

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
PERFÜZYONİST YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA
KULLANILAN PROTAMİN SÜLFAT MADDESİNİN
TOTAL
OKSİDATİF DURUM, TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TÜRKAN KAYIŞ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Abdussamet HAZAR

ŞANLIURFA

2013

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
PERFÜZYONİST YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA
KULLANILAN PROTAMİN SÜLFAT MADDESİNİN
TOTAL
OKSİDATİF DURUM, TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TÜRKAN KAYIŞ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Abdussamet HAZAR

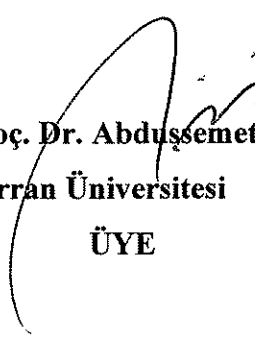
Bu tez, HR.Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 12130 proje numarası ile desteklenmiştir.

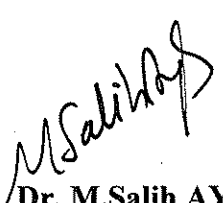
HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

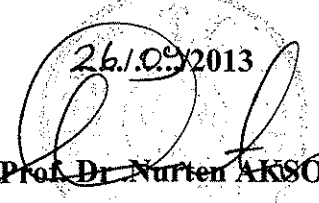
Türkan KAYIŞ' ın hazırladığı "Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan protamin sülfat maddesini total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkis" konulu çalışma, 16.05.2013 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Perfüzyonist Yetiştirme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Mustafa GÖZ
Harran Üniversitesi
BAŞKAN


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


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

ONAY


26.09.2013
Prof. Dr. Nürten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarımnda yardımlarından dolayı bölüm başkanımız Doç. Dr. Mustafa GÖZ, danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Abdussamet HAZAR, Yrd. Doç. Dr. M.Salih AYDIN, Öğr. Gör. Reşat Dikme, Prof. Dr. Nurten AKSOY, Öğr. Gör. Abdullah TAŐKIN, ekonomik destekte bulunan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Kurulun'a ve Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışan elamanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kardiyopulmoner Bypass.....	4
2.1.1. Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçesi.....	4
2.1.2. Kardiyopulmoner Bypassın Ülkemizde Gelişimi.....	6
2.1.3. Kardiyopulmoner Bypass.....	6
2.1.3.1. Total Kardiyopulmoner Bypass.....	7
2.1.3.2. Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass.....	7
2.1.4. Kalp Akciğer Makinası.....	7
2.2. Kardiyopulmoner Bypass Sistemi.....	8
2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass Devre Elemanları.....	8
2.2.1.1. Venöz ve Arteryel Hatlar.....	8
2.2.1.2. Venöz Rezervuar.....	9
2.2.1.3. Pompa.....	10
2.2.1.4. Oksijenatörler.....	11
2.2.1.5. Isı Değiştiriciler.....	11
2.2.1.6. Vent Ve Kardiyotomi Rezervuarı.....	12
2.2.1.7. Aspiratör Sistemleri.....	12
2.2.1.8. Filtreler.....	12
2.2.1.9. Ultrafiltratörler/hemofiltrasyon.....	13
2.2.1.10. Kardiyopleji Sistemi.....	13
2.2.1.11. Tüp Set ve Konektörler.....	13
2.2.1.12. Perfüzyon Güvenliğini Arttırıcı Cihazlar.....	13
2.2.2. Prime Solüsyon.....	14
2.3. Perfüzyon İdaresi.....	15
2.3.1. Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Hazırlık ve Değerlendirme.....	16
2.3.1.1. Antikoagülasyon.....	19
2.3.1.2. Kanülasyon Yöntemleri.....	20

2.3.1.2.1.Arteriyel Kanülasyon Çeşitleri.....	20
2.3.1.2.2.Venöz Kanülasyon.....	22
2.3.2. Kardiyopulmoner Bypassa Başlama.....	22
2.3.2.1. Akım ve Basınç.....	22
2.3.2.2. Sistemlerin Monitörizasyon.....	23
2.3.2.3. Sıcaklık.....	24
2.3.2.4. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Miyokardın Korunması.....	25
2.3.2.5. Kardiyopleji.....	26
2.3.2.5.1. Kardiyopleji Çeşitleri.....	26
2.3.2.5.2. Kardiyopleji Uygulanma Yolları.....	26
2.3.2.6. Ventilasyon.....	27
2.3.2.7. Solunum Gazlarının Kontrolü.....	27
2.3.2.8. Ekstrakorporal Dolaşım Sırasında Anestezi.....	27
2.3.3. Kardiyopulmoner Bypass Sonlandırılırken Yapılması Gerekenler.....	28
2.3.4. Kardiyopulmoner Bypass'ın Sonrası Dönem.....	28
2.3.4.1. Heparinin Nötralizasyonu.....	28
2.3.5. Postoperatif Dönem.....	29
2.4. Kardiyopulmoner Bypassa Oluşan Hasar.....	29
2.4.1. Kardiyopulmoner Bypassa Hasar Oluşturan Etmenler.....	29
2.4.2. Organ Hasarı.....	30
2.4.2.1. Akciğerdeki Hasarı.....	30
2.4.2.2. Böbrek Hasarı.....	31
2.4.2.3. Nörolojik Hasar.....	32
2.4.2.4. Hematolojik Hasar.....	33
2.4.2.5. Endokrin Hasar.....	33
2.4.2.6. Karaciğer Hasarı.....	33
2.4.2.7. Gastrointestinal Hasar.....	33
2.4.2.9. Miyokardiyal Hasar.....	33
2.5. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oluşan Oksidatif Stres.....	33
2.6. Sistemik Enflamatuvar Yanıt.....	34
3. MATERYAL VE METOD.....	35
3.1. Çalışma Grubu.....	35

3.2. Örneklerin Hazırlanması.....	35
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	35
3.4. Total Antioksidan Status.....	36
3.5. Total Oksidan Status.....	36
3.6. Oksidatif Stres İndeksi.....	36
4. BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA SONUÇ.....	42
6.KAYNAKLAR.....	45

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 1. Protamin Sülfat Öncesi (P.S. Öncesi) ve Protamin Sülfat Sonrası (P.S. Sonrası) hasta serumlarında Toplam Oksidatif Status düzeyinin ortalama, standart sapma ve dağılımları	39
Şekil 2. Protamin Sülfat Öncesi (P.S. Öncesi) ve Protamin Sülfat Sonrası (P.S. Sonrası) hasta serumlarında Toplam Antioksidan Status düzeyinin ortalama, standart sapma ve dağılımları	40
Şekil 3. Protamin Sülfat Öncesi (P.S. Öncesi) ve Protamin Sülfat Sonrası (P.S. Sonrası) hasta serumlarında Oksidatif Stres İndeksi düzeyinin ortalama, standart sapma ve dağılımları	41

TABLolar**Sayfa**

Tablo 1. Protamin Sülfat verilmesi öncesi ve sonrası Oksidatif Stres Parametreleri	38
--	----

Simgeler ve Kısaltmalar

EKD-Ekstrakorporeal dolaşım

DM -Diabetes mellitus

HT- Hiper tansiyon

SVO- Serebrovasküler Olay

KOAH- Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KVC- Kardiyovasküler cerrahide

ASD -Atrial Septal Defekt

VSD- Ventriküler Septal Defekt

HES- Hidroksietilstraç

AT-III- Antitrombin 3

ACT- Aktive Pıhtılaşma Zamanı

TDP- Taze Donmuş Plazma

Ph- Asit-Baz Oranı

PO₂-Parsiyel Oksijen Basıncı

PCO₂-Parsiyel Karbondioksit Basıncı

O₂ - Oksijen

TAS- Toplam Antioksidan Status

TOS- Toplam Oksidatant Status

OSİ- Oksidatif Stres İndeksi

AU - Arbitrary Units

ÖZET

Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Kullanılan Protamin Sülfat Maddesinin Total Oksidatif Durum, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksine Etkisi

TÜRKAN KAYIŞ
Kalp Damar Cerrahisi Yüksek Lisans Tezi

Ekstrakorporeal dolaşım sistemi kalp için sirkülasyonu, akciğerler içinde ventilasyonu sağlayan mekanik bir sistemdir. Kardiyopulmoner bypass sırasında üç farklı zamanda komplaman sistem aktive olur: Uygulanan heparinizasyon ve heparinden sonra nötralizasyon için kullanılan protamin sonrası (heparin-protamin kompleksi), kanın endotel dışı yüzeylerle teması ve iskemik kalbin reperfüzyonundan sonra. Protamin komplaman sistemi aktive etmekte, fibrinolitik ve koagülasyon sisteme etki ederken humoral bir yanıt oluşturmaktadır. Oluşan yanıt sonucunda oksidatif stres artmaktadır. İmmün sistem aktive olması sonucunda ise sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır.

Çalışmamıza kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 hasta dahil edildi. Hastalardan kan örnekleri kardiyopulmoner bypass pompa giriş esnasında ve kardiyopulmoner bypass sonrasında protamin verildikten 10 dakika sonra olmak üzere 2 çalışma grubu oluşturuldu. Bu kanlardan ayrılan plazmalardan toplam Oksidan Status (TOS), Toplam Antioksidan Status (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ=Toplam Oksidan Status (TOS) / Toplam Antioksidan Status (TAS) şeklinde bölünerek) çalışıldı.

Bu çalışma sonucu: kardiyopulmoner bypass sırasında, oksidatif stres indeksinin artırdığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, Kalp akciğer makinesi, Protamin Sülfat, Oksidatif Stres, Heparin, İmmün Sistem

ABSTRACT

EFFECT OF USING PROTAMINE SULFATE ON OXIDATIVE STATUS, TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY AND OXIDATIVE STRESS INDEX DURING CARDIOPULMONARY BYPASS

TÜRKAN KAYIŞ

Cardiovascular Surgery Department of Master Tezz

Extracorporeal circulation a mechanical system that allows heart of the circulatory system and ventilation of the lungs. Komplaman system during cardiopulmonary bypass is activated in three different time: Applied heparin and protamine used for heparin neutralization (heparin-protamine complex), non-endothelial surfaces of blood exposure and ischemic heart after reperfusion. Protamine activates the complement system, by acting fibrinolytic and coagulation system is being humoral response Shows the result of the oxidative stress response consists of increasing. As a result of the activation of the immune system is composed of the systemic inflammatory response.

The study was included 30 patients who underwent surgery with cardiopulmonary bypass surgery. the working group was created into two groups : Pump blood samples from patients before cardiopulmonary bypass and after cardiopulmonary bypass in 10 minutes after protamine administration .Bloods separated from plasmas and were studied Total Oxidant Status (TOS), total antioxidant Status (TAS), oxidative stress index (OSI = Total Oxidant Status (TOS) / Total Antioxidant Status (TAS) divided form).

During cardiopulmonary bypass as a result of this study, indicate an increased oxidative stress index.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, Heart-lung machine ,Protamine Sulphate, Oxidative, Heparin, Immune system.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

EKD son yıllarda artış göstermekle birlikte kalp cerrahisinde sıklıkla ve bazı durumlarda ise mutlaka kullanılması zorunludur. Açık kalp cerrahisinde kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve fonksiyonu duran sistem içindeki kanın farklı bir sisteme aktarılması gerekmektedir. Bu durumda kalbin ve akciğerlerin işlevlerini yerine getirmesi için dışarıdan destek gerekmektedir. Bu destek ise Kalp Akciğer Makinesi olarak adlandırılan bir cihazla sağlanır. Vücut dışında kanı oksijenize eden ve durmuş olan kalbin pompa işlevini sağlayan bu cihazlar kalp damar cerrahisinde kullanılır. EKD kalbin pompa ve akciğerin gaz değişimini hastanın damar sistemine eklenen bir oksijenatörle sağlanmaktadır. Bu şekilde kurulan sisteme ekstrakorporeal dolaşım da denilmektedir. Sistem kalpten gelen venöz kandaki karbondioksiti oksijenatör yardımıyla atıp oksijenize edilerek artere geri verir. Ekstrakorporeal dolaşım sistemi kalp için sirkülasyonu, akciğerler içinde ventilasyonu sağlayan mekanik bir sistemdir. Fakat bu sistem tam bir insan vücudu fizyolojisinin fonksiyonlarını taşımadığından nonfizyolojiktir. Ekstrakorporeal dolaşım sisteminde bazı organlar ve bu organlara bağlı olarak bazı sistemlerin fonksiyonu bozulmaktadır. Buna rağmen tercih edilen bir yöntemdir.

