

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

KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE YAPILAN AÇIK KALP  
CERRAHİSİ SONRASI VOLÜM REPLASMANINDA HİDROKSİETİL  
NİŞASTA KULLANIMI

Dr. Ahmet Barış DURUKAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2009

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

KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE YAPILAN AÇIK KALP  
CERRAHİSİ SONRASI VOLÜM REPLASMANINDA HİDROKSİETİL  
NİŞASTA KULLANIMI

Dr. Ahmet Barış DURUKAN

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlhan PAŞAOĞLU

ANKARA

2009

## ONAY SAYFASI

‘Kardiyopulmoner Bypass Eşliğinde Yapılan Açık Kalp Cerrahi Sonrası Volüm Replasmanında Hidroksietil Nişasta Kullanımı’ isimli çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu’nun 03.07.2009 tarihli ve HEK 08/119 numaralı onayı alınmıştır.

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda tamamladığım ihtisasım süresince bilgi, birikim, tecrübelerini aktararak; sorumluluk ve insiyatif vererek kalp ve damar cerrahisi alanında yetişmemde büyük emeği olan sayın Prof.Dr.İlhan PAŞAOĞLU, Prof.Dr.Metin DEMİRCİN, Prof.Dr.Rıza DOĞAN ve Doç.Dr.Mustafa YILMAZ'a teşekkür ederim.

İhtisasa başladığım ilk günden, uzun süreli başasistanlık döneminin sonuna kadar her konuda büyük uyum içinde çalışarak altı yıllık yoğun ihtisas süresini gece gündüz beraber geçirdiğim Dr.Arda ÖZYÜKSEL ve Dr.H.Alper GÜRBÜZ'e teşekkür ederim.

Altı sene süresince birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarıma; ameliyathane, servisler ve yoğun bakımdaki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tıp fakültesi ile başlayıp ihtisas ile devam eden uzun eğitim sürecinde desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Tez istatistiklerinin yapılması ve değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Dr.Elif DURUKAN'a teşekkür ederim.

Dr. A. Barış DURUKAN

## ÖZET

**DURUKAN, A.B. Kardiyopulmoner Bypass Eşliğinde Yapılan Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Volüm Replasmanında Hidroksietil Nişasta Kullanımı Hacettepe Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.**

Kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan açık kalp cerrahisi uygulanan hastalar iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalara postoperatif volüm replasman tedavisinde hidroksietil nişasta dışı kolloid solüsyonlar ve kristalloid solüsyonlar, çalışma grubundaki hastalara ise %6 hidroksietil nişasta 130/0,4 verildi. Preoperatif, erken ve geç postoperatif kan ve yirmi dört saatlik idrar örnekleri analiz edilerek hidroksietil nişastanın postoperatif kan ve kan ürünleri kullanımı, pulmoner fonksiyonlar, renal fonksiyonlar ve koagülasyon sistemi üzerine olan etkileri araştırıldı. Postoperatif hidroksietil nişasta kullanımının eritrosit süspansiyonu ihtiyacını azaltmadığı, koagülasyon sistemi ve renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ve pulmoner fonksiyonlar üzerine ek olumlu etki sağlamadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Açık kalp cerrahisi, Kardiyopulmoner bypass, Postoperatif volüm replasman tedavisi, Koagülasyon sistemi, Böbrek fonksiyonları, Pulmoner fonksiyonlar

## ABSTRACT

**DURUKAN, A.B. Hydroxyethyl Starch Use In Volume Replacement Therapy After Open Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass. Hacettepe University, Department of Cardiovascular Surgery Thesis. Ankara, 2009.**

Patients undergoing open heart surgery with Cardiopulmonary Bypass were separated in to two groups. In the control group, patients were given colloid solutions other than hydroxyethyl starch and crystalloid solutions whereas patients in the study group were given 6% hydroxyethyl starch 130/0,4. Preoperative, early and late postoperative blood and twentyfour hour urine samples were analyzed to find out the effects of hydroxyethyl starch use in postoperative blood and blood products use, pulmonary functions, renal functions and coagulation system. Hydroxyethyl starch use did not decrease red blood cell suspension use, did not adversely affect renal and coagulation systems and did not have any positive effect on pulmonary functions.

Key Words: Open Heart Surgery, Cardioplumonary Bypass, Postoperative volume replacement therapy, Coagulation System, Renal Functions, Pulmonary Functions

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	X
TABLolar	XII
GRAFİKLER	XIII
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1 Vücut Sıvıları	4
2.1.1 Vücut Sıvılarının İçeriği	4
2.1.2 Vücut Sıvılarında Volüm Dağılımı	4
2.1.3 Kompartmanlar Arasında Geçiş	5
2.1.4 Ozmozis, Ozmotik Basınç ve Kolloid Ozmotik Basıncı	6
2.2 Volüm Replasmanı	6
2.2.1 Volüm Replasmanında Genel Prensipler	7
2.2.2 Kalp Cerrahisinde Volüm Tedavisi	8
2.2.2.1 KPB Öncesi Volüm Tedavisi	10
2.2.2.2 KPB Sırasında Volüm Tedavisi (Priming)	11
2.2.2.3 KPB Sonrasında Volüm Tedavisi	11
2.3 Kolloid Solüsyonlar	12
2.3.1 Albümin	12
2.3.2 Gelatinler	14
2.3.3 Dekstranlar	15
2.3.4 Hidroksietil Nişasta (HES)	15
2.3.4.1 HES'lerin Koagülasyon Üzerine Etkileri	17
2.3.4.2 HES'lerin Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri	18
2.3.4.3 HES'lerin Kaşıntı Etkileri	18
2.3.4.4 HES ve Hiperamilazemi	18

2.3.4.5	HES ve Anafilaktoid Reaksiyonlar	18
2.3.4.6	HES ve Santral Sinir Sistemi Hasarı	19
2.3.4.7	HES, İnflamasyon ve Mikrovasküler Permeabilite	19
2.3.4.8	HES ve Splanknik Sirkülasyon	19
2.3.4.9	HES ve Pulmoner İnflamatuvar Yanıt	20
2.3.4.10	HES'lerin Kalp Cerrahisindeki Yeri	20
2.4	Kristalloid Solüsyonlar	20
2.5	KPB ve İnflamatuvar Yanıt	22
2.5.1	KPB'de İnflamatuvar Yanıt Mekanizmaları	22
2.5.1.1	Kompleman Aktivasyonu	22
2.5.1.2	Lökositler ve Adhezyon Molekülleri	23
2.5.1.3	Serbest Oksijen Radikalleri	23
2.5.1.4	Araşidonik Asit Ürünleri	23
2.5.1.5	Endotoksinler	23
2.5.1.6	Sitokinler	24
2.5.1.7	Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) ve Nitrik Oksit (NO)	24
2.5.1.8	Endotelinler	24
2.6	Böbrek Fizyolojisi ve Böbrek Fizyolojisini Etkileyen Faktörler	24
2.6.1	Böbreklerin Genel Yapısı	25
2.6.2	Böbreğin Fonksiyonel Ünitesi: Nefron	26
2.6.2.1	Glomerüler ve Tübüler Fonksiyonlar, İdrar Oluşumu	26
2.6.3	Böbrek Fonksiyon Testleri	27
2.7	KPB ile Gerçekleştirilen Açık Kalp Cerrahisinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi	28
2.7.1	KPB Sonrası Böbrek Yetmezliğini Etkileyen Faktörler	29
2.7.1.1	Hastaya Bağlı Faktörler	29
2.7.1.2	KPB'ye Bağlı Faktörler	29
2.7.2	Akut Böbrek Hasarının Patogenezi	30
	BİREYLER ve YÖNTEM	32
3.1	Anestezi protokolü	32

3.2	KPB ve kardiyopleji yöntemi	33
3.2.1	Hipotermi	34
3.2.2	Kanülasyon ve kardiyopleji	34
3.3	Cerrahi teknik	34
3.4	Postoperatif izlem	35
3.5	Hasta verileri ve laboratuvar yöntemleri	35
3.6	İstatistiksel yöntem	36
	BULGULAR	38
	TARTIŞMA	55
	SONUÇ ve ÖNERİLER	60
	KAYNAKLAR	61

## SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACEI : Angiotensin converting enzyme inhibitor  
ACT : Activated clotting time  
ADH : Antidiüretik hormon  
ARB : Anjiyotensin reseptör blokörü  
ARDS : Acute respiratory distress syndrome  
ATP : Adenozintrifosfat  
AV : Atriyoventriküler  
AVR : Aortic valve replacement  
BFT : Böbrek fonksiyon testleri  
BUN : Blood urea nitrogen – kan üre azotu  
CABG : Coronary artery bypass grafting  
DM : Diabetes Mellitus  
EF : Ejeksiyon fraksiyonu  
GFH : Glomerüler filtrasyon hızı  
GİS : Gastrointestinal sistem  
İABP : İntraaortik balon pompası  
İL : İnterlökin  
İT : İdrar tetkiki  
KAH : Koroner arter hastalığı  
KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri  
KK : Kreatinin klirensi  
KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
KPB : Kardiyopulmoner bypass  
Kr : Kreatinin  
LAD : Left anterior descending artery  
LIMA : Left internal mammarian artery  
mmHg : milimetre civa  
MVR : Mitral valve replacement  
NO : Nitrik oksit  
NOS : Nitrik oksit sentetaz

NSAİİ : Non steroidal anti inflamatuvar ilaç  
PAF : Platelet activating factor  
PAH : Periferik arter hastalığı  
PG : Prostoglandin  
PGE<sub>2</sub> : Prostoglandin E<sub>2</sub>  
PGI<sub>2</sub> : Prostoglandin I<sub>2</sub>  
RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi  
RKA : Renal kan akımı  
SIRAB: Systemic inflammatory response after bypass  
SIRS : Systemic inflammatory response syndrome  
SVO : Serebrovasküler olay  
TNF : Tumor necrosis factor  
VF : Ventriküler fibrilasyon  
VT : Ventriküler taşikardi

## TABLÖLAR

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
2.1	Piyasadaki Mevcut Nişasta Ürünleri	17
2.2	1000 ml plazma volüm ekspansiyonu yapmak için gerekli sıvı volümleri	21
2.3	Akut böbrek hasarı gelişiminde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörler	31
4.1	Gruplara Göre Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı	38
4.2	Gruplara Göre Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı 2	40
4.3	Gruplara Göre Hastaların Postoperatif Döneme Ait Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı	41
4.4	Gruplara Göre, Hastaların Operatif ve Postoperatif Bazı Özelliklerine Ait Ortalamaların Dağılımı	42
4.5	Gruplara Göre, Hastaların preoperatif ve postoperatif Plazma Na,K, Ca, BUN ve Kreatinin Düzeylerinin Dağılımı	46
4.6	Gruplara Göre, Hastaların Preoperatif ve Postoperatif İdrar Na, K, Kreatinin ve Mikroalbumin Düzeylerinin Dağılımı	50
4.7	Gruplara Göre, Hastaların preoperatif ve postoperatif Kreatinin Klirens Düzeylerinin Dağılımı	54

## GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
4.1 Hastaların Preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonları	39
4.2 Hastaların Postoperatif Drenaj Miktarı	43
4.3 Hastalara Postoperatif Dönemde Verilen Eritrosit Süspansiyonu Sayısı	43
4.4 Gruplara Göre Hastaların Entübasyon Sürelerinin Dağılımı	44
4.5 Gruplara Göre Hastaların Yoğun Bakım Kalış Sürelerinin Dağılımı	45
4.6 Gruplara Göre Hastaların Taburculuk Sürelerinin Dağılımı	45
4.7 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma Na Düzeylerindeki Değişim	47
4.8 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma K Düzeylerindeki Değişim	48
4.9 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma Ca Düzeylerindeki Değişim	48
4.10 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma BUN Düzeylerindeki Değişim	49
4.11 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma Kreatinin Düzeylerindeki Değişim	50
4.12 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar Na Düzeylerindeki Değişim	51
4.13 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar K Düzeylerindeki Değişim	52
4.14 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar Kreatinin Düzeylerindeki Değişim	53
4.15 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar Mikroalbumin Düzeylerindeki Değişim	53
4.16 Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Kreatinin Klirensindeki Değişim	54

## 1- GİRİŞ ve AMAÇ

İntravasküler volümün uygun restorasyonu kalp cerrahisi geçirmiş hastanın tedavisinde oldukça önemli bir terapötik manevradır. Viral ve immünolojik hastalıkların geçiş riski klinisyenleri allojenik kan ve kan ürünleri kullanımından uzaklaştırmaktadır<sup>1</sup>. Yine de global olarak bakıldığında kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında kan ve kan ürünlerinin kullanımı, tüm kan transfüzyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır. Literatürde değişken rakamlarla ifade edilse de bu oran % 25 ve % 95 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Hemoglobin, hematokrit ve arteriyel oksijen içeriğindeki azalmanın katastrofik etkileri olmamaktadır, çünkü kompensasyon mekanizmaları doku oksijenizasyonunu ve sistemik oksijen taşınmasını garantiye alabilmektedir. Özellikle yaşlı hastalar ve ciddi komorbiditesi olan hastalarda kritik hemoglobin seviyesi tanımlanamamıştır<sup>3</sup>. Ancak, kan ve kan ürünleri genel prensip olarak ciddi anemisi ve koagülopatisi olan hastalara verilmelidir. Bu bilgiler ışığında kan olmayan alternatifler araştırılmaya başlanmıştır. İdeal volüm replasman stratejisi hakkında halen ciddi çelişkiler mevcuttur<sup>4-10</sup>. Sadece kristalloid-kolloid tartışması değil aynı zamanda kolloid-kolloid tartışması da mevcuttur. Değişik solüsyonların değişik farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yanı sıra, etkileri ve yan etkileri de değişkenlik göstermektedir.

Kardiyak cerrahi hastalarında hipovolemi oldukça sıktır. Bariz sıvı kaybı olmadığında dahi vazodilatasyon yada bozulmuş endotelial bariyere bağlı oluşan kapiller kaçak sonucunda sıvı defisiti gelişebilir.

Kardiyopulmoner bypass(KPB) eşliğinde yapılan kalp cerrahisi sonrası sıklıkla '*Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)*' görülür ve buna bağlı geniş sıvı yer değiştirmesi gelişir<sup>11</sup>. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu'nda kanın yabancı yüzeylerle teması sonrası gelişen kompleman sistemi ve lökosit aktivasyonu önem taşımaktadır<sup>12</sup>. Kan hücreleri ve plazma proteinlerinin KPB'deki yabancı yüzeylerle teması koagülasyon, fibrinoliz, kompleman kaskadı, kallikrein-kinin ve temas sistemlerini ve lökosit, trombosit ve endotel hücrelerini aktive etmektedir<sup>13</sup>. Koagülasyon, kinin, fibrinolitik ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu sonucu ciddi volüm değişiklikleri meydana gelerek renal ve pulmoner fonksiyonlar ve koagülasyon kaskadı olumsuz yönde etkilenmektedir<sup>14</sup>. Bu nedenle

kalp cerrahisinde volüm replasmanı diğer klinik durumlardan ayrı olarak değerlendirilmektedir. Kullanılan sıvının sadece sistemik ve hemodinamik etkileri değil renal fonksiyonlar, pulmoner fonksiyonlar, mikrosirkülasyon ve koagülasyon sistemi üzerine olan etkileri de önem taşımaktadır.

KPB'ye bağlı olarak renal kan akım miktarı ve dağılımı değişmekte, bu da renal fonksiyonlar üzerinde birtakım değişikliklere neden olmaktadır. Nonfizyolojik KPB'nin özellikleri olan hemodilüsyon, hipotermi ve nonpulsatil akım tüm sistemlerde olduğu gibi renal fonksiyonlar üzerinde de değişik etkiler yaratabilmektedir<sup>15</sup>. Bu durum subklinik bulgulardan hemodiyaliz gereksinimine kadar değişmektedir. Kalp cerrahisi yapılan hastalarda hafif renal fonksiyon bozukluğu gelişmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak akut ya da kronik böbrek yetmezliği gelişimi perioperatif morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak etkilemektedir. Kalp cerrahisi sonrası akut böbrek hasarı %30'lara varan oranda görülmektedir<sup>16</sup>. En ciddi klinik tabloda ise hemodiyaliz desteği gerekir ki bu durumda kalp cerrahisi sonrası mortalite 10 kata kadar artış göstermektedir<sup>15</sup>. Renal hasar multifaktöryel patofizyolojiye sahiptir. Perioperatif hipoperfüzyon, endojen ve ekzojen nefrotoksinlerin varlığı renal fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir. Preoperatif renal hastalık, diyabet, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları, ileri yaş gibi komorbid nedenlerin varlığında renal fonksiyon bozukluğu gelişme riski daha da artmaktadır. Bu durum postoperatif yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini ve dolayısıyla maliyeti önemli ölçüde arttırmaktadır<sup>15</sup>. Preoperatif hasta değerlendirilmesinde, KPB perfüzyon tekniklerinde ve postoperatif bakımdaki gelişmelere bağlı olarak kalp cerrahisinde postoperatif renal komplikasyon görülme sıklığı belirgin şekilde azaltılmıştır.

Nonfizyolojik bir durum olan kardiyopulmoner bypass sonrası uygun intravasküler volüm replasmanı organ fonksiyonlarının düzeltilmesi, morbidite ve mortalitenin düşürülmesi açısından oldukça önemlidir. Bu sebeple seçilecek sıvı klinik sonuçlar açısından oldukça kritiktir. Kolloidlerin, kolloid onkotik basıncını arttırarak uzamış volüm stabilizasyonu sağlamaları, kristalloidlere oranla belirgin avantaj sağlamaktadır<sup>17</sup>. Klasik bir kolloid olan albuminin kullanımı yüksek maliyetlere yol açtığından günümüzde gelatin, dekstanlar ve hidroksietil nişasta gibi sentetik alternatiflere yönelim olmuştur. Yine benzer şekilde kan ve kan ürünü

transfüzyonuna bağlı oluşabilecek enfeksiyon, allerji ve olası immün sistem etkileri sebebiyle gereksiz kan ve kan ürünü kullanımından kaçınılarak alternatif kolloidlerin kullanımına yönelim olmuştur<sup>18</sup>.

Hidroksietil nişastalar modifiye doğal polisakkaritlerdir. Doğal nişasta solüsyonları stabil değildir ve hızla  $\alpha$ -amilaz ile hidrolize edilirler. Hidrolizi yavaşlatmak ve solüsyonu stabil hale getirmek için hidroksilasyon yada eterifikasyon kullanılır, bu hidrofilik özelliği arttırarak konfirmasyonu genişletir. Molekülün hidroksietilasyon derecesi ve tipi farmakokinetik özeliği belirlerken, molekül ağırlığı ise yan etkilerini belirler<sup>19</sup>. Kalp cerrahisinde hidroksietil nişastaların plazma volüm replasmanında kullanımını diğer bir kolloid olan albumine oranla hemodinamik ve kolloid ozmotik basınç açısından benzer etkiye sahiptir. Kan kaybı daha az olmakta ve kan transfüzyon ihtiyacı azalmaktadır<sup>20, 21</sup>.

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass eşliğinde gerçekleştirilen açık kalp cerrahisi sonrası volüm replasmanında hidroksietil nişasta kullanarak kan ve kan ürünü kullanımının azaltılması; hidroksietil nişasta kullanımının renal fonksiyonlar, pulmoner fonksiyonlar ve koagölasyon üzerine etkilerini basit klinik belirteçler yoluyla değerlendirilmesi planlanmıştır.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 Vücut Sıvıları

#### 2.1.1 Vücut Sıvılarının İçeriği

İnsan vücudunun yaklaşık üçte ikisi (% 67) sudur, bu da 70 kg. lık bir erişkinde yaklaşık 45 litre eder. Bu su iki temel kompartman arasında dağılır: intrasellüler kompartman (vücut suyunun 2/3'ü:30 litre) ve ekstrasellüler kompartmandır (vücut suyunun 1/3'ü:15 litre). İntrasellüler kompartman intravasküler kompartman (1/5: 3 litre) ve interstisiyel kompartman (4/5: 12 litre) olmak üzere tekrar ikiye ayrılır. Kan % 60 plazma (3 litre ekstrasellüler kompartman) ve % 40 kırmızı kan hücreleri, lökositler ve plateletlerden (2 litre intrasellüler kompartman) oluşmaktadır. Plazma suda erimiş temel olarak sodyum klorür gibi inorganik iyonlardan, üre gibi basit moleküllerden ve albumin ve globulin gibi daha büyük moleküllerden oluşur<sup>22</sup>.

