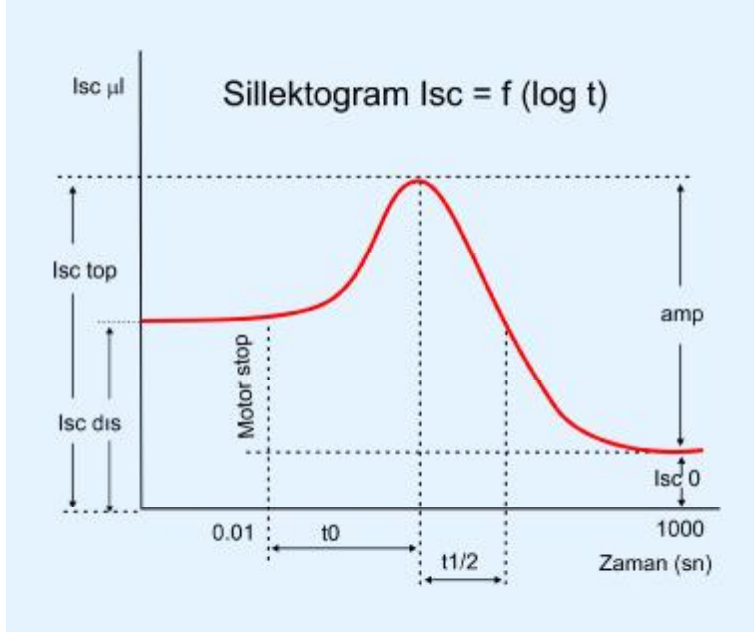
Şekil 2.4.1.2.3. Sillektogram ve eritrosit agregasyonu safhaları.

Bir sillektogramda dört eritrosit davranış değişikliği aşaması belirlenir (Şekil 2.4.1.2.3):

- 1) Disagregasyon safhası: Dönüşle beraber kayma stresi başladığında, elonge olmuş ve akış yönüne göre düzene girmiş eritrositlerden arkaya saçılan ışık miktarı bir plato gösterir. Bu aşamada agregasyon yoktur.
- 2) Şeklen toparlanma safhası: Dönüş durduğu anda, hücreler hızla kazandıkları o düzeni kaybederek bikonkav dinlenim şekillerine dönerler. Bu aşamada arkaya saçılan ışık miktarı da hızlı bir artış (sıçrama) gösterir. Sillektogramda bu dönem ani bir pik olarak izlenir.
- 3) Eritrositlerin dinlenim şekillerine dönmesi ile birlikte, onları birbirlerinden uzaklaştıracak dış kuvvetler de olmadığı için agregasyon başlar. Eritrositler bozuk paralar gibi yan yana kümeleşmeye başlar. Rulo formasyonu denen ve 1-3 saniye süren bu süreç içinde arkaya saçılan ışık miktarı azalır. Rulo formasyonundan hemen sonra oluşan kümeler yan-yan veya uç-yan şeklinde üç boyutlu (3D) kümeleşmeye geçerler. Normal insan kanında üç boyutlu agregat oluşma süreci oldukça yavaş olup 10-25 saniye kadar sürer.

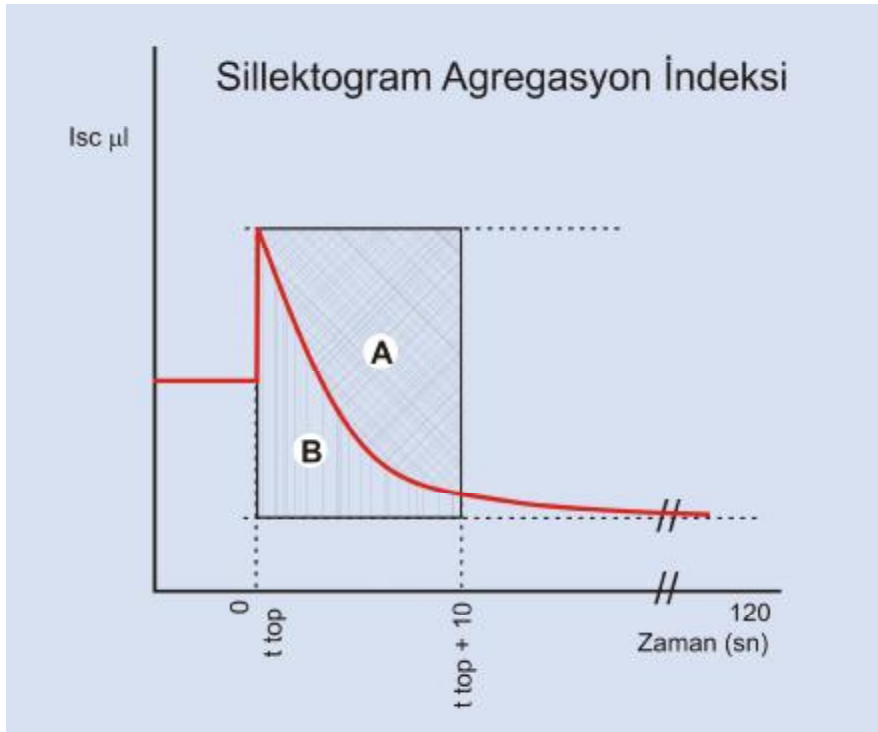
Sillektogram sunumundan konvansiyonel ve ekspanansiyel matematiksel hesaplamalar ile şeklen toparlanma fazı (Ir), rulo oluşma fazı (If) ve üç boyut agregat oluşum fazı (Is) göstergeleri hesaplanır.

Agregasyon indekslerinin belirtildiği ışık saçılımının logaritmik gösterimi aşağıdaki grafikteki gibidir (Şekil 2.4.1.2.4).



Şekil 2.4.1.2.4. Agregasyon indeksi eğrisinin logaritmik sunumu.

Aşağıdaki şekil 2.4.1.2.5.'te görülen alanlardan, $(A/A+B) \times 100$ formülü kullanılarak "agregasyon indeksi" (Aİ) hesaplanır (13).



Şekil 2.4.1.2.5. Sillektogram eğrisinden agregasyon indeksinin hesaplanması.

2.4.2. LORCA cihazının kullanım alanları

LORCA cihazı değişik klinik alanlarda kullanılmıştır. Hardeman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; kırmızı kan hücrelerinin fotodinamik tedavisi ile deformabilitede değişiklik olup olmadığı LORCA kullanılarak araştırılmıştır (15). Fotodinamik tedavi uygulanan eritrositlerin deformabilitesinde azalma tespit edilmiştir.

Erizipel hastalarında eritrositlerin reolojik özellikleri LORCA ile çalışılmıştır (16). Morbid obez hastalarda eritrositlerin reolojik özelliklerini araştırmak üzere LORCA ile yapılan bir çalışmada vertikal gastroplasti sonrası eritrosit agregasyonunun azaldığı, eritrosit deformasyonunun değişmediği bulunmuştur (17). Hipertansif hastalarda da LORCA ile eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu çalışılmıştır (18).

Kanser hastalarında, travmatik şokta, venöz hastalıklarda, diabetiklerde ve serebrovasküler hastalıklarda LORCA ile yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (19,20,21,22,23).

2.5. Kardiyopulmoner bypass (CPB)

Kalp-damar operasyonlarında kansız ve hareketsiz cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin arttırılması amacıyla kalp-akciğer sisteminin izole edilmesi gerekli olabilir. Bu amaçla, kalbin pompalama ve akciğerlerin gaz alışverişi işlevlerinin geçici bir süreliğine kalp- akciğer makinesi adı verilen cihaz aracılığı ile sağlanmasına kardiyopulmoner bypass (CPB) veya ekstrakorporeal dolaşım denir. Hâlihazırda kullanılmakta olan CPB tekniğine bağlı olarak, çeşitli organ ve sistemlerde farklı derecelerde işlev bozuklukları meydana gelmesine rağmen, bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin tamirine olanak sağlayan ve çoğunlukla alternatifsiz bir yöntemdir. Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Dr. John Gibbon, 6 Mayıs 1953'te kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (24). 1954 yılında C. Walton Lillehei ve arkadaşları, kalp ameliyatları için hastanın anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak, kontrollü cross-circulation tekniğini geliştirmişler; ancak, yüksek mortalite oranları nedeniyle terk etmişlerdir (25).

Nihayet 1955'te Mayo Kliniği'nde Dr. John Kirklin ve arkadaşları ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir (26).

2.5.1. Kalp-akciğer makinesi

Bir kalp-akciğer makinesinin ana bileşenlerini pompa, arteriyel ve venöz kanül, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Birçok modifikasyonu bulunmakla birlikte ana prensip, santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenlendirilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem aracılığı ile vücuda geri döndürülmesidir. Bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistem çeşitli görevler üstlenir. Örneğin, ayrı bir pompa başı ve rezervuara sahip olan ve potasyumdan zengin kan ve kristalloid solüsyonların kullanımıyla kalbin durdurulmasının sağlandığı kardiyopleji sistemi, ilaç uygulama ve kan örneği alımı amacıyla çeşitli giriş yolları, ortamdaki seyreltik kanı yıkayıp yoğunlaştırdıktan sonra bir filtreden geçirerek hastaya geri kazandıran cell saver sistemi, kalp-akciğer makinesinin alt sistemlerinden bazılarıdır. Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinil klorür, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immunojenitesi az olan, biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden üretilmektedir. Sistem, kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz, kavitasyon ve kan akışkanlığı üzerindeki olumsuz etkileri kısmen azaltan bir yapıya sahiptir. İlerleyen teknoloji ile bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişerek çeşitli alarm sistemleri ile donatılmış; akım hızları, akım miktarı, kanın sıcaklığı, hatta kan gazı ve elektrolit değerleri sürekli olarak monitorize edilebilir ve istenilen şekilde ayarlanabilir hale gelmiştir.