EKD sisteminde şu elemanlar bulunmaktadır. Venöz hat, arterial pompa hattı, arterial çıkış hattı, arterial filtre, arterial hat, aspiratörler, vent hattı, kordiotomi hatları, Quick prime hattı, gaz hattı, manifold sistem, kardiyopleji verme hattı, venöz rezarvuar, pompa, oksijenatör, ısı değiştirici ve ultrafiltrasyon filtresi.

Ekstrakorporeal dolaşım sisteminde vücut içindeki kan hatlar aracılığıyla yerçekiminin etkisiyle burada akciğerin görevini yapan oksijenatöre, oksijenlenen kan oradanda arteriyel hatlar aracılığıyla arteriyel sisteme pompalanır. Bu sistemin altında ısıtıcı soğutucihazı yardımı ile ısıtma ve soğutma işlemi yapılır.

Normal insan fizyolojisi ve ekstrakorporeal dolaşım sistemindeki nonfizyolojik olan durum arasında farklar vardır. Bu farklar; sistemik kan akımını (kalp debisi), input basınç dalgasını, sistemik venöz basıncını, pulmoner venöz basıncını, ilk perfüzyonun hematokritini ve

kimyasal birleşimini, arteriyel oksijen, karbon dioksit düzeylerini, perfüzyonun , hastanın ısını ve diğer organlarda oluşan farklılıklardır.

EKD sırasında bazı komplikasyonlar oluşmaktadır. Bunlardan en sık görüleni kanın pıhtılaşma bozuklukları, bunları takiben kanın şekilli elemanları ekstrakorporeal sistemden geçiş sırasında değişikliğe uğrar; çünkü kan normal damar yüzeyinden farklı yüzeylere temas eder. Bu şekilde ise EKD süresince trombositler aktive olur. Yapılarındaki alfa granülleri açığa çıkar. Alfa granüller ise kemotaksiye neden olur. Bu da koagülasyonu ve post operatif enfeksiyonu artırır

EKD bazı organ ve sistemleri geçici olarak olumsuz etkiler. Çünkü sistemler EKD ile dışarıdan non fizyolojik olarak kontrol edilir. Kardiyak output, kanın debisi, kanın ısı, kanın oksijen ve karbon dioksit değişimi, arterial basınç, pulmoner venöz basınç, hastanın vücut ısı ve sistemik venöz basınç dışarıdan ekstrakorporeal dolaşım (EKD) ile sağlanır. Nörolojik, renal, hematolojik, dolaşım, solunum gastrointestinal sistem ve diğer sistemler etkilenmektedir. Hastalarda diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon(HT) gibi risk faktörleri olduğunda post-operatif mortalite ve morbiditeyi artırır.

EKD sırasında cerrahi işlem için kansız ortam oluşturulmalı. Diğer organların kanlanması non fizyolojikte olsa pompayla sağlanmaktadır. Fakat miyokardın kendisi perfüze edilememekte, dolayısıyla iskemik hasar oluşmakta. Buda postoperatif görülen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir.

Kalp damar cerrahisi morbiditesi düşük, post operatif morbiditeye bakıldığında daha fazla görülen bazı komplikasyonlardan dolayı morbidite artmaktadır. Bu komplikasyonlara bakacak olursak; atrial fibrilasyon, enfeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, karaciğer hasarı, renal bozukluklar, serebrovasküler olay, kardiyak olmayan birçok nedene dayanan komplikasyonlar vardır. Cerrahide postoperatif inflamatuvar şiddetli ise birden fazla organın disfonksiyonunu devamında ölümdür. Fakat postoperatif yanıt hafif ise hastanede kalış süresi ve maliyeti arttırır.

EKD sırasında heparinizasyon ve heparinin nötralizasyonu için protamin verilmesi, kanın fizyolojik olmayan ortamlarda geçişi nedeniyle şekilli kanın şekilli elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve kan proteinleri zarar görür ve oksidatif stres oluşur.

Son yapılan çalışmalarda da EKD nin oksidatif stresi de artırdığı gösterilmiştir. Ancak, EKD oluşturduğu oksidatif stres ve protamin sülfat ile aralarında bir ilişkinin olup olmadığına dair herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Yapılacak olan bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan oksidatif stres ve protamin sülfatı araştırarak bunlar arasındaki ilişkiye açıklık getirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypass

2.1.1 Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçesi

Kalp akciğer makinası kardiy vasküler cerrahide (KVC)de tedavi imkanları olmayan kalp hastalıkları ve anomalileri için ortam sağlamıştır.(1) 19.yüzyıl sonlarında filozoflar kanın oksijenizasyonu ve oksijenlenmiş kanın dokulara ulaşım perfüzyonu sağlaması üzerine çalışmışlar.

Kardiyopulmoner baypası geçmişten günümüze hatırlayacak olursak;

William Hervey'e ait olan "De Moty Cordis" isimli kitabı ekstrakorporal dolaşım için bir ilk sayılır.

1882 yılında Von Schoder'in bubble oksijenatörü bulması ,

1885 yılında Von Forey ve Gruber dönen bir silindir içine ince bir film geçirilerek kanın akmasıyla gaz alışverişinin sağlandığı bir kan pompasını tarif etmişler.

1895 yılında Jacobi bir hayvanın akciğerlerini keserek dışarı çıkarmış ve mekanik olarak havalandırılan akciğerinden kan dolaştırarak kanı oksijenlendirmeyi denemiştir.

1915 yılında Jay McLean heparini bulmuş.(1,2).

1926 yılında Rusya'da SS Brunkhonenko ve S Terebinsky hayvan akciğeri ve iki pompa kullanılarak bir makine geliştirmişler.

1935 yılında Alexis Carrel ve Charler Lindbergh 18 gün boyunca bir kedinin troid bezini perfüze etmişler.

1931 yılında John Gibbon masif pulmoner embolisi olan hastanın tedavisi sırasında yaptığı araştırmalarda kalp akciğer makinasını düşünmeye başlamıştır.

1937 yılında John Gibbon yaşamın suni bir kalp akciğer ile devam edebileceğini açıklasa da araştırmaları 2. Dünya Savaşı nedeniyle kesintilere uğramış.

1937 yılında Clarence Crafoord, J.Jongbloed, Clarence Dennis, Mario Dogliotti kalp akciğer makinasını çalışmışlar.

1951 yılında Clarence Dennis kalp akciğer makinasını ilk kez 6 yaşında bir kız çocuğunun ASD kapatılması için kullanmışlar. Mario Dogliotti kalp akciğer makinasını parsiyel baypas ile mediasten tümörü rezeke etmek için kullanmış. (1,3)

1952 yılında Forrest Dodrill pompayı sol baypas için kullanmış.(1-3)

1950 yılında Gordon Bigelow 20 köpeği 20santigrad dereceye kadar soğutup 15 dakika boyunca dolaşımını durdurmuştur. Yalnız bunlardan 11 tanesine kardiotomide beraber uygulanmıştır. Fakat sadece 6 hayvan yaşamış.

1953 Floyd John Levis ve M Taufic 26 köpeğin atrial septal defekt (ASD) lerini hipotermi ile kapatmışlar.

1953 yılında John Gibbon mitral stezlu bir kadının KPB ile cerrahi tedavisini gerçekleştirmiş.

1953 John Gibbon IBM şirketi ile yeni bir kalp akciğer makinası dizayn etmişler.

1953 de John Gibbon ASD kapatmış.

1954 yılında Swam onüç hastayı ameliyata almış.

1954 C Walton Lillehei VSD kapatmış.

1955 yılında John Kiklin John Gibbon'un kalp-akciğer makinasını modifiye ederek sekiz hastada kullanmıştır. C Walton Lillehei 32 hastayı ameliyat etmiş.(1,3,4). De Wall ve C Walton Lillehei kros sirkülasyona Bubble oksijenatör eklemişler. Anevrizma cerrahisinde çalışma yapan Denton Cooley ve DeBakey açık kalp amaliyatı yapma kararı almışlar. (5,6)

1956 da birçok yerde açık kalp ameliyatı başlamış.

1960 da Dr. Starr ve Dr. Edwards prostetik valvi tanımlamış.

2.1.2 Kardiyopulmoner Bypassın Ülkemizde Gelişimi

Ülkemizdeki gelişimlere baktığımızda ilk olarak 1950 li yıllarda prikkardiyektomi ve kapalı mitral komissurotomi ile gelişmeler başlamış.

1960 larda ise ilk açık kalp ameliyatı (ASD) Haccettepe Hastanesinde yapılmış.

1962 de A.Aytaç ve M.Tekdoğan daha sonra 1963 bu ekibe Y.Bozerde katılarak ameliyatlar yapılmaya devam edilmiş.

1963 de Haydarpaşa Göğüs Cerrahisin Merkezinde Seyami Ersek ve Wollerikisi kaybedilen dört açık kalp ameliyatı yapmış.

1963 yılında Seyami Ersek, K.Beyazıt ve arkadaşları tarafında Türkiye’de ilk kapak ameliyatı gerçekleştirilmiş.

1963-1964 yılları arasında kalp akciğer makinası kullanılarak 27 açık kalp ameliyatı yapılmış.

1961-1967 yılları arasında Hacettepe ve Haydarpaşa hastanelerinde kardiyopulmoner bypass gerçekleştirilmiş.

1967 GATA ve Ege Üniversitesinde ameliyatlar başlamış.

1968 yılında Ankara Üniversitesinde ilk açık kalp amaliyatı yapılmış.

1980-1990 yılları arasında kalp akciğer makinası yaygın olarak kullanılmaya başlamış.(7,8)

2.1.3.Kardiyopulmoner Bypass

Açık kalp cerrahisin de kalbin pompalama işleminin ve akciğerlerin havalanmasının durdurulması ve kalbin içinde bulunan kanın boşaltılmış olması gerekir. Bu vakalar sırasında

kalbin ve akciğerlerin işlevlerini vücut dışında non fizyolojik olan Kalp Akciğer Makinası sağlar.(9,10).

Kardiyopulmoner bypass sırasında ana temel; venöz kanı vücuttan alıp karbon dioksitten arındırılıp oksijenlenmesini sağlayarak akciğerlerin foksiyonunu ve tekrar arterial sisteme verip kalbin pompa foksiyonunu yerine getirerek tüm vücutta sürkülasyonu sağlayıp perfüze etmektedir.

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

2.1.3.1.Total Kardiyopulmoner Bypass

Venöz kanın tamamen kalp akciğer makinasına gelip ekstra kaorporal dolaşımda vücuda verilmesidir.

2.1.3.2 Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass

Venöz kanın bir kısmının vena cavalara konan tapelerin bağlanmadan bir kısmının tekrar ekstra kaorporal dolaşımdan dönmesidir.

2.1.4. Kalp Akciğer Makinası

Oksijenatörlerde ;

Polikarbonat

Teflon

Polietilen

Poliüretan

Silikon

Paslanmaz çelik

Sentetik

Polivinilklorid gibi toksik olmayan maddeler kullanılmaktadır.