İntravasküler boşluk nispeten geçirgen olmayan arteriyel ve venöz kanalların duvarlarıyla ve yarı geçirgen kapiller endotelial membranla sınırlanmıştır. Kapiller endotelial membran su, küçük iyonlar (Na, K, Cl) ve küçük basit moleküllere serbest geçirgenken , daha geniş kolloid moleküllere ise (albumin, plazma proteinleri ve sentetik kolloidler) neredeyse geçirgen değildir. Bu geniş moleküllerin oranları intravasküler boşluktan kaçış oranlarını belirler: albuminden daha ağır moleküller (69 kilodalton) ve negatif yüklü moleküller küçük moleküllere oranla daha yavaş geçer<sup>22</sup>.

İntrasellüler boşluk suya geçirgen olan yarı geçirgen bir hücre membranı içindedir. Hücre duvarının protein içeren fosfolipid katmanı Na ve Cl yonlarına hücre duvarında Na-K-ATPaz ile Na gradienti yaratıldığı için geçirgen değildir. Hücre duvarı kolloid moleküllerine geçirgen değildir<sup>22</sup>.

#### 2.1.2 Vücut Sıvılarında Volüm Dağılımı

İntravenöz sıvıların kompozisyonu (solüt içeriği) vücut kompartmanları arasındaki dağılımlarını etkiler. Plazma volüm genişletici etki volüm dağılımı ile direk ilişkilidir: plazma volüm genişlemesi (infüze volümün %'si) plazma volümünün sıvının volüm dağılımına oranı ile belirlenir. Baskın iyonlar olarak sodyum ve klor içeren kristalloid solüsyonlar intravasküler ve interstisiyel kompartmanları genişletir (endotelial duvarda serbest geçirgen), ancak intrasellüler

kompartmandan Na-K-ATPaz ile efektif olarak atılır. Teorik olarak salın bazı kristalloid solüsyonlar verilen her 1 litreye karşılık plazma volümünü 200 ml genişletirler (plazma volümü/ekstrasellüler volüm: 3/15 L: %20). Glukoz bazı solüsyonlardaki şeker hızla metabolize edilir, bu ürünler serbest su gibi davranırlar ve tüm kompartmanlara eşit dağılırlar. Dolayısıyla verilen 1 litreye karşılık plazma volümünü 60-70 ml genişletirler (plazma volümü/total vücut sıvısı: 3/45 L: %6,7). Kolloid solüsyonları ise teorik olarak intravasküler kompartmanda kalır ve verildikleri volüm kadar plazmayı genişletirler. Ancak değişik kolloid solüsyonlarının değişik volüm dağılımları vardır, bu sebeple değişik boyut ve sürede plazma volüm genişlemesi sağlarlar<sup>22</sup>.

### 2.1.3 Kompartmanlar Arasında Geçiş

Kapiller duvardan sıvı geçişi Starling denklemi ile özetlenir.

$$J_v = K (P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)$$

'K' geçirgenlik yada filtrasyon sabitidir (endotel üzerindeki birim basınç gradientinde akım oranı).  $J_v$  transkapiller sıvı hareketi,  $P_c$  kapiller hidrostatik basınç,  $P_i$  interstisyel hidrostatik basınç,  $\pi_c$  intravasküler onkotik basınç ve  $\pi_i$  interstisyel onkotik basınç ve  $\sigma$  ise refleksiyon katsayısıdır.

Normal sağlıklı durumda intrakapiller basınçlar interstisyel basınçlardan daha yüksektir ve oluşan basınç gradienti kapiller lümeden interstisyuma, baskın olarak perikapiller mesafeye devamlı, yavaş sıvı akışı sağlar<sup>23</sup>. Bu doku yada interstisyel sıvı lenfatik akım yoluyla sirkülasyona geri katılır. Kapiller hidrostatik basınç arteryel uçta 30 mm Hg iken (net akım kapillerin dışınadır), venöz uçta 15 mm Hg'ya düşer (net akım interstisyumdan kapillere). Kapiller lümen ve interstisyum arasındaki ozmotik gradient endotelyal membranın her iki tarafındaki protein ve kolloidlerin konsantrasyon farkı ile sağlanır. Hücreler arasındaki 'gap junction' lar yoluyla protein geçişi olur ve bu özellikle kapiller kaçak durumunda önem kazanır ve net hareket kolloidin interstisyuma geçişi şeklindedir.

Refleksiyon katsayısı olan  $\sigma$  membranın ne derecede kolloid transferini önlediğini gösterir. 0 serbest geçişi gösterirken, 1 total olarak kolloide geçirgen olmadığını gösterir. Çoğu kapiller yatakta bu oran plazma proteinleri için 0,95 iken, pulmoner kapillerlerde 0,7'dir<sup>24</sup>. Yani pulmoner kapillerler vücuttaki diğer alanlara oranlar daha kaçağa müsaittir, ancak artan kolloid konsantrasyonu diğer alanlara

oranla sıvı dinamiğini daha az etkiler. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve bunla ilişkili artan endotelial geçirgenlik sonucu  $\sigma = 0$  olur.

#### **2.1.4 Ozmozis, Ozmotik Basınç ve Kolloid Ozmotik Basıncı**

Ozmozis suyun yarı geçirgen bir membran yoluyla yüksek konsantrasyonda olduğu bir yerden düşük konsantrasyonda olduğu bir yere geçişidir. Sonuçta her iki tarafta da erimiş madde konsantrasyonları dengelenir. Ancak diğer kuvvetler sebebiyle ikisi arasında tam denge sağlanamaz. Ozmotik basınç suyun yarı geçirgen bir membran yoluyla yüksek konsantrasyonlu olduğu yerden düşük konsantrasyonlu olduğu yere hareketini engellemek için gerekli olan basınçtır. Tuza ve küçük iyonlara geçirgen ancak kolloidlere geçirgen olmayan bir membran durumunda çözücünün ve küçük iyonların geçişini engellemek için gerekli olan basınca kolloid ozmotik basıncı (COP) yada onkotik basınç denilir. Kolloid ozmotik basıncı plazma proteinleri gibi makromoleküller tarafından oluşturulan onkotik basınç olarak kabul edilir ve 25 mm Hg civarındadır<sup>25</sup>. Değişik kolloidlerin etkileri aditifdir. Kırmızı kan hücreleri ve plateletlerin etkileri çok az olduğundan tam kan onkotik basıncı plazma onkotik basıncına denk kabul edilir<sup>26</sup>.

Kolloidlerin moleküler boyut dağılım oranı COP50/COP10 oranı ile tarif edilir. Bu 50 kDa ve 10 kDa boyutunda porlara sahip iki membranda ölçülen COP'ların oranıdır, yani bu boyutlarda deliklere sahip filtrelerle kalan moleküllerin oranını verir. Düşük COP50/COP10 oranı olan moleküller(daha küçük molekül ağırlığına sahip) dolaşımdan daha hızlı atılır, daha yüksek oranlı moleküllerin ise plazma volüm genişletici etkisi daha uzun sürer.

Sağlıklı durumda interstisyumdaki kolloidlerin konsantrasyonu düşüktür. Kritik hastalarda ise kapiller geçirgenlik arttığından kolloidler interstisyuma geçer, transendotelial ozmotik gradient azalır ve hidrostatik basıncın yarattığı net sıvı transferi artar<sup>27</sup>.

## **2.2 Volüm Replasmanı**

KPB kullanılarak yapılan kalp cerrahisi sonrası volüm replasmanında genel kurallar geçerli olsa da, eşsiz ve non-fizyolojik KPB kullanımının getirdiği ek fizyolojik sonuçlar çeşitli modifikasyonların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

### 2.2.1 Volüm Replasmanında Genel Prensipler

Hipovolemi sirkülasyonun besleyici rolünün yeterli miktarda sağlamadığı akım değişiklikleri ile beraberdir. Volüm replasmanının primer amacı intravasküler volümü yerine koymak ve kardiyak debiyi arttırmak suretiyle sistemik oksijen transportunu arttırmaktır. Verilen sıvı intravasküler kompartmanda kalabilir, yada interstisiyel/intraselüler sıvı kompartmanlarıyla dengeye girebilir.

Her vücut kompartmanının kompozisyonu ve volümü antidiüretik sistem (ADH), renin-aldosteron, anjiotensin sistemi (RAA) ve semptik sinir sistemini de içeren kompleks bir meknizmayla kontrol edilir. Bu sistemlerin temel prensibi su ve intravasküler volüm defisitlerinin yerine konması amacıyla su tutulumu, intravasküler volümün yerine konması amacıyla sodyum tutulumu ve vazokonstriksiyon yoluyla hidrostatik perfüzyon basıncının artırılmasıdır. Bu kompansatuvar nörohümorale aktivasyon başlangıçta faydalı olsada hipovolemik hastada giderek durumu kötüleştirerek olumsuz sonuçlara yol açabilir. ADH sekresyonunun kontrolü ozmolaliteye dayanırken, RAA sisteminin aktivasyonu için primer uyarı intravasküler volümde azalmadır. Stresli durumlarda (örneğin major cerrahi) ADH, RAA ve katekolaminlerin aktivitelerinin arttığı bilinmektedir. Her ne kadar cerrahi ve açlığa normal yanıt metabolik aktivite de artışa neden olsa da, mevcut su ve intravasküler volüm defisiti bu aktiviteyi daha da artırır. Eğer su ve intravasküler volüm defisiti uyarısı ve stresle ilişkili ADH, RAA sistemi ve katekolamin uyarıları aditif etkiye sahipse ters yönde regülatuvar bir mekanizma yoluyla sıvı tedavisi bunları inhibe edebilir. Değişik volümlerde kristalloid solüsyonları verilerek ADH ve RAA sistemlerinin aktivasyonu azaltılmaya yada inhibe edilmeye çalışılmıştır. ADH üretimi ekstraselüler volümün, özellikle de intravasküler kompartmanın korunmasına odaklanır. Kristalloidlerin verilmesi su defisitini yerine koyabilir, ancak bu hormonların salınım uyarısını inhibe etmek için yapılacak İntravasküler volüm defisit replasmanı için yüksek volüm gerekmektedir. Dolayısıyla sadece suyun yerine konması ADH ve RAA sistemlerine olan normal yanıtı inhibe edemezken, kolloid ve kristalloid solüsyonlarının kombinasyonunun verilmesi (su defisitinin yerine konması ile beraber efektif intravasküler volümün arttırılması) bu amacı sağlayabilir<sup>28</sup>. Dolaşımdaki intravasküler volümün gecikmiş ve yetersiz restorasyonu mikrovasküler akım, doku oksijenizasyonu ve organ

fonksiyonlarını olumsuz etkiler<sup>29</sup>. İki defisitın replasmanının ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Birincisi intravasküler volüm defisiti (volüm replasmanı ile düzeltilir), ikincisi ise interstisiyel/intrasellüler sıvı defisitidir (sıvı replasmanı ile düzeltilir).

Kolloid onkotik basıncının manipülasyonu dolaşımdaki yeterli intravasküler volümün sağlanması için önemlidir. Starling hipotezi sıvının biyolojik membranlar üzerindeki değişimini tarif eder. Doku ödemi kapiller membran üzerindeki Starling kuvvetlerinin dengesizliğine ya da protein geçirgenliğindeki artışla ilgilidir. Sonuçta İntravasküler boşluktan interstisiyel boşluğa artmış sıvı geçişi olur. Membran bütünlüğündeki azalma, hidrostatik basınçtaki artış ve intravasküler kolloid onkotik basınçtaki azalma mikrovasküler membran üzerindeki sıvı hareketini indükler ve interstisiyel doku sıvı birikimine neden olur (örneğin pulmoner ödem). Buna ek olarak organ fonksiyonu daha da bozulduğunda endotelial şişme meydana gelebilir<sup>28</sup>.

### **2.2.2 Kalp Cerrahisinde Volüm Tedavisi**

Kalp cerrahisi sonrası ilk 24 saat içinde kan ve plazma volümünde azalma sık görülmektedir<sup>30</sup>. Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastaların % 42'sinde postoperatif kan volümünde azalma tespit edilmiştir<sup>31</sup>. Altta yatan hastlıklar, preoperatif medikasyonlar, hipotermi, anestetikler ve vazodilatör maddeler perioperatif dönemde hastanın dolaşımdaki kan ve plazma volümünü belirgin ölçüde etkileyebilir. Kanama mutlak volüm defisitine yol açarken, vazodilatör ajanların yol açtığı vazodilatasyon (nitrogliserin, protamin) ve ısınma relatif volüm defisitine neden olur. KPB'nin yol açtığı proinflamatuvar durum kapiller açığa neden olurken intravasküler kompartman azalırken, interstisiyel sıvı artar. KPB yapılarak kullanılan kalp cerrahisi sırasında kompleks biokimyasal yada fizyolojik reaksiyonlar aktive olur<sup>28</sup>. Cerrahinin kalp-akciğer makinesi kullanan kısmı klinik kontrollü şokun ilk aşamasına denktir<sup>32</sup>. Ekstrakorporeal dolaşım ekipmanındaki materyallerde belirgin gelişmeler olmuş olsa da, KPB 'Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu' na neden olmaktadır<sup>33</sup>. Kompleman, kinin, fibrinolitik ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu, çeşitli sitokinlerin sentezi, nötrofillerin aktivasyonu ile beraber protein enzim sistemlerinin aktivasyonu ve oksijen radikallerinin oluşumu kapiller kaçak oluşumunda ve organ disfonksiyonunda rol alır<sup>34,35</sup>.

KPB sonrası progresif respiratuvar yetmezliğe 'post-perfüzyon akciğer sendromu' adı verilir. Pulmoner dokuda artan sıvı birikimi ve sonuçta gaz değişiminde bozulma ile karakterizedir<sup>36</sup>. İntravasküler ve ekstravasküler sıvı kompartmanları arasında sıvının net hareketi Starling denklemi ile belirlenir<sup>22</sup>. Pulmoner sıvı dengesinin sağlanmasında kolloid ozmotik basıncının (COP) rolü büyüktür. Proinflamatuvar durum endotelial kaçağa ve interstisyel sıvı birikimine neden olur, bu da COP'daki azalma ile daha da ağırlaşır. Bu durumdaki temel anormallik pulmoner endotelial geçirgenliğin artmış olmasıdır. Kapiller bütünlükteki bu bozukluk pompa oksijenatör ve yabancı yüzeylere, kanın bileşenlerine yada nonfizyolojik kardiopulmoner bypass sırasında salınan çeşitli kinin ve vazoaaktif maddelere bağlı olabilir. Preoperatif miyokardial iskemi de endotelial geçirgenliği etkiler. KPB sonrası deprese sol ventrikül performansı hasarlı mikrovasküler membran üzerinde sıvı geçişini etkiler. Sıvının pulmoner mikrosirkülasyondan ekstravazasyonu ve pulmoner lenfatiklerin aşırı sıvıyı toplayabilme yetisi arasındaki dengesizlik akciğerde sıvı birikmesine neden olur. Kritik hastada miyokardiyal performans ve endotelial bütünlüğün hassasiyeti etkilenir, dolayısıyla tercih edilecek sıvı türü çok önemlidir. Kolloid ozmotik basıncında azalmayı takiben pulmoner fonksiyonlarda bozukluk saptanır ve albümin verilmesinin bu komplikasyonları azaltacağı düşünülmüştür<sup>37-39</sup>. Ancak yüksek volümde albümin verilmesi pulmoner fonksiyonları olumsuz etkilemiştir. Şok hastalarında albüminle pulmoner gaz değişiminin bozulduğu tespit edilmiştir<sup>40</sup>. Pulmoner kapiller membranın bütünlüğünün bozulması durumunda albümin interstisyel boşluğa hızla kaçar ve ters, bozucu onkotik etki yaratır. Bir çalışmada KPB sonrası albümin verilmesi ekstravasküler pulmoner sıvıda artışa sekonder pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya neden olmuştur<sup>41</sup>. Dolayısıyla doğal kolloid albüminin volüm tedavisinde kullanılması organ fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir<sup>36</sup>.

Gerekli volümün hesaplanması halen önemli bir sorundur. Bariz volüm defisiti olan kalp cerrahisi hastalarında volüm tedavisinin nasıl yapılacağına dair net bir rehber yoktur. Pulmoner arter kateterleri çoğu kalp cerrahisi kliniğinde kullanılmaktadır. Pulmoner arter basınç moniterizasyonu ile de edilen veriler ışığında volüm tedavisine karar vermek faydalı olabilir. Kardiyak dolun basınçları

(santral venöz basınç, pulmoner kapiller wedge basıncı) optimal sol ventrikül ön yükü açısından sıklıkla yanıltıcı bir indekstir. Kardiyak dolum basınçları kan volümü hariç çok çeşitli faktörlerden de etkilenebilir, bunlar arasında kardiyak performans, vasküler komplians ve intratorasik basınç vardır. Özellikle ventriküler kompliansı etkilenmiş hastalarda sıklıkla moniterizasyonu yapılan santral venöz basınç, sağ atrial basınç ve sağ ventriküler basınç her zaman geçerli ölçütler değildir. Sağ ventrikül end-diastolik ve end-sistolik basınçlarının ölçümü daha yararlı olabilir. Ekokardiografi ise daha güvenilir veriler verir, ancak maliyeti sebebiyle her hastada perioperatif olarak kullanılamaz. Hipovoleminin organ perfüzyon defisiti oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>42,43</sup>. Perfüzyon yetmezliğini moniterize edecek güvenilir bir klinik metod yoktur. Unstabil kardiyovasküler hastada splanknik hipoperfüzyon gelişebilir ve sonuçta translokasyon ve organ yetmezliği görülebilir<sup>44,45</sup>. Kalp cerrahisi sonrası intestinal iskemi en az 8 saat daha devam eder.

Kalp cerrahisinde volüm replasmanı kalbin manipülasyonuna kadar geçen pre-bypass periodunu, bypass periodunu (prime) ve yoğun bakım dönemi dahil post-bypass periodunu içerir.

#### **2.2.2.1 KPB Öncesi Volüm Tedavisi**

Volüm tedavisi kriterleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalarda akut normovolemik hemodilüsyon durumunda yada cerrahinin hemen öncesinde akut plazmaferez durumunda değişik sıvılarla dolaşımdaki volümün idamesi ve stabil hemodinaminin sağlanması karşılaştırılmış, bazılarında ise düşük dolum basıncı durumunda hemodinamiyi düzeltmek için sabit dozda değişik sıvılar kullanılmıştır<sup>46-52</sup>. Bu çalışmaların sonuçları sentetik kolloidlere karşı albumin kullanılmasının sistemik hemodinami, mikrosirkülasyon ve diğer önemli klinik değişkenler açısından fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Albumin yerine hidroksietil nişasta kullanılması durumunda KPB sonrası sıvı dengesi ve ekstravasküler akciğer sıvısında daha az artış sağlanmıştır. Kristalloid kullanımı ise negatif sonuçlara yol açmış, sıvı dengesi ve negatif hormonal yanıt artmıştır. Volüm replasmanı için seçilecek sıvı sonuçları belirgin olarak etkilememiştir.

### 2.2.2.2 KPB Sırasında Volüm Tedavisi (Priming)

KPB prime solüsyonları için çok çeşitli solüsyonlar kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kristalloid ve kolloidler karşılaştırılmakta, diğerlerinde ise kolloidler aralarında karşılaştırılmaktadır<sup>36,53,54</sup>. Prime solüsyonları için albümin, gelatin, dekstran ve çeşitli HES solüsyonları kullanılmıştır. Bu çalışmalarda sonlanım noktaları farklı olup kanama eğilimi, kolloid ozmotik basıncı ve kompleman sistemi üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Seçilen sıvının hastanın sonucunu etkileyip etkilemediği halen net değildir. KPB'nin kansız priming'i, allojenik kan priming'inin ciddi post-KPB pulmoner disfonksiyona neden olması sebebiyle (pompa-akciğeri) kullanılmaktadır. Kristalloid kullanımında olduğu gibi hipotonotik prime kullanımı interstisiyel sıvı genişlemesi ve sonuçta yaygın organ doku ödemeine neden olmaktadır. Kristalloid prime kullanımı postoperatif kilo fazlasına neden olmakta, kolloid kullanımı ise postoperatif sıvı akümülyasyonunu azaltmaktadır<sup>55,56</sup>. Ancak intravasküler boşluğun ötesine yayılabilmeleri ve diürezle kolayca atılabilmeleri sebebiyle kristalloid prime'lar popülarite kazanmıştır. Bu önemlidir, çünkü KPB sonrası dolaşımdaki volüm sıklıkla genişlemiştir. Ancak serebral hasarı arttırdığı için glukoz içeren prime solüsyonlarından kaçınılmalıdır<sup>57</sup>.