2.5.2. Kardiyopulmoner bypass'ın uygulanması

Sistemik venöz kanın tamamının kalp yerine kalp-akciğer makinesine dönmesi total CPB olarak adlandırılır. Cerrahi öncesinde kalp-akciğer makinesi hazırlanmalı ve başlangıç (prime) volümü ile hatlar hava ve olası partiküllerden arındırılmalıdır. Çeşitli çapta filtrelerin kullanıldığı sirkülasyon esnasında makine ile ilgili gerekli testler yapılmalı ve monitorizasyonlar kontrol edilmelidir. Rutin CPB'de en sık kullanım alanı bulan membran oksijenatörler 30 dakikadan kısa sürede

hazırlanabilirken, bubble oksijenatörlerde bu süre daha kısadır ve kurulum daha pratiktir. Birçok girişim için perfüzyon, kardiyopleji, kardiyotomi aspirasyon, vent ve cell saver sistemleri kurulum için yeterlidir (27).

Kardiyotomi aspiratör sistemi

Bu sistem, operasyon sahasındaki kanı, açık kalp cerrahisi şartlarında, perfüzyon alanına direkt olarak dahil etmek için gereklidir. Bu sistemle potansiyel kan kayıpları önlenmiş olur. Aspire edilen kan, açık yüzeyle temas ettiğinde etkinleşen enzimler içerir. Bu sistem hemolizin ana nedenidir. Enzimatik aktivasyon, kanın bütün şekilli elemanları için çok yıkıcıdır. Ancak, eğer kullanılmazsa, peroperatif kan kaybı oldukça artabilir. Operasyon esnasında, kardiyotomi aspirasyon sistemi ile büyük hacimde hava ve doku artıkları aspire edilir. Bunlar rezervuardaki filtre tarafından süzülerek uzaklaştırılır (28).

Ekstrakorporeal dolaşımda kan korunması

Kanın korunup tekrar kullanılması çeşitli yollardan olur. Bazı klinikler CPB başlangıcında hastadan 1–2 ünite kanı çekip CPB bitiminde tekrar hastaya vermektedir. Bu kan taze olup pıhtılaşma faktörleri ve trombositleri korunmuş durumdadır. Cerrahi sahadan aspire edilmiş heparinsiz ve göğüs drenaj tüplerinden akan kanlar ise özel aletlerden geçirilip steril yıkanmış kan hücreleri olarak tekrar hastaya geri verilirler. Aynı şekilde, CPB sonrası kalp-akciğer makinesinde kalan seyreltilmiş kan hücreleri de gerektiğinde hastaya verilebilir. Pek çok açık kalp operasyonu homolog kan ve kan ürünleri katılmaksızın yapılabilir (29).

Kalp-akciğer makinesinde kanın zarar görmesi şu nedenlerden olur:

1. Makinenin, plastik tüplerin ve yabancı yüzeylerin kan ile temas etmesi.
2. Makine hazırlanırken fizyolojik olmayan daralmalar ve kıvrımlardan kaçınılamaması ve bunlarda kanın girdaplar yapması.
3. Kanın aspirasyonlar ve diğer fizyolojik olmayan manipülasyonlardan zarar görmesi.
4. Kanın oksijenlenmek için oksijenatörden fizyolojik olmayan uzun bir sürede geçmesi.

5. Çok nazik bir mekanizma olan koagülasyonun bozulması ve fibrinolizin aktivasyonu.

2.5.3. Prime (Başlangıç) volümü ve hematokrit

Prime volümü, plazmanın pH ve iyonik bileşimine benzer bir şekilde dengeli elektrolit solüsyonlarıyla hazırlanan ve bazen de nişasta solüsyonları eklenmiş, genelde alyuvar içermeyen sıvıdır. Erişkinde yaklaşık 2 L civarındadır. Hasta anemik veya infant değilse başlangıç volümünde kan kullanılmaz. Sırf kan ile hazırlanmış prime solüsyonları ile ilgili ilk deneyimler başarısız olmuş ve kanın splanknik yatakta göllenmesi ve şok tablosu ile karakterize homolog kan sendromuna neden olmuştur (30). Bu durumun etiyojisinde subgrup uyumsuzlukları ve önceden tahmin edilemeyen kan reaksiyonları olduğu düşünülmektedir.

Prime sıvısına kan eklenmemesi ve perfüzyonun kana karışmasıyla elde edilen hemodilüzyonun birçok avantajı vardır. CPB esnasında hemodilüzyon, kan hücreleri ve proteinlere olan travmayı azaltır, idrar miktarını artırarak sodyum ve potasyum klirensini artırır, kan viskozitesini özellikle hipotermi esnasında düzeltir (31). Ayrıca, kan ürünlerinin gereksiz kullanımı ve bundan kaynaklanan viral enfeksiyonlar önlenmiş olur. CABG sonrası postoperatif erken dönemde yüksek hematokrit değerleri ile miyokard infarktüsü sıklığı arasında yakın ilişki olduğu da akılda tutulmalıdır (32).

Normotermide normal hematokrit düzeyleri kan reolojisi ve oksijen transportu açısından önemli soruna yol açmazken hipotermi varlığında kan viskozitesi artar ve yüksek hematokrit değerlerinde özellikle mikrosirkülasyon bozulur (33). Yüksek hematokrit değeri, daha fazla oksijen taşıma kapasitesi anlamına gelmekle birlikte, hipotermik hastada akışkanlığın azalmasına ve mikrovasküler yatak kanlanmasının bozulmasına yol açar. Optimum hemodilüzyonun ne kadar olması gerektiği konusu kesinlik kazanmamıştır. Bununla birlikte, orta derecede hipotermi uygulanan erişkin hastalarda hematokritin %20–25 arası tutulması uygun görülmektedir. Isınma esnasında, bu değerler oksijen ihtiyacındaki artış göz önüne alınarak %30 civarına yükseltilebilir. Hematokritin güvenli alt sınırı ise açıklık kazanmamıştır. Hematokrit değerinin %15'in altına düştüğü durumlarda hemodilüzyonun zararlı etkileri ön plana çıkmaya başlar. Aşırı hemodilüzyon, özellikle CPB'den ayrılma sürecinde

subendokardiyal koroner dolaşımında maldistribüsyona ve dilüsyonel koagülopati sıklığında artışa yol açar (34). Çok düşük hemoglobin konsantrasyonları, dokulara oksijen taşınmasını olumsuz etkiler. Hipoterminin kan viskozitesi üzerindeki olumsuz etkisi, uygun hematokrit değerini belirleyen bir başka etmendir. Örneğin, 30 °C altındaki vücut sıcaklıklarında CPB’de hedef hematokrit %25’in altında iken 20 °C’den düşük sıcaklıklarda hedef hematokrit değeri %20’nin altına düşürülebilir.

Basit prime volümü sadece kristalloid veya kristalloid-kolloid karışımından meydana gelir. Bu iki solüsyonun birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Kristalloid solüsyonu amacıyla dengeli elektrolit solüsyonları ve sıklıkla laktatlı ringer kullanılır. Kristalloid-kolloid karışımı için genelde %6 hidroksietil nişasta (HES) tercih edilir. Ancak, HES protrombin zamanını uzatabilir ve trombosit sayısında azalmaya neden olabilir (35). Nişasta solüsyonlarının haricinde bu amaçla albümin de tercih edilebilir. Deneysel çalışmalarda, albüminin hatları içten sıvayıp trombositlerin hatlara yapışarak kaybını önlediği gösterilmiştir (36). Hemodilüsyon nedeniyle kan albümin konsantrasyonu düşer ve bu durum plazma onkotik basıncının düşmesine ve damar içi sıvının interstisyuma kaçmasına neden olur. Ancak, prime sıvısına albümin eklenmesi problemi tam olarak çözmeyebilir. CPB esnasında, albümin gibi makromoleküllere olan mikrovasküler geçirgenlik artışı bilinen bir durumdur. Bu nedenle, eklenen albüminin de bir kısmı ekstravaze olup uzun süre geri dönmeyerek doku ödeminin çözülmesini geciktirebilir (37). Birçok merkez, başlangıç volümünde albümin kullanmayı, pahalı olması, viral infeksiyon riski ve alerjik reaksiyon neticesinde mikrovasküler geçirgenliği daha da artırma riski nedeniyle tercih etmemektedir.