Oksijenatörde kan almak, prime solüsyonu vermek, kan vermek, ısıtıcıya bağlanmak, gaz hatlarına bağlanmak için birçok giriş çıkış bağlantıları vardır.

2.2.Kardiyopulmoner Bypass Sistemi

Kardiyopulmoner bypass Kalp Akciger Makinası ile sürdürülür. Bu cihaz akciğerlerin yerine çalışarak bir oksijenatör ve kalbin yerine çalışarak bir pompa görevini üstlenir. Ayarlanabilen bir sistem şeklinde çalışır.

2.2.1. Ekstrakorporeal Dolaşım Devre Elemanları

EKD devresi elemanları

- Arteriyel ve venöz hatlar (Devre Elemanları)
- Venöz rezervuar
- Pompa
- Oksijenatör
- Isı Değişirici (Heat Exchanger)
- Vent ve Kardiyotomi rezervuarı
- Aspirasyon sistemleri
- Filtreler
- Ultrafiltrasyon filtresi
- Kardiyopleji sistemi
- Tüp set ve konektörler

2.2.1.1. Venöz ve Arterial Hatlar

Venöz hat: İç çapı ½” olan ve venöz kanülleri venöz rezervuara aktaran hattır. Hastadan alınan kan yerçekimi etkisiyle hastadan daha alçakta bulunan bir rezervuara sifonaj yoluyla drene edilir.

Arterial Pompa hattı: İç çapı 3/8'' büyüklüğündeki ve dönen pompada venöz rezervuar çıkışından pompa başlığı aracılığıyla oksijenatörün venöz girişine bağlanan hattır.

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

Arterial Filtre: İç çapı 3/8'' olan , parçacıklar ve hava için engel oluşturan yapıdır. Partükülleri ve gaz embolilerini tutmak için kullanılır. Önce Y konektöre sonra arterial hatta bağlanır .

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

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

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

Quick prime hattı: : İç çapı 3/8'' veya 1/4 '' olan bu hat rezervuara direk bağlanır prime işlemi için ya da bypass sırasında devrelere hızlı bir şekilde volüm eklemek için kullanılan hattır.

Manifold sistemi: Arter ve venöz kan alma yerlerine konan üç yada dört adet üçlü musluktan oluşan sistemdir. Kardiyopulmoner baypas sırasında kan örneği alma, ilaç uygulama işlemleri için kullanılır.

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

Gaz hattı: İç çapı 1/4 olan gaz sistemi ile oksijenatörü bağlayan hattır. Bakteri fitresinin bulunması gerekir.

2.2.1.2.Venöz Rezervuar

Venöz rezervuar açık ve kapalı venöz rezarvuvar olarak ikiye ayrılır. Sağ atriuma yerleştirilmiş tek veya vena cava superior,vena cava inferiorün ikisine yerleştirilen çift

kanülle yer çekiminin etkisiyle rezervuara venöz kan akar. Venöz basınç çok az olduğundan dolayı kanın rezervuara akışı hasta ile rezarvuvar arasındaki yükseklik farkından dolayı meydana gelir. Yani venöz kanül geniş olursa direnç az olur. Konnektörlerde geniş olursa direnç (yani basınç yer çekiminin etkisi ile geri gelmesi dönüşü rahat olur) düşer. Ayrıca kanül ve konnektör direncinin daha düşük olmaması gerekir. . Cihaz çalıştığında yukardan aşağı bir akım etkisi vardır. Yani bir sifon etkisi oluşturmaktadır.

Rezervuar sisteme sıvı, kan ve ilaç vermek içinde kullanılır. Ayrıca rezervuarın belirli bir seviye altına düşmemesi gerekir eğer düşerse ana pompaya hava girme ihtimali olduğundan kritik olan seviyenin, takibi gerekir.

2.2.1.3.Pompa

Ameliyatlarda kalp görevi üstlenen pompa yerçekiminin etkisi ile gelen venöz kanı oksijenatöre oradanda hastaya gönderir. Pompalar devamlı akım sağlayan(non-pulsatil) veya kesintili akımlı(pulsatil)şekillerde olabilmektedirler.(11,12,13). Bu işlevi sağlayan üç tip pompa vardır. Bu pompalar roller pompa, impeller ve sentrifugal kan pompasıdır.

Roller pompalar:

Çift başlıdır. Geniş kalın bir tüpün,(polivinil, silikon yada latexten yapılmış olan bir tüp) ana pompa dönen başlık kısmına sıkıştırılması ile kanın ileri doğru atılması sağlanır. Bu şekilde kesintisiz akımı sağlar. Roller pompalarda dikkat edilmesi gereken bir nokta var. Başlık bölgesinde hava oluşumu. Eğer oklüzyon yeterli değilse geri kaçış, hatlarda yırtılma oluşabilir. Roller pompalar güvenilir ve ucuzdur.(14,15). Perfüzyonistin seviyeyi iyi takibi gerekli yoksa hastaya hava gönderilir.

Sentrifugal pompa:

Elektromanyetik alanda dönen kinetik bir pompadır. Sentrifugal pampa geri basınç oluşumaması ve gaz embolisi oluşturmaması yönünden daha avantajlıdır.

İmpeller pompa:

Hızla dönen koniler yada bıçaklar yardımıyla çalışır.

Pulsatil akım: Pulsatil akımda mikrodolaşıma ek enerji aktarım vardır. Ekstra kinetik enerji kanın şekilli elemanlarını taşır ve vücut perfüzyonunu sağlar.

2.2.1.4.Oksijenatörler

Oksijenatörlerdeki amaç kanı geniş bir yüzeye yayarak oksijen ile temasını sağlamaktır. Bu şekilde kanın oksijenlenmesi sağlanmış olur. Bu sırada en önemli işlev kanın hemolizini engellemek ve kanın şekilli elemanlarının tahribini azaltmak. Yani oksijenatör akciğerlerin işlevini yerine getirmekte. Bubble oksijenatörler ve membran oksijenatörler olmak üzere iki çeşit olarak ayırabiliriz. Günümüzde bubble oksijenatörler kullanılmaktadır.

Bubble oksijenatörler: Oksijenatörlerde küçük hava kabarcıkları, kan içindeki küçük hollerden geçer. Bu sistemde oksijen direkt venöz kanla difüzyon alanda karşılaşır. Yani bubble oksijenatör de oksijen direkt olarak venöz kanla sahada karşılaşır. Dezavantajları ise özellikle uzun süren bypasslarda kanın şekilli elemanlarının travmaya maruz kalmasıdır. KPB'nin 2 saatten daha az süreceği operasyonlarda oksijenatörler arasında farklılık yoktur.(16,17)

Membran Oksijenatör: Direkt olarak kan-gaz birbiri ile temas etmeden ince bir membran üzerinde oksijen verilişi ve karbondioksit alışı sağlar. Bu şekilde oksijen ve karbondioksit birbirinden bağımsız bir şekilde oksijenizasyon sağlar.(16,17)

Gaz Transferi : Bir gazın membranın iki tarafındaki basınçı farklıdır. Basınç farkı daha yüksek basınç olan kısımdan daha az basınç olan kısma doğru gaz geçişi sağlanmaktadır.

2.2.1.5. Isı Değiştiriciler

Isı değiştiriciler kardiyopulmoner bypass sırasında ısı kontrolü için önem taşır. Vücut ısısı ve metabolizmayı kontrol altında tutar. Isı değiştiriciler içinde 1-42⁰C arasında su dolaşır. EKD de genellikle orta derecede (25-28 ⁰C) hipotermi kullanılır. Yani hipotermi için kullanılır. Kan 42 °C nin üzerinde ısıtılmamalı eğer ısıtılırsa kan proteinleri hasar görür. Kanın hastadan çıktığı ve girdiği yerdeki ısı farkından dolayı soğuma ısınmadan hızlı olur. Soğuma ve ısınma işlemi bir defada yapılmaz. Yetişkinde soğuma işlemi ısı dakikada 0.7-1.5 °C azalır. Isınma işlemi sırasında ise dakikada 0.2-0.5 °C artar. Hızlı soğuma ve hızlı ısınma tehlikelidir. Mikrokabarcıkların oluşmasına neden olabilirler. (18)

2.2.1.6. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı

Venöz rezervuar volüm rezervuarı olarak işlev görür. Asendan aort, sol atrium, pulmoner arter veya doğrudan ventriküle yerleştirilen bir kanül ile vücuttan alınan kan filtrelili bir kardiyotomi rezervuarının ardından venöz rezervuara ya da direkt filtre içeren bir venöz rezervuara gider.

Kardiyotomi veya venöz rezervuarda pıhtı olmaması için, kullanımı öncesinde yeterli heparinizasyon sağlanmalıdır.

2.2.1.7 Aspiratör Sistemleri

EKD sırasında sahadaki kanın perfüzyon sistemine dönmesini sağlar. Cerrahi sahadaki kan perfüzyon sistemine geçmeden önce aspirasyon hattı, ventrikülden kanı toplayarak, filtre edilmiş kardiyotomi rezervuarına, oradan venöz rezervuara veya direkt olarak filtre içeren venöz rezervuara iletir. Aspirasyon hemoliz, partikül ve hava embolisi trombosit hasarı ve kaybı, trombin açığa çıkması fibrinolizisi oluşturan alt yapıdır. Aspiratör sisteminin çektiği kan ile perfüzyonda ki kan aynı değildir çünkü aspire edilen kan açık yara ile temas etmiştir. Dolayısıyla proteinler aktive olmuştur.(19,20,21)

2.2.1.8 Filtreler

Filtreler naylon yada polyesterden yapılmıştır. 7L/dak gibi yüksek bir debide çalışabilir. Kan filtreleri gaz embolilerini, partikülleri kan elemanlarına zarar vermeden ve akıma yüksek direnç yaratmadan sisteme almak için kullanılmaktadır. Filtreler, venöz rezervuarın iç kısmında, arteriyel hat üzerinde ve daha başka yerde bulunabilir. Kardiyopulmoner bypas sırasında perfüzyon devresinde hava veya partikül embolileri meydana gelebilir. Buna bağlı postoperatif morbidite oluşabilir.

Hava girişinin oluşumunun başlıca sebepleri vardır:

- Kan örneği alma
- Sistemdeki injeksiyon böğelerindeki tıkaçlar
- Priming solusyon verilirken

- İntravenöz sıvılar
- Vent ve kardiotomi rezervuarı
- Sistemdeki hatlarda meydana gelen açılmalar
- Pursestring dikişlerinin çevresinden
- Kanın aniden bir defada hızlı bir şekilde ısıtılması veya soğutulması sonucu
- Oksijenatörler
- Venöz rezarvuvarın olması gereken seviyeden çok düşük olması...

Gibi daha birçok neden hava girişine ve mikroembolilere neden olmaktadır. (22,23)

2.2.1.9 Ultrafiltratörler/ Hemofiltrasyon

Utrafiltratörler yarı geçirgen membrandan yapılmışlardır. EKD sistemindeki fazla sıvıyı alıp hemokonsantrasyon sağlamak için kullanılırlar. Bu şekilde, denetimli bir sıvı ve elektrolit çekişi sağlanır. Trombositleri ve plazma proteinlerini korur. Fazla potasyumun atılımını sağlar.(24)

2.2.1.10 Kardiyopleji Sistemi

Antegrad ve Retrograd olmak üzere iki yolla verilebilir. Pompadan soğuk (+4 °C), izotermik ve sıcak olarak verilebilir.