Çoğu merkezde priming'de ve volüm replasmanında kolloidler tercih edilmektedir<sup>58</sup>. Kolloidler prime solüsyonuna eklendiğinde avantaj sağlayıp sağlamadıkları net değildir<sup>59,60</sup>. Albüminin prime solüsyonuna eklendiğinde sentetik kolloidlere yada saline avantaj sağlamadığı kabul edilmektedir<sup>61</sup>. En iyi prime solüsyonunun ne olduğu halen tam bilinmemektedir. Her ne kadar bazı yazılarda KPB için prime solüsyonlarında kristalloidler tercih sıvı olması gerektiği önerilse de prime solüsyonuna kolloid eklenmesinin bariz faydaları da gösterilmiştir<sup>6</sup>.

### 2.2.2.3 KPB Sonrasında Volüm Tedavisi

KPB'nin hemen sonrasında ve daha sonra yoğun bakımda sıklıkla volüm yüklemesi gereklidir. Isınmaya, vazodilatör ajanların kullanımına (protamin, nitrogliserin) ve kanamaya sekonder hipovolemi ve sonuçta hipotansiyon gelişir. Bu durumda tedavi amaçlı ya da kardiyosirkülatuar instabiliteyi engellemek amaçlı kristalloidler (salin solüsyonu, laktatlı Ringer solüsyonu), plazma protein fraksiyonu, albümin ve çeşitli kolloidler (gelatin, dekstran, HES) verilmiştir<sup>62-65</sup>. Çoğunda kolloidlerle daha iyi hemodinami elde edildiği sonucuna varılmıştır. Bir

çalışmada yoğun bakım kalış süresinin azaldığı tespit edilmiştir<sup>64</sup>. Hemodinami, ekstravasküler akciğer sıvısı, pulmoner gaz değişimi, hemostaz ve postoperatif kanama eğilimi açısından albümin kullanımının HES'e avantajlı olmadığı da gösterilmiştir. Değişik volüm stratejileri arasında ise belirgin fark saptanmamıştır. Endotelyal bütünlüğün bozulduğu hastalarda kristalloid solüsyonlar ilk seçenek, takiben sentetik kolloidler ve en son albümin önerilmekte; sistemik ödemden kaçınılması istenen durumlarda ise sentetik kolloidler önerilmektedir<sup>66</sup>. Organ ödeminden her zaman kaçınılması gerektiğinden kristalloid kullanımının faydası tartışmalıdır<sup>67</sup>. Sentetik kolloidler kalp cerrahisi uygulanan hastalarda uzamış volüm stabilize edici etkileri ve kolloid ozmotik basıncını korumaları sayesinde avantajlıdır. Sentetik kolloidler düşük myokardiyal performansı olan hastalarda volüm stabilizasyonu için gerekli yüksek miktarlarda kristalloidleri tolere edemeyecekleri için yararlıdır<sup>36</sup>.

Volüm replasmanı sırasında optimal hemostaz ve kan kaybının minimize edilmesi de oldukça önemlidir.

### **2.3 Kolloid Solüsyonlar**

Kolloidler geniş molekülleri yada bir maddenin içinde dağılmış ultramikroskopik başka bir maddeyi içeren homojen, nonkristalin maddelerdir. Kolloid partikülleri sıradan filtrasyon ya da santrifügasyonla çökmez yada ayırmaz. İnsanlara verilebilecek iki grup kolloid vardır: doğal oluşanlar ve semisentetik kolloidler. Doğal kolloidler insan albümin solüsyonu, plazma protein fraksiyonu, taze donmuş plazma ve immünoglobulin solüsyonlarıdır, hepsi insan plazması kaynaklıdır. Semisentetik kolloidler ise üç gruptan oluşur: gelatin, dekstran ve nişastalar. Daha sonra bu kolloid molekülleri bir çözücü içine konur. En sık izotonik salin solüsyonu kullanılsa da, hipertonic salin, hipertonic glukoz ve izotonik dengeli elektrolit solüsyonları da kullanılabilir. Taşıyıcı solüsyonun doğası fizyolojik etkide önem taşır<sup>22</sup>.

#### **2.3.1 Albümin**

Albümin hepatositlerde plazma onkotik basıncı ve ozmolalite dahil çeşitli uyarılara yanıt olarak sentezlenir ve molekül ağırlığı 66 kilodalton (kD) dur<sup>10, 68-70</sup>. Karaciğerde üretildikten sonra intravasküler ve interstisiyel boşluklarda dolaşır ve plazma onkotik basıncının % 75-80'ini oluşturur<sup>70</sup>. Albüminin bu intravasküler ve

interstisiyel boşluklar arasındaki hareketi kapiller permeablite, hidrostatik basınç ve kapiller fonksiyona bağlıdır<sup>71</sup>. Albüminin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 16 saattir, totalde yaklaşık 16-20 günde yıkılır<sup>70</sup>. Albüminin kullanımı kristalloid solüsyonlara oranla bariz avantajı olmaması sebebiyle sorgulanmıştır<sup>28,72</sup>.

Albümin numune kolloiddir ve insan plazmasından elde edildiğinden ideal gibi gözükmektedir. Kritik hastalık durumlarında plazma albümin konsantrasyonu azalır ve hasta düzeline kadar düşük kalır, düşük albümin seviyeleri kötü sonuçlarla koreledir. Dolayısıyla albümin kritik hastalarda ve kalp cerrahisi gibi major cerrahi geçiren hastalarda uygun resüsitasyon ve volüm desteği olarak algılanmıştır. Ancak albüminin hipovolemi, yanıklar ve hipovolemi gibi kritik durumlarda kullanımı kötü sonuçlara neden olmuştur<sup>73</sup>. Yine albümin verilen ve verilmeyen hastalar arasında sürvi açısından belirgin fark saptanmamıştır<sup>74</sup>.

Albümin ile ilişkili olarak akılda tutulması gereken önemli bir diğer nokta yüksek maliyetidir. Fiyatı ülkeden ülkeye değişse de denk sentetik kolloidlerin yaklaşık 10 katıdır. Albümin başlangıçta tahmin edildiğinden daha az ideal bir plazma volüm genişleticisidir<sup>75</sup>. İnsan proteinlerinden türetildiği için allojenik proteinlerin hastalık geçişi ve alerjik reaksiyonlar gibi tüm risklerini taşır. Albüminin koagülasyonu etkilemediği kabul edilse de tüm kolloidlerin plazma proteinlerini dilüe etme etkisine ek olarak kalsiyuma bağlanarak hafif antikoagülan etki gösterir<sup>76</sup>. Daha da önemlisi kalp cerrahisi yapılan hastalarda albüminin hipotansiyon ile ilişkili bulunmuş olmasıdır<sup>77</sup>. Albüminin volüm genişletici olarak kullanıldığı kalp cerrahisi hastalarının % 11'inde paradoksik hipotansiyon tespit edilmiştir. Bu özellikle 'anjiotensin converting enzim inhibitörü' kullanılan hastalarda saptanmış ve bradikinine bağlı hipotansif yanıtla bağlanmıştır. Aynı çalışmada plazma volüm genişletilmesi ve hemodinamik performansta artış açısından albümin hidroksetil nişastadan (HES) daha az efektif bulunmuştur. Travma ve sepsis hastalarında HES 200/0,5 % 6 ve %20'lik albümin ile karşılaştırılmış ve HES grubunda daha iyi hemodinamik performans ve daha az plazma laktat konsantrasyonu elde edilmiştir<sup>78</sup>. Ürolojik cerrahide HES 200/0,5 ve %5'lik albümin karşılaştırılmış hemodinamik, renal ve koagülasyon parametreleri benzer olarak saptanmıştır. Kan kaybı açısından belirgin fark saptanmamış olsa da HES grubunda maliyet % 35 daha az bulunmuştur<sup>79</sup>. SAFE çalışmasında yoğun

bakımlarda volüm tedavisinde normal salin ile albümin karşılaştırılmış, hemodinamik açıdan belirgin farklar saptansa da sürvi açısından fark saptanmamıştır<sup>80</sup>.

Kritik hastalarda albüminin efektif olmaması hipoalbümineminin azalmış yapıma bağlı değil, artmış döngüsüne bağlıdır. Sepsisdeki hastalarda albümin nonseptik hastalara oranla intravasküler kompartmandan daha hızlı kaçar ve etki süresi azalmıştır<sup>81</sup>. Kritik hasta, septik ve kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda albümin ile başlangıçta % 0,9'luk normal saline göre daha iyi plazma volüm genişletici etki saptanmıştır. Ancak interstisiyel sıvı volüm ekspansiyonu albümin ve salin için benzerdir, bu albüminin interstisiyel sıvıya kaçmasına ve buradaki ozmotik etkiye bağlı olarak interstisiyel volüm ekspansiyonu oluşturmaya bağlıdır<sup>82</sup>. Koroner arter bypass cerrahisi yapılan ve  $\beta$ -blokör kullanan hastalarda normovolemik hemodilüsyonda albümin ve Ringer Laktat karşılaştırılmış ve albümin ile daha iyi hemodinamik stabilite sağlanmıştır. Ancak sistemik oksijen dağıtımı her iki grupta da azalmıştır<sup>83</sup>. Bu nedenlerle yüksek maliyetine rağmen kalp cerrahisi yapılan hastalarda albüminin daha avantajlı olduğuna dair kanıt yoktur.

### 2.3.2 Gelatinler

Gelatinler bir kollojen türevi olan hayvan (bovin) gelatininden üretilen kolloid solüsyonlardır<sup>22</sup>. Sık kullanılan formlar üreye bağlı gelatinler (polygeline, Haemaccel % 3,5) ve süksillenilmiş gelatin (modifiye sıvı gelatin, Gelofusine % 4) dir.

Süksillenilmiş gelatinler süksinik asit anhidraz ile temel gelatin peptidinin enzimatik değiştirilmesi, yani  $\text{NH}_3$  grubunun  $\text{COO}^-$  grubu ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir. Bu molekül ağırlığını arttırmadan konfirmasyonel bir değişikliklerle molekül boyutlarını arttırır. Üre bağlı gelatinler ham materyalin termal degradasyonla küçük moleküllere ayrışmasını takiben (12-15 kDa) diizosiyanat yardımıyla ürenin bağlanması sonucu 35 kDa ağırlığında polimerlerin oluşturulması ile elde edilir. Dallı zincirler molekül ağırlığında artışa ve dolayısıyla vizkozitede artışa neden olmadan artmış intravasküler hipertansiyona neden olurlar. En sık kullanılan üre bağlı gelatin olan Haemaccel 5,1mmol/l K ve 6,25 mmol/l Ca eklenmiş izotonik slin içine konurken, Gelofusine 154 mmol Na ve 120 mmol Cl içeren bir solüsyon içindedir. Gelatinlerin % 75'den fazlası renal sınır olan 30

kDa'nun altındadır. Çok sayıda küçük molekül başlangıçta kuvvetli ozmotik etki sağlar, ancak 15 kDa'nun altındaki moleküller kreatinine benzer şekilde atılır. Dolayısıyla intravasküler boşluktan hızla temizlenirler, yarı ömürleri yaklaşık 3,5-4 saattir. Endotelial kapiller kaçak sebebiyle sepsiste bu daha da hızlı olabilir. Bu avantajlı olabilir, çünkü renal glomerüllerde filtrasyon sonrası ozmotik düretik olarak davranırlar<sup>22</sup>.

### 2.3.3 Dekstranlar

Leuconostic mesenteriodes bakterisinin sukroz üzerindeki etkisi sonucu oluşan 200.000 glukoz ünitesinden meydana gelmiş dallı polisakkaritlerdir. Yüksek molekül ağırlıklı dekstran asit hidrolizle kırılır ve mükerrer etanol fraksiyonasyonu ile ayrılarak nihai ürün oluşur. Günümüzde kullanılan ürünler 40 kDa ağırlıklı % 10 Dekstran 40 ve 70 kDa ağırlıklı % 6 Dekstran 70'dir. % 5'lik dekstroza ya da % 0,9'luk salin içindedirler. Dekstran 40'ın % 90'nının molekül ağırlığı 10-80 kDa arasındadır. Dekstranlar için renal sınır 50-55 kDa olduğundan 24 saat içinde % 90'ı idrarla atılır. Dekstran 70'in % 45'i renal sınırın altındadır.

Dekstranların etkisi molekül ağırlığına dayanır. 60 kDa'nun altındaki dekstranlar kırmızı kan hücresi disagregasyonunu artırarak kan viskozitesini azaltır ve periferik kan akımını artırır. Endoteli ve hücrel kan elemanlarını kaplayarak etkileşimlerini engeller. Platelet adhezyonunu bozar ve vWF/Faktör VII kompleksi oluşumunu engeller<sup>84</sup>.

Dekstran 40 özellikle periferik kan akımını sağlamak için kullanılsa da kanamayı artırıcı etkileri sebebiyle pek uygun bir kolloid solüsyonu değildir. Dekstran 70 ile de alerjik reaksiyonlar sorun oluşturabilir<sup>22</sup>.

### 2.3.4 Hidroksietil Nişasta (HES)

İlk çıktıklarından beri nişastalar albüminin daha ucuz olarak oldukça etkili plazma volüm ekspansiyonu sağlamaktadır. İlk kez 1982 yılında Diehl ve ark. miyokardial revaskülarizasyon sonrası volüm genişletici olarak 'hetastarch' kullanımının güvenli ve etkili olduğunu, aynı zamanda harcamaları belirgin düşürdüğünü göstermiştir<sup>85</sup>. Volüm genişletici etkileri açısından albümine denk ve gelatinden üstündürler<sup>86</sup>. Ancak daha sonraları HES'in koagülasyon üzerine olan etkileri, renal disfonksiyon riski ve persistan cilt kaşıntısı gibi sorunlar gündeme geldi.

Nişastalar homojen bir grup ürün değil, değişik özelliklere sahip bir yelpazede ürünlerdir. Bu değişiklikler ürünün boyutunu, vücuttan kolayca temizlenebilirliğini ve yan etki riskini belirler.

Sentetik HES solüsyonları modifiye polisakkaritlerdir ve insan glikojenine benzerler. Birinci jenerasyon nişastalar yüksek molar değişim oranına sahip, yüksek moleköl ağırlıklı ürünlerdir. Molar değişim oranı (MS) önemlidir, çünkü nişasta grubunun ne miktarda hidroksietil grubu ile değiştirildiğini gösterir. Doğal nişasta suda çözünmez ve plazmaya girdiğinde amilaz ile hızla yıkılır. Bu sorunlar nişasta molekölündeki glukoz fraksiyonlarının üzerine hidroksietil gruplarının değiştirilmesi ile çözölür. Bu değişim genellikle glukoz molekölü üzerindeki 2. ve 6. karbon atomlarında olur. Molar değişim oranı preperasyondaki nişasta moleküllerinin total moleköl ağırlığını ve hidroksietil grubunun moleköl ağırlığını belirtir. Eğer her glukoz tek bir hidroksietil grubu ile değiştirilseydi molar değişim oranı 1 olurdu. Klinik olarak kullanılan nişastaların molar değişim oranı 0,4-0,7 arasındadır. Amilazın etkisinin inhibisyonunda C2 pozisyonundaki değişim C6 pozisyonundaki değişime oranla daha efektiftir, bu nedenle C2/C6 değişim oranının da klinik etkisi vardır. C2/C6 oranı arttıkça degradasyon yavaşlar ve etki süresi uzar. Molar değişim oranı nişastanın plazmada daha küçük parçalara hangi hızda yıkılacağını, dolayısıyla HES'in plazmadaki moleköl ağırlığını belirler. Daha yüksek in vivo moleköl ağırlığı vücutta daha uzun retansiyona neden olurken, daha yüksek oranda yan etkilere de neden olur. 200 kD'un üzerinde moleköl ağırlığı ve MS 0,5'den fazlaysa plazma volüm etkisi 5-6 saat, 200 kDa'un altında moleköl ağırlığı ve 0,5'in altında MS'de ise 4 saattir. Piyasadaki mevcut nişastalar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

'Hetastarch' lar plazmada 24 saatte in vivo 250kD moleköl ağırlığına yıkılırken, 'tetrastarch'ların infüzyondan 30 dakika sonra in vivo moleköl ağırlığı 70 kDa'dur. Bu kritik önemli farmakolojik farklara neden olur<sup>18</sup>. Moleköl ağırlığı renal atılımla ilişkilidir ve 55kDa'un altındaki moleköl ağırlığına sahip bileşikler böbreklerden atılır.

**Tablo 2.1:** Piyasadaki Mevcut Nişasta Ürünleri

(Michael F.M. James, MBChB, PhD, FRCA, FCA(SA), Pro: Hydroxyethyl Starch Is Preferable to Albumin in the Perioperative Management of Cardiac Patients. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 22, No 3 (June), 2008: pp 482-484 adlı yayından Türkçe'ye çevrilmiştir.)

	<b>Molekül Ağırlığı</b>	<b>MS</b>	<b>Ticari Preparat</b>
Hetastarch	450kD	0,7	Hespan (North American Baxter, New Providence, NJ), Plasmasteril (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)
Hexastarch	250kD	0,6	EloHAES (Fresenius Kabi)
Pentastarch	200kD	0,5	HAES-Steril (Fresenius Kabi), Pentaspan (Bristol-Myers Squibb, Montreal, PQ, Canada), Hemohees (B. Braun, Melsingen, Germany)
Tetrastarch	130kD	0,4	Voluven (Fresenius Kabi), Venofundin (B. Braun), Tetraspan (B. Braun)

**2.3.4.1 HES'lerin Koagülasyon Üzerine Etkileri**

HES'ler ilk piyasaya çıktığından beri koagülasyon üzerine etkileri bir sorun olmuştur. Kalp cerrahisi geçiren hastalarda HES aşırı kanama ile ilişkilendirilmiş ve daha fazla kan ve kan ürünü kullanımına neden olduğundan maliyetleri azaltmadığı iddia edilmiştir<sup>87</sup>. Bu sebeple 24 saatte 20ml/kg dozla sınırlandırılmışlardır. Geniş HES partikülleri vWF/Faktör VIII kompleksine bağlanarak onu inaktive eder, dolayısıyla hem platelet aktivitesi, hem de pıhtı oluşturma yetisi azalır. İkinci ve üçüncü jenerasyon HES'ler piyasaya çıktığında kanama ile ilişkili sorunların molar değişim oranı ve in vivo molekül ağırlığı ile ilişkili olduğu ortaya çıktı<sup>88</sup>. 'Tetrastarch' ların koagülasyon üzerine minimal etkisi olan albümin ve gelatinle aynı miktarda koagülasyonu etkilediği gösterilmiştir<sup>89</sup>. Modern HES preparatları öncülerinin koagülasyon üzerindeki olumsuz etkilerine sahip değildir.

#### **2.3.4.2 HES'lerin Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Diğer bir sorun başlangıçta renal transplant hastalarında ve takiben septik hastalarda gösterilen renal yetmezlik riskidir<sup>90</sup>. Tüm bu çalışmalarda 'hexastarch' kullanılmıştır. Daha yeni 'pentastarch' ve 'tetrastarch'ların renal disfonksiyona neden olduklarına dair kanıt yoktur. Yüksek volümlerde HES130/0,4 kullanımı ve yüksek riskli hastalarda HES kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Nonoligürik renal yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 20ml/dakika) HES 130/0,4'ün renal atılımı araştırılmış ve 500 ml volüm yükünün renal atılımında belirgin gecikme saptanmamıştır<sup>91</sup>. Kalp cerrahisi uygulanacak yaşlı hastalarda HES ve gelatin renal hasar belirteçleri açısından karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda hafif renal hasar olsa da gelatin ve HES arasında renal fonksiyonlar açısından bir fark saptanmamıştır<sup>92</sup>. Beyin hasarı bulunan hipervolemik ve hipertansif hastalarda 70 ml/kg HES kullanılmış ve renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır<sup>93</sup>. Aortik anevrizma cerrahisinde gelatin ve HES 130/0,4 karşılaştırıldığında HES grubunda renal fonksiyonlar daha iyi korunmuştur<sup>94</sup>. En önemli risk faktörü hiperozmolar durumlardır. HES'le beraber uygun kristalloid solüsyonlar verildiğinde ve hiperozmolar sıvılar kısıtlandığında ya da bunlardan kaçınıldığında gerçek bir renal risk yok gibi durmaktadır<sup>18</sup>.

#### **2.3.4.3 HES'lerin Kaşınıtı Etkileri**

Yüksek molar değişim oranına sahip nişastalarda HES partiküllerinin dermisdeki retiküloendotelyal sistem hücrelerinde retansiyonuna bağlı kaşınıtı bildirilmiş olup, yeni 'tetrastarch'larda böyle bir etki bildirilmemiştir<sup>18</sup>.