Pediyatrik kalp cerrahisinde ise, sırf kristalloid-kolloid karışımının kullanıldığı prime volümü aşırı hemodilüsyona yol açabilir. Bu nedenle, prime volümüne eritrosit süspansiyonları sıklıkla eklenir. Bu olgularda, hemodilüsyonun derecesini vücut ağırlığı, hematokrit değeri, CPB öncesi verilen intravenöz sıvı miktarı ve prime volüm miktarı belirler. Genellikle, orta derece hipotermide hematokritin %30’un altında tutulması yeterlidir. Prime solüsyonunda sadece kristalloid çözeltilerin kullanımı, kapiller geçirgenlikte artışla birlikte onkotik basınçta büyük düşüşe ve uzamış CPB süresiyle doğru orantılı olarak ciddi ödeme yol açabilir. Kolloid çözelti

olarak sıklıkla tercih edilen solüsyonlar albumin, dekstran 40 ve 70, %5 plazma protein fraksiyonu, %6 HES ve taze donmuş plazmadır.

2.5.3.1 Prime solüsyonuna eklenen diğer ilaçlar

Diüretikler

Ozmotik bir diüretik olan mannitol genellikle 0,5 g/kg dozunda kullanılır. İdrar çıkışını arttırmanın yanında serbest radikallere karşı etkisi mevcuttur. Prime solüsyonuna eklenmesi böbrek etkilenmesini azaltır (38). Özellikle hipotermik sirkülatuar arrest uygulanan hastalarda hem soğuma hem de ısınma esnasında uygulanmaktadır. Yine güçlü bir diüretik olan furosemid birçok merkezde uygulanmaktadır.

Alfa adrenerjik reseptör blokerleri

Fentolamin (regitine) kısa etkili bir α - adrenerjik reseptör blokeridir ve plazma yarı ömrü 20 dakika dolaylarındadır. Katekolaminlerin yarattığı vazokonstriksiyonu antagonize ederek homojen vücut soğumasını ve doku perfüzyonunun iyileştirilmesini sağlar. Bazı merkezlerde rutin olarak kullanılan fentolamin ısınma döneminde de ek doz olarak kullanılmaktadır. Başka bir α - antagonist olan fenoksibenzamin (dibenzilin) daha uzun etkili bir ajan olup plazma yarı ömrü 10 saat civarındadır. Birçok merkezde bu amaçla sürekli nitroprussid infüzyonu tercih edilmektedir.

Steroidler

Metil prednizolon bazı merkezlerde rutin olarak perfüzata eklenmekte olup doku perfüzyonunu arttırdığı ve interstisyel ödemi azalttığı belirtilmektedir. Komplemanla ilişkili lökosit aktivasyonunu azaltarak kardiyopulmoner reperfüzyon hasarını kısmen önlemektedir. Membran stabilizatörü ve beyin ödemi azaltıcı etkisi ile sirkülatuar arrest uygulanan hastalarda nöroprotektif rol oynar (39).

Aprotinin

Serin proteinaz inhibitörü olarak görev yapan, antifibrinolitik bir ajandır. Plazma yarı ömrü 2 saatten azdır ve plazmini kuvvetli, kallikreini zayıf bir şekilde

inhibe eder (27). Fibrinolizi azalttığı, trombosit spesifik reseptörlere özellikle GPIIb (glikoprotein I b)'ye etkiyerek trombosit fonksiyonlarını koruduğu, postoperatif kanamayı ve kan ürünü ihtiyacını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle aspirin kullanan redo olgular gibi kanama riski yüksek hastalarda tercih edilir. Kanama zamanını düşürürken trombosit sayısını etkilememektedir (40). Sistemik inflamatuvar yanıtı, kallikrein ile aktive olan koagülasyon kaskadının intrinsik yolağını, kompleman ve nötrofil aktivasyonunu zayıf şekilde inhibe eder. Sistemik inflamatuvar yanıtın inhibisyonu ile olumlu etkileri bildirilmiştir. Bununla birlikte, geniş klinik çalışmalarla gösterilememiş de olsa birçok cerrah tarafından postoperatif Mİ (miyokard infarktüsü) oranını arttırdığına ve greft açık kalma oranını olumsuz etkilediğine inanılmaktadır. Kullanımında dikkat edilmesi gereken nokta intrinsik yolağı inhibe ederek ACT'yi (aktive pıhtılaşma zamanı) arttırmasıdır. Ancak ekstrinsik yolağı etkilemediği için yüksek ACT daha fazla heparine ihtiyaç duyulmadığı anlamı taşımaz ve aprotinin kullanılan olgularda heparin 4 mg/kg dozlarında kullanılmalı ve ACT 750 saniyenin üzerinde tutulmalıdır (27).

2.5.4. Kan travması

Emniyetli bir kardiyopulmoner bypass, perfüzyon sonrası yapısal ve işlevsel özelliklerin hiç bozulmaması ile karakterize bir durum olup bu ideale henüz ulaşamamıştır. Pulmoner ve renal fonksiyon bozukluklarının, anormal kanama diatezlerinin, enfeksiyona karşı artan hassasiyetin, interstisyel ödemin artmasının, lökositozun, ateşin, vazokonstriksiyonun ve hemolizin klinik belirtilerinin yaygınlığına göre bu sendrom az veya çok miktarda gelişebilir. CPB'nin ters etkilerini engellemek için alınan önlemler bir dereceye kadar empirik kalır. CPB esnasında en çok zarar veren ve en çarpıcı mekanizma, hiç kuşkusuz, kan travmasıdır. Kan travması, kanın CPB esnasında normal olmayan yüzeylerle sürekli temasına bağlıdır. Kan, alyuvar, akyuvar ve trombositler gibi şekilli elemanlar ile proteinler gibi şekilsiz elemanlardan oluşan bir karışımdır. Bunların içinden plazma proteinleri en çok hasara uğrayan elemanlardır.

CPB esnasında kan üzerinde oluşan biyolojik olmayan etkiler, kanın endotel dışı yüzeylere sürtünmesi, kayma (shear) stresi ile karşı karşıya kalması, hava kabarcıkları, fibrin parçaları, trombosit kümeleri gibi cevherlerin kana karışması

sonucunda ortaya çıkarlar. Kanın endotel dışı yüzeylerle olan temasından oluşan hasar, biyolojik olmayan yüzeylerin sınır tabakalarına temas eden kan miktarının çok ve yaygın olduğu durumlarda daha fazla olur. Bu sınır tabakası, oksijenasyonun gerçekleştiği, kan ve oksijenin beraber girdiği yerlerdir. Bubble disk ve film yüzeyli oksijenatörlerde bu yüzey %100 O₂ gazıdır. Membran oksijenatörlerde ise membrandır. Bu sınır tabakalarından geçen kanın en az miktarda olduğu yerler ise rezervuarlar, kanüller ve hortumlardır. Kırmızı kan hücreleri üzerinde biyolojik olmayan yüzeylerin etkisi sonucunda hücre membranlarında da hasar ve değişimler olur. Kanda serum hemoglobin seviyesinin artması bunun delilidir.

Kanın biyolojik olmayan yüzeylerle temasında, taşıyıcı proteinlerin hasarı belirgindir. Oksijenatörlerde, serbest yağ oluşmasına neden olan lipoproteinler ile birlikte protein denatürasyonu olduğu 1961'den beri bilinmektedir (28). Açığa çıkan bu lipoproteinler, CPB esnasında kalp ve perikard içi yüzeylerde de görülür ve mikroemboli sebebidirler. Protein denatürasyonu, kan viskozitesini arttırdığı gibi kırmızı hücrelerin kümelenmesini de arttırarak eritrositlerin daha fazla harap olmasına neden olur.

CPB, kan elementlerini ve plazma proteinlerini etkileyerek normal hemostazda değişiklikler yaratabilir (41,42,43). Bu değişiklikler büyük oranda kalp-akciğer makinesinden kaynaklanmaktadır. Bu makinede kanın fizyolojik olmayan yapay yüzeylerle teması (45), kan hücreleri üzerinde mekanik kayma stresi (46), pulsatil olmayan perfüzyon akımı (47) ve hemodilüsyon (48) söz konusudur.

Lohrer ve arkadaşları tarafından CPB uygulanan hastalarda yapılan çalışmada eritrosit deformabilitesinin değişmediği gözlenmiştir. Bu çalışmada eritrosit deformabilitesini değerlendirmek üzere rotasyonel reoskop kullanılmıştır (49). Lange ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CPB'nin eritrosit deformabilitesini azalttığı bulunmuştur. CPB yapılan hastalarda hemodilüsyona bağlı olarak eritrosit agregasyonunun azaldığı Gu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tespit edilmiştir (50).

CPB ve ekstrakorporal dolaşımın hemoreoloji üzerine yaptığı değişiklikler daha önce yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. CPB uygulanan hastalarda kullanılan prime solüsyonlarla oluşan hemodilüsyonun bu reolojik değişiklikler üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, CPB uygulamasında hemodilüsyonun hemoreoloji üzerindeki farklı etkileri göz önünde bulundurularak değişik prime solüsyonlarının eritrositlerin reolojik özellikleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde CPB'nin eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi üzerine olan etkilerine yönelik farklı sonuçlar bulunmaktadır. Farklı prime solüsyonlarının reoloji özellikleri gösteren eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonu üzerine etkilerini araştırmak üzere, hızlı ve güvenilir bir yöntem olan LORCA seçilmiştir.