2.2.1.11.Tüp set ve konnektörler:

Önceden hazırlanmış disposable hatlar ve konektörler kullanılmaktadır. Polivinil hatlar ve yivli polikarbonat konektörlerle birbirine bağlanır. (25)

2.2.1.12.Perfüyon Güvenliğini Arttırıcı Cihazlar

- Venöz rezervuardaki düşük seviye dedektörü

Arteriyel hattaki hava dedektörü ve alarmları

Arteriyel filtre/hava yakalayıcı

Otomatik veri toplama sistemleri

Arteriyel basınç monitörü

Kan gazı, hemotorit ve elektrolitler devamlı monitörize edilebilir.(26)

2.2.2 Prime Solüsyonları

EKD de hemodilüsyonda kullanılan solüsyonlardır. EKD nin başladığı ilk yıllarda kalp akciğer makinasında ekstrakorporeal dolaşımı primeni sağlamak için heparinize tam kan verilmekteydi. Hemodilüsyon kanın uygun bir sıvı ile sulandırılması işlemidir. Hemodülasyon miktarı hemotorit seviyesine göre ayarlanır. Hastaya verilen diğer sıvılar ve hastanın idrar çıkışı hemodilüsyonu etkiler. Verilen sıvıların ozmolariteside önemli bir etkiye sahiptir.(27)

Kristalloid solüsyonların pulmoner ödem oluşturduğu düşünülürken ;homolog kan kullanımının ise bazı problemlere yol açmıştır. Bypassın erken dönemlerinde arteriyel kan basıncında ve venöz dönüşte azalma görülmüştür. (28,29)Portal hipertansiyon, karaciğer göllenmesi iç organların dolaşımında bozukluk şeklinde seyretmiştir. (30) Pulmoner göllenme böbrek yetmezliği ve koagülasyon bozuklukları birbirini takib ederken metabolik asidoza zemin hazırlanmıştır.(31)

Kristalloid Solüsyonlar: normal insan plazmasına en yakın elektrolit içeriğine sahip solüsyonlardır.

-%5 Dekstroz sudaki solüsyonu

-Dengeli kristalloid solüsyonlar: Ph değeri ve elektrolitleri normal insan plazmasına daha yakındır.

-Mannitol

Kolloid Solüsyonlar: kolloidler yüksek molekül ağırlığına sahiptirler.

-Albumin

-Jelatinler

-Hidroksietilstraç(HES)

Kristalloid solüsyoların kolloid solüsyonlardan avantajı

-Ucuzdur

-Kolay temin edilir

-Böbrekler daha iyi tolere eder

-Alerji riski yoktur

-Yan etkisi yoktur

2.3. Perfüzyon İdaresi

Hazırlık aşaması ile başlar. Operasyon tipine göre hazırlanılır. Operasyonun tipi göre kullanılacak devre elmanları, malzemeler ve cihazları temin edilir. Hastanın durumu operasyon çeşidine göre özel cihazlar gerekebilir.

Operasyona başlamadan önce kontrol edilmesi gerekenler;

Hastanın dosyası

Hastanın boy, kilosu

Geçirilmiş ameliyat öyküsü

Genel durumu

Nörolojik bozuklukları

Akciğer fonksiyonu

Allerjileri

Hematokrit, trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi

Elektrolit düzeyleri

bunlar mutlaka kontrol edilme buna göre prime solüsyon için kan gerekebilir.

2.3.1.Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Hazırlık ve Değerlendirme

Opere edilecek tüm hastalar gerekli inceleme yapılır. Amaliyat öncesi tüm etkenler değerlendirilir.(32)Preoperatif hazırlık dönemi değerlendirilmesini şu şekilde devam eder;

Hastanın fiziksel ve psikolojik durumu

Hastanın fizik durumu: Burada hastanın özgeçmişini önemlidir.

Hastanın yaşı

Eşlik eden herhangi bir hastalığı

Bağımlılığı yada alerjisi olan ilaçlar

Psikiyatrik ve nörolojik sorunları

Sıvı elektrolit ve asit baz dengesinde herhangi bir sıkıntı yapabilecek durumu

Gebelik

GIS ile ilgili geçirilmiş olan herhangi bir hastalık yada operasyon

Laboratuvar incelemeleri(tam kan, pıhtılaşma ve protomin zamanı, üre, BUN,şeker, protein ve elektrolitler, karaciğer enzimleri idrar tetkikleri, göğüs filmi ve EKG, solunum fonksiyon testleri)(32,33)

Bunları takiben anestezi indüksiyonu, cerrahi sahanın hazırlanması, cildin boyanması ve örtülmesi gibi işlemlerin yapıldığı, anestezi ajanlarının verilmeye başlandığı dönemdir.

Derin anestezi ve göğüsün açılması takiben kardiyak output ta azalma sıklıkla görülür.

Bypass öncesindeki dönemde miyokard iskemisi tüm vakalarda olmasada genellikle taşikardi, hipertansiyon veya hipotansiyon görünmektedir.

Kardiyopulmoner bypass öncesi kontrol listesi(34,47,48)

Hasta	Kimlik kontrolü Dosya incelenmesi
Sterilite	Steril edilmesi gereken melzemelerin steril edilmesi Sterilite tarihleri
Kalp akciğer makinası	Elektirik Oksijenatör tutucusu doğru ve güvenilir yerde mi Çalışıp/ çalışmadığı Akü/ Güç kaynağının olması Kalibrasyon yapılan tüm parça ve aparatların kalibrasyonu
Isıtıcı ve soğutucu	Su ısıtıcı soğutucusunun aktif çalışıyor olmalı Su bağlantılarının gözden geçirilmesi
Gaz kaynağı	Gaz bağlantılarının takılı olması Gaz hatlarının bağlantılarının kontrol edilmesi Gaz hatlarının kaçak olmaması ve tıkanmalara dikkat edilmesi Gaz kaynağı, flowmetre/karıştırıcının çalışıyor olması Gaz çıkış kapağı ve güvenliğinin tıkalı olmaması

Pompa	Pompa başları kapalı olmamalı Flowmetre /kalibrasyon/yön Sistem tutucularının emniyeti Oklüzyon ayarı
Tüp sistemi	Pompa tüp sistemi Sakşınlar Sakşınların yönü EKD sistemindeki şantların kapalılığı
Monitör	Pompa basınç transdüserler takılı olmalı Isı problemleri takılı
Alarmlar	Düşük seviye alarmları Hava dedektörü Basınç alarm sınırları belirlenmeli Isı alarm sınırları ayarlanmalı Rezervuar hava yolu açık olmalı Bubble dedektörünün çalışması
Oksijenatör	Gaz hattı takılı Isıtıcı /soğutucu kontrolü Gaz çıkışının açıklığı
Hava çıkartılması	Tubing sistem Oksijenatör Kadiyopleji Arteriyel fitler
Aksesuarlar	Tubing klemp

Elle çevirme kranklarının yedekte hazır

Antikuagülasyon

Heparinin verildiği saat

Kalp akciğer makinasının kurulumu ve perfüzyon sisteminin hazırlığı preoperatif dönemdeki tüm bilgiler gözden geçirilerek yapılır.(34)

Perfüzyon tekniği:

$BSA = (BOY \times KİLO) / 3600$ karakökü alınarak hesaplanır birimi ise m² dir.

$DEBİ = BSA \times 2.4$ m² dir. Birim olarak ise lt/dak/m² dir.(34)

2.3.1.1. Antikoagülasyon

EKD kanın yabancı yüzeylere teması ile ve dolaşım devrelerinde pıhtılaşma olmaması gerekir. Heparinin keşfedilmesi ile antikuagülasyon yapılarak kalp damar cerrahi yeni bir döneme başlamıştır. Kanülasyondan önce bypass'a geçilmeden yeterli antikoagülasyon yapılması şarttır. Koagülasyonu ve pompada pıhtı oluşumunu önlemek amacıyla CPB başlamadan önce antikoagülasyon sağlanmalıdır. Yetersiz antikoagülasyonun belirtisi kanülasyon sırasında kanüllerde, oksijenatör de trombus oluşumu, cerrahi girişim sonunda damar içi pıhtılaşmadır.(35)

EKD sırasında cerrahi sahadan aspire edilen ve dokulara temas etmiş kanda plazma proteinlerinin varlığı, hipotermi, hemodilüsyonun varlığı pıhtılaşma üzerinde etki eder. EKD sırasında antikuagülasyon sağlansa bile bu saydığımız nedenlerden dolayı pıhtılaşma sistemi aktive olabilir.

Heparinin 1916 yılında JayMcLean tarafından bulunmuştur. Heparin polisakkarit olan glikozaminoglikandan oluşmaktadır. Heparin etkisini AT-III'e bağlanarak gösterir. Genellikle aortaya kanülasyon amacıyla pursestring süturları sırasında 300-400 ünite/kg heparin verilir. Heparin anestezi tarafından verilecekse mutlaka bir santral hattan verilmeli ve 3-5 dk sonra ACT ölçümlü yapılmalı. Antikoagülasyon takibi, ACT ölçümüyle yapılır. 450 sn ve üzerinde değilse pompaya girilemez. ACT her 30-45 dakikada bir tekrarlanmalı, yetersiz antikoagülasyon da ek doz heparin (100 ü/kg) uygulanmalıdır.

Bazı durumlarda AT-III seviyesi az olabilir bunlar;

Yaşlılar

Tombositoz hastaları

DİC hastaları

AT-III eksikliği

Endokardit

Gebelik ve kullanılan oral kontraseptifler,

Streptokinaz

Gibi durumlardır.

AT-III eksikliği olan hastalara TDP(Taze Donmuş Plazma) (AT-III deposudur) uygulanması veya iki ünite taze donmuş plazma verildikten sonra yeterli antikoagülasyon sağlanacaktır.(36)

2.3.1.2. Kanülasyon Yöntemleri

2.3.1.2.1 Arteriyel Kanülasyon Çeşitleri

Asendan Orta Kanülasyon

En sık kullanılan asendan aorta kanülasyondur. Çünkü arterial kanülasyon kolay güvenli, komplikasyonun az olması ve başka bir kesi gerektirmemesi nedeniyle asendan aorta kanülasyonu tercih edilir(37,38)

Önce arteriyel (aort) kanülü yerleştirilir. Kanülasyon yeri planlanan planlanan ameliyata göre değişmektedir. Asandan aorta için kısa bir kanül kullanılır. Aort kanülü yerleştirilirken sistolik kan basıncı 120 mmHg ve ya altında olmalıdır. Hava kabarcıkları çıkarılmalı ve bu konuda dikkatli davranmalıdır. Olası bir kalsifikasyon,plak açısından ameliyattan önce ve ameliyat sırasında kontrol edilmelidir.

Femoral Arter Kanülasyon

Genellikle aort kanülasyonu kullanılmakta bazen reoperasyonlarda asendan aortanın anevrizması, kalsifikasyonu, aort diseksiyonu, yırtılması ve kanamanın kontrol edilemediği durumlarda uygulanır.

Femoral kanülasyonunda bazı komplikasyonları gelişebilir. Bunlar;

Femoral artrın yırtılması

Tromboz

Geç stenoz

Diseksiyonu

Kanama

Bacak iskemisi

Lenfatik fistül

Enfeksiyon

Asendan aort anevrizması

Aortoiliak diseksiyon(38,39,40)

Aksiler Arter Kanülasyon

Bazı durumlarda asendan aorta kanüle edilemiyor ve femoral kanülasyonu yerine aksiler arter kanülasyonu yapılıyor.(41)

Brakial Arter Kanülasyon

Asendan aort cerrahisinde alternatif bir kanülasyonu tekniği olarak kullanılır.(42). Minimal invaziv kalp cerrahisinde uygulanan bir yöntemdir.(43)

2.3.1.2.2.Venöz kanülasyon

EKD nin venöz bağlantısı sağ atriuma kanül yerleştirilerek sağlanır. Özellikle sağ atrium ve sağ ventrikül de çalışmak için uygundur. Planlanan vakaya göre two-stage kanül de kullanılır. Hangi kanülasyon kullanılırsa kullanılsın, kanüllerin iç çapları geniştir ve ebatları hasta için en fazla akımgeçişini sağlayacak şekilde hesaplanarak bulunur.