#### **2.3.4.4 HES ve Hiperamilazemi**

Tüm nişastalar amilazlarla yıkılır, dolayısıyla HES verilmesi sonrası plazma amilazı artabilir<sup>8,95,96</sup>. Bu KPB sonrası yaklaşık % 2 oranında görülen akut pankreatit tanısı ile karışabilir<sup>97</sup>. Artmış amilazın HES uygulamasına bağlanması akut pankreatit tanısını geciktirerek morbidite ve mortaliteyi arttırabilir.

#### **2.3.4.5 HES ve Anafilaktoid Reaksiyonlar**

Albümin dahil tüm kolloidler anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir, ancak bu nişastalarda daha yüksek oranda görülür<sup>98,99</sup>.

#### **2.3.4.6 HES ve Santral Sinir Sistemi Hasarı**

HES'ler santral sinir sistemi hasarı bulunan hastaların tedavisinin bir parçası olarak sıklıkla kullanılırlar<sup>100</sup>. Santral sinir sistemi hasarında nişasta kullanımını araştıran üç çalışma güvenlik sorunları sebebiyle sonlandırılmıştır. Akut iskemik inmede HES 250/0,5 kullanılmış ve HES grubunda artmış mortalite saptanmıştır<sup>101</sup>. Serebral iskemide HES 250/0,5 kullanılmış ve nörolojik bozulma sebebiyle bu çalışma da sonlandırılmıştır<sup>102</sup>. Kafa travması olan hastalarda HES 130/0.4 ve HES 200/0,5 + Albümin karşılaştırılmış ve HES'le kafa içi basıncında artış tespit edilmiştir<sup>61</sup>. Ancak yapılan 'SAFE' çalışmasında albüminin de beyin hasarında olumsuz etkileri olabileceği saptanmıştır<sup>103</sup>. Bu sebeplerle beyin hasarı olan hastalarda kolloid verileceğinde dikkatli olunmalıdır.

#### **2.3.4.7 HES, İnflamasyon ve Mikrovasküler Permeablite**

Kolloid infüzyonu sistemik inflamatuvar yanıtı etkilemektedir<sup>104</sup>. HES solüsyonları sistemik inflamasyonda azalma ile birlikte dir. HES solüsyonları dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri ve C-reaktif proteini azaltır<sup>105,106</sup>. HES solüsyonları ile albümin infüzyonu ile olmayan histamin salınımında artış saptanmıştır<sup>107</sup>.

Mikrovasküler permeabilite çeşitli patolojik durumlarda değişir ve sistemik inflamasyonla yakın ilişkilidir<sup>72</sup>. Hayvan çalışmalarında HES ile mikrosirkülasyonda düzelme ve kapiller kaçakta azalma tespit edilmiştir<sup>108-110</sup>. Bunun aksine albüminin inflamasyon belirteçlerinde ve mikrovasküler permeabilitede artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>111</sup>. Başka çalışmalarda da albümin ile serbest radikal oluşumunda, antioksidan durumunda ve 'Tumor-Necrosis Factor- $\alpha$ ' ile indüklenen 'Vascular cell adhesion molecule-1' de azalmalar saptanmıştır<sup>112-115</sup>. % 25'lik albüminin HES 130/0,4'e oranla intraselüler sıvı akümülyasyonunu azalttığı da saptanmıştır<sup>116</sup>.

#### **2.3.4.8 HES ve Splanknik Sirkülasyon**

Açık infrarenal abdominal aorta cerrahisinde splanknik mukozal hipoperfüzyon sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan inflamatuvar mediatörlerin oluşumuna neden olmaktadır<sup>117-119</sup>. Bu da organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. Abdominal aorta cerrahisinde hem kalın barsakta, hem de ince barsakta mukozal hipoperfüzyon olmakta ve sistemik endotoksin salınımı gerçekleşmektedir<sup>120-123</sup>. Bu

inflamatuvar yanıtta ilk olarak pulmoner vasküler yatak etkilenir ve non-kardiojenik pulmoner ödem oluşur. HES 200/0,6 ve HES 130/0,4'ün infrarenal abdominal aorta cerrahisinde splanknik perfüzyonu arttırdığı ve endotoksin maruziyetini azalttığı gösterilmiştir. Bu açıdan gelatinden çok üstün olduğu gösterilmiştir<sup>124</sup>.

#### **2.3.4.9 HES ve Pulmoner İnflamatuvar Yanıt**

Hemorajik şoktaki sıçanlarda kapiller permeabilite ve akciğer hasarında HES 130/0,4'ün etkisi araştırılmıştır. Sirkülasyonu tekrar sağlamak için düşük volümlere ihtiyaç olduğu ve hemorajik şok resüsitasyonuna bağlı akciğer kapiller permeabilitede ve akciğer hasarında antiinflamatuvar etki ile azalma olduğu, bunun da IL-6, TNF- $\alpha$  ve myeloperoksidaz aktivitelerinde azalmayla beraber olduğu gösterilmiştir. Yine HES 130/0,4'ün antioksidatif etkisi olduğu da gösterilmiştir<sup>125</sup>.

#### **2.3.4.10 HES'lerin Kalp Cerrahisindeki Yeri**

Özellikle koroner arter bypass cerrahisinde albumin ve kristalloid solüsyonlar volüm replasmanında kullanılmış olsa da güvenilirlik ve maliyet sebepleriyle HES giderek daha sık tercih edilmektedir<sup>89,126-131</sup>. Avrupa'da son yıllarda albümin ve diğer kolloidlerden HES'e bir geçiş olmuş ve kalp cerrahisinde % 87'lere kadar kullanım oranları bildirilmiştir<sup>18</sup>. Düşük in vivo molar değişim oranına sahip HES'ler eski preparatlar kadar etkin plazma volüm genişleticileridir ve kalp cerrahisinde kullanımları koagülasyon ve renal fonksiyonlar açısından oldukça güvenlidir<sup>132</sup>. Ancak yapılan bir meta-analizde HES'lerin albümine oranla kanamayı belirgin arttırdığı söylenmiştir<sup>74</sup>. Yine yapılan bir çalışmada koroner artere bypass cerrahisi uygulanan hastalarda HES ile postoperatif kanamanın arttığı, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve platelet tranzfüzyonu ihtiyacının arttığı gösterilmiştir<sup>89</sup>. Yine de kalp cerrahisi yapılan hastalarda kolloid ile volüm genişletilmesi planlanıyorsa ideal seçeneğin 'tetrastarch' olduğu söylenmektedir<sup>18</sup>.

## **2.4 Kristalloid Solüsyonlar**

Kristalloid solüsyonlar hipotonik (su içinde dekstroz), izotonik (laktatlı Ringer) ve hipertonic (%7,5 salin solüsyonu, mannitol) olarak ayrılır. Altta yatan elektrolit durumu sıvı seçiminde önemli rol oynamalıdır. Hiperkalemili hastalarda K içeren sıvılardan kaçınılmalıdır. Kristalloidler vasküler membrandan serbestçe

geçebilir ve dolayısıyla plazma ve interstisiyel volüme dağılır. 1000 ml salin infüzyonu sonrası plazma volümü 180 ml kadar genişler<sup>133</sup>. Verilen salinin % 25'i intravasküler kompartmanda kalırken, %75'i interstisyuma kaçar<sup>134</sup>. Kristalloid solüsyonların plazma ozmolalitesi dah düşüktür ve suyu interstisiyel boşluğa geçerler. Dolayısıyla yeterli hemodinami sağlayabilmek için yüksek volümler gerekmektedir. 1000 ml plazma volüm ekspansiyonu yapmak için gerekli sıvı volümleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Benzer sirkülatuvar yant elde edilebilmesi için kristalloidlerin kolloidlere oranla 4-5 kat daha fazla verilmesi gerekmektedir. Bu kadar yüksek miktarda tamponlanmamış salin solüsyonu verilmesi teorik olarak hiperkloremik asidoza neden olarak durumu komplike edebilir. Yine plazma protein konsantrasyonunun dilüsyonu plazma kolloid ozmotik basıncında azalmaya neden olur<sup>36</sup>.

Kristalloidler tek başlarına volüm replasmanında daha az kalifiyedir, çünkü yüksek miktarlarda verilmeleri gerekir. Sirkülatuvar şoktaki yaşlı hastalara volüm stabilizasyonu için kristalloid verildiğinde % 70 pulmoner ödem gelişirken, kolloid ile tedavi edilen grupta ise bu oran % 25'dir<sup>135</sup>.

**Tablo 2.2:** 1000 ml plazma volüm ekspansiyonu yapmak için gerekli sıvı volümleri (Boldt J. Volume Therapy in Cardiac Surgery: Does the Kind of Fluid Matter? Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vo113, No 6 (December), 1999: pp 752-763, isimli yayından Türkçe'ye çevrilmiştir.)

	<b>Plazma Volüm Artışı (ml)</b>	<b>Verilen Volüm (ml)</b>	<b>İnterstisiyel Sıvı Volüm Artışı (ml)</b>	<b>İntrasellüler Sıvı Volüm Artışı (ml)</b>
% 5 Albümin	1000	10000	-	-
% 25 Albümin	1000	250	-750	-
% 5 Dekstroz	1000	14000	3700	9300
Ringer Laktat	1000	4700	3700	-

## 2.5 KPB ve İnflamatuvar Yanıt

KPB, kan elemanları ve vücut için fizyolojik olmayan bir ortamdır ve tüm vücutta inflamatuvar bir yanıtı yol açar. KPB sırasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon, vücut ısısında oluşan değişiklikler, cerrahi travma ve endotoksin salınımı immün yanıt oluşumuna katkıda bulunur. Kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, lökosit aktivasyonu ve adhezyon moleküllerinin salınımı, serbest oksijen radikallerinin oluşumu, araşidonik asit ürünleri, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO) ve endotelin salınımı patofizyolojide rol oynar. Bu yanıt sonucunda koagülopati, vazokonstriksiyon, kapiller geçirgenlikte artış, vazodilatasyon, interstisyel sıvıda artış, hemoliz, preksi, lökositoz, pulmoner sistem bozukluğu, renal sistem bozukluğu, gastrointestinal sistem bozukluğu, santral sinir sistemi etkilenmesi, myokard fonksiyon bozukluğu, ve enfeksiyona yatkınlık ortaya çıkabilir<sup>15</sup>. Bu durum postoperatif dönemde görülen komplikasyonların gelişimi ile yakından ilişkilidir Tanı kriterlerindeki esneklik ve KPB kullanımının bulunup bulunmaması da göz önüne alınarak KPB sonrası sistemik inflamasyon terimi (*systemic inflammatory response after bypass – SIRAB*) ortaya atılmıştır. İnflamatuvar cevaba bağlı oluşan organ hasarı ile optimal olarak gerçekleşemeyen KPB sonucunda oluşan organ sistemi fonksiyon bozukluğu ayrımı yapılmalıdır.

KPB süresince oluşan etkilerin akım şeklinden etkilendiği de bilinmektedir.

### 2.5.1 KPB’de İnflamatuvar Yanıt Mekanizmaları

#### 2.5.1.1 Kompleman Aktivasyonu

Kanın ekstrakorporeal yüzeylerle teması sonrasında alternatif yolla aktive olan kompleman sisteminde C3a ve C5a proteinleri oluşur<sup>136</sup>. KPB sonrasında heparinin protamin ile nötralize edilmesi aşamasında ise klasik yolun aktive edilmesi ile C4a ve C3a düzeyleri artar<sup>137</sup>. KPB sırasında sistemik dolaşımda artan endotoksin salınımı sonucu ise her iki yolla kompleman aktivasyonu gerçekleşir<sup>138</sup>. Kompleman aktivasyonu ile mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınarak damar geçirgenliğini artar. Lökositler uyarılarak serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. C3a platelet agregasyonunu kuvvetli şekilde uyarırken C5a nötrofillerin agregasyonunu ve endotel hücrelerine bağlanmasını

sağlar<sup>139</sup>. KPB sonrası 3. saatte ölçülen C3a düzeylerinin komplikasyon gelişimi açısından anlamlı olabileceğini bildirilmiştir<sup>140</sup>.

#### **2.5.1.2 Lökositler ve Adhezyon Molekülleri**

KPB, humoral bir kaskad başlatarak damar endotelinde aktivasyona sebep olur. Sonuçta bazı adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ile nötrofiller endotele bağlanır. Endotele bağlanan nötrofiller organ hasarından sorumlu tutulan sitotoksik proteazları ve serbest oksijen radikallerini salgırlar<sup>15</sup>. Salınan bu proteazlar, ekstraselüler yapıları ve matriksi zedeleyerek kapiller kaçağa, ekstraselüler sıvı yüklenmesine ve elektrolit dengesizliğine yol açar<sup>141</sup>.

Lökositlerin dolaşımdan inflamasyon bölgesine hareketleri adhezyon molekülleri yoluyla gerçekleşir. Önce damar endoteli aktive olur ve selektin grubu adhezyon moleküllerinin hücre yüzeyinde ekspresyonu gerçekleşir. P-selektin, takiben E-selektin lökosit ve lenfositlerdeki Sialyl Lewis karbohidrat grupları ile etkileşerek hücrelerde yavaşlama ve yuvarlanmayı (*rolling*) sağlar<sup>15</sup>. Daha sonra lökositler C5a ile etkileşerek aktive olurlar. Nötrofil aktivasyonu, adhezyonu ve sekestrasyonu kapiller damarlarda obstrüksiyona ve lokal iskemiye sebep olabilir.

#### **2.5.1.3 Serbest Oksijen Radikalleri**

Lökositlerin aktivasyonu sonucu süperoksit anyonları, hidrojen peroksit, hidroksi radikalleri gibi serbest oksijen radikalleri salınırak hücre zarındaki lipid bileşenleriyle etkileşir ve geçirgenliği artırır<sup>142</sup>.

#### **2.5.1.4 Araşidonik Asit Ürünleri**

Nötrofillerin membranı esas kaynak olmakla birlikte KPB sırasında plevral sıvı da tromboksan ve prostoglandin kaynağı olabilir<sup>143</sup>. Tromboksan A<sub>2</sub> kuvvetli vazokonstriktör etkiye sahip olup ayrıca trombosit agregasyonunu artırır. Aynı zamanda myokard disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon gelişimi ile de ilgilidir. Prostoglandinlerin – PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>1</sub> vazodilatasyonu artırıcı ve agregasyon önleyici etkileri vardır. Lökotrienler vasküler geçirgenliği artırır ve ARDS ve çoklu organ yetmezliği gelişiminde önemli role sahiptirler<sup>144</sup>.

#### **2.5.1.5 Endotoksinler**

KPB sırasında splanknik yatakta gelişen vazokonstriksiyon ve iskemiye bağlı olarak endotoksinlerin dolaşıma geçişi artar<sup>145</sup>. Endotoksinler, alternatif yolla kompleman kaskadını aktive eder ve başta TNF- $\alpha$  olmak üzere sitokin salınımını

arttırlar. KPB sonrası dolaşımında artmış endotoksin varlığının postoperatif dönemde artmış oksijen tüketimiyle ilişkili olduğu da bildirilmektedir<sup>146</sup>.

#### **2.5.1.6 Sitokinler**

KPB sırasında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeyleri artar. Proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeyleri KPB sırasındaki kardiyak iskemi süresiyle ilişkilidir<sup>147</sup>. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8'in esas kaynağının myokard, IL-10'un kaynağının ise karaciğer olduğu bildirilmiştir<sup>148,149</sup>. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge, inflamatuvar cevabın şiddetinin belirlenmesinde önemlidir.

#### **2.5.1.7 Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) ve Nitrik Oksit (NO)**

PAF trombositlerde agregasyonu kuvvetli şekilde uyarır. Myokard dokusunda iskemi-reperfüzyon hasarı ve KPB sonrası akciğer hasarı gelişiminde rolü vardır<sup>150</sup>.

NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin L-arjinini L-sitrüline çevirmesi sonucu endotel hücrelerinde üretilir. NO sürekli olarak salınır ve süratle nitrite okside edilip nitrata çevrilerek metabolize edilir. NO vazomotor tonusun ve kan akımının düzenlenmesinde önemli etkiye sahiptir. Nötrofil ve trombositlerin endotele bağlanmasını engelleyerek trombüs oluşumunu önleyebilir<sup>151</sup>. KPB sırasında NO üretimi belirgin şekilde artmakta olup heparin uygulanmasının da NO salınımına etkisi olabileceği bildirilmiştir<sup>152</sup>.

#### **2.5.1.8 Endotelinler**

Endotelin-1, endotelden salınan peptid yapısında bir maddedir. Arteriyel kan basıncının ve kardiyak debinin düzenlenmesinde rol alır. Endotelin bilinen en kuvvetli endojen vazokonstriktör maddedir. KPB sonrası endotelin-1 düzeyinde belirgin artış saptanmaktadır<sup>153</sup>. Endotelde gerçekleşen endotelin ve NO sentezi arasındaki denge iskemi sonrası koroner kan akımı ve ventrikül fonksiyonlarının geri kazanılmasında önemlidir<sup>154</sup>.

### **2.6 Böbrek Fizyolojisi ve Böbrek Fizyolojisini Etkileyen Faktörler**

Organ sistemlerinin tüm bileşenlerinin normal fonksiyon gösterebilmesi için vücut sıvılarının stabil bir bileşim ve hacimde olması vazgeçilmezdir. Böbrekler vücut sıvı hacminin, içeriğinin ve kan basıncının düzenlenmesinde , asit-baz ve

ozmolarite dengesinin sağlanmasında, elektrolit dengesinin sağlanmasında, metabolik son ürünlerin ve yabancı kimyasal maddelerin atılmasında önemli rol oynar.

### 2.6.1 Böbreklerin Genel Yapısı

Böbrekler ekstraperitoneal yerleşimlidir ve her biri erişkin insanda yaklaşık 150 gr. ağırlığındadır. Dış tarafta *cortex*, iç tarafta da *medulla* olmak üzere iki kısma ayrılır. Medulla kısmında çok sayıda koni şeklinde *renal piramidler* mevcuttur. Renal piramidler *cortex* ile *medulla* arasındaki sınırdan başlayarak papilla'ya ve üreterin üst taraftaki devamı olan *renal pelvis'e* uzanır. Üreter ile mesaneye iletilen idrar burada depolanır.

Renal kan akımı yaklaşık 1200 ml/dakika'dır. Aortadan ayrılan renal arterler hilusta dorsal ve ventral olmak üzere ikiye ayrılır. Bu dallar kortikomedüller alana uzanan interlober dallar ve sırası ile; arkuat arterler, interlobuler arterler ve afferent arteriollerini oluşturarak böbreğin fonksiyonel filtresi olan glomerülleri kanlandırırlar. Afferent arterioller 20-40 dala ayrılarak kapiller ağı oluştururlar, bunlar birleşerek kortikomedüller ve medüller efferent arteriolü oluşturup venöz vasa rektaya dökülürler. Anatomik olarak böbreğin venöz dolaşımı arteriyel dolaşım sistemine paralellik gösterir.

Böbrek dolaşımında glomerüller ve peritübüler olmak üzere seri iki kapiller yatak bulunur. Glomerüller kapiller yatakta yüksek olan hidrostatik basınç (60 mmHg) hızlı sıvı filtrasyonu, peritübüler yatakta nispeten düşük olan hidrostatik basınç (13 mmHg) sıvı geri emilimini sağlar. Afferent ve efferent arteriolar rezistansı değiştirebilen böbrek, glomerüller ve peritübüler kapiller yataktaki hidrostatik basıncı düzenleyebilir. Bu sayede vücudun homeostatik ihtiyaçlarına göre glomerüller filtrasyon hızı (GFH) ve/veya tübüler geri emilim hızı değiştirilebilir<sup>155</sup>

Böbreklerin inervasyonu çok sayıda kolinerjik ve adrenerjik lifler ile sağlanmaktadır. Jukstaklomerüler granüler hücrelerde bulunan  $\beta_1$  adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu renin salınımı artar, renal tübüler epitel hücrelerinde bulunan  $\alpha_{1B}$  adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu renal tübüllerde sodyum geri emilimi artar (idrarda sodyum atılımı azalır) ve renal arteriyel rezistansın,  $\alpha_{1A}$  adrenoseptörlerin stimülasyonu sonucu artması ile RKA'da azalma meydana gelir.

Renal denervasyon sonucu ise idrarda sodyumun ve suyun atılımı artarken tübüllerdeki geri emilimleri azalır, ancak GFH ve RKA değişmez.