GEREC VE YÖNTEM

3.1. Çalışma gruplarının tanımlanması

Mayıs- Kasım 2006 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde elektif olarak koroner arter bypass cerrahisi geçiren 40 koroner arter hastası çalışmaya alındı. Alınan örnekler Araştırma Laboratuvarları (ARLAB) bünyesinde analiz edildi. Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalları arasında yapılan ortak konsey kararı gereğince koroner arter bypass cerrahisi geçirmesi kararlaştırılan ve operasyon öncesi bu çalışmaya katılmayı kabul eden, 20 kişiden oluşan iki ayrı grupta toplam 40 hasta alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil olma kriterlerine uyan tüm hastalar, kronolojik sırasıyla, çalışmaya alındı. Önce ilk grubun hastaları ardışık olarak alındı. Fakültemiz Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'nun 20 Nisan 2006 tarih ve 109 sayılı onayı ile yürütülen çalışmaya dahil edilen hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Bu klinik çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda kardiyopulmoner bypass işlemi uygulanarak elektif koroner arter bypass cerrahisi geçiren seçilmiş hastalarda, değişik ekstrakorporeal dolaşım priming solüsyonlarının (Ringer, %6 HES 130/0,4) eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi üzerine etkilerini karşılaştırmak üzere, ilk hasta grubunda kullanılan priming solüsyonu 1500 cc Ringer solüsyonu, ikinci hasta grubunda kullanılan priming solüsyonu 1100 cc %6 HES 130/0,4+400 cc Ringer solüsyonlarından oluşmaktadır.

3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. Ağır kalp yetmezliği
2. Karaciğer ve böbrek disfonksiyonu (serum kreatinin değeri 2,5 mg/dl ve üstü)
3. Malignensi öyküsü olması
4. Bilinen kanama diatezi olması veya trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlardan operasyondan önceki 5 gün içerisinde kullanım hikâyesi olması
5. Diabetes Mellitusu olması

3.3. Çalışmada kullanılan prime solüsyonlarının özellikleri

Her iki grupta da solüsyonlara standart olarak 150 cc %20 mannitol, 10 mEq KCl, 30 mEq NaHCO₃ ve 10 mEq MgSO₄ eklenmektedir. Ringer ve HES 130/0,4 solüsyonlarının ayrıntılı içerikleri Tablo 3.3.1 ve Tablo 3.3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.3.1. Ringer (Eczacıbaşı-Baxter®) 1 litre infüzyon solüsyonunun özellikleri

NaCl	8,60 g
CaCl ₂	0,33 g
KCl	0,30 g
[Na ⁺]	147 mmol/l
[K ⁺]	4 mmol/l
[Ca ⁺⁺]	2 mmol/l
[Cl ⁻]	155 mmol/l
Teorik ozmolarite	308 mosmol/l

Tablo 3.3.2. HES 130/0,4 (Voluven®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH) 1 litre infüzyon solüsyonu özellikleri

Poli (0-2-hidroksietil) nişasta molar substitusyon ortalama moleküler ağırlık	60,00 g 0,38–0,45 130.000 kDa
NaCl	9,00 g
[Na ⁺] [Cl ⁻]	154 mmol/l 154 mmol/l
Teorik ozmolarite Titrasyon asitliği	308 mosmol/l <1,0 mmol NaOH /l
pH	4,0–5,5

3.4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Yetmiş beş yaş ve altı, 55 kilogram ve üstünde olan ve CPB süresi 30 dakikadan uzun hastalar çalışmaya dâhil edildi.

3.5. Anestezi ve cerrahi özellikleri

Hastalara damar yolu açıldıktan sonra 1mg intravenöz (iv) midazolam yapıldı. Daha sonra 200 µgr fentanil verildi. 4-7mg/kg tiyopental sodyum (Pentotal) ve ardından 0,1 mg/kg veküronyum bromür (Norcuron) verilip hastalar entübe edildi. Sağ vena jugularis internaya Seldinger yöntemi ile 3-yollu santral venöz damar yolu ve sol radyal artere arter kanülü yerleştirildi. İdamede ise %50 N₂O (azot protoksit), %50 O₂ (oksijen) ve % 0,1 isoflorane ile devam edildi. Lüzum halinde ek doz fentanil ve veküronyum bromür verildi.

Hastalar genel anestezi altında opere olup yoğun bakıma entübe olarak devredildi. Daha sonra elektif olarak uyandırılıp ekstübe edildiler.

Tüm hastalarda, aseptik boyanma ve örtünmeyi takiben, yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra supin pozisyonda median sternotomi yapılarak perikard kesesine ulaşıldı. Eş zamanlı olarak sol internal mammaryan arter (LIMA) ve sağ vena saphena magna greft olarak hazırlandı. Perikard açılarak askı dikişleri konulduktan sonra kalp boşluklarının büyüklüğü, lokalizasyonu, venöz dönüş anomalilerinin olup olmadığı değerlendirildi. Kanülasyonda kullanılan arteriyel ve venöz kanüller hastanın vücut yüzey alanı ve kilosu dikkate alınarak, yapılacak operasyona göre belirlendi. Assendan 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. Assendan aortun proksimal ön yüzüne kardiyopleji kanülü için bir “purse-string” dikişi kondu. Sağ atriyal appendikse kanülasyon amacıyla dikiş kondu. Hastanın 3 mg/kg’dan heparinizasyonu sağlanarak ACT 400 saniye üzerine çıkarıldıktan sonra kanülasyon yapıldı. CPB başladıktan sonra 30 dakikada bir ACT kontrol edilerek 400 saniye, 30 °C’nin altına soğutulan hastalarda ise 480 saniye üzerinde kalması sağlandı. Ardından sırayla arter, venöz ve kardiyopleji kanülleri yerleştirildi. Kanülasyonun tamamlanmasından sonra cerrahın komutuyla arteriyel hattaki klemplerin kaldırılması ve sistemik pompanın çalıştırılmasıyla CPB’ye başlandı. İstenilen akım düzeyine ulaşıldıktan sonra ve perfüzyat sıcaklığı düştüğünde aortik kros klemp konularak kardiyopleji solüsyonu verildi. LIMA arteriyel greft ve safen venöz greftin distal koroner anastomozları yapıldı. Hasta ısıtılmaya başlandı. Daha sonra aortik kros klemp kaldırılıp “side-biting” klemp kondu. Safen venöz greftlerin proksimal

aortik anastomozları yapıldı. Ardından “side-biting” klemp kaldırıldı ve CPB’den çıkıldı. Bizim tercih ettiğimiz hipotermi derecesi 28–32°C idi. CPB süresince hastaların hematokrit değerleri %18-25 arasında tutuldu. Hastaların volüm ihtiyacı Ringer, eritrosit süspansiyonu veya taze donmuş plazma ile karşılandı. CPB sonrası heparin etkisi verilen protamin ile nötralize edildi.

3.6. Ölçme, değerlendirme ve istatistiksel analiz yöntemleri

Hastalardan operasyon esnasında 3 adet ve postoperatif birinci günde 1 adet olmak üzere toplam 4 adet tam kan örneği alındı. Operasyon esnasında alınan tam kan örnekleri,

1. heparinizasyon sonrası CPB’ye geçmeden önce,
2. CPB’nin 5. dakikasında ve
3. CPB’nin bitiminden 15 dakika sonra alındı. Radyal arter kanülünden 2’şer mililitre kan örnekleri EDTA’lı tüplerde oda sıcaklığında saklanıp hızlıca Araştırma Laboratuvarları’na (ARLAB) ulaştırıldı.

3.6.1. Eritrosit deformabilite ölçümleri

Eritrosit deformabilite ölçümleri, değişik kayma streslerinde lazer difraksiyon analizi ile bir ektasitometre (LORCA [Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyser], RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak yapıldı. Kayma stresi-elongasyon indeksi eğrileri 37°C’de 0,30 ile 30 Pa arasındaki dokuz ayrı kayma stresi değerinde elde olundu. EDTA ile antikoagülasyonu sağlanan tam kan örnekleri, fosfatla tamponlanmış salin süspansiyonunda 0,14 mM polivinilpirrolidon (PVP) (Sigma PVP-360, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) ile 1:200 oranında dilüe edildi. Deformabilitenin belirlenmesi için cihaz, seyreltilmiş süspansiyonun içinden geçirilen ışığın difraksiyon paternini bir video kamera yardımıyla kaydetmektedir. Ölçüm esnasında, 0,30 ile 30 Pa arasında kayma stresleri altında eritrositler elonge olurlar. Eritrositlerin deformasyona uğrayabilme yetisinin değerlendirilmesi için elongasyon indeksi (Eİ) kullanılır. Maksimal kayma hızlarında deformasyona uğramış eritrositlerin uzun ekseninin uzunluğunun kısa ekseninin uzunluğuna oranı elongasyon indeksini verir (bkz. Şekil 2.4.1.1.2).

3.6.2. Eritrosit agregasyon ölçümleri

Eritrosit agregasyon ölçümleri de yukarıda adı geçen LORCA cihazı ile yapıldı. Kan örnekleri açık havada, hücre oksijenizasyonunu standardize etmek için 30 dakika boyunca yavaş olarak santrifüjde döndürüldü. Ölçüm esnasında, kan örnekleri konsantrik silindir sistemi içerisinde (top ve kupa), silindirler arasındaki 0,3 milimetrelik açıklıkta 37°C’de kaydırıldı. Ölçümlerden sonra, sillektogram (bkz. Şekil 2.4.1.2.2) olarak kaydedilen verilerden eritrosit agregasyonu indeksi (AI) mevcut bilgisayar yazılımı ile hesaplandı (bkz Şekil 2.4.1.2.5).