Kalp içi Aspirasyon

Açılan kalpteki kanı toparlayarak rezervuara getirir.

Yani preopetif hazırlıkta olması gerekenleri sıralarsak

1- İlk ACT ölçümü

2-Antikoagülasyon

3-Arteriyel kanülasyon(hangi kanülasyon olacağı vaka durumuna göre değişebilir

4-Venöz kanülasyon

5-Monitör ve damar yolları

6 –Anestezinin kullandığı diğer ilaçlar

2.3.2.Kardiyopulmoner Bypassa Başlama

Anestezi ve cerrahi işlemlerde fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bypassa başlama işlemi kanüllerin yerleştirilip tespit edilmesi ile, ACT yeterli düzeydeyse EKD başlar. kanüllerdeki klemler kaldırılır ve KPB başlar. Pompada rezervuarın seviyesi yükselir pompanın akımı artırılır rezervuarda seviyesi normale gelir. Pompa akımı sorun olduğunda yavaşlatılabilir. Rezervuara volüm eklenebilir.

2.3.2.1.Akım ve Basınç

EKD nin başlamasıyla hipotermi da başlar.

EKD de yeterli kan basıncının sürdürülmesi, pompa akımı ile sağlanır. Ortalama 2-2.5 L/dk/m² akım ve 50-80 mmHg arter basıncı olur. Arterial basıncın yükselmesi tehlikelidir. Ortalama arter basıncı 100 mmHg'yi aşarsa pompa akımı azaltılabilir ve gaz girişindeki izofluran eklenebilir veya arttırılabilir. Yükselme devam ediyorsa medikasyona geçilir.(44)

2.3.2.2.Sistemlerin Monitörizasyonu

Kalp damar cerrahisinde monitorizasyonda takip edilmesi gerekenler;

Kardiyovasküler sistemde takip edilmesi gerekenler;

-Venöz rezervuar seviyesi

-Pompa akım hızı

-Arteriyel kan basıncı

-EKG

-Satral venöz basınç

Pulmoner sistemde takip edilmesi gerekenler;

-Tidal volüm

-Arteriyel hattından Ph, PCO₂ ve PO₂ 'yi ölçümü

-Solunum hızı ve ventilasyon hacmi

Renal sistemde kontrol edilmesi gerekenler;

-İdrar çıkışı

-Plazma ozmolatitesi

Hematolojik sistemde kontrol edilmesi gerekenler;

-Hematokrit

-Elektrolitler

-ACT

-Hemoglobin

Nöromüküler fonksiyon takibi

Isı takibi

Pompa takibi;

-Hava ve seviye dedektörleri

-Gaz göstergesi

-Isı göstergesi

-Basınç göstergesi

Monitörlerin diğer bir özelliği de ölçülen değerlerin belirli ve kişi tarafından kararlaştırılan sınırların dışında olması durumunda alarm vermesi ve belli bir zaman diliminde ölçülen değerlerin seyrinin görülmesidir.(45)

Herhangi bir hasta için kullanılacak monitörizasyon o hastaya göre karar verilmeli ve kullanılacak olan monitörizasyon sistemlerinin sınırları, üstünlüğü, riskleri uygulayan kişi tarafından bilinmelidir. (46)

2.3.2.3.Sıcaklık

EKD hipotermi ile yapılır. Hipotermik hastada oksijen tüketimini azaltır.

-Hafif hipotermi 32 – 35 °C,

-Orta hipotermi 26 – 31 °C,

-Derin hipotermi 20 – 25° C,

-Çok derin (ileri derecede) hipotermi $< 20^{\circ} \text{C}$ 'dir.

Vücut ısısında 10°C 'lik azalma olması O_2 tüketimde %50 azaltır. Metabolik asidoza girmez ve akım miktarı azaltılabilir (49,50,51)

2.3.2.4. Kardiyopulmone Bypassda Miyokardın Korunması

Kardiyak cerrahide azda olsa tüm hastalarda miyokard hasarı gelişir. Fakat miyokardın korunmasında temel özelliklere dikkat edilmesi gerekir;

-Kalbin arrestinden önce miyokardiyal koruma başlar çünkü arresten önce arreste hazırlanmalı ve hemodinami sağlanmış olmalı

-Arreste mümkün olduğunca metabolik ihtiyaçlar azaltılmalı

-Bu metabolik ihtiyaca uygun ortam sağlanmalı

EKD de Miyokardiyal Hasara Neden Olabilecek Etmenler

- Perfüzyon sıvısının içeriği

-Ventrüküler fibrilasyon

-Miyokardın yetersiz perfüzyonu

-Ventrüküler distansiyon

-Ventrüküler kollaps

-Koroner emboli

-Medikasyonlar

-Aortik kros klemp süresi

-İskemik perfüzyondan kaynaklanan hasar

-KPB süresinin fazla uzaması

2.3.2.5.Kardiyopleji

Kardiyoplejinin uygulanmasında dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bunlar;

-Kalbin elektromekatik aktivitesi: Miyokardın elektriksel ve mekanik aktivitesini durdurmak için kullanılan yöntem, potasyumdan zengin kan veya kristaloid kullanılmasıdır.

-Hipotermi: Kalbin sıcaklığı 28°C'nin altına indiğinde sıklıkla ventriküler fibrilasyon oluşur. Bu durumda kalbin fosfat deposu azalacağından miyokard korunamayacaktır. Bu nedenle kardiyopleji verilmelidir. Kardiyopleji pompa kullanılarak veya anestezi tarafından verilebilir.(52)

-Substrat içeriği değişebilir.

-Uygun pH olmalıdır.

-Perfüzyon hasarı önlenir.

-Myokardiyal ödem: mannitol ,albumin gibi maddeler kullanılarak ödem önlenmeye çalışır.

2.3.2.5.1.Kardiyopleji Çeşitleri

Soğuk kristaloid kardiyopleji: orta hipotermide verilir.

Hipotermik kan kardiyoplejisi

Normotermik kan kardiyoplejisi

Ilık kan kardiyoplejisi

Sıcak (hoot shoot) kardiyopleji

2.3.2.5.2.Kardiyopleji Uygulanma Yolları

Antegrad Kardiyopleji Uygulanma Yolu: Kardiyopleji asendan aorta ve koroner ostimuluslardan uygulanır.

Retrograd Kardiyopleji Uygulanma Yolu: Venöz kanülasyondan sonra koroner sinusa retrograd kanül yerleştirilir

Kardiyoplejik solüsyonların içeriği; K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{++} Mg^{++} ,Glikoz, HCO_3

2.3.2.6.Ventilasyon

Pompa akımı sağlanana ve kalbin kanı ejekte etmesi durana kadar ventilasyon devam eder. Pompa yeterince sağlandığında kalbin kan enjekte etmesi durur. İşlemler devam eder. Son kısımda kalp kanı ejekte etmeye başlarsa ventilasyon da başlatılır.

2.3.2.7.Solunum Gazları

EKD sırasında belirli aralıklarla kan gazları, asit-baz dengesi ve elektrolitler takibedilir.

EKD sırasında hipotermi nedeniyle kan gazları, asit-bazlar ve elektrolitler değişmektedir. Bu nedenle takibin iyi yapılması gerekir.

2.3.2.8.Ekstrakorporal Dolaşım Sırasında Anestezi

EKD sırasında vücut hemostazında değişikliğe neden olan faktörler vardır. Bunlar;

- Hemodilüsyon
- Hipotermi
- Dolaşım
- Asit-baz dengesi
- Birikim (sekestrasyon)

Hipotermimin kendisi genellikle anesteziiktir. Hastada hipertansiyon gelişebilir. Kas gevşeticilerin etkisi azalmışa hasta kimıldayabilir. Bu durumda ek dazlar yapılır. . Oksijenatöre volatil anesteziik ajan (izofluran) eklenebilir. Bypass eğer sonlandırılıyorsa önce inhalasyon anesteziği kesilir. Ek dozda opioid veya benzodiazepinler eklenebilir.(53,54,55,56)

2.3.3. Kardiyopulmone Bypassda Sonlandırılırken Yapılması Gerekenler

EKD sonlandırıldığı zaman

- Vücut sıcaklığı 37 °C üzerinde olmalı
- Sinüs ritimi olmalı
- Kalp belirli bir hızda çalışıyor olmalı
- Laboratuar bulguları kontrol edilmeli
- Yeterli oksijenizasyon sağlanmalı

Önce venöz hatta klemp konulur. Kalp dolmaya başlar. Pompa akımı azaltılır. pompa akımı durdurulur ve hastanın bulgularına bakılır.

Oluşabilecek tüm durumlar gözden geçirildiyse by-pass'dan çıkılabilir.

2.3.4. Kardiyopulmone Bypassda Sonrası Dönem

EKD nin son döneminde

- Kanama kontrolü
- Antikoagülasyon
- Göğüs kapatılır

2.3.4.1.Heparinin Nötralizasyonu

Heparinin etkisi protaminle nötralize edilir. Fakat protamin verildiğinde bazı reaksiyonlar gelişebilir. Bunlar(57,58)

- Hipotansiyon
- İmmünolojik reaksiyonlar
- Pulmoner hipertansiyonla karakterize sağ kalp yetmezliği

Ortalama 100 ü heparin için 1-1.3 mg protamin yeterli olur. Yüksek dozda verildiğinde, bir miktar serbest protamin kalır. Serbest kalan protamin de antikoagülan etki gösterir. (59)

Protaminin bir olumsuz etkisinde koagülasyon üzerindedir. Fazla miktarda protamin trombin inhibisyonu ile ACT uzamasına neden olmaktadır.(69)

Protaminin antikoagülan etkisi trombositlerin değişik agonistlere verdikleri cevabın baskılanması ile oluşmaktadır.(70,71)

Protaminin yarılanma ömrünün heparine göre kısa olması cerrahide oluşabilecek bazı olumsuzlukları azaltacaktır.

2.3.5.Postoperatif Dönem

Postoperatif ilk 2-24 saat süreyle hasta mekanik ventilasyonda kalır.

Hipertansiyon, postoperatif dönemdeki sorunlardandır.

2.4.Kardiyopulmone Bypassda Oluşan Hasar

EKD her ne kadar yapıcı olumlu bir işlem olsada hastalarda bir miktar zarar oluşmaktadır. Bu zararların geri dönüşü olduğu gibi geri dönüşü olmayan hücre hasarında meydana gelmektedir. Doku ve organlar non-fizyolojik etkenlerle karşıkarşıyadır. Süre uzadıkça zarar artmaktadır.

2.4.1.Kardiyopulmone Bypassda Hasar Oluşturan Etmenler

1-Kanın normal damar yapısı dışında bulunması

2-Arterial kan akımı örneklerini bozması

3-Miyokardın yetersiz perfüzyonu

4-Serbest oksijen radikalleri

5-Oksidatif stres

6-DNA hasarı

7-Katekolaminler

8-Aortik kros klemp

9-İlaçlar: (Opioidler:fentanil, alfentanil, subfentanil,morfin

Benzodiazepinler: midazolam

İntravenöz anestezi ajanlar: etomidat, tiopental, propofol

Volatil anestezi ajanlar

Kas gevşeticiler

10-Reperfüzyon

11-Embolizm

12-Ventriküler distansiyon

13-İnflamatuvar yanıt

14-Koagülasyon ve nötralizasyon

15-Bypass süresinin uzunluğu artıkça hasar artmaktadır.(60)

16-Mikrovasküler geçirgenliğinde değişiklikler

Bunlar hasar oluşturan etmenlerdir. Bu etmenlerin eşliğinde organ ve doku hasarı gelişmektedir.