## **2.6.2 Böbreğin Fonksiyonel Ünitesi : Nefron**

Böbrekteki en küçük fonksiyonel ünite; glomerüler kapiller ağ, Bowman kapsülü, proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül, toplayıcı kanallar ve jukstaglomerüler aparatından oluşan nefrondur. Her bir böbrekte yaklaşık 1 milyon nefron bulunmakta olup bunların %85'i kortekste, %15'i jukstaglomerüler alanda yer alır. Böbreklerde yeni nefron oluşumu söz konusu olmadığından renal hasar sonrası ya da yaşlanmaya bağlı olarak nefron sayısı azalır. Genel olarak 40 yaşından sonra fonksiyon gösteren nefron sayısı her 10 yılda %10 azalır. Bu kayıp yaşamı tehdit etmez, çünkü geriye kalan nefronlarda adaptasyon mekanizmaları mevcuttur<sup>155</sup>.

### **2.6.2.1 Glomerüler ve Tübüler Fonksiyonlar, İdrar Oluşumu**

Glomerüllerde dallanan ve anastomoz yapan bir kapiller ağ mevcut olup diğer kapiller yataklardan farklı olarak yüksek hidrostatik basınca sahiptir. Glomerüler kapillerlerden süzülen sıvı Bowman kapsülüne, oradan da proksimal tübüle akar (glomerüler filtrasyon). Renal tübüllere gelen sıvı içeriği plazmaya benzerlik göstermekle birlikte protein miktarı daha düşüktür. Intraglomerüler kan basıncı (afferent ve efferent arteriollerin kan basınçları arasındaki fark) sıvının kapiller endotelden Bowman kapsülüne filtrasyonunu sağlar. Bowman kapsülüne gelen sıvı buradan Henle kulbuna geçer, desendan ve asendan dallarında ilerler. Asendan dalın sonunda *macula densa* yer almakta olup nefron fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli işlevi vardır. *Macula densa* sonrasında sıvı distal tübüllere, oradan da toplayıcı tübüllere ve toplayıcı kanallara geçer. Kortikal toplayıcı kanallar birleşerek medullar toplayıcı kanalları oluşturur. Sonuçta daha geniş kanallarda toplanan idrar renal pelvise ulaşır.

Glomerüler ultrafiltrasyon glomerül içinde etkili olan karşıt basınçların, sıvının glomerül kapiller duvardan dışarı çıkmasını sağlayan ve bu harekete karşı olan basınçların ortak sonucudur. Glomerüler kapiller hidrostatik basınç, afferent ve efferent arteriolar tonus ile yönlendirilen sistemik arter basıncının sonucudur. Glomerüllerde çok az miktarda protein filtre edildiğinden proksimal tübülde

onkotik basınç sıfırdır. Filtrasyon kuvvetlerine karşı olan güçler ise erken proksimal tübül lümen içindeki hidrostatik basınç, interstisyel basınç ve plazma proteinlerinin onkotik basıncıdır.

Normal koşullarda 70 kilogramlık bir insanda günde 180 litre ultrafiltrat oluşur ve bunun %99'u geri emilerek ortalama 1-1,5 litresi idrar olarak atılmaktadır. Ultrafiltratın 2/3'ü, glikoz ve aminoasitlerin tamamı, potasyum, fosfat ve kalsiyumun tamamına yakın kısmı geri emilir.

### 2.6.3 Böbrek Fonksiyon Testleri

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılan biyokimyasal incelemeler<sup>15,155</sup>:

1. *Kan üre azotu (BUN)*: Tarama testidir, önemli derecede renal parankim kaybında artar, yüksek proteinli diyet ile yalancı yükseklik, bol sıvı alımı ile yalancı düşüklük saptanabilir.
2. *Serum kreatinin (Serum Kr)*: Kreatinin glomerüllerden filtre olur, geri emilimi ve atılımı da yoktur. Serum kreatinini glomerüler fonksiyonun değerlendirilmesinde faydalı olmakla birlikte kreatinin klirensi daha değerlidir. Böbrek hastalığının erken dönemlerini teşhis etmede BUN'dan daha duyarlıdır. Gebelik ve diyetteki protein alımı değişikliklerinden etkilenebilmektedir.
3. *Serum ürik asit*: Nükleotid metabolizmasının arttığı durumlarda (DNA yıkımı gibi), hızlı hücre yıkımının olduğu durumlarda (tümör lizis sendromu gibi) ve Gut hastalığında serum düzeyi artmaktadır. Uygunsuz ADH sendromunda ise serum ürik asit düzeyi azalmaktadır.
4. *Serum elektrolitleri*: Serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve bikarbonat düzeyleri böbrek fonksiyon bozukluklarının göstergesidir.
5. *İdrar üre azotu*: Global böbrek hasarında idrarla atılım azalır.
6. *İdrar kreatinin (İdrar Kr)*: İdrar kreatinin atılımı direkt glomerüler patolojiyi yansıtır, atılımının azalması uyarıcı olmalıdır.
7. *İdrar ürik asit*: İdrarda ürik asit atılımının artışı hiperürisemi ile seyreden durumlarda söz konusu olmaktadır. İdrarda atılımının azalması ise plazma düzeyinde artışa neden olmaktadır.

8. *İdrar elektrolitleri*: Diyetle su ve elektrolitlerin alımındaki değişikliklere bağlı olarak idrar düzeyleri değişkenlik gösterdiği veya yakın geçmişte diüretik kullanılmasına bağlı olarak düzeyleri yanıltıcı olabileceği için değeri sınırlıdır.

Fakat serum elektrolitleri ve diğer böbrek fonksiyon testleri ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlılığı artmaktadır. İdrar elektrolitleri tübüler fonksiyonlar hakkında da bilgi verebilmektedir.

9. *Kreatinin klirensi (KKr)*: Genel böbrek fonksiyonları ve GFH hakkında en iyi göstergedir. 24 saatlik biriktirilmiş idrardaki ve spot kan örneğindeki kreatinin ölçümü ile yapılır.

$$\text{Kreatinin klirensi} = (\text{İdrar kreatinini} \times \text{İdrar hacmi}) / \text{Plazma kreatinini}$$

10. *İdrarda protein ve mikroalbuminüri* : İdrarda mikroalbuminüri böbrek hasarlanmasının en erken belirtilerinden biridir. Özellikle diyabetik hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde idrarda protein atılımının önemi bilinmektedir. Geleneksel testler ile incelenen idrar örnekleri, proteinürinin yaklaşık 300mg/dl düzeyinde olması durumunda anlamlı olarak kabul edilmekteydi. Daha sonraları daha hassas biyokimyasal testlerle 1 mcg/ml düzeyinde ölçümler yapılmaya başlanmıştır. Bu sayede böbrek hastalıklarında ‘klinik proteinüri’ dönemine gelinmeden, fizyolojik ve patolojik protein atılımı arasında kalan ‘mikroalbuminüri’ döneminde glomerülopatinin saptanması ve tedavi planının belirlenmesi hedeflenmiştir. Gerek diyabetik hastalarda gerek diyabetik olmayan hipertansif hastalarda, hatta diyabetik ve hipertansif olmayan hastalarda bile kardiyovasküler hastalık riskinin öngörülmesinde mikroalbuminürinin erken dönemde hassas bir belirteç olduğu kabul edilmektedir.

## **2.7 KPB ile Gerçekleştirilen Açık Kalp Cerrahisinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi**

KPB, özellikle ameliyat öncesi dönemde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda RKA miktar ve dağılımında bir takım değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişikliklere hastalara ait hazırlayıcı faktörler de etki etmektedir.

KPB uygulanan hastaların yaklaşık (ortanca değer)% 30’unda akut böbrek hasarı yada akut böbrek yetmezliği gelişmekte, % 1’inde ise hemodiyaliz ihtiyacı olmaktadır<sup>157</sup>. Akut böbrek hasarı tanımı için ameliyat öncesi dönemdeki serum

kreatinin değerinin postoperatif dönemde iki katına çıkması yada serum kreatinin değerinin belli bir değerin üzerine çıkması (rneğin > 1.5mg/dl) kabul edilmektedir<sup>15</sup>. KPB kullanımı kadar yapılan kalp cerrahisinin türü de postoperatif dönemde akut böbrek hasarı gelişim sıklığını ve riskini arttırmaktadır. Koroner arter bypass cerrahisinde risk düşük olup (%2.5) hemodiyaliz ihtiyacı yaklaşık %1 iken bu oran kapak cerrahisinde sırasıyla %2.8 ve %1.7; kombine kapak ve koroner cerrahisinde %4.6 ve %3.3'dr<sup>15,158</sup>.

### **2.7.1 KPB Sonrası Böbrek Yetmezliğini Etkileyen Faktörler**

KPB sistemi, bileşenleri ve fizyolojisi ile ilgili faktörler kadar hastaya ait hazırlayıcı faktörler ve eşlik eden komorbiditeler de böbrek hasarından sorumludur.

#### **2.7.1.1 Hastaya Bağlı Faktörler<sup>159</sup>**

- Cinsiyet (kadınlarda risk daha fazla)
- Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma veya konjestif kalp yetmezliği
- Diabetes Mellitus
- Periferik damar hastalığı bulunması
- Preoperatif dönemde intraaortik balon pompası (İABP) kullanımı
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)
- Acil şartlarda gerçekleştiren operasyon
- Artmış serum kreatinin düzeyi

#### **2.7.1.2 KPB'ye Bağlı Faktörler**

Daha nceki dönemlerde yapılan çalışmalarda KPB'nin böbreklere zararlı etkileri olduğu bildirilsede günümüzde modern ekstrakorporeal dolaşım tekniklerinin kullanımı ile KPB ile böbrek fonksiyon bozukluğu arasında kesin bir ilişki gösterilememektedir<sup>160</sup>.

Hemodilüsyon, hipotermi, non pulsatil akım, bazı durumlarda düşük akım (*low flow*) ve total sirklatuvar arrest böbrekleri non-fizyolojik olmayan şartlara

maruz bırakılmaktadır. Hemodinamik değişiklikler ve immün sistem aktivasyonu ile KPB süreci böbrekler için hasara açık bir dönem haline gelmektedir.

KPB prime solüsyonlarının bileşiminin renal fonksiyonlar üzerinde belirgin etkisi olmamakla birlikte, prime solüsyonunun tamamen kristaloid, kolloid, kan ya da bunların bileşimi ile oluşturulmasının ekstraselüler sıvı birikimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>15</sup>.

Perfüzyon ısısının böbrek fonksiyonları üzerine kalıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>161</sup>.

KPB uygulaması sırasında ortalama perfüzyon basıncının 50-70 mmHg, akım hızının (*flow rate*) ise 1.8-2.2 L/dk/m<sup>2</sup> olarak sağlanması önerilmektedir<sup>15</sup>.

Pulsatil ve non pulsatil akımın böbrek fonksiyonları üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında pulsatil akımın doku ödemi azalttığı ve renal fonksiyonları daha iyi koruduğu gösterilmiştir<sup>162</sup>.

KPB uygulamasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması sonucunda eritrositlerde parçalanma ve dolaşıma serbest hemoglobin katılımı, hemin parçalanması sonucu ise serbest demir oluşumu söz konusudur. Serbest demir taşıyıcı proteinlerin kapasitesini aştığında zararlı etkilerini oluşturabilir<sup>163</sup>.

### **2.7.2 Akut Böbrek Hasarının Patogenezi**

Erken dönemde renal kanlanma ve vazomotor reaktivitede değişiklikler ile birlikte böbrek perfüzyonunda azalma ve prerenal azotemi oluşur. Hücre içi ATP düzeyinde azalma ile beraber oksidatif hasar meydana gelir (başlangıç dönemi). Bu süreçte kemik iliği kökenli hücrelerde, endotel hücrelerinde ve renal epitel hücrelerinde aktivasyon ve inflamasyon öncesi durum söz konusu olur. İnflamasyon hücreleri dış medulladaki peritübüler kapillerlerde bulunan endotele bağlanarak meduller konjesyona ve proksimal tübülün S3 bölümünde hipoksik hasara yol açar (yayılmaz fazı). Tübüler hücrelerinde proliferasyon ve başkalaşım oluşur (idame fazı). İlerleyen dönemde ise fonksiyonlar geri kazanılır (tamir fazı)<sup>164</sup>.

Akut böbrek hasarlanmasında söz konusu olan faktörler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak da sınıflandırılabilir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3 :** Akut böbrek hasarı gelişiminde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörler (*Rosner et al. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. Clin J Am Soc Nephrol 1: 19-32, 2006*) isimli yayından sadeleştirilmiş ve Türkçe'ye çevrilmiştir.).

<b>Preoperatif</b>	<b>İntraoperatif</b>	<b>Postoperatif</b>
Kronik böbrek hastalığı	Azalmış renal perfüzyon	Sistemik inflamasyon
Renovasküler hastalık	-hipotansiyon	Azalmış sol ventr. fnk.
Prerenal azotemi	-non pulsatil akım	Vazoaktif ajanlar
-diüretik kullanımı	-vazoaktif ajanlar	Hemodinamik instabilite
-oral alımı kısıtlanan hasta	-anestezi etkisi	Nefrotoksinler
-sol ventr. fnk. bozukluğu	Embolik olaylar	Sepsis/enfeksiyon
ACEI / ARB kullanımı	KPB'ye bağlı inflamasyon	Volüm açığı
Nefrotoksinler	Nefrotoksinler	
-iv kontrast madde	-serbest hemoglobin	
-nefrotoksik ilaçlar	-serbest radikaller	
Endotoksemi	Hemodilüsyon	
İnflamasyon		

### 3- BİREYLER ve YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 03.07.2009 tarihli ve HEK 08/119 numaralı onayı alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Eylül 2008 – Kasım 2008 tarihleri arasında KPB ile açık kalp cerrahisi uygulanan 30 erişkin hasta çalışmaya alınarak veriler prospektif olarak toplandı. Hastalar iki gruba ayrılarak, birinci grupta (grup I) postoperatif volüm replasman tedavisinde hidroksietil nişasta dışı kolloid solüsyonlar ve kristalloid solüsyonlar kullanıldı (n=15), ikinci grupta da (grup II) postoperatif volüm replasman tedavisinde %6 hidroksietil nişasta 130/0,4 (*Voluven®*, *Fresenius Kabi İlaç Sanayi ve Limited Şirketi, Maslak, İstanbul, Türkiye*) (n=15) kullanıldı.

Kontrol grubundaki (grup 1) verilerin homojen olması amaçlanarak bu grup, sadece KPB ile CABG yapılan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta ayrıca standardizasyonu sağlamak amacıyla hastalarda yaş, cinsiyet, koroner lezyonlar gibi preoperatif özellikler ve CPB zamanı, kross klemp, yapılan anostomoz sayısı gibi perioperatif değerlerin birbirine yakın olmasına dikkat edildi.

Çalışma grubuna (grup 2), KPB ile açık kalp cerrahisi (CABG, tek-çift kapak replasmanı, eş zamanlı CABG+kapak replasmanı) uygulanan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan ve kapak replasmanı yapılan tüm vakalarda aort ve/veya mitral kapak replasmanı uygulandı.

Çalışmaya alınmama kriterleri; preoperatif yapılan ekokardiyografide düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF<%30) saptanması, kronik karaciğer hastalığı, kanama diyatezi ve/veya koagülopati ile seyreden hastalık bulunması, akut/kronik böbrek yetmezliği bulunması, geçirilmiş kardiyak cerrahi ve acil şartlarda operasyona alınma olarak belirlendi.

#### 3.1 Anestezi Protokolü

Hastalara operasyondan önceki gece ve operasyondan bir saat önce oral 10 mg diazepam (*Diazem®*, *Deva Holding İlaç Grubu, Türkiye*) ile premedikasyon uygulandı.

Tüm hastalara operasyon odasına alınmayı takiben; beş derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) (*Hellige Servomed, Freiburg, Almanya*), pulse oksimetre (*Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA, ABD*) ve hasta için uygun boyutlarda

manşon kullanılarak noninvaziv kan basıncı (*Siemens SC 7000*) monitörizasyonu yapıldı. Hastalara periferik bir venden 18-22G intravenöz kanül (*Venflon 2, Viggo-Spectramed, İsveç*) yerleştirildi ve % 0,9 izotonik sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Hastalara lokal anestezi altında radyal arter kateteri (*Viggo – Spectramed, İsveç*) takıldı ve invaziv kan basıncı monitörizasyonuna başlandı. Santral venöz kateterizasyon, anestezi indüksiyonu sonrası 7F 3 yollu kateter (*Certofix Trio, B.Braun, Almanya*) ile sağ internal juguler ven veya femoral ven yolu ile sağlanarak santral venöz basınç monitörizasyonu yapıldı. Hastaların vücut ısılarının takibi özefageal ısı probu ile, nazal veya oral yolla nazofarenksten izlendi. İdrar çıkışının takibi amacı ile idrar sondası takıldı.

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu etomidat (*Hypnomidate®; Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belçika*) 0.3 mg/kg ve fentanil (*Fentanyl®; Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belçika*) 1 mcg/kg verilerek gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyon için yeterli kas gevşekliği veküronyum bromid (*Norcuron®, Organon, Hollanda*) 0.1 mg/kg ile sağlandı.

Anestezi idamesinde sevofluran (*Sevorane®, Abbott, ABD*) (inspirasyon konsantrasyonu % 2) %50 – %50 oranında azotprotoksit ve oksijen karışımı ile uygulandı. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında % 1 – 2 konsantrasyonda sevofluran uygulanmasına devam edildi.

Hastalara kanülasyondan önce heparin sülfat (*Nevparin®, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş., Türkiye*) 300 Ü/kg olacak şekilde sağ atriyumdan cerrah tarafından uygulandı. Antikoagülasyon takibinde aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) (*Hemachron 801 System, International Techidyne Corp., ABD*) kullanıldı ve ekstrakorporeal sirkülasyon süresince 450 saniye üzerinde tutuldu. KPB sırasında ACT 450 saniyenin altında ise gereken heparin sülfat miktarı, heparin doz takip çizelgesine göre hesaplanarak dolaşıma eklendi. KPB bitiminde dolaşımda kalan heparin, protamin sülfat (*Protamin® ICN, Onko Eczacı San. ve Tic. Ltd. Şti., Türkiye*) 3 mg/kg verilerek antagonize edildi.

### **3.2 KPB ve Kardiyopleji Yöntemi**

Hastaların tümünde 'roller' pompa (*Jostra HL 20 Classic, Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Almanya*) kullanıldı. KPB uygulaması sırasında ortalama perfüzyon basıncı 50-70 mmHg, maksimum akım hızı ise (*flow rate*) ise

2.0-2.4 L/dk/m<sup>2</sup> olacak şekilde pulsatil olmayan (*nonpulsatil*) akım sağlandı. Prime solüsyonu olarak 1600-1800 ml Ringer Laktat kullanılarak, 1cc/kg mannitol ve 25 mg heparin eklendi. Tüm hastalarda hematokrit değeri %24'ün altına düşüncü pompaya kan ilave edildi.

### 3.2.1 Hipotermi

Her iki grupta operasyonlar KPB altında, nazofaringeal olarak ölçülen sistemik vücut ısısı 26-28 °C (orta dereceli hipotermi) düzeyinde iken gerçekleştirildi. Eş zamanlı topikal hipotermi uygulandı.

### 3.2.2 Kanülasyon ve Kardiyopleji

Hastalarda, sistemik heparinizasyonu ve hedef ACT düzeyini sağladıktan sonra asendan aortadan, kanülasyon yapıldı. Venöz kanülasyon atriyal yolla ('two stage' veya atriobikaval olarak) sağlandı.

Kardiyopleji için aort köküne, sinotübüler bileşke distaline 'Y' kanül yerleştirildi. Hastaların tümünde aortanın klemplenmesini takiben aort kökünden antegrad yolla 10-15ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ( $\frac{3}{4}$  Kan,  $\frac{1}{4}$  PLEGİSOL®-Abbott Laboratories, ABD, 20mmol/lit potasyum ) verilerek diyastolik kardiyak arrest sağlandı. Ciddi aort yetmezliği bulunan vakalarda kardiyopleji koroner ostiumlardan selektif olarak verildi.

### 3.3 Cerrahi Teknik

Tüm hastalarda genel anestezi altında *midline* sternotomi yapıldı. Perikard vertikal olarak açılarak askıya alındı. Sağ atriyal apendiksten sistemik heparizasyonun ve hedef ACT değerinin sağlanmasının ardından arteriyel ve venöz kanülasyon uygulandı. Cerrahi işlemin türüne göre superior ve inferior vena kavalalar *tape* ile döndü.

CABG uygulanan vakalarda sol internal mamarian arter (LIMA) pediküllü greft, vena safena magna ise serbest ven grefti olarak hazırlandı. LIMA-LAD anastomozu yapılırken hastalar ısıtıldı, safen greft proksimal anastomozları KPB'de aort klemp kaldırıldıktan sonra parsiyel oklüzyon klemp konularak asendan aortaya yapıldı. LIMA ve safen ven dışında konduit kullanılmadı.