3.6.3. İstatistiksel analiz yöntemleri

Veri analizinde, “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.0 for Windows” kullanıldı. Çalışma parametreleri, Ringer ve HES 130/0,4 grupları arasında karşılaştırıldı. Agregasyon indeksi (AI) ve elongasyon indeksi (EI) verileri ortalama \pm standart sapma biçiminde verildi. Normal dağılan parametreler için bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında “Student-t testi”, korelasyon analizi için “Pearson korelasyon analizi”, normal dağılmayan parametreler için iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Olasılık değeri (p) 0,05 ve altında ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma Laboratuvarları (ARLAB) bünyesinde LORCA cihazını kullanarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada elektif CABG operasyonu yapılan toplam 40 hasta toplandı. Hastaların 13'ü kadın ve 27'si erkekti (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı

Solüsyon	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
Ringer	7 (%35,0)	13 (%65,0)	20 (%100,0)
HES 130/0,4	6 (%30,0)	14 (%70,0)	20 (%100,0)
Toplam	13 (%32,5)	27 (%67,5)	40 (%100,0)

p = 0,736

Olguların ortalama yaşı 62,32±2,25 yıl idi. Hastaların hiçbirisi diyabetik değildi. Yöntem ve gereçlerde de belirtildiği üzere Diabetes Mellitus varlığı çalışmaya dahil edilmeme kriterleri içindedir.

Her iki grupta, toplam 33 hastada (%82,5) hipertansiyon mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında hipertansiyon sıklığı

Solüsyon	Hipertansiyon		Toplam
	Yok	Var	
Ringer	3 (%15,0)	17 (%85,0)	20 (%100,0)
HES 130/0,4	4 (%20,0)	16 (%80,0)	20 (%100,0)
Toplam	7 (%17,5)	33 (%82,5)	40 (%100,0)

p = 0,677

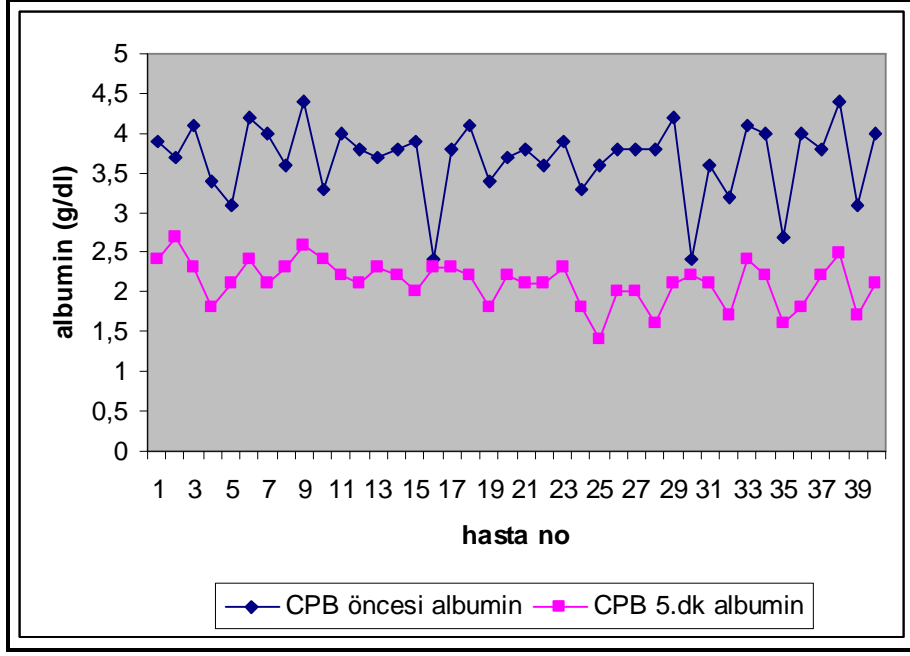
Hastaların yaşı, boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, CPB süresi, aortik kros klemp süresi, greft sayısı ve 24 saatlik drenaj miktarı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışma gruplarının demografik özelliklerine ait verileri Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Solüsyon	Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	Ringer	60,95±7,43	0,317
	HES 130/0,4	63,70±9,59	
Boy (cm)	Ringer	166,15±7,21	0,808
	HES 130/0,4	165,40±11,96	
Vücut ağırlığı (kg)	Ringer	71,60±11,96	0,464
	HES 130/0,4	75,05±17,11	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	Ringer	26,14±3,93	0,386
	HES 130/0,4	27,40±5,04	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	Ringer	50,00±10,88	0,711
	HES 130/0,4	51,40±12,74	
CPB zamanı (dakika)	Ringer	103,85±22,16	0,987
	HES 130/0,4	104,00±35,59	
AKK zamanı (dakika)	Ringer	59,20±14,41	0,780
	HES 130/0,4	60,45±15,89	
Greft sayısı	Ringer	3,40±0,99	0,718
	HES 130/0,4	3,30±0,73	
24 saatlik drenaj (ml)	Ringer	975,00±319,84	0,780
	HES 130/0,4	982,50±746,09	

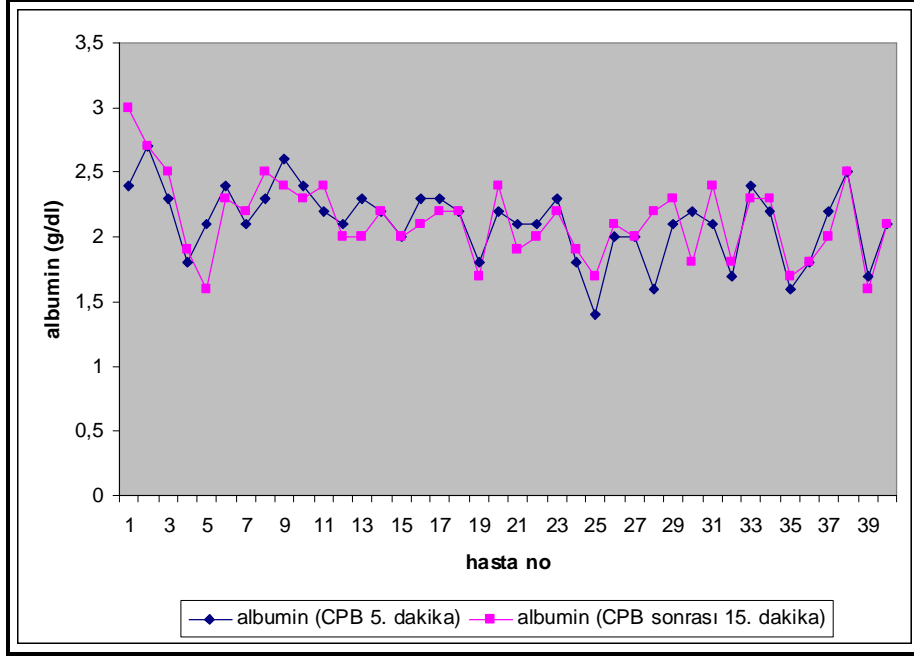
SD: standart deviasyon

CPB öncesi albumin değeri tüm hastaların ortalaması olarak 3,68±1,22 g/dl olup CPB 5. dakikadaki ortalama 2,11±1,02 g/dl değerinden anlamlı olarak yüksektir (p<0,05).



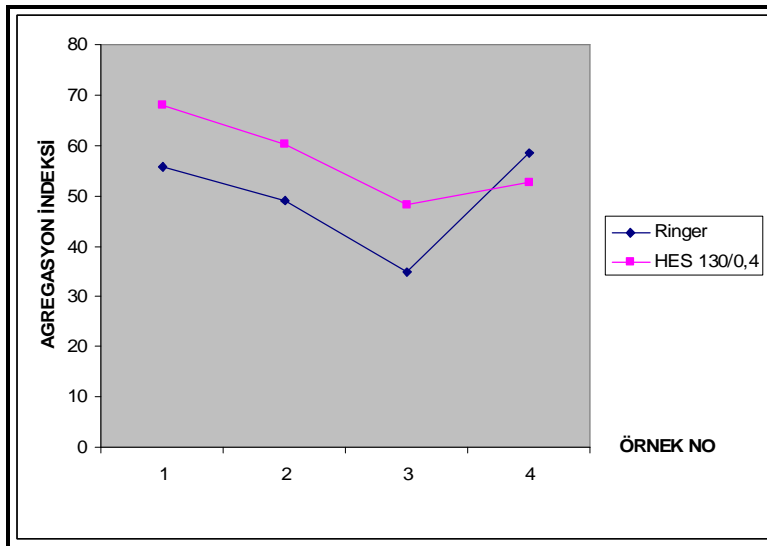
Şekil 4.1. Çalışma hastalarında CPB öncesi ve CPB 5. dakikada albumin değerleri

CPB 5. dakikadaki albumin değeri tüm hastaların ortalaması olarak $2,11 \pm 0,28$ g/dl olup CPB sonrası 15. dakikadaki ortalama $2,13 \pm 0,30$ g/dl değeri ile arasından anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,828$).