2.4.2 Organ Hasarı

2.4.2.1 Akciğer Hasarı

EKD hastalarının bir kısmı postoperatif dönemde 48 saat ventile edilmeye gereksinim

duyarlar. Pulmoner disfonksiyon en sık karşılaşılan sorundur. Klinik bulgularında ise çok fazla bronşial sekresyon ve pulmoner ödem vardır. Kronik sigara içiciliği varsa akciğer fonksiyonlarına etki edecektir. Cerrahi insizyona bağlı kesi yerinde ağrı, göğüs duvarının bütünlüğünün bozulması ve bunlara bağlı hareketsizlik, yüzeysel solunum, zayıf öksürük oluşan ödem vardır. (61,62,63)

Atelaktazide akciğerin sık görülen hasarıdır.

Akciğerlerde yeniden hacmin sağlanması için;

Atelaktazinin oluşmaması

Arteriyal kan gazlarının normal seyirde olması

Enfeksiyonun önlenmesi

Bronşial sekresyonların azaltılması. Bu koşulların sağlanması gerekir.(61,62,63)

2.4.2.2.Böbrek Hasarı

Diğer organlarda olduğu gibi böbreklerde hasar nisbeten olacaktır. EKD sırasında olan hemotolojik değişikliklerden böbrekte etkilenecektir. Böbreklere hasarlı eritrositlerin bir kısmı gelecektir. Bu nedenle hastada hemoglobinüri oluşabilir. (64,65,66)

Renal disfonksiyon için riskler vardır. Bunlar(64,65,66)

-70 yaşın üzeri

-DM

-Daha önceden geçirilmiş kalp cerrahisi

-Konjestif kap yetmezliği

-Operasyon süresinin uzaması

2.4.2.3.Nörolojik Hasar

Beyin tüm vücudun kontrol mekanizması olduğu için beyinde saptanan hasar önemlidir. Çünkü bilişsel fonksiyon kayıplarına ve davranış şekillerinde değişikliklere neden olabilir. Genellikle minimal bulgulardır ve ihmal edilebilirler soruna yol açmazlar. Fakat hastada ciddi kalıcı hasarlar oluşabilir ve hastanın yaşam kalitesini düşürür. Kalıcı ve hastanın yaşam kalitesini düşüren hasarlar genellikle emboliktir. Beyindeki emboli hava, kan pıhtısı, yağ nedeniyle olmaktadır. Embolilerin en belirgin nedeni kanülasyon ve aortanın klemplenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.(64,67,68)

Hipoperfüzyon ve emboli nörolojik hasarın iki ana etmenidir.(64)

Nörolojik risk faktörlerini sıralayacak olursak(64)

Yaş

Hipertansiyon öyküsü

Aortik arteriosklerozu

Pre op nörolojik herhangi bir hastalığın varlığı

DM

Aşırı alkol kullanımı

Antihipertansif tedavi alma

Damar hastalığı

Perioperatif dönemde hipotansiyon

Daha önceden kalp cerrahi öyküsü varsa

Pulmoner hastalık öyküsü varsa

Unstabil anjina

Sistolik kan basıncının 180 mmHg üzerinde seyretmesi

Disritmi

Konjestif kalp yetmezliği

2.4.2.4.Hematolojik Hasar

Kanının perfüzyon hatlarına temas etmesi ve heparinizasyonun nötralizasyonu ile pıhtılaşma faktörlerinde değişiklikler olur. Prime solüsyon ise etkileyen diğer faktördür.

2.4.2.5.Endokrin Hasar

EKD sırasında insülin salınımında değişiklikler. Hipotermi sırasında insülin azalır ve glukoz düzeyi yükselir. Isınma sırasında ise artmaktadır.

2.4.2.6.Karaciğerde Hasar

Karaciğer enzimleri hafifde olsa yükselir. Hafif bir sarılık olabilir. Eğer EKD den 2 gün sonra da görülmeye devam ederse karaciğer yetmezliğinin belirtisi olabilir. (64)

2.4.2.7.Gastrointestinal Hasar

Gastrointestinal komplikasyonlar gastrointestinal hemoraji, intestinal obstrüksiyon ya da perforasyondur.

2.4.2.9.Miyokardiyal Hasar

EKD de kalp işlem sırasında bölgesel hipoperfüzyona neden olmaktadır.

2.5. Kardiyopulmone Bypassda Sırasında Oluşan Oksidatif Stres

Oksidatif stres oluşturan etmenler

Nonpulsatil akım

Kanın endotelial olmayan yüzeylerde temas halinde olması

Kros klemp ile kalbin kan akımının kesilmesi

Anestezik ilaçlar

Miyokard hasarı

Kompleman sistem

Reperfüzyon

EKD sırasında tüm hastalarda bir miktar miyokard hasarı oluşur. Çünkü EKD sırasında aortik kros klemp, koroner kan akımını tamamen durdurur.

Genellikle kros klemp süresinin 120 dk'dan uzun sürmesi istenmez.

2.6.Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Endotel Hücreleri: Kardiyopulmoner bypas sırasında endotel hücre aktivasyonuna yol açan agonistler vardır.

Nötrofiller: Kardiyopulmoner bypas başlarken hemodilüsyon etkisiyle nötrofil sayısı düşerken amaliyat sonrası artar. Ortama sitotoksik maddeler salgırlar.(83-84)

Trombositler :EKD başlangıcında aktive olurlar.

Monositler: Monositler fagositozda rol alırlar.

Sitokinler: Hücre içi iletimde rol alırlar.

Reaktif oksidanlar: Hücre içinde toksik etkiye sahiptirler.

Endotoksinler: Kompleman aktivasyonunda yer alırlar

Kompleman sistem: Vücutta yabancı maddelere ve enfeksiyona karşı glikoproteinlerden oluşan bir sistemdir.(85)

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Çalışma grubunu

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi bölümünde kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan 30 hasta seçildi. Bu hastalardan kardiyopulmoner bypass pompa (kalp akciğer makinesi) giriş esnasında ve kardiyopulmoner bypass sonrasında protamin verildikten 10 dakika sonra olmak üzere her hastadan 2 tüp kan alınarak çalışma grubu oluşturuldu.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Hastalardan kan örnekleri kardiyopulmoner bypass pompa (kalp akciğer makinesi) giriş esnasında ve kardiyopulmoner bypass sonrasında protamin verildikten 10 dakika sonra olmak üzere her hastadan 2 tüp kan alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarıldı. Heparinize tüplere alınan taze kanlar 3000 rpm de santifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalardan Toplam Oksidan Status (TOS), Toplam Antioksidan Status (TAS), Oksidatif Stres İndeksi ($OSI = \frac{\text{Toplam Oksidan Status (TOS)}}{\text{Toplam Antioksidan Status (TAS)}}$) şeklinde bölünerek) çalışılmak üzere -80°C 'de saklandı.

3.3.Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 1- ABTS Diammonium salt-Ambresco veya muadili
- 2- Ammonium Iron(II) sulfate Merck 103792 veya muadili
- 3- Acetic Acid-Sigma-320099 veya muadili
- 4- Sodium Acalate-Merck 6267 veya muadili
- 5- Potasyum Hexacyanoferrate –Sigma P3289 veya muadili
- 6- Hydrogen peroxide %30- SigmaAldrich 216763 veya muadili
- 7- Sodium Chloride -Merck 6400 veya muadili
- 8- Sufuric Asid-2.5 Litre Merck 713 veya muadili
- 9-Hydroxybenzoic Acid Sigma H20059 veya muadili
- 10-Xylenol Orange- Merck 8677 veya muadili
- 11-D-Sorbital- Sigma S7547 veya muadili

3.4.Toplam Antioksidan Status (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalini antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (86). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

3.5.Toplam Oksidant Status (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm, testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (87)

3.6.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (88). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10}}$$

4. BULGULAR

Yapmış olduğumuz bu çalışmada; kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 hastadan alınan kan ve plazma örneklerinden Toplam Antioksidan Status (TAS), Toplam Oksidant Status(TOS), oksidatif stres indeksi ($OSİ = \frac{\text{total Oksidatif Stress (TOS)}}{\text{Toplam Antioksidan Status (TAS)}}$ şeklinde bölünerek) ölçmelerini yapmak için alınan heparinize kan santrifüj edilerek plazma ve eritrositlerine ayrılarak -80°C 'de saklandı. Kanlar çalışılacağı zaman eritilerek toplam oksidan status ve toplam antioksidan status seviyeleri ölçüldü. Oksidatif stres indeksi, total oksidatif stres / toplam antioksidan status bölünerek hesaplandı.

Table 1. Protamin Sülfat verilmesi öncesi ve sonrası Oksidatif Stres Parametreleri

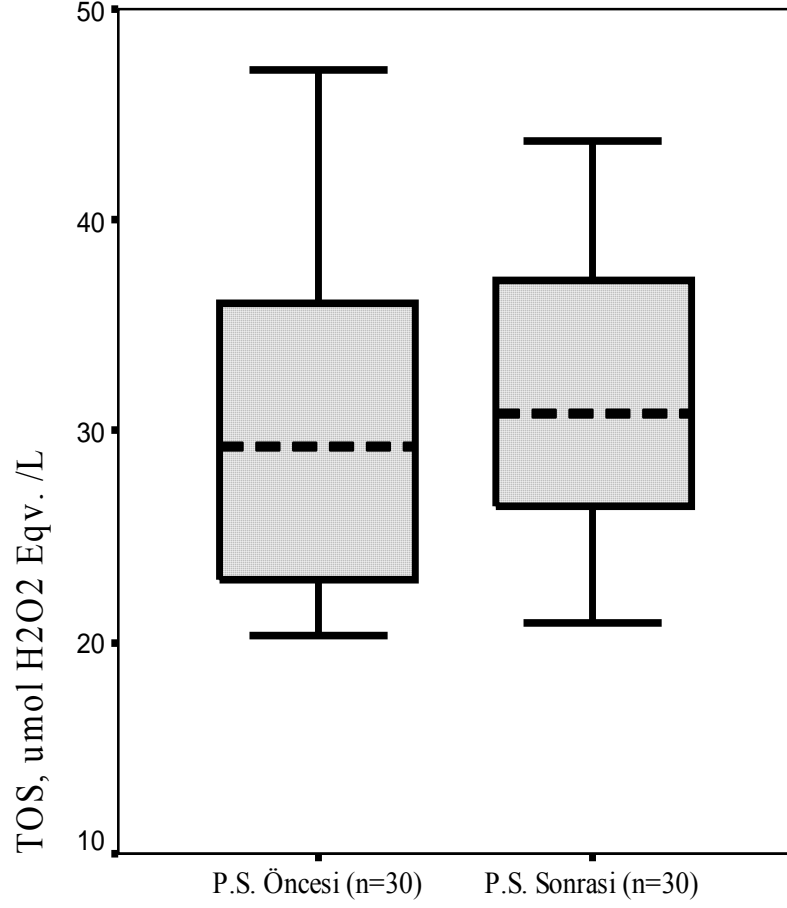
Parametreler	Protamin Sülfat		P
	Öncesi* N=30	Sonrası* N= 30	
Toplam Antioksidan Status (TAS) mmol Trolox Eqv./L	1.23 ± 0.26	1.07 ± 0.26	0.027
Toplam Oksidan Status (TOS) µmol H ₂ O ₂ Eqv./L	30.65 ± 8.19	31.76 ± 6.49	0.579
Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Arbitrary Units	2.55 ± 0.78	3.06 ± 0.86	0.029

* Ortalama ± standart sapma

1. Kan (P.S. öncesi) Protamin sülfat verilmeden önce alınan kan
2. Kan (P.S. sonrası) Protamin sülfat verildikten 10 dakika sonra alınan kan

Tablodan da anlaşılacağı gibi TAS protamin öncesinde protamin sonrasına geçerken düşmüş. Bu tabloya göre genel olarak TOS artmış fakat TAS seviyesi azalmıştır. OSİ ise TOS/TAS olduğu için artmıştır.