Aort kapak replasmanı yapılan vakalarda transvers aortotomiyi takiben ciddi aort yetmezliği mevcut ise antegrad potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi koroner ostiumlardan selektif olarak verildi. Aort kapak replasmanlarında mekanik bileaflet

kapak protezleri kullanıldı (*St. Jude Medical Inc., ABD*). Mitral kapak replasmanı yapılan tüm vakalarda standart sol atriyaotomi yapıldı. Mitral kapak replasmanlarında mekanik bileaflet kapak protezleri kullanıldı (*St. Jude Medical Inc., ABD*).

### **3.4 Postoperatif İzlem**

Operasyon sonunda tüm hastalar entübe ve monitörize olarak, yoğun bakım ünitesine alındı. Hemodinamik değerlerde stabilite sağlamak amacı ile gerekli medikasyon uygulandı. Hemodinamik, klinik ve laboratuvar izlemlerde ekstübasyon için uygun değerler tespit edildiğinde hastalar ekstübe edildiler. 24 saat boyunca invaziv arteriyel ve santral venöz basınç monitorizasyonu yapıldı, idrar çıkış miktarları izlendi ve kaydedildi. Kontrol grubunda (grup I) postoperatif volüm replasman tedavisinde hidroksetil nişasta dışı kolloid solüsyonlar ve kristalloid solüsyonlar kullanıldı (n=15), çalışma grubunda ise (grup II) postoperatif volüm replasman tedavisinde replasmanında %6 hidroksetil nişasta 130/0,4 (*Voluven®*, *Fresenius Kabi İlaç Sanayi ve Limited Şirketi, Maslak, İstanbul, Türkiye*) (n=15) kullanıldı.

### **3.5 Hasta Verileri ve Laboratuvar Yöntemleri**

Hastaların preoperatif demografik verileri kaydedildi. Tıbbi hikayelerinde serebrovasküler olay, DM, sigara kullanımı, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, geçirilmiş kardiyovasküler dışı cerrahi işlemler sorgulandı. Hastaların preoperatif boy ve vücut ağırlıkları kaydedildi.

Hastalardan alınan preoperatif kan örneklerinde böbrek fonksiyon testleri (BFT) olarak sodyum, potasyum, klor, üre, kreatinin, kalsiyum ve fosfor değerleri çalışıldı (preop BFT). Preoperatif alınan idrar tetkikinde (İT) protein, sodyum, potasyum, klor ve kreatinin çalışılarak kreatinin klirensi hesaplandı (preop İT). BFT değerleri hastanın yoğun bakım ünitesine kabulünün ardından postoperatif 1. saatte (postop BFT-1), ameliyattan sonraki gün postoperatif 24. saatte (postop BFT-2) ve postoperatif 3. gün (postop BFT-3) alınan kan örneklerinde çalışıldı. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için idrar tetkikleri postoperatif 24. saatte (postop İT-1) ve postoperatif 3. gün (postop İT-2) alındı.

Hastalardan, serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi için rutin biyokimya tüpüne alınan 3cc'lik kan örnekleri ile idrar

elektrolitleri ve kreatinin değerlendirmesi için rutin biyokimya tüpüne alınan 2cc'lik idrar örnekleri her örneğin alınmasını takiben bir saat içinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Hastaların operatif ve postoperatif verileri (KPB verileri, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi, drenaj miktarı, postoperatif erken dönemde eşlik eden diğer durumlar (aritmı, kanama nedeniyle revizyon, vb.) kaydedildi.

### **3.6 İstatistiksel Yöntem**

Çalışmanın verileri SPSS 17.0 istatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kategorik değişkenler (cinsiyet, tanı, ameliyat türü, geçirilmiş SVO yks, cerrahi yks, DM, hipertansiyon, KCFT bozukluğu, vb.) sayı ve yüzde cinsinden; sürekli değişkenler (yaş, entübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve taburculuk süresi, preoperatif-postoperatif 1.saat, 1.gün ve 3.gün idrar ve kan Na, K, Ca, kreatinin düzeyleri, BUN düzeyi, ejeksiyon fraksiyonu, vb.) "ortalama  $\pm$  SD (standart sapma)" cinsinden sunulmuş; entübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve taburculuk süresi için ayrıca "median (ortanca)" ve "minimum-maksimum" değerler verilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının preoperatif ve postoperatif farklı zamanlardaki idrar ve kan kreatinin düzeyleri, BUN düzeyi, idrarda mikroalbümin düzeyi ve kreatinin klirensleri "error bar grafik"; ejeksiyon fraksiyonu ve postoperatif drenaj miktarı "Boxplot grafik" ve kullanılan postoperatif eritrosit süspansiyonu sayısı ise "ortalama gösteren bar grafik" ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenler açısından çalışma ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı Ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarının sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında 'Mann-Whitney U' testi kullanılmıştır. Kontrol ve çalışma gruplarının her birinin kendi içerisinde, kan ve idrar Na, K, Ca, kreatinin, BUN, kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensinin, preoperatif-postoperatif 1.saat, postoperatif birinci gün ve postoperatif üçüncü gün değerleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Friedman testi) ile karşılaştırılmıştır. Farklı zamanlardaki ölçümler arasında fark saptandığı durumda, fark yaratan değeri saptamada peroperatif, postoperatif 1.saat, postoperatif 1. gün ve postoperatif 3.gün düzeyleri ikişerli olarak bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanılmıştır. Tüm

analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p<0.05$ ” olarak belirlenmiştir (bonferoni düzeltmeli testlerde, karşılaştırma sayısına göre,  $p<0.010$  veya  $p<0.016$ ).

#### 4- BULGULAR

Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1' ve 4.2'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Gruplara Göre Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Kontrol grubu (n=15) n (%) <sup>*</sup>	Postop voluven (n=15) n (%) <sup>*</sup>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	4 (26.7)	2 (13.3)
Erkek	11 (73.3)	13 (86.7)
		p>0.05 <sup>**</sup>
<b>Tanı</b>		
KAH	15 (100.0)	10 (66.7)
Kapak	---	4 (26.7)
Kapak + KAH		1 (6.7)
		$\chi^2 = 6.000$ p>0.05
<b>Ameliyat türü</b>		
CABG	15 (100.0)	10 (66.6)
1 Kapak Replasmanı	---	3 (20.0)
2 Kapak Replasmanı	---	1 (6.7)
CABG + Kapak Replasmanı	---	1 (6.7)
<b>Geçirilmiş SVO öyküsü</b>		
Var	1 (6.7)	1 (6.7)
Yok	14 (93.3)	14 (93.3)
<b>Cerrahi Hikayesi</b>		
Var	8 (53.3)	4 (26.7)
Yok	7 (46.7)	11 (73.3)
		p>0.05 <sup>*</sup>
<b>Periferik Arter Hastalığı</b>		
Var	---	---
Yok	15 (100.0)	15 (100.0)
		p>0.05 <sup>*</sup>
<b>DM</b>		
Var	4 (26.7)	4 (26.7)
Yok	11 (73.3)	11 (93.3)
<b>HT</b>		
Var	12 (80.0)	9 (60.0)
Yok	3 (20.0)	6 (40.0)
		p>0.05 <sup>*</sup>
<b>KOAH</b>		
Var	3 (20.0)	---
Yok	12 (80.0)	15 (100.0)
		p>0.05 <sup>**</sup>
<b>Hiperlipidemi</b>		
Var	12 (80.0)	10 (66.7)
Yok	3 (20.0)	5 (33.3)
		p>0.05 <sup>**</sup>

<sup>\*</sup> kolon yüzdesi  
Bypass Greftleme

<sup>\*\*</sup> Fisher'in Kesin Ki-kare testi

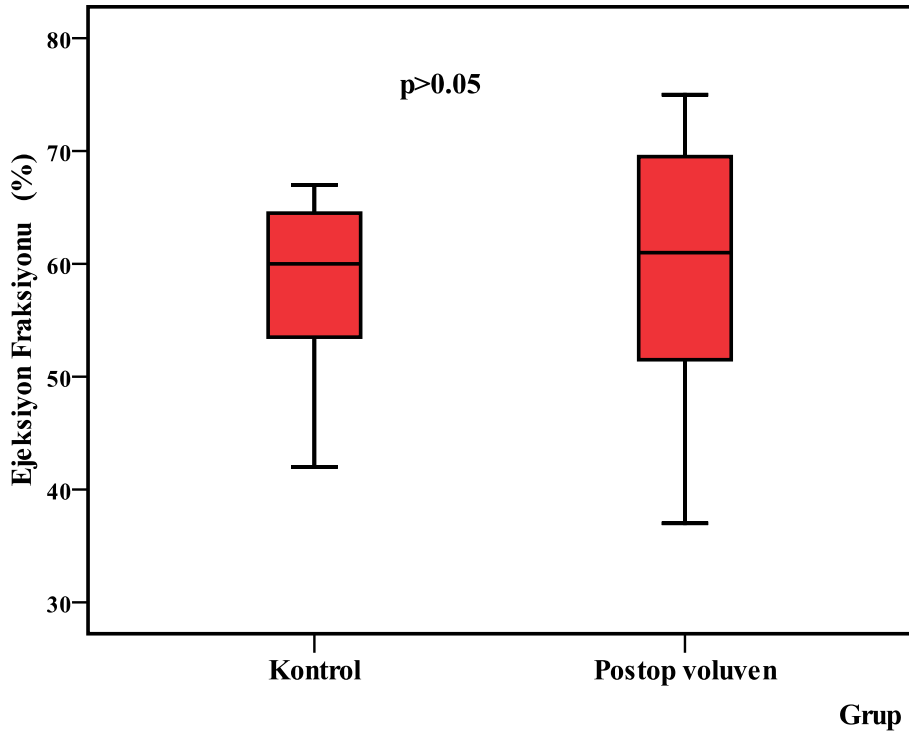
KAH: Koroner Arter Hastalığı

CABG: Koroner Arter

Kontrol grubunun yaş ortalaması  $59.8 \pm 8.4$ ; postoperatif Voluven<sup>®</sup> grubunun ise  $60.4 \pm 10.5$  olup grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak

anlamli fark yoktur ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun %73.3 ve postoperatif Voluven<sup>®</sup> grubunun %86.7'si erkektir, gruplar arasin da cinsiyet dagilimi acısından istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunun tamamı, postoperatif Voluven<sup>®</sup> grubunun ise %66.7'si koroner arter hastalığı (KAH) tanisiyla yatmıştır; bu grubun %26.7'sinde tanı kapak hastalığı (mitral ve/veya aort kapağı), %6.7'sin de ise kapak hastalığı ve koroner arter hastalığıdır, gruplar arasin da tanı acısından istatistiksel olarak anlamli fark yoktur ( $p>0.05$ ). 2 grup arasin da yapılan cerrahi girişim türü acısından da fark bulunmamaktadır: kontrol grubunun tamamı ve postoperatif Voluven<sup>®</sup> grubunun %66.6'sına CABG, bu grubun % 20'sine tek kapak replasmanı, %6.7'sine çift kapak replasmanı, %6.7'sine ie CABG ve kapak replasmanı ameliyatı yapılmıştır ( $p>0.05$ ).

Hastaların preoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirildiğinde, kontrol grubu ve postoperatif Voluven<sup>®</sup> grubu için ortalamalar sırasıyla yüzde  $58.1 \pm 7.7$  ve  $59.2 \pm 11.5$  olup, iki grup arasin da istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.1).



**Grafik 4.1** Hastaların Preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonları

**Tablo 4.2.** Gruplara Göre Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı 2

	Kontrol grubu (n=15) n (%)*	Postop voluven (n=15) n (%)*
<b>Ek hastalık</b>		
Var	5 (33.3)	1 (6.7)
Yok	10 (66.7)	14 (93.3)
		p>0.05**
<b>Sigara</b>		
İçiyor	9(60.0)	10 (66.7)
İçmiyor	6 (40.0)	5 (33.3)
		p>0.05**
<b>Preoperatif Böbrek Fonksiyon Bozukluğu</b>		
Var	---	---
Yok	15 (100.0)	15 (100.0)
<b>Preoperatif aritmi</b>		
Var	---	1 (6.7)
Yok	15 (100.0)	14 (93.3)
		p>0.05**

\*Kolon Yüzdesi

\*\* Fisher'in Kesin Ki-kare testi

Her 2 grupta da hastaların hiçbirisinde preoperatif ve postoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu görülmemiştir. Postoperatif Voluven® grubundaki hastaların %6.7'sinde (n=1) preoperatif aritmi (Atrial Fibrilasyon) bulunurken, kontrol grubunda hiçbir hastada preoperatif aritmi yoktur, iki grup arasında preoperatif aritmi bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Preoperatif atrial fibrilasyonu olan bu hastaya mitral darlık ve yetmezlik tanılarıyla mitral kapak replasmanı yapılmış ve postoperatif dönemde atrial fibrilasyonu sebat etmiştir.

Tablo 4.3'de hastaların postoperatif dönemdeki tıbbi durumlarına ait bazı özelliklerinin dağılımı görülmektedir.

Postoperatif Voluven® grubunda 1 hastada (%6.7) postoperatif karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanmış olup, kontrol grubunda postoperatif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hasta bulunmamaktadır, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05). İki grupta da hiçbir hastada postoperatif serebrovasküler olay (SVO), gastrointestinal sistem (GIS) kanaması gelişmemiş, ve iki grupta da revizyon gereksinimi olmamıştır (p>0.05). Grupların her ikisinde de hiçbir hastada postoperatif intraaortik balon pompası (IABP) gereksinimi olmamış, düşük debi görülmemiş, ancak kontrol grubundaki hastaların %6.7 (n=1) ve postoperatif Voluven® grubundaki hastaların ise %20'sinde

postoperatif inotrop ihtiyacı olmuştur. Kontrol grubundaki bir ve çalışma grubunda ise iki CABG hastasında ve bir mitral kapak replasmanı hastasında potoperatif erken dönemde idrar çıkışını arttırmak amaçlı düşük doz Dopamin 24 saat süreyle verilmiştir. İki grup arasında postoperatif inotrop gereksinimi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). İki grupta postoperatif aritmi görülme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır, kontrol grubunda hastaların %20'sinde ve postop voluven grubunun da %33.4'ünde postoperatif dönemde aritmi gözlenmiştir ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda CABG yapılan 3 hastada atrial fibrilasyon gelişmiş ve medikal kardiyoversiyon ile normal

**Tablo 4.3.** Gruplara Göre Hastaların Postoperatif Döneme Ait Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Kontrol grubu (n=15) n (%)*	Postop voluven (n=15) n (%)*
<b>Postoperatif Düşük Debi</b>		
Var	---	---
Yok	15 (100.0)	15 (100.0)
<b>Postoperatif IABP gereksinimi</b>		
Var	---	---
Yok	15 (100.0)	15 (100.0)
<b>Postoperatif Inotrop ihtiyacı</b>		
Var	1 (6.7)	3 (20.0)
Yok	14 (93.3)	12 (80.0)
		$p>0.05^*$
<b>Revizyon</b>		
Var	---	---
Yok	15 (100.0)	15 (100.0)
<b>Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk</b>		
Var	---	1 (6.7)
Yok	15 (100.0)	14 (73.3)
		$p>0.05^*$
<b>GIS Kanaması</b>		
Var	---	---
Yok	15 (100.0)	15 (100.0)
<b>Postoperatif SVO</b>		
Var	---	1 (6.7)
Yok	15 (100.0)	14 (73.3)
<b>Postoperatif Aritmi</b>		
Yok	12 (80.0)	10 (66.6)
Atriyal fibrilasyon	3 (20.0)	1 (6.7)
Blok	---	1 (6.7)
Ventriküler taşikardi/fibrilasyon	---	3 (20.0)
		$\chi^2 = 5.182 \quad p>0.05$

\*Kolon Yüzdesi

\*\* Fisher'in Kesin Ki-kare testi

IABP: Intraaortik balon pompası

SVO: Serebrovasküler Olay

sinüs ritmi sağlanmıştır. Postoperatif Hidroksietil nişasta verilen grupta Aort kapak replasmanı yapılan bir hastada kısa süreli 1. AV Blok gelişmiş ve spontan düzelmiştir. Yine çalışma grubunda CABG yapılan 3 hastada kısa süreli ventriküler taşikardi atağı olmuş, bunların birinde takiben kısa süreli ventriküler fibrilasyon gelişmiş, her 3 hastada da antiaritmik tedavi ile normal sinüs ritmi idame ettirilebilmiştir.

Tablo 4.4’de hastaların operatif bazı özelliklerine ait ortalamaların dağılımı sunulmuştur. 2 grubun greft sayısı, total pompa zamanı, aort klemp zamanı, prime solüsyonu volümü, postoperatif drenaj miktarı (Grafik 4.2), postoperatif dönemde verilen eritrosit süspansiyonu sayısı(Grafik 4.3) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda 7, postoperatif Voluven® grubunda 10 hastaya eritrosit süspansiyonu verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Gruplara Göre, Hastaların Operatif ve Postoperatif Bazı Özelliklerine Ait Ortalamaların Dağılımı

	(ortalama $\pm$ SD)		p*
	Kontrol grubu (n=15)	Postop voluven (n=15)	
<b>Greft sayısı</b>	2.9 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 1.2	>0.05
<b>Total Pompa Zamanı (dakika)</b>	81.4 $\pm$ 15.7	92.2 $\pm$ 36.2	>0.05
<b>Aort Klemp Zamanı (dakika)</b>	52.6 $\pm$ 11.9	63.7 $\pm$ 28.7	>0.05
<b>Prime Volümü (cc)</b>	1990.6 $\pm$ 185.2	1815.3 $\pm$ 229.1	>0.05
<b>Flow (cc)</b>	4628.9 $\pm$ 372.4	4432.0 $\pm$ 405.1	>0.05
<b>Postoperatif Drenaj (cc)</b>	560.6 $\pm$ 177.8	590.0 $\pm$ 293.4	>0.05
<b>Postoperatif Eritrosit Süspansiyon Sayısı</b>	1.4 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.4	>0.05
<b>Postoperatif TDP sayısı</b>	[median 1; min 1-max 3]	[median 1; min 1-max 2]	
<b>Entibasyon süresi (saat)</b>	1.6 $\pm$ 0.6	---	
	[median 1; min 1-max 3]		
<b>Yoğun bakımda kalış süresi (saat)</b>	9.0 $\pm$ 3.9	10.6 $\pm$ 4.6	>0.05
	[median 8; min 3-max 16]	[median 11; min 5-max 18]	
<b>Taburculuk süresi (gün)</b>	49.6 $\pm$ 15.2	49.0 $\pm$ 11.4	>0.05
	[median 44; min 26-max 92]	[median 44; min 42-max 72]	
	6.4 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 2.2	>0.05
	[median 7; min 4-max 10]	[median 6; min 4-max 14]	

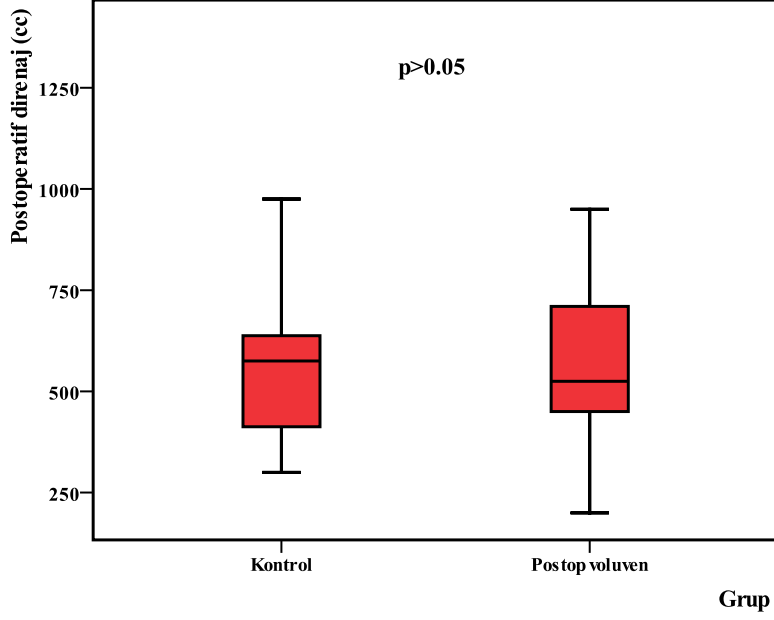
\* mann-whitney u testi

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

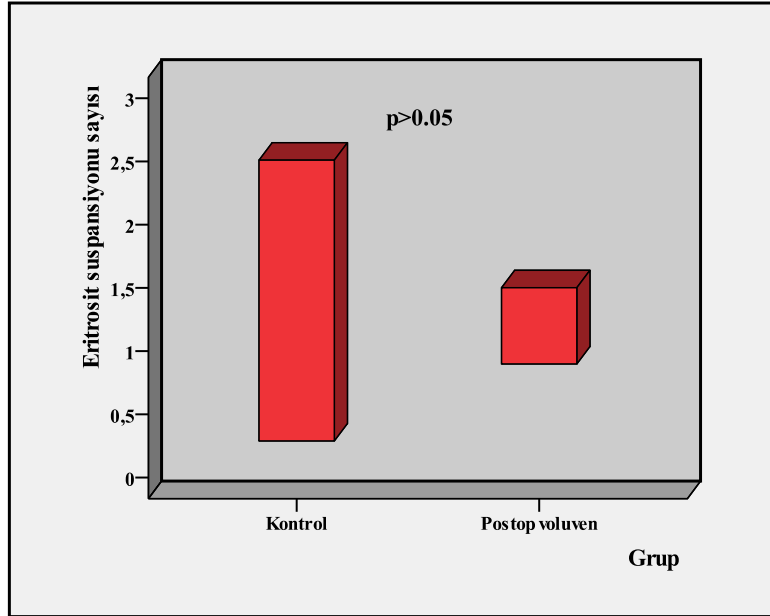
TDP: Taze Donmuş Plazma

Postoperatif dönemde postoperatif Voluven® grubunda hiçbir hasta için taze donmuş plazma gereksinimi olmamışken, kontrol grubunda 11 hasta için TDP

gereksinimi olmuştur. Bu hastalara verilen TDP sayısı ortancası 1 (1-3) ve ortalaması  $1.6 \pm 0.6$  'dır.