Şekil 4.2. çalışma hastalarında CPB 5. dakika ve CPB sonrası 15.dakika albumin değerleri

Aİ ölçümlerinde, dört ayrı zamanda alınan (CPB öncesi, CPB 5. dakika, CPB sonrası 15. dakika, postoperatif 24. saat) kan örneklerinin incelenmesinde, iki ayrı solüsyon için, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.2)(Tablo 4.4).



Örnek no:

1. CPB öncesi
2. CPB 5. dakika
3. CPB sonrası 15. dakika
4. Postoperatif 24.saat

Şekil 4.3. Çalışma gruplarındaki agregasyon indeksi

Tablo 4.4. Çalışma gruplarındaki agregasyon indeksi (ortalama±SD)

	Ringer	HES 130/0,4	p
Aİ (CPB öncesi)	55,85±17,36	68,00±28,60	0,144
Aİ (CPB 5. dakika)	49,10±24,65	60,18±31,40	0,065
Aİ (CPB sonrası 15. dakika)	34,93±24,91	48,35±26,33	0,074
Aİ (postop 24. saatte)	58,46±11,45	52,62±19,68	0,330

SD: standart deviasyon

CPB süresi ile agregasyon indeksleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Dört ayrı zamanda alınan kan numunelerinden ölçülen agregasyon indeksleri için bakılan korelasyon analizi Tablo 4.5'te gösterilmektedir. CPB süresi ile agregasyon indeksleri arasında korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. CPB süresi ile agregasyon indeksleri arasında korelasyon katsayıları

	Aİ (CPB öncesi)	Aİ (CPB 5.dk)	Aİ (CPB sonrası 15.dk)	Aİ (postop 24. saatte)
CPB zamanı (dk)	0,242	0,217	0,137	0,159

Değerler "r" korelasyon katsayılarını göstermektedir.

CPB süresi ile 30 Pa (en yüksek) kayma stresindeki elongasyon indeksleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Dört ayrı zamanda alınan kan numunelerinden ölçülen elongasyon indeksleri için bakılan korelasyon analizi Tablo 4.6'da gösterilmektedir. CPB süresi ile elongasyon indeksleri arasında korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.6. CPB süresi ile elongasyon indeksleri arasında korelasyon katsayıları

	Eİ (CPB öncesi)	Eİ (CPB 5.dk)	Eİ (CPB sonrası 15.dk)	Eİ (postop 24. saatte)
CPB zamanı (dk)	-0,048	-0,056	-0,210	-0,048

Değerler "r" korelasyon katsayılarını göstermektedir.

Preoperatif ve peroperatif albumin değerleri ile peroperatif ve postoperatif dört ayrı zamanda alınan kan numunelerinden ölçülen agregasyon indeksleri arasında korelasyon analizi Tablo 4.7’de gösterilmektedir. CPB’nin 5. dakikasındaki albumin değeri ile postoperatif 24. saatte ölçülen agregasyon indeksi arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (korelasyon katsayısı “r”: 0,412; p<0,01).

Tablo 4.7. Agregasyon indeksleri ile serum albumin değerleri arasında korelasyon katsayıları

	Albumin (preoperatif)	Albumin (CPB ncesi)	Albumin (CPB 5.dk)	Albumin (CPB sonrası 15.dk)
Aİ (CPB ncesi)	-0,188	0,112	-0,287	-0,186
Aİ (CPB 5.dk)	-0,164	0,129	-0,112	-0,012
Aİ (CPB sonrası 15.dk)	-0,124	-0,029	-0,090	0,095
Aİ (postoperatif 24.saatte)	-0,238	-0,033	0,412*	0,173

Değerler “r” korelasyon katsayılarını göstermektedir.

*p<0,01

Preoperatif ve peroperatif albumin değerleri ile peroperatif ve postoperatif dört ayrı zamanda alınan kan numunelerinden llen 30 Pa kayma stresindeki (en yüksek) elongasyon indeksleri arasında korelasyon analizi Tablo 4.8’de gösterilmektedir. CPB sonrası 15. dakikadaki albumin değeri ile CPB’nin 5. dakikasında ölçülen elongasyon indeksi arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (korelasyon katsayısı “r”: 0,394; p<0,05).

Tablo 4.8. Elongasyon indeksleri ile serum albumin değerleri arasında korelasyon katsayıları

	Albumin (preoperatif)	Albumin (CPB öncesi)	Albumin (CPB 5.dk)	Albumin (CPB sonrası 15.dk)
Eİ (CPB öncesi)	0,008	-0,151	-0,172	-0,273
Eİ (CPB 5.dk)	0,063	-0,044	-0,268	-0,394*
Eİ (CPB sonrası 15.dk)	0,143	-0,049	0,025	-0,163
Eİ (postoperatif 24.saatte)	0,310	0,114	0,038	0,004

Değerler "r" korelasyon katsayılarını göstermektedir.

*p<0,05

Elongasyon indeksleri değerlendirildiğinde, dört ayrı zamanda, dokuz ayrı kayma stresinde elde olunan ölçümlerin kullanılan priming solüsyonu açısından karşılaştırılmalarında, Mann-Whitney U testine göre, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05)(Tablo 4.9-4.12).

Tablo 4.9. Çalışma gruplarında CPB öncesi elongasyon indeksleri

	Solüsyon	Ortalama sıra	p
Eİ (0,30 Pa)	Ringer	20,10	0,829
	HES 130/0,4	20,90	
Eİ (0,53 Pa)	Ringer	18,95	0,401
	HES 130/0,4	22,05	
Eİ (0,95 Pa)	Ringer	19,42	0,561
	HES 130/0,4	21,58	
Eİ (1,69 Pa)	Ringer	20,15	0,850
	HES 130/0,4	20,85	
Eİ (3,00 Pa)	Ringer	20,67	0,925
	HES 130/0,4	20,33	
Eİ (5,33 Pa)	Ringer	21,40	0,626
	HES 130/0,4	19,60	
Eİ (9,49 Pa)	Ringer	23,52	0,102
	HES 130/0,4	17,48	
Eİ (16,87 Pa)	Ringer	22,90	0,194
	HES 130/0,4	18,10	
Eİ (30,00 Pa)	Ringer	22,98	0,180
	HES 130/0,4	18,02	

Tablo 4.10. Çalışma gruplarında CPB 5. dakika elongasyon indeksleri

	Solüsyon	Ortalama sıra	p
Eİ (0,30 Pa)	Ringer	20,38	0,946
	HES 130/0,4	20,62	
Eİ (0,53 Pa)	Ringer	19,30	0,516
	HES 130/0,4	21,70	
Eİ (0,95 Pa)	Ringer	19,40	0,552
	HES 130/0,4	21,60	
Eİ (1,69 Pa)	Ringer	19,40	0,552
	HES 130/0,4	21,60	
Eİ (3,00 Pa)	Ringer	20,90	0,829
	HES 130/0,4	20,10	
Eİ (5,33 Pa)	Ringer	20,52	0,989
	HES 130/0,4	20,48	
Eİ (9,49 Pa)	Ringer	21,27	0,675
	HES 130/0,4	19,73	
Eİ (16,87 Pa)	Ringer	19,88	0,735
	HES 130/0,4	21,13	
Eİ (30,00 Pa)	Ringer	20,15	0,850
	HES 130/0,4	20,85	

Tablo 4.11. Çalışma gruplarında CPB sonrası 15. dakika elongasyon indeksleri

	Solüsyon	Ortalama sıra	p
Eİ (0,30 Pa)	Ringer	20,67	0,925
	HES 130/0,4	20,33	
Eİ (0,53 Pa)	Ringer	19,60	0,626
	HES 130/0,4	21,40	
Eİ (0,95 Pa)	Ringer	19,90	0,745
	HES 130/0,4	21,10	
Eİ (1,69 Pa)	Ringer	19,55	0,607
	HES 130/0,4	21,45	
Eİ (3,00 Pa)	Ringer	20,73	0,903
	HES 130/0,4	20,27	
Eİ (5,33 Pa)	Ringer	21,05	0,766
	HES 130/0,4	19,95	
Eİ (9,49 Pa)	Ringer	21,80	0,482
	HES 130/0,4	19,20	
Eİ (16,87 Pa)	Ringer	20,63	0,946
	HES 130/0,4	20,38	
Eİ (30,00 Pa)	Ringer	19,77	0,695
	HES 130/0,4	21,23	

Tablo 4.12. Çalışma gruplarında postoperatif 24.saat elongasyon indeksleri

	Solüsyon	Ortalama sıra	p
Eİ (0,30 Pa)	Ringer	17,75	0,136
	HES 130/0,4	23,25	
Eİ (0,53 Pa)	Ringer	19,55	0,607
	HES 130/0,4	21,45	
Eİ (0,95 Pa)	Ringer	19,60	0,626
	HES 130/0,4	21,40	
Eİ (1,69 Pa)	Ringer	19,65	0,646
	HES 130/0,4	21,35	
Eİ (3,00 Pa)	Ringer	19,77	0,695
	HES 130/0,4	21,23	
Eİ (5,33 Pa)	Ringer	20,40	0,957
	HES 130/0,4	20,60	
Eİ (9,49 Pa)	Ringer	20,88	0,839
	HES 130/0,4	20,13	
Eİ (16,87 Pa)	Ringer	20,85	0,850
	HES 130/0,4	20,15	
Eİ (30,00 Pa)	Ringer	21,48	0,598
	HES 130/0,4	19,52	

TARTISMA

CPB uygulamasında farklı prime solüsyonlarının hemoreolojik etkilerini araştırdığımız bu çalışmada Ringer ve HES 130/0,4 grupları arasında Aİ ve Eİ değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Hemoreoloji parametreleri olarak bilinen Aİ ve Eİ sırasıyla eritrositlerin agregasyon ve deformasyon yeteneklerini göstermektedir. Ringer ve HES 130/0,4 solüsyonları açısından, CPB uygulamasında, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi açısından anlamlı fark yoktu.