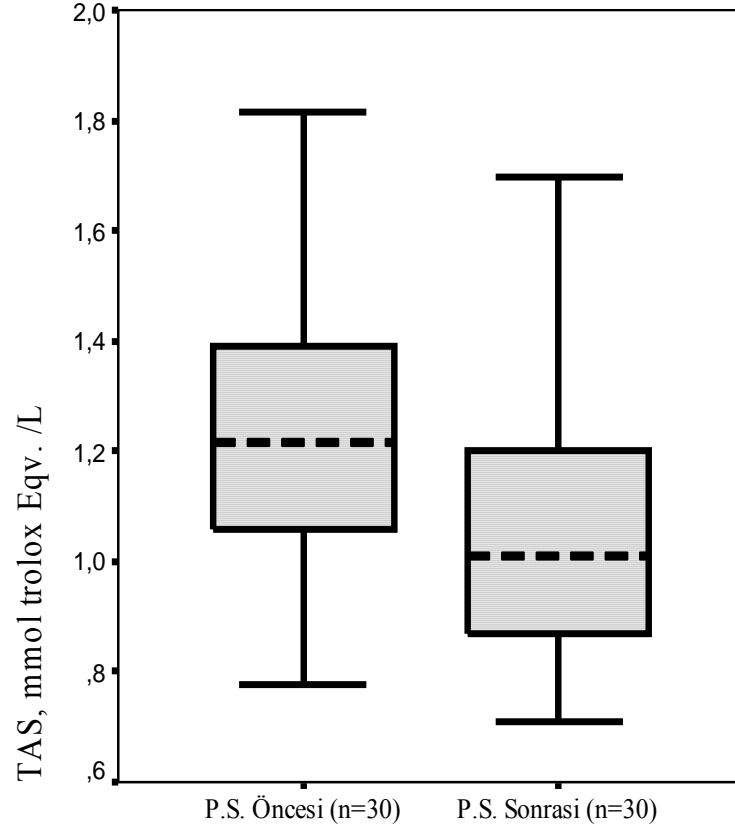
Şekil 1. Protamin Sülfat Öncesi (P.S. Öncesi) ve Protamin Sülfat Sonrası (P.S. Sonrası) hasta serumlarında Toplam Oksidatif Status düzeyinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



TOS1. Kan(P.S. öncesi) Protamin sülfat verilmeden önce alınan kan

TOS2. Kan(P.S. sonrası) Protamin sülfat verildikten 10 dakika sonra alınan kan

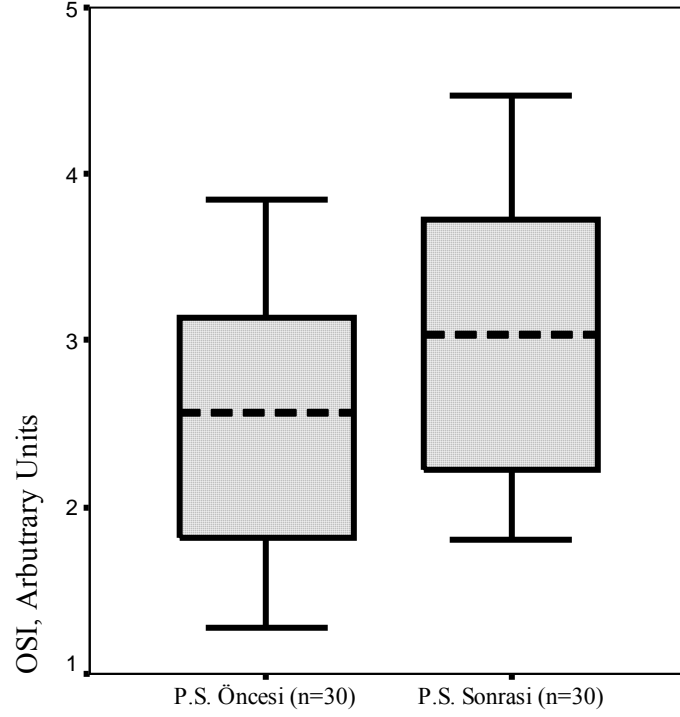
Şekil 2. Protamin Sülfat Öncesi (P.S. Öncesi) ve Protamin Sülfat Sonrası (P.S. Sonrası) hasta serumlarında Toplam Antioksidan Status düzeyinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



TAS1. Kan(P.S. öncesi) Protamin sülfat verilmeden önce alınan kan

TAS2. Kan(P.S. sonrası) Protamin sülfat verildikten 10 dakika sonra alınan kan

Şekil 3. Protamin Sülfat Öncesi (P.S. Öncesi) ve Protamin Sülfat Sonrası (P.S. Sonrası) hasta serumlarında Oksidatif Stres İndeksi düzeyinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



OSI1. Kan(P.S. öncesi) Protamin sülfat verilmeden önce alınan kan

OSI2. Kan(P.S. sonrası) Protamin sülfat verildikten 10 dakika sonra alınan kan

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

EKD, açık kalp cerrahisinde vazgeçilmez bir alternatif haline gelmiştir. Bu sırada bazı organ ve sistemlerde geçici fonksiyon kaybı olmaktadır. Bu kayıplar geçicide olsa bazı istenmeyen etkileri beraberinde getirmektedir.

İstenmeyen etkilerin bazılarında değinecek olursa kanama-kan pıhtılaşma bozuklukları, kan hücreleri ve plazma proteinlerinde kanın yabancı yüzeylere temasıyla oluşan bazı etkileri sıralayabiliriz.

EKD de oksijenatöre bağlı hemolizlerde görülmektedir. Membran oksijenatörde bubble oksijenatöre göre hemolizin daha az görüldüğü tespit edilmiştir. KPB sonrasında ilk 24 saat bu hemoliz süreci devam etmektedir.(72)

EKD dolaşımı oluşturan patofizyolojik sebepleri immün sistemin aktive olması, kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması ve nonfizyolojik kan akımı oluşturmaktadır.

İmmün sistem aktive olması sonucunda ise sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır.

EKD ye giren tüm hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtlar gelişir ancak bu yanıtlar her organizmada değişiklik göstermektedir.

Organizmanın sistemik inflamatuvar yanıtlara cevabı üç döngü şeklinde devam etmektedir. Bunlar ; Organ hasarı, Çoklu organ disfonksiyonu, Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

KPB da kanın damar dışına çıkması ve yabancı yüzeylerle teması nedeniyle trombotik durum söz konusudur. Bu nedenle antikoagülasyon olmadan KPB mümkün değildir.

Antikoagülasyon ve nötralizasyon açık kalp cerrahisinde önemli adımlardır. Heparin kanın yabancı yüzeylere teması sırasında kanın pıhtılaşmasını önlerken protamin ise işlem bittikten sonra bu etkiyi nötralize etmektedir. Tabii ki heparinin verildiği süre içinde etkisi düzenli aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir.

Heparinin dozu ve oluşturduğu etki düzeyi her vakada değişiklik göstermekle birlikte oluşan problemlerde farklılık göstermektedir.

Heparin verildikten sonra etkisi ACT (aktive koagülasyon zamanı) ile düzeyine bakılmakta idame doz pompa süresince sağlanmaktadır.

Nötralizasyon için protamin kullanılmakta ve protamin beraberinde bazı riskleride getirmektedir, açık kalp cerrahisinde en tehlikeli evresinin protamin uygulaması görülmektedir.(75,76) Yüksek dozda verildiğinde,bir miktar serbest protamin kalır. Serbest kalan protamin de antikoagülan etki gösterir. (59) Dolayısıyla son yıllarda yapılan çalışmalar protamin dozunu azaltmaya yöneliktir.

Gerek heparin olsun gerek protamin olsun hemotolojik ve kardiyovasküler sistem üzerinde yan etkileri vardır.

Heparin ve protamin ile ilgili Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinin yapmış olduğu bir çalışmada 70 KPB hastası iki gruba ayrılmış; birinci gruba antikoagülasyon için 300ü/kg heparin, nötralizasyon için vaka bitişinde total heparinin 1.5 katı pratamin uygulanmış, ikinci grupta Hepcon HMS sistemi ile istenilen ACT için belirlenen değere göre herarin protamin uygulanmış. Sonuç karşılaştırıldığında ise ikinci grup KPB pratamin dozunda, postoperatif drenaj miktarında ve kullanılan kan ve kan ürünlerinde belirgin azalmalar görülmüştür.(74)

Son yıllarda antikoagülasyon değerinin belirlenmesinde ACT ile birlikte plazma heparin düzeyinin ölçümünün daha güvenli olduğu bildirilmekte olup, hastanın boyu, kilosu, istenen ACT değeri cihaza yazılarak bu değere ulaşmak için gerekli plazma heparin düzeyi ve ne kadar heparin yapılması gerektiği bilinmektedir. Bu şekilde gereğinden fazla heparin yapılması önlenmektedir. Pompa sonrası kan alınarak heparin düzeyine göre protamin dozu hesaplanarak verilmektedir. Vertress ve arkadaşları, Hill ve arkadaşları bu şekilde uyguladıklarında çok farklılık olmadığını fakat nötralizasyon için uygulanan protamin dozunda belirgin azalma olduğunu tesbit etmişler.(74,77,78,79,80)

Protamin uygulaması sonucu heparin-protamin kompleksi oluşmaktadır. Oluşan kompleksler komplaman sistemi aktive etmektedir. Dolayısıyla hipotansiyon, vazodilatasyon , kardiak disfonksiyon, kapiller permabilite artımı ve histamin salınımı artmaktadır.(81,82)

EKD sırasında üç farklı zamanda komplaman sistemi aktive olur: Uygulanan heparinizasyon ve heparinden sonra nötralizasyon için kullanılan protamin sonrası (heparin-protamin kompleksi), kanın endotel dışı yüzeylerle teması ve iskemik kalbin reperfüzyonundan sonra komplaman sistemi aktive olur.

Protamin komplaman sistemi aktive etmekte, fibrinolitik ve koagülasyon sistemine etki ederek humoral bir yanıt oluşturmaktadır. Oluşan yanıt sonucunda oksidatif stres atmaktadır.

Yaptığımız çalışmada koroner arter bypass cerrahisinde farklı zamanlarda hastalardan alınan kanlardaki plazma protamin düzeyindeki değişikliklerin TAS, TOS ve OSİ üzerine etkileri çalışılmıştır.

Çalışmamızda protamin vücutta hormonol, hücrel yanıt oluşturduğu belirtilmekte ve bunları ve bunları takip eden sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Yukardaki örneklerde bunları desteklemektedir. Oluşan bu yanıtlar sonucunda oksidatif stres oluşturduğu düşünülmektedir.