**Grafik 4.2** Hastaların Postoperatif Drenaj Miktarı

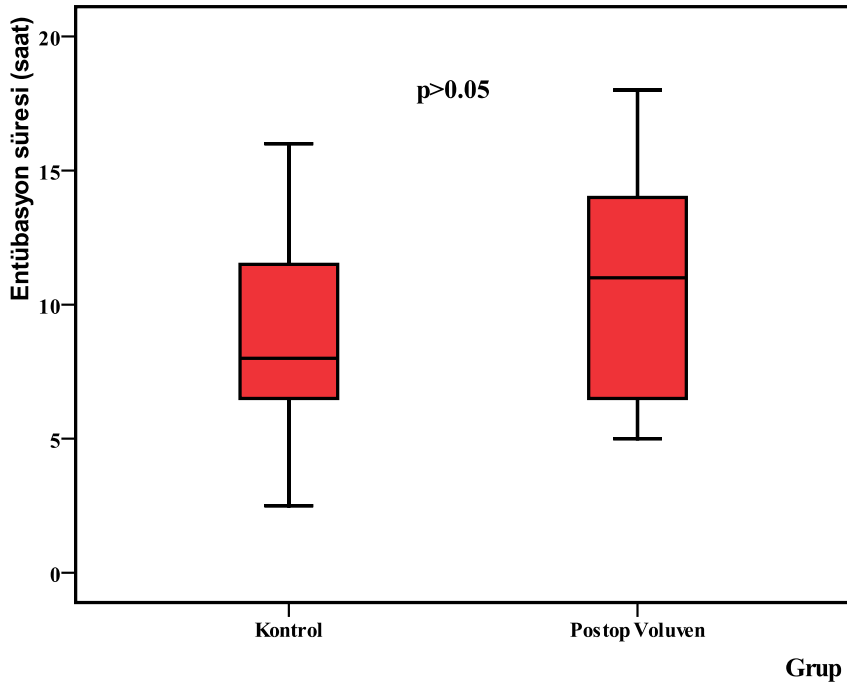


**Grafik 4.3** Hastalara Postoperatif Dönemde Verilen Eritrosit Süspansiyonu Sayısı

Hastaların entübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve taburculuk süreleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve postoperatif Voluven® grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

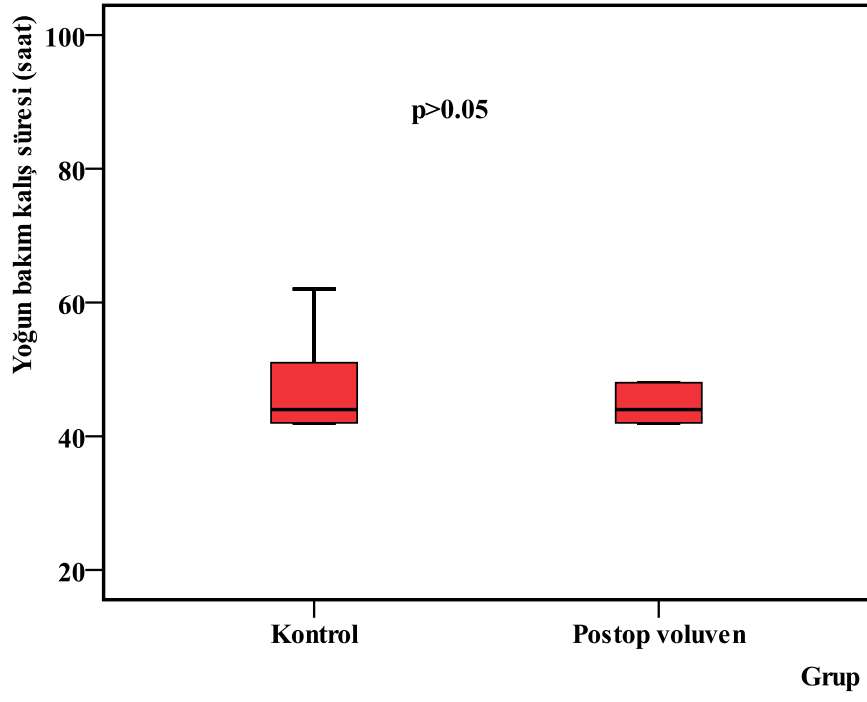
Kontrol grubunda entübasyon süresi ortalama  $9.0 \pm 3.9$  [median 8; min 3-max 16] saat ve postoperatif Voluven® grubunda  $10.6 \pm 4.6$  [median 11; min 5-max 18] saattir ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.4).

Kontrol grubunda yoğun bakım süresi ortalama  $49.6 \pm 15.2$  [median 44; min 26-max 92] saat ve postoperatif Voluven® grubunda  $49.0 \pm 11.4$  [median 44; min 42-max 72] saattir ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.5).

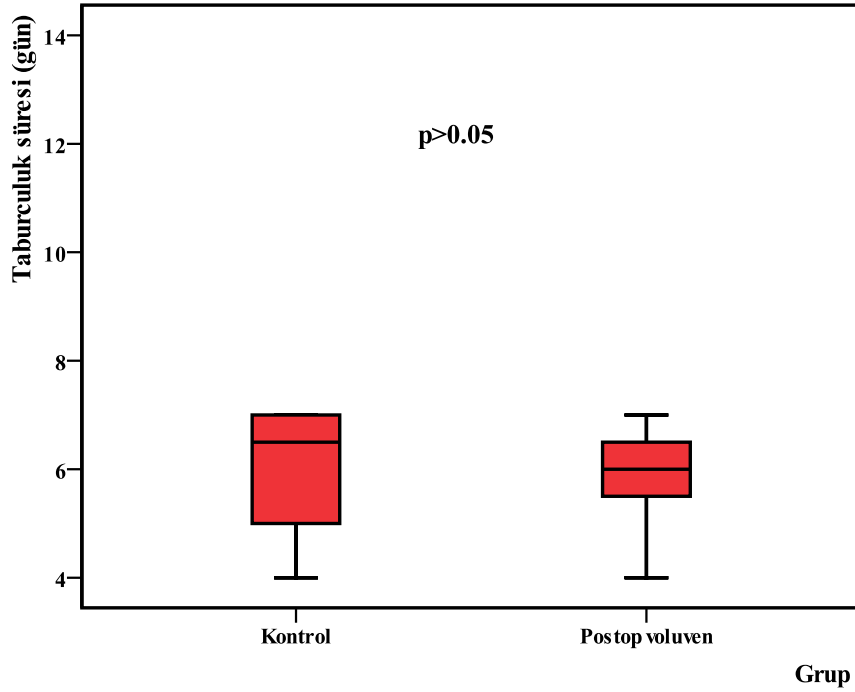


**Grafik 4.4.** Gruplara Göre Hastaların Entübasyon Sürelerinin Dağılımı

Kontrol grubunda taburculuk süresi ortalama  $6.4 \pm 1.4$  [median 7; min 4-max 10] gün ve postoperatif Voluven® grubunda  $6.4 \pm 2.2$  [median 6; min 4-max 14] gündür ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.6).



**Grafik 4.5** Gruplara Göre Hastaların Yoğun Bakım Kalış Sürelerinin Dağılımı



**Grafik 4.6** Gruplara Göre Hastaların Taburculuk Sürelerinin Dağılımı

Tablo 4.5’de grupların preoperatif ve postoperatif plazma Plazma Na,K, Ca, BUN ve kreatinin düzeylerinin ortalamaları görülmektedir.

Kontrol grubu ile postoperatif Voluven® grubunun preoperatif, postoperatif 1. saat, postoperatif 1.gün ve postoperatif 72. saatlerdeki plazma Na, K, Ca, BUN ve kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrenin hiçbir zamandaki ölçümünde iki grup arasında fark yoktur (p>0.05).

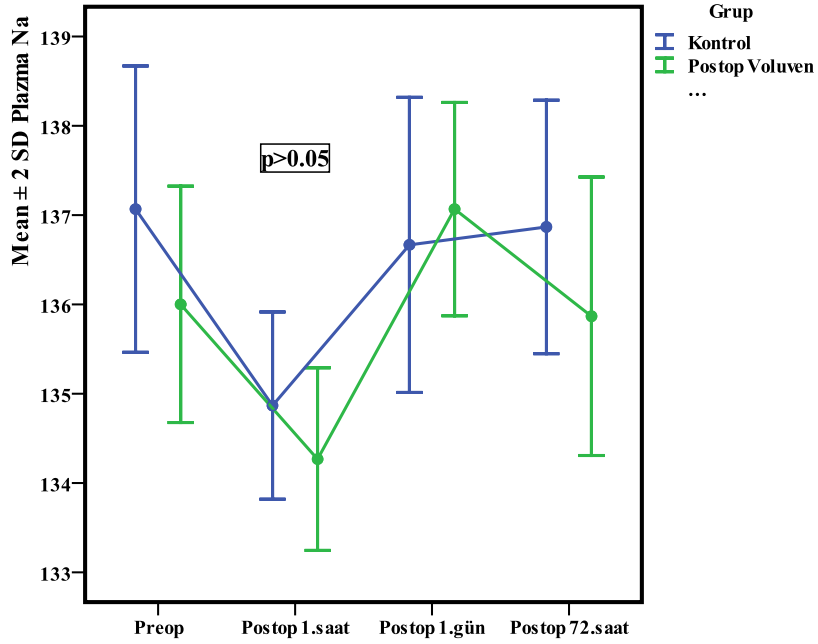
Her grup kendi içinde, plazma Na, ,K, Ca, BUN ve kreatinin düzeylerindeki değişim açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde, 2 grupta da postoperatif 1. Saat, postoperatif 1.gün ve postoperatif 72. saatlerdeki plazma Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05) (Grafik 4.7).

**Tablo 4.5** Gruplara Göre, Hastaların preoperatif ve postoperatif Plazma Na,K, Ca, BUN ve Kreatinin Düzeylerinin Dağılımı

	(ortalama±SD)		p*
	Kontrol grubu (n=15)	Postop voluven (n=15)	
<b>Plazma Na (mEq/l)</b>			
Preoperatif	137.1± 3.0	136.0 ± 2.5	>0.05
Postoperatif 1.saat	134.9 ± 1.9	134.2 ± 1.9	>0.05
Postoperatif 1. gün	136.7 ± 3.1	137.0 ± 2.3	>0.05
Postoperatif 72.saat	136.8 ± 2.6	135.8 ± 3.0	>0.05
** p	>0.05	>0.05	
<b>Plazma K (mEq/l)</b>			
Preoperatif	4.3 ± 0.3	4.5 ± 0.4	>0.05
Postoperatif 1.saat	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.5	>0.05
Postoperatif 1. gün	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.5	>0.05
Postoperatif 72.saat	3.7 ± 0.3	3.8 ± 0.4	>0.05
** p	<0.0001	<0.0001	
<b>Plazma Ca (mg/dl)</b>			
Preoperatif	9.3 ± 0.5	9.1 ± 0.4	>0.05
Postoperatif 1.saat	7.5 ± 0.7	7.6 ± 0.5	>0.05
Postoperatif 1. gün	8.1 ± 0.4	7.8 ± 0.6	>0.05
Postoperatif 72.saat	8.2 ± 0.5	8.0 ± 0.4	>0.05
** p	<0.0001	<0.0001	
<b>Plazma BUN (mg/dl)</b>			
Preoperatif	17.1 ± 5.5	21.1 ± 6.8	>0.05
Postoperatif 1.saat	15.8 ± 5.5	17.5 ± 5.5	>0.05
Postoperatif 1. gün	15.9 ± 7.3	18.8 ± 6.1	>0.05
Postoperatif 72.saat	18.3 ± 6.4	21.2 ± 9.3	>0.05
** p	>0.05	>0.05	
<b>Plazma Kreatinin (mg/dl)</b>			
Preoperatif	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	>0.05
Postoperatif 1.saat	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	>0.05
Postoperatif 1. gün	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.5	>0.05
Postoperatif 72.saat	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.4	>0.05
** p	<0.0001	<0.05	

\* mann whitney u

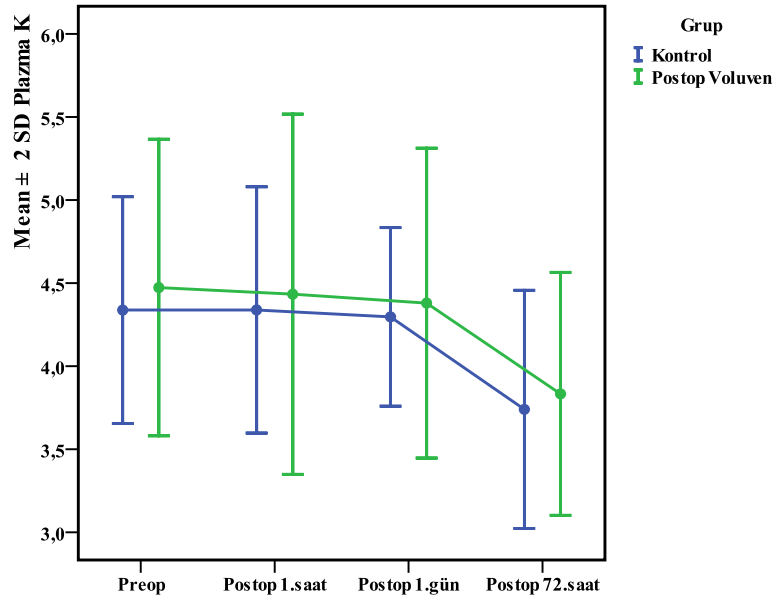
\*\* friedman test



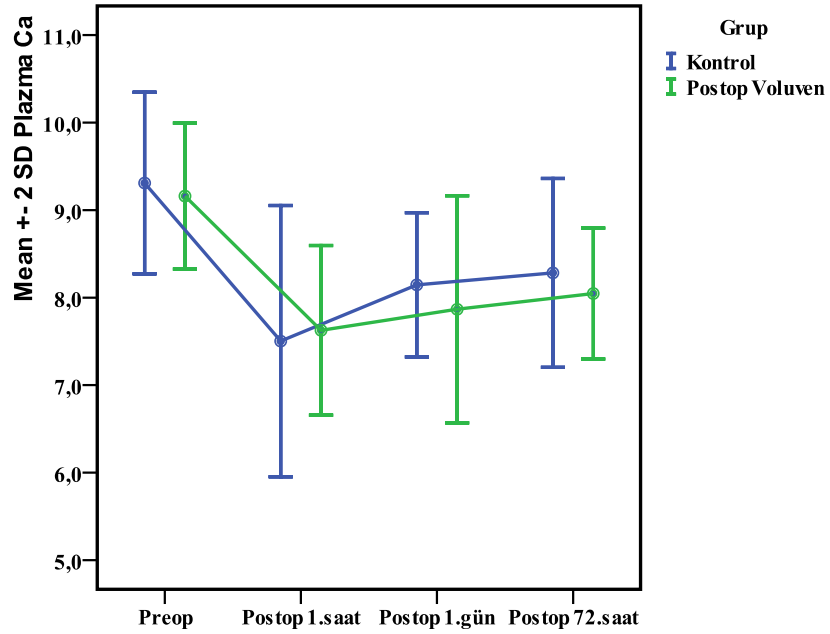
**Grafik 4.7.** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma Na Düzeylerindeki Değişim

Plazma K düzeyleri değerlendirildiğinde, hem kontrol grubunun hem de postoperatif Voluven® grubunun dört farklı zamandaki plazma K düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ): kontrol grubunda preoperatif plazma K düzeyi ortalaması  $4.3 \pm 0.3$  iken, postoperatif 72. Saatte  $3.7 \pm 0.3$ 'dir; bu grupta plazma K düzeyi postoperatif 72. saatte, hem preoperatif hem de postoperatif 1. saat ve 1.güne göre daha düşüktür ( $p < 0.01$ ). Postoperatif Voluven® grubu kendi içinde değerlendirildiğinde yine aynı şekilde, K düzeyi postoperatif 72. saatte hem preoperatif hem de postoperatif 1. saat ve 1.güne göre daha düşüktür ( $p < 0.01$ ) (Grafik 4.8).

Hem kontrol grubunun hem de postoperatif Voluven® grubunun dört farklı zamandaki plazma Ca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır: Plazma Ca düzeyi hem kontrol hem de postoperatif Voluven® grubunda, postoperatif dönemde düşüş göstermektedir ( $p < 0.0001$ ) Her iki grup için bu düşüş, postoperatif 1. saatte gerçekleşmektedir ( $p < 0.01$ ) (Grafik 4.9).



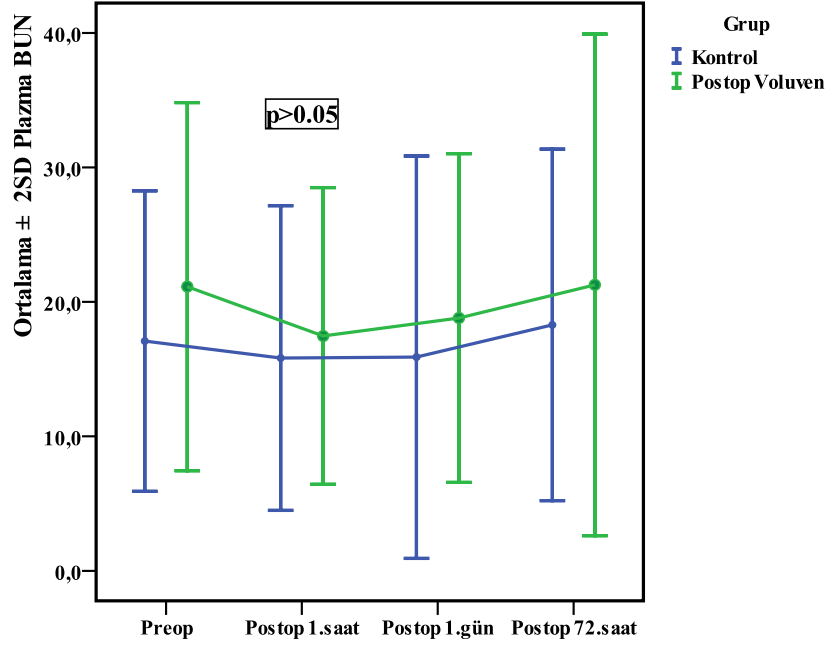
**Grafik 4.8** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma K Düzeylerindeki Değişim



**Grafik 4.9** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma Ca Düzeylerindeki Değişim

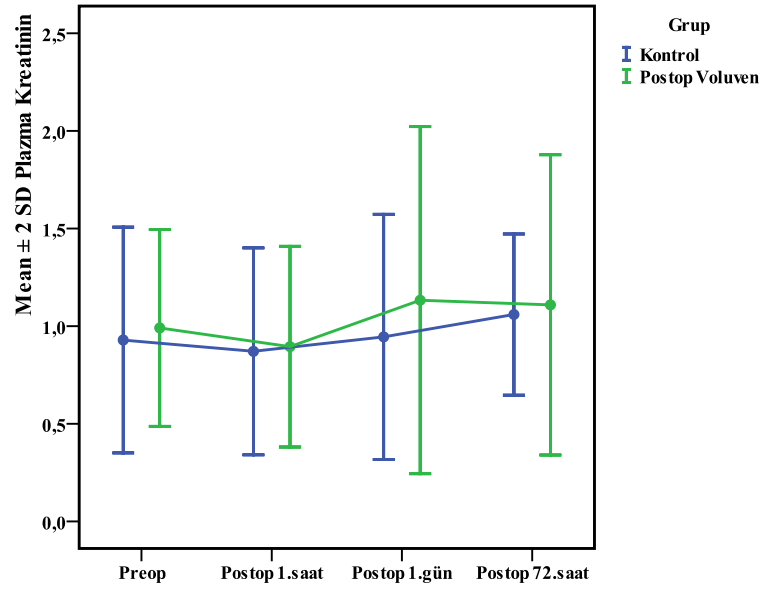
Her 2 grup da kendi içlerinde değerlendirildiğinde dört farklı zamandaki plazma BUN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.10).