CPB uygulamasında ekstrakorporeal sirkülasyonun özelliklerine bağlı olarak reolojik değişikliklerin olduğunu gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır. CPB, kan elementlerini ve plazma proteinlerini etkileyerek normal hemostazda değişiklikler yaratabilir (41,42,43). Bu değişiklikler büyük oranda kalp-akciğer makinesinden kaynaklanmaktadır. Bu makinede; kanın fizyolojik olmayan yapay yüzeylerle teması (44), kan hücreleri üzerinde mekanik kayma stresi (45), pulsatil olmayan perfüzyon akımı (46) ve hemodilüsyon (47) söz konusudur.

Eritrosit agregasyonunun plazma protein konsantrasyonundan etkilendiği bilinmektedir. CPB uygulaması yapılacak olan hastalarda plazma proteinlerinin hemodilüsyonunun eritrosit agregasyonu üzerindeki etkilerini incelemek üzere Gu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CABG operasyonuna gidecek olan hastalar, CPB uygulanan ve uygulanmayan şeklinde iki ayrı grup olarak incelenmiştir (49). CPB uygulamasında kalp-akciğer makinesi ve prime solüsyonu olarak ringer laktat ve HES kullanılmıştır. Bu çalışmada eritrosit agregasyonu, CPB uygulaması yapılanlarda yapılmayanlara göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu azalma, CPB uygulamasında prime solüsyonu kullanılmasına bağlı olarak gelişen plazma proteinlerinin hemodilüsyonuna bağlanmıştır. Farklı çalışmalarda (48,50) CPB uygulamalarında eritrosit deformabilitesinde azalma görülürken Gu ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada eritrosit deformabilitesinin değişmediği gözlenmiştir.

Lohrer ve arkadaşları tarafından CPB uygulanan hastalarda yapılan çalışmada eritrosit deformabilitesinin değişmediği gözlenmiştir. Bu çalışmada eritrosit deformabilitesini değerlendirmek üzere rotasyonel reoskop kullanılmıştır (49). Lange ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CPB'nin eritrosit deformabilitesini azalttığı bulunmuştur. CPB yapılan hastalarda hemodilüsyona bağlı olarak eritrosit

agregasyonunun azaldığı Gu ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tespit edilmiştir (50).

Eritrosit agregasyonunun normal düzeyleri hemostaza katkıda bulunmaktadır. Diabetes Mellitus ve hipertansiyon gibi hastalıklarda eritrosit agregasyonu artmış olarak bulunmuştur (18,51). Hiperagregasyon bu hastalıkların patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir. Eritrosit hiperagregasyonu artmış kan viskozitesinin ana nedenidir. Agregasyonun artmış olması bu agregatları parçalamak üzere daha çok enerji harcanmasına neden olabilir. Artmış eritrosit agregasyonu endotel nitrik oksit sentez ekspresyonunu azaltabilir (51). Eritrosit hiperagregasyonu gibi hipoagregasyonu da hastalık patogenezinde rol alabilir. Hipoagregasyon endotel aktivasyonuna neden olabilir. Morariu ve arkadaşlarının hayvanlarda yaptıkları bir çalışmada hemodilüsyona bağlı eritrosit hipoagregasyonunun endotel aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. CPB'de hemodilüsyona bağlı gelişebilecek eritrosit hipoagregasyonu sonrası trombotik olaylar artabilir. Dolayısıyla CPB'de hemodilüsyon hemoreolojiyi etkileyen önemli bir faktördür. Hemodilüsyonun yapıldığı sıvılar bu açıdan önem taşımaktadır. Morariu ve arkadaşlarının (51) hayvanlar üzerinde yaptıkları bu çalışmada akut izovolemik hemodilüsyon sağlamak üzere iki farklı sıvı kullanılmıştır. HES 200%0,5 ve %6 HES 130/0,4 solüsyonları iki ayrı grup olarak karşılaştırılmış, iki grup arasında eritrosit agregasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak her iki hasta grubunda da solüsyon verildikten sonra ani olarak eritrosit agregasyonunda azalma olmuştur. Eritrosit hipoagregasyonunun endoteli aktive edebileceği düşünüldüğünde CPB uygulamasına gidecek hastalarda trombotik olayları önlemek amacıyla perioperatif aşırı hemodilüsyondan kaçınmak gerektiği söylenebilir.

CABG operasyonlarında uygulanan CPB'de kullanılan prime solüsyonlarını karşılaştırmak üzere bu çalışma planlandı. Solüsyonlar arasından ters hemoreolojik etkileri en az olan solüsyonun seçimi ya da tercih edilebileceği düşüncesinden hareketle bu çalışma planlandı.

CPB uygulanan hastalarda eritrosit deformabilitesi de değişiklikler gösterebilmektedir. CPB uygulamasında eritrosit deformabilitesinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (48, 52).

Graaft (14) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CPB uygulanan hastalarda prime solüsyonu sirkulasyona geçtikten sonraki agregasyon indeksinde cerrahi öncesine göre anlamlı bir azalma olmuştur.

Agregasyon indeksindeki azalma prime solüsyonları sonrası plazma protein konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olabilir. Ancak Morariu ve ark yaptıkları başka bir çalışmada (53) %6 HES 200/0,5 solüsyonu ile hemodilüsyonun yapıldığı başka bir klinik olguda agregasyon indeksinin artmış olduğu bulunmuştur.

Eritrosit agregasyonu konusunda kesin sebep sonuç ilişkileri çıkarılmadan önce detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Morariu ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları *in vitro* bir çalışmada CPB uygulamasında farklı priming solüsyonlarının eritrosit agregasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır (54). Agregasyon indeksi, ringer laktat, HES 130/0,4, HES 200/0,5, kontrol grupları arasında ve kendi içlerinde işlem öncesi ve sonrası ölçülmüştür. Her iki HES solüsyonu için, uygulama öncesine göre agregasyon indeksleri azalmasına rağmen, her iki solüsyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada, ringer laktat ile HES 200/0,5 solüsyonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

CPB uygulamasında farklı prime solüsyonlarının hemoreolojik etkilerini araştırdığımız bu çalışmada Ringer ve HES 130/0,4 grupları arasında Aİ ve Eİ değerleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Hemoreoloji parametreleri olarak bilinen Aİ ve Eİ sırasıyla eritrositlerin agregasyon ve deformasyon yeteneklerini göstermektedir. Benzer ozmolariteye sahip Ringer ve HES 130/0,4 solüsyonları açısından, dört ayrı zamanda alınan kan örnekleri incelendiğinde, CPB uygulamasında, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi açısından anlamlı fark yoktu.

Bu çalışma, literatüre göre, değişik prime solüsyonlarının kullanılıp Eİ ve Aİ değerlerinin karşılaştırıldığı *in vivo* ilk çalışmadır. CPB başlangıcı ile birlikte hemodilüsyonun gerçekleştiğini görmek adına, gruplardan bağımsız olarak, CPB öncesi ve CPB 5. dakikada alınan kan örneklerinden çalışılan serum albumin düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı olarak bulundu.

Sonuç olarak, fizyolojik olmayan CPB sürecinin hemoreolojik etkilerinin incelenmesi, bu sürecin yarattığı advers değişikliklerin azaltılması yolunda katkı sağlayacaktır.

SONUC VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Mayıs- Kasım 2006 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde elektif olarak koroner arter bypass cerrahisi geçiren 40 koroner arter hastası çalışmaya alındı. Alınan örnekler Araştırma Laboratuvarları (ARLAB) bünyesinde analiz edildi. Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalları arasında yapılan ortak konsey kararı gereğince koroner arter bypass cerrahisi geçirmesi kararlaştırılan ve operasyon öncesi bu çalışmaya katılmayı kabul eden, 20 kişiden oluşan iki ayrı grupta toplam 40 hasta alındı.