Protamin öncesi ile protamin verildikten 10 dakika sonrası karşılaştırıldığında tablo 1 de görüldüğü gibi TOS değeri 30.65 ± 8.19 den 31.76 ± 6.49 a yükselmiş ($p > 0.05$) olduğundan istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur. TAS değeri 1.23 ± 0.26 dan 1.07 ± 0.26 ya düşmüş ($p < 0.05$) olduğundan istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Oksidatif stres indeksi 2.55 ± 0.78 den 3.06 ± 0.86 ya yükselmiş ($p < 0.05$) istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Oksidatif stres indeksi $p < 0.005$ protamin öncesi ve sonrası anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda protaminin vücutta TAS, TOS ve OSİ üzerine anlamlı bir etkisi olduğu tesbit edilmemiştir fakat gruplar arasında protaminin TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı farklılıklar tesbit edildi.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada TAS seviyesinde anlamlı bir düşme gördük. TOS da ise bir artma görüldü. Fakat istatistiki olarak anlamlı değil. OSİ de ise anlamlı bir yükselme gördük. Bu çalışmada hasta sayısı 30 olduğundan daha farklı zaman dilimlerinde (4 farklı zaman dilimi) ve daha fazla hasta sayısı ile çalışılması durumunda daha iyi sonuç alınabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Melrose DG. A history cardiopulmonary bypas. In Taylor KM editor. Cordiopulmonary bypas. London : Chapman and Hall Ltd; 1986. P.1-7.
2. Livesey SA, Lennox SC. Historical aspects. In: Kay PH editor. Techniques in extracorporeal circulation. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1992. p.1-8
3. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In : Cohn LH , Edmunds LH, Jr. editors. Cardiac surgery in the adults. New York: McGraw-hill medical Publishing Division; 2003.p.3-31
4. Miller GW. King of Herts: The True Story of the Maverick Who Pioneered Open Heart Surgery. Crown , 2000
5. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. Circulation. 2000;102:IV-87-IV-93.
6. Cooley DA. A milestone in Cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126:1243-4
7. Duran E. Dünyada kalp damar cerrahisinin tarihçesi. In : Duran E editor. Kalp ve damar cerrahisi. İstanbul : Çapa Tıp Kitapevi; 2004. s.3-13
8. Tokcan A, Yanılız H. Türkiye’de kalp cerrahisinin tarihçesi. In : Duran E editor. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul : Çapa Tıp Kitapevi; 2004. s.13-21
9. Edmunds LH, Jr: Cardiac Surgery in Adult. New York: McGraw Hill; 1997. p.255.
10. Edmunds LH. Jr. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, editors. Glenn’s Thoracic and Cardiovascular Surgery. Appleton and Lange; 1996. p.1631-1653.
11. Leschinsky BM Zimin NK: Centrifugal blood pump _a brief analysis: development of new designs. Perfusion 1991;6:115-21.
12. Besntein EF, Gleason LR: Factors influencing hemolysis with roller pumps. Surgery 1967;61:432-5.
13. Wright G: Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy [current review]. Ann Thorac surg 1994;58:1199-28.
14. Davies LK. Hypothermia: physiology and clinical use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 140.
15. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. Proc Staff Meet Mayo Clin 1955; 30: 201.
16. Pearson DT: Gas exchange; bubble and membrane oxygenators. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1990; 2:313-9
17. Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, et al: Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long term perfusions. J Thorac Cardiovasc surg 1979; 78:655-9
18. Davies LK. Hypothermia: physiology and clinical use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 140.

19. Edmunds LH Jr, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiomy suction return. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 306-10.
20. Edmunds LH Jr: Pulseless cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc surg* 1982; 84:800
21. Cohn LH Edmunds LH Jr: Editors. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003
22. Joffe D, Silway G: The use of microfilters in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:685-92
23. Liu J-F, Su Z-F, Ding W-X: Quantitation of particlemicroemboli during cardiopulmonary bypass.: experimental and clinical studies. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1196-201
24. Kay PH, Munsch CM, Editors. *Techniques in extracorporeal circulation*. London : Arnold, 2004
25. Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM. Editors. *Cardiopulmonary bypass: Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008
26. Edmunds LH, Jr. The evolution of cardiopulmonary bypass: lesson to be learned. *Perfusion* 2002;17,243-251
27. Zuhdi, N. , McMollough, B., Carey, . and Greer, A. The use of citrated banked blood for open heart surgery. *Anesthesiology* 1960;21,496-501
28. Trede, M. Experimental investigations into the behaviour of coagulation and renal function during high dilution perfusions with glucose haemaccel and rheomacrodex. In *Modified Gelatine as plasma Substitutes*. *Bibliotheca Haematologica* 1969;33, 553-568.
29. Dow, J.W., Dickson III, J.F., Hamer, N.A and Gabboys, H.L. Anaphylactoid shock due to homologous blood exchange in the dog. *Journal of Thoracic and Cardiovasc Surg* 1960;39,449-456
30. Dow, J.W. The shock state in heart-lung bypass in dogs. *Transactions of the American Society for Art Int Organs* 1959;5:689.
31. Melrose, D.G. , Nahas, R., Alvarez, D., et al. Postoperative hypoxia after extracorporeal circulation: a possible graft against host reaction. *Experimentia* 1965;21:47-50.
32. Miller RD. *Routine preoperative evaluation, Anesthesia*, Third edition, London, 1986, p.225-255
33. Collins VJ. Records, mortality, operative risk and medicolegal considerations. *Principles of Anesthesiology*, Third edition, 1994, p.3-67.
34. http://tip.harran.edu.tr/perfuzyon_sitesi/perfuzyon_idaresi.html
35. Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 837.
36. Gravlee GP. Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editor. *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 340.
37. Khonsari S, Sintek CF. *Cardiac Surgery: Safeguards and pitfalls in Operative Technique*. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003
38. Hassel II EA, Hill AG. Circuitry and cannulation techniques. In: Gravlee PE, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. *Cardiopulmonary bypass: principles and techniques*. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 p.69-97

39. Kuralay E, Bolcal C, Cingoz F et al. Cardiac reoperation by Carpentier bicaval femoral venous cannula: GATA experience. *Ann Thorac Surg* 2004, 77(3):977-81
40. Lakew F, Pasek P, Zacher M, Diegeler A, Urbanski PP. Femoral versus aortic cannulation for surgery of chronic ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2005, 80(1):84-8
41. Sinclair MC, Singer RL, Manley NJ, Montesano RM. Cannulation of the axillary artery for cardiopulmonary bypass: safeguards and pitfalls. *Ann Thorac Surg* . 2003 Mar; 75(3):931-4
42. Küçükler ŞA, Yurdakök O, Taşdemir O. Asenden ve arkus aorta cerrahisinde brakial arter yoluyla perfüzyon. *Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Aort Cerrahisi Özel sayısı* 2005, 1(2):24-28
43. Demirkılıç U, Kuralay E, Cingoz F et al. Brachial artery cannulation facilitates lower ministernotomy cardiac surgery. *J Card Surg* 2004;19 (3):260-3
44. Ali MA. Response of some biophysical properties of blood to changes in the perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass. *Physiol Meas* 2002; 23:11-22.
45. Esener Z. *Klinik Anestezi*. Samsun: Logos Yayıncılık, 1991; s27-28
46. Dinardo JA. *Kalp Cerrahisinde Anestezi*, Çev.ed. Dönmez A, İstanbul: Güneş Kitapevi, 2002, s.37-38
47. Puri GD, Murthy SS. Bispectral index monitoring in patients under going cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20:451-6
48. Taylor K.M, editor. *cardiopulmonary Bypass*, London: Chapman and Hall Ltd., 1986.p.400-404
49. Cheng W, Hartmann JF, Cameron DE, et al. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and pH management strategy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 880-6.
50. Coselli, J. S., Crawford, E. S., Beall, A. c., Jr., et al: Determination of brain temperatures for safe circulatory arrest during cardiovascular operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 45:638, 1988.
51. Fox.L.S., Blackstone.E.H., Kirklin,J.W. et al: Relationship of whole body-oxygen consumption to perfusion on flow rate during hypothermic bypass. *J.Thorac.Cardiovas.surg*.83:239,1982
52. Cavarocchi. N. C., Pluth. J. R., Schaff. H. V.. et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*9/:252. 1986
53. *Cardiac Anesthesia*. Edited by Kaplan J A. Wb.Saunders Company. Third Edition, 1993.
54. *Cardiac Anesthesia*: Stephen J. Thomas Jon. L. Kromer.
55. *Anesthesia*. Edited by Ronald D.Miller. Fourth Edition. Churchill Livingstone, 1994.
56. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*, Cilt 22, Ekim 1994.
57. Utley JR. pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990;5:177-189
58. Habazettl H, Conzen PF, Vollmar B, et al. Effect of leukopenia on pulmonary hypertension after heparin-protamine in pigs. *J Appl Physiol* 1992;73:44-49
59. Jobs DR. Safety issues in heparin and protamine administration for extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:17-20
60. Chenoweth, D. E., Cooper. S. W., Hugli, T. E., et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, 304:497.
61. Lyte BW, Cosgrove DM. Coronary artery bypass surgery. In Wells SA, ed. *Current problems in surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992:29:733-807

62. Smith, E. E. J., Naftel, D.C, Blackstone, E. H., and Kirklin, J. W. Microvascular permeability af ter cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*,1987; 94:225.
63. Schlensak C, Beyersdorf F. Lung injury during CPB: pahomechanismsand clinical relavence. *Interac CardioVasc Thorac Surg* 2005; 4:381-382
64. Hammon JW Jr, Edmunds LH Jr. Extracorporeal Circulation: Organ Damage. In: Cohn LH, EdmundsLH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill,2003.p.361-388
65. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute rrenal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2)542-6.
66. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
67. Kirklin. J. K., Kirklin. J. W., Pacifico. A. D.: Cardiopulmonary bypass. In Arcinegas. E. ledl: *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago. Year Book Medical Publishers. 1985.
68. Treasure, t.Naftel,D.C.,Conger,K.A.,et al:The effect of hypotermic circulatory arrest time on cerebral fonction morphology and bischemistry.*J.Thorac.cardiovasc.Surg.*,1983; 86:761
69. Car ME Jr, Car SL. At high heparin concentrations, protamine concentrations which reverse heparin anticoagulant effects are insufficient to reverse heparin anti-platelet effects. *Thromb Res* 1994; 75:617-630
70. Ammar T, fisher CF. The effects of heparinase 1 and protamine on platelet reactivity. *Anesthesiology* 1997; 86:1382-1386.
71. Car ME Jr.measurement of platelet force: the hemodyne hemostasis analyzer. *Clin Lab Manage Res* 1995; 9:312-314
72. Dignan RJ,Katletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:892-898
73. http://tip.harran.edu.tr/perfuzyon_sitesi /kalp_akciger_makina
74. Ankara üniversitesi tıp fakültesi mecmuasi, cilt 50, sayı 2, 1997. p 117-120
75. Moorthy S, Pond W. Severe circulatory shock folloving protamine (anaphylactic reaction). *Anesth Anest Analg* 1980; 59:77-8.
76. Trubov N, Slonine D, Brovvn D, Vandehaar J, et al. The hemodynamic effect of rapid intravascular injection of protamine suiphate folloving cardiac surgery. *J Extra-Corpor Tecnol* 1978; 10:200,2.
77. Vertres RA, Engelman RM, Breyer RH, Johnson J, Auvil J,Rousou JA. Protamine-induced anticoagulation folloving coronary bypass. *Proceed Am Acad Cardiovasc Perfusion* 1986; 7:94-7.
78. Hill AG, Groom RC, Marino JA, Munoz R, McGovven KJ, et al. More precise heparin and protamine management during cardiopulmonary bypass. *Proceed Am Acad Cardiovasc Perfusion* 1990; 11:12-6.
79. Bull BS, Huse VVM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation: The use of a drug response curve to indiviualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:685.
80. Gaos CM, Lochridge SK, Hanks E, Donavvay J, Lavvrence AE, et al. Heparin reversal using varied protamine to heparin ratios. *Proceed Am Acad Cardiovasc perfusion*.

81. Kirklin JK, Chenovveth DE, Naftel DC, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986; 193-9.
82. Shapira N, Schaff HV, Piehler JM, et al. Cardiovascular effects of protamine sulfate in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:505-14.
83. Asberg AE, Videm V. Activation of neutrophil granulocytes in an in vitro model of a cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2005; 26 (12):927-36
84. Ilmakunnas M, Pesonen EJ, Ahonen J, Ramö J, Siitonen S, Repo H. Activation of neutrophil and monocytes by a leukocyte-depleting filter used throughout cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(4):851-9
85. Cavarocchi. N. C., Pluth. J. R.,Schaff. H. V.. et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*9/:252. 1986
86. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 37 (2004) 277–285
87. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 38(12):1103-11, (2005).
88. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O.. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res.* 2005 May 2;583(1):49-54. Epub 2005 Mar 26.