Bu klinik çalışmada, kardiyopulmoner bypass işlemi uygulanarak elektif koroner arter bypass cerrahisi geçiren seçilmiş hastalarda, değişik ekstrakorporeal dolaşım priming solüsyonlarının (Ringer, %6 HES 130/0,4) eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi üzerine etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Aşağıdaki sonuçlar elde olunmuştur:

1. Aİ ölçümlerinde, dört ayrı zamanda alınan (CPB öncesi, CPB 5. dakika, CPB sonrası 15. dakika, postoperatif 24. saat) kan örneklerinin incelenmesinde, iki ayrı solüsyon için, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).
2. Elongasyon indeksleri değerlendirildiğinde, dört ayrı zamanda, dokuz ayrı kayma stresinde elde olunan ölçümlerin kullanılan priming solüsyonları açısından karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
3. Hemoreoloji ve hemodilüsyon, kardiyopulmoner bypass uygulamalarında büyük önem arz etmektedir. Literatür ışığında değerlendirildiğinde, Eİ ve Aİ değerlerinin CPB'den etkilendiği görülmektedir. Bu çalışmayı, CPB'nin kanın homeostatik koşulları üzerindeki olumsuz etkilerinin önüne geçilmesi veya azaltılması için, priming solüsyonu tercihlerinde yol gösterici olacağını düşünerek planlamıştık. Çalışmanın neticesinde, iki ayrı priming solüsyonunun elongasyon ve agregasyon indeksleri yönünden anlamlı farklılık yaratmadığını gördük. Ancak, daha net bilgiler elde edebilmek için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood Rheology and Hemodynamics. Semin Thromb Hemost 2003;29(5):435-450.
2. Copley AL. Fluid mechanics and biorheology. Clin Hemorheol 1990;10:3-19.
3. Merrill EW. Rheology of blood. Physiol Rev 1969;49:863-888.
4. Stuart J, Kenny WM. Blood rheology. J Clin Pathol 1980;33:417-429.
5. Copley AL. Robin Fahreus-the scientist and the person. Clin Hemorheol 1989;9:395-433.
6. Fahreus R, Lindqvist T. The viscosity of blood in narrow capillary tubes. Am J Physiol 1931;96:562-568.
7. Pies AR, Secomb TW. Rheology of the microcirculation. Clin Hemorheol and Microcirc 2003;29:143-148.
8. Bauersachs RM, Wenby RB, Meiselman HJ. Determination of specific red cell aggregation indices via an automated system. Clin Hemorheol 1989;9:1-25.
9. Baskurt OK, Meiselman HJ, Kayar E. Measurement of red blood cell aggregation in a "plate-plate" shearing system by analysis of light transmission. Clin Hemorheol Microcirc 1998;19:307-314.
10. El-sayed MS, Ali N, El-Sayed AZ. Haemorheology in Exercise and Training. Sports Med 2005;35(8):649-670.

11. Schmid-Schönbein H, Volger E, Teitel P, Kiesewetter H ve ark. New hemorheological techniques for the routine laboratory. *Clin Hemorheol* 1982;2:93-105.
12. Hardeman MR, Dobbe JGG, Ince C. The laser-assisted optical rotational cell analyser (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;25:1-11.
13. Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP. Laser-assisted optical rotational cell analyser (L.O.R.C.A); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin Hemorheology* 1994;14(4):605-618.
14. Graaff R, Gu YJ, Boonstra PW, Oeveren Wv ve ark. Analysis of red blood cell aggregation in cardio-pulmonary bypass (CPB) surgery. *Artificial Heart and Cardiac Assist Devices*. 2004;27(6):488-494.
15. Hardeman MR, Geert AJB, Ebbing I, Korte D ve ark. Laser-assisted optical rotational cell analyzer measurements reveal early changes in human RBC deformability induced by photodynamic treatment. *Transfusion* 2003;43:1533-1537.
16. Biesiada G, Krzemien J, Czepiel J, Teleglow A ve ark. Rheological properties of erythrocytes in patients suffering from erysipelas. Examination with LORCA device. *Clinic Hemorheol and Microcirc*. 2006; 34:383-390.
17. Wiewiora M, Slowinska L, Wylezol M, Pardela M ve ark. Rheological properties of erythrocytes in patients suffering from morbid obesity. Examination with LORCA device. *Clin Hemorheol and Microcirc* 2006;34:499-506.
18. Cicco G, Pirelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;21:169-177.

19. Tempelhoff GF, Heilmann L, Pollow K, Hommel G. Monitoring of rheologic variables during postoperative high-dose brachytherapy for uterine cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(3):239-248.
20. Tatarishvili J, Momtselidze N, McHedlishvili G. Blood rheological abnormalities in the microcirculation during experimental traumatic shock. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30(3-4):407-410.
21. Khodabandehlou T, Boisseau MR, Le Devehat C. Blood rheology as a marker of venous hypertension in patients with venous disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30(3-4):307-312.
22. Pargalava N, Mantskava M, McHedlishvili G. Regional and systemic hemorheological disorders during feet diabetic gangrene. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30(3-4):457-459.
23. Beridze M, Momtselidze N, Shakarishvili R, McHedlishvili G. Effect of nitric oxide initial blood levels on erythrocyte aggregability during 12 hours from ischemic stroke onset. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30(3-4):403-406.
24. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954 37:171.
25. Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954;28:331.
26. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT ve ark. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Mayo Clin Proc* .1954;30:201.
27. Paç M, Akçevin A, Aka S ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi. *MN Medikal&Nobel*. Ankara. 2004:115-150.

28. Solak H. Ekstrakorporeal dolaşım. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005:19-31.
29. Moore RA, Laub GW. Hemofiltration, dialysis ,and blood salvage techniques during cardiopulmonary bypass . Gravlee GP (ed): Cardiopulmonary bypass. Baltimore,1993, Williams & Wilkins, s:93
30. Dow JW, Dickson JF, Hammer NA, Doddoy HL. Anaphylactoid shock due to homologous blood exchange in the dog. J Thorac Cardiovasc Surg 1960;39:449-456.
31. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2002;74(1):296-7.
32. Gaynor JW. Use of modified ultrafiltration after repair of congenital heart defects. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu1998; 1:81-90
33. Kanbak M. Heparin resistance, antithrombin III treatment, and activated clotting time values. Anesth Analg 1998; 87(5):1215
34. Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001;15(5):672.
35. Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D ve ark. Effect of progressive hemodilution with hydroxyethylstarch, gelatin and albumin on blood coagulation. Br J Anesth. 1997;78(6):684-9.
36. Adrian K, Mellgren K, Skogby M, Friberg LG ve ark. The effect of albumin priming solution on platelet activation during experimental long-term perfusion. Perfusion.1998; 13(3):187-91.
37. Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D ve ark. Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg 1998(5 Pt 1): 751-6.

38. Fisher AR, Jones P, Barlow P, Kennington S ve ark. The influence of mannitol on renal function during and after open heart surgery. *Perfusion* 1998;13(3):181-6.
39. Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Jamal AM, Nimeh T ve ark. Systemic steroid pretreatment improves cerebral protection after circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2001;72(5):1465-71.
40. Blauhut B, Klima U, Bettelheim P. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables following cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:953.
41. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991;51:529-531.
42. Edmunds LH. Blood-surface interactions during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 1993;8:404-410.
43. Oeveren Wvan. Leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *Cells Materials* 1994;4:187.
44. Benedetti M, Caterina R, Bionda A ve ark. Blood-artificial surface interactions during cardiopulmonary bypass. A comparative study of four oxygenators. *J Artif Organs* 1990;13:488-497.
45. Gu YJ, Boonstra PW, Graaff R, Rijnsburger AA ve ark. Pressure drop, shear stress, and activation of leukocytes during cardiopulmonary bypass: a comparison between hollow fiber and flat sheet membrane oxygenators. *Artif Organs* 2000;24:43-48.
46. Hickey PR, Buckley MJ ve Philbin DM. Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: review of a counterproductive controversy. *Ann Thorac Surg* 1983;36:720-737.

47. Milam JD, Austin SF, Martin RF, Keats AS ve ark. Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open heart surgery without transfusions. *Am J Clin Pathol* 1981;76:155-162.
48. Lohrer RM, Trammer AR, Dietrich W, Hagl S ve ark. The influence of extracorporeal circulation and hemoseparation on red cell deformability and membrane proteins in coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:735-740.
49. Gu YJ, Graaff E, Hoog E de, Veeger NJGM ve ark. Influence of hemodilution of plasma proteins on erythrocyte aggregability: An *in vivo* study in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Clinical Hemorheol and Microcirc* 2005;33:95-107.
50. Martinez M, Vaya A, Server R, Gilsanz A ve ark. Alterations in erythrocyte aggregability in diabetics: the influence of plasmatic fibrinogen and phospholipids of the red blood cell membrane. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18:253-258.
51. Morariu MA, Maathuis MHJ, Asgeirsdottir SA, Leuvenink HGD ve ark. Acute isovolemic Hemodilution Triggers Proinflammatory and Procoagulatory Endothelial Activation in Vital Organs: Role of Erythrocyte Aggregation. *Microcirculation* 2006;13:397-409.
52. Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, Watach MJ ve ark. Decrease in red cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1999;45:307-310.
53. Morariu AM, Plaats A van der, Oeveren W van ve ark. Hyperaggregating effect of hydroxyethyl starch components and university of Wisconsin solution on human red blood cells: A risk of impaired graft perfusion in organ procurement? *Transplantation* 2003;76:37-43.

54. Morariu AM, Gu YJ, Huet Gallandat RCG, Siemons WA ve ark. Red blod cell aggregation during cardiopulmonary bypass: a pathogenic cofactor in endotehelial cell activation? Eur J of CardiothoracSurg 2004;26:939-946.