Her 2 grup kendi içlerinde değerlendirildiğinde, hem kontrol grubunun hem de postoperatif Voluven® grubunun dört farklı zamandaki plazma kreatinin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır: Kontrol grubunda preoperatif ortalaması  $0.9\pm 0.3$  olan kreatinin düzeyi postoperatif 72. saate  $1.1\pm 0.2$  seviyesine yükselmektedir ( $p<0.0001$ ). Postoperatif Voluven® grubunda da plazma kreatinin düzeyleri postoperatif dönemde yükselmektedir ( $p<0.05$ ) ve bu yükselme 1. saatte gerçekleşmektedir ( $p<0.05$ ) (Grafik 4.11)



**Grafik 4.10.** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma BUN Düzeylerindeki Değişim

Tablo 4.6’da grupların preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 72. saatte idrar Na, K, kreatinin ve mikroalbumin düzey ortalamaları sunulmuştur. Kontrol ve postoperatif Voluven® grubunun preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 3. gün idrar Na, K ve mikroalbumin düzeyleri arasında fark saptanma-



**Grafik 4.11.** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında Plazma Kreatinin Düzeylerindeki Değişim

**Tablo4.6 .** Gruplara Göre, Hastaların Preoperatif ve Postoperatif İdrar Na, K, Kreatinin ve Mikroalbumin Düzeylerinin Dağılımı

	(ortalama±SD)		p*
	Kontrol grubu (n=15)	Postop voluven (n=15)	
<b>İdrar Na (mEq/gün) (40-220)</b>			
Preoperatif	202.9 ± 94.9	146.1 ± 87.6	>0.05
Postoperatif 1. gün	254.6 ± 147.2	236.8 ± 103.7	>0.05
Postoperatif 72. saat	179.4 ± 80.5	211.0 ± 97.0	>0.05
p**	>0.05	<b>&lt;0.05</b>	
<b>İdrar K (mEq/gün) (25-125)</b>			
Preoperatif	75.9 ± 23.3	72.3 ± 42.6	>0.05
Postoperatif 1. gün	82.3 ± 38.9	79.5 ± 27.3	>0.05
Postoperatif 72. saat	60.2 ± 39.7	55.0 ± 29.3	>0.05
p**	>0.05	<b>= 0.05</b>	
<b>İdrar Kreatinin (mg/gün) (600-2000)</b>			
Preoperatif	1558.9 ± 730.8	1043.5 ± 358.1	<b>&lt;0.05</b>
Postoperatif 1. gün	1318.5 ± 634.7	1004.1 ± 324.3	>0.05
Postoperatif 72. saat	1751.5 ± 1150.8	1126.5 ± 352.1	>0.05
p**	<b>&lt;0.05</b>	>0.05	
<b>İdrar mikroalbumin (mg/dl) (0-1,9)</b>			
Preoperatif	0.9 ± 0.8	1.9 ± 3.9	>0.05
Postoperatif 1. gün	2.0 ± 1.4	2.9 ± 3.5	>0.05
Postoperatif 72. saat	1.9 ± 2.8	1.9 ± 2.8	>0.05
p**	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.05</b>	

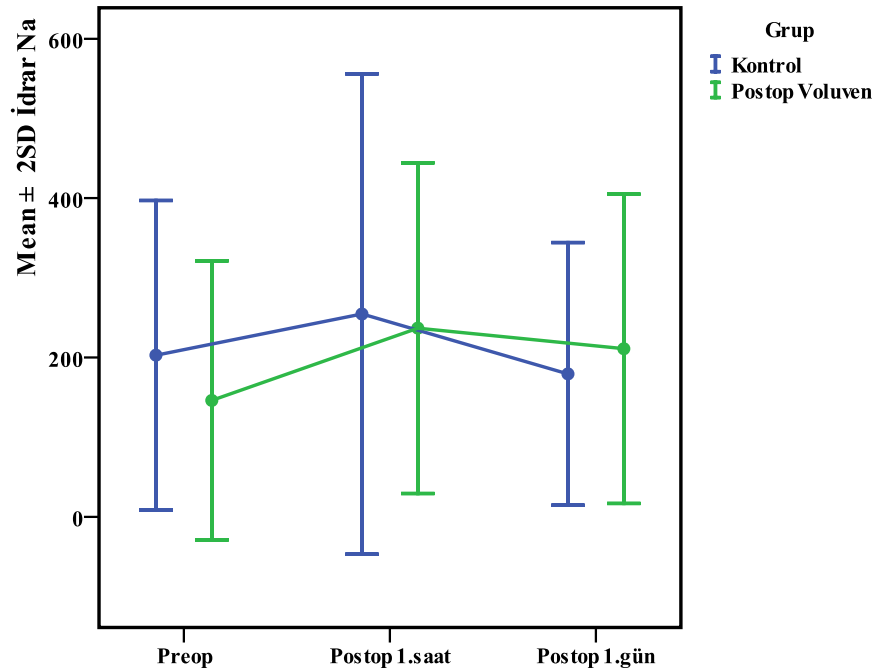
\* mann whitney u

\*\* friedman test

mıştır. İki grubun preoperatif idrar kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (kontrol grubunda  $1558.9 \pm 730.8$ ; Postop Voluven® grubunda  $1043.5 \pm 358.1$ ) ( $p < 0.05$ ), ancak postoperatif 1. gün ve postoperatif 72. saat idrar kreatininleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

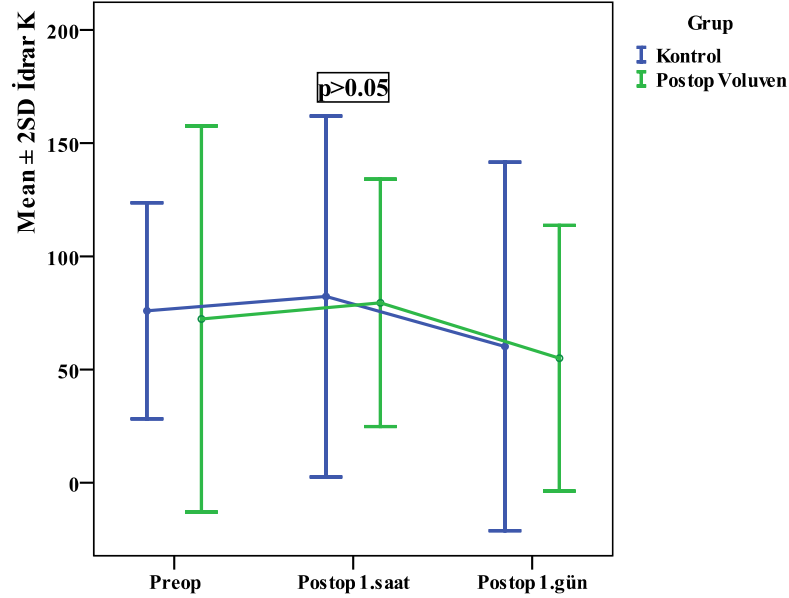
Her 2 grup kendi içlerinde değerlendirildiğinde, kontrol grubunun üç farklı zamandaki idrar Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ), kontrol grubunda preoperatif  $202.9 \pm 94.9$  olan idrar Na düzeyi postoperatif 72. Saatte  $179.4 \pm 80.5$ 'dir.

Postoperatif Voluven® grubunun ise preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 72. saat idrar Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır, postoperatif Voluven® grubunda preoperatif  $146.1 \pm 87.6$  olan idrar Na düzeyi ortalaması postoperatif dönemde yükselmekte ve bu yükseliş belirgin olarak postoperatif 1. günde gerçekleşmektedir ( $p < 0.016$ ), postoperatif 1. günde idrar Na düzeyi ortalamasının  $236.8 \pm 103.7$ 'dir (Grafik 4.12).



**Grafik 4.12.** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar Na Düzeylerindeki Değişim

İdrar K düzeyi ise, grupların her ikisinde de zaman içerisinde herhangi bir değişiklik göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.13).

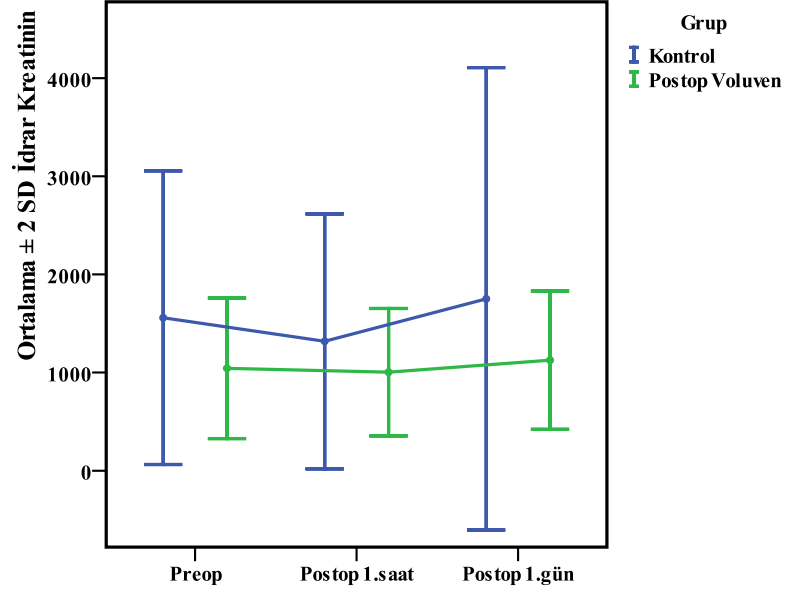


**Grafik 4.13** . Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar K Düzeylerindeki Değişim

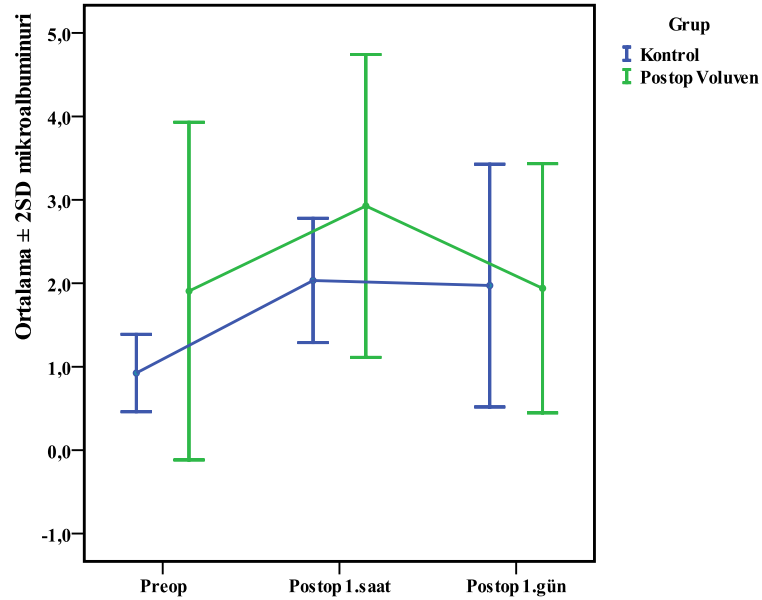
Her grup için, idrar kreatinin düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde, kontrol grubunun idrar kreatinin düzeyinin 3 farklı zamandaki ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ): postoperatif 1.günde, yükselmektedir ( $p<0.016$ ). Postoperatif Voluven® grubunda ise, idrar kreatinin düzeyi değişim göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.14 ).

İdrar mikroalbumin düzeyleri ise her iki grupta da, zaman içerisinde değişim göstermektedir ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda idrar mikroalbumin düzeyi zaman içerisinde artış göstermekte, başlangıçta  $0.9\pm 0.8$  olan idrar mikroalbumin düzeyi postoperatif 1.günde yükselerek  $2.0\pm 1.4$ 'e ulaşmaktadır ( $p<0.016$ ). Postoperatif Voluven® grubunda da idrar mikroalbumin düzeyleri postoperatif 1.günde artış göstermekte ancak postoperatif 3.günde tekrar düşmektedir ( $p<0.016$ ), bu grupta postoperatif 72. saat idrar mikroalbumin düzeyi ile preoperatif mikroalbumin

düzei arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ) (Grafik 4.15).



**Grafik 4.14** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar Kreatinin Düzeylerindeki Değişim



**Grafik 4.15** Kontrol ve Postoperatif Voluven® Gruplarında İdrar Mikroalbumin Düzeylerindeki Değişim

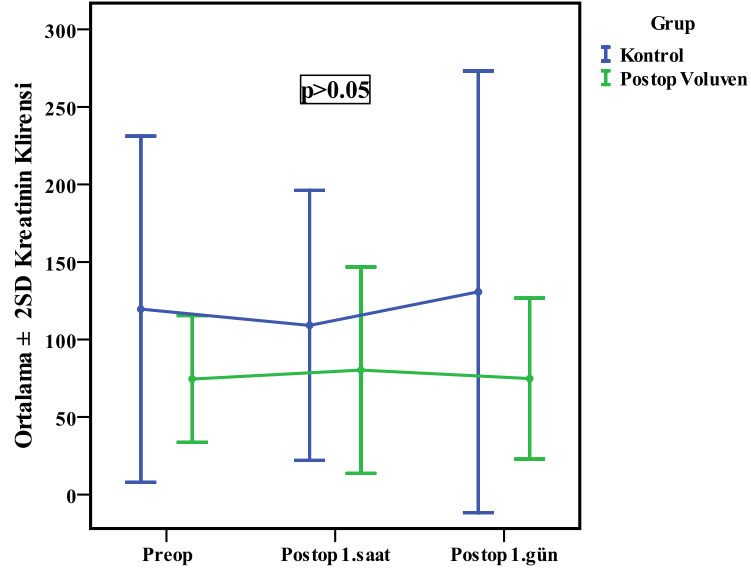
Gruplara göre hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 3. gün kreatinin klirensleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında ve her grup için kendi içerisinde zaman içinde değişim yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7) (Grafik 4.16).

**Tablo 4.7** Gruplara Göre, Hastaların preoperatif ve postoperatif Kreatinin Klirens Düzeylerinin Dağılımı

	KK (ortalama±SD)		p*
	Kontrol grubu (n=15)	Postop volüven (n=15)	
Preoperatif	119.6 ± 54.5	74.5 ± 20.4	>0.05
Postoperatif 1. gün	109.1 ± 42.5	80.3 ± 33.3	>0.05
Postoperatif 72.saat	130.7 ± 69.5	74.8 ± 25.9	>0.05
p**	>0.05	>0.05	

\* mann whitney u

\*\* friedman test



**Grafik 4.16** Kontrol ve Postoperatif Volüven® Gruplarında Kreatinin Klirensindeki Değişim

## 5- TARTIŞMA

Cerrahi teknikler, perfzyon ekipmanı ve moniterizasyon cihazları geliştikçe daha kötü durumdaki hastalar cerrahi tedavi için uygun hale gelmektedir. Hastalarda stabil hemodinaminin sağlanması oldukça kritiktir ve bunu sağlamanın temeli efektif volüm tedavisinin verilmesidir. Volüm defisitinin replasmanı sıvı kompartmanlarının fizyolojisinin ve volüm dağılımının bilinmesi ile beraber hastalığın patofizyolojisinin de bilinmesini gerektirmektedir. Kardiyopulmoner bypass kullanımı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile ilişkilidir. Bu durumda çeşitli inflamatuvar mediatörler ve dolaşımdaki vazoaktif maddeler organ perfüzyonunun bozulmasında önemli hale gelmektedir. Tamir ve düzelme sürecinde kompleks selüler ve hümöral defans mekanizmaları etkin olmaktadır. Volüm tedavisi sadece makrosirkülasyon ve oksijen taşınımını optimize etmemeli, aynı zamanda organ perfüzyonu ve mikrosirkülasyonu da düzeltmelidir. Dolayısıyla değişik volüm replasman stratejileri değerlendirilirken sadece sistemik hemdinamik etkiler değil, aynı zamanda mikrosirkülasyon, pulmoner fonksiyon, reoloji ve koagülasyon üzerine olan etkilerin de eşit önemli olduğu akılda tutulmalıdır. Perioperatif sıvı tedavisinin uygunluğu oluşan inflamasyonun şiddetini ve insidansını dahi etkilemektedir. Kalp cerrahisinde ideal volüm replasman solüsyonu kan ve kan ürünlerinde olası olan hastalıkların geçişine izin vermemeli, minimal interstisyel sıvı birikimine neden olmalı, koagülasyon bozukluklarına yol açmamalı, yan etkileri olmamalı ve pahalı olmamalıdır.

Kalp cerrahisinde sıvı tedavisi en çelişkili konulardan biridir. Literatür ayıntılı biçimde incelendiğinde çok çelişkili sonuçlara ulaşılmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin sadece kırmızı kan hücresi kitlesinin arttırılmasında ve koagülopati tedavisinde kullanımı şeklinde kısıtlanması kabul edilmiştir<sup>36</sup>.

Kalp cerrahisinde tek bir ideal volüm replasman sıvısı olmadığı gözlemlenmektedir. Bazı merkezlerde halen albümin veriliyor olsada çok çeşitli çalışmalar bunun aksini iddia etmektedir. Hidroksietil nişasta gibi sentetik kolloidlerin uzamış volüm stabilize edici etkileri oldukça avantaj sağlamakta ve kolloid ozmotik basıncı idame ettirilebilmektedir. Yine düşük kardiyak performanslı hastalarda aynı etkiyi sağlayacak yüksek volümde kristalloid

solüsyonları tolere edilemediğinden hidroksietil nişasta gibi sentetik kolloidler daha da önem kazanmaktadır. Özellikle bu hastalarda hidroksietil nişastanın sıvı tedavisinde güvenli ve efektif olduğu ve bunu yaparken pulmoner gaz değişimini, renal fonksiyonları ve koagülasyon sistemini belirgin olarak etkilemediği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ancak sentetik kolloidal sıvı çeşidinin sonucu ne kadar etkilediği net değildir.

Başka bir konu olan maliyet de önemlidir. Albümin oldukça pahalıdır ve daha ucuz ve kabul edilebilir hidroksietil nişasta gibi kolloidal alternatifler mevcuttur. Her ne kadar kristalloid solüsyonlar çok daha ucuz olsa da hemodinamik ve diğer sistemler üzerine olan dezavantajları bu avantajı gölgelemektedir.

Yapılan çalışmada kontrol grubu hastalarının tümüne CABG uygulanmış, çalışma grubunda ise CABG, tek/çift kapak replasmanı ve CABG+kapak replasmanı yapılmıştır. Yapılan cerrahiler farklılık gösterebilir istatistiksel açıdan tanımlar ve cerrahi girişimler arasında anlamlı fark yoktur. Benzer biçimde hastaların yaş, cinsiyet, geçirilmiş serebrovasküler olay, kronik obstruktif akciğer hastalığı, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, aritmi, periferik arter hastalığı, geçirilmiş cerrahi, bunların dışında ek hastalık ve sigara içimi gibi demografik verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ejeksiyon fraksiyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi preoperatif tanımlayıcı özelliklerin yanında aort klemp zamanı, total pompa süresi gibi intraoperatif diğer veriler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması iki grubun karşılaştırılabilir derecede homojenize olmasını ve sonuçların bu tür değişkenler sebebiyle değiştirilememesini sağlamıştır.

Kalp cerrahisi sonrası postoperatif seyri tüm subsistemler açısından olumsuz etkileyebilecek, entübasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi ve taburculuk süresini uzatacak düşük debi ve bu sebeple İABP uygulaması ve uzun süreli inotropik destek ihtiyacı hem kontrol, hem de çalışma gruplarında olmamıştır.

Her iki grup arasında postoperatif gelişen karaciğer fonksiyon bozuklukları arasında fark bulunmaması hidroksietil nişastanın karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olmaması bulgusu ile örtüşmektedir.

Hastalarda revizyon ihtiyacı iki grupta da olmamıştır. Koagülasyon sistemi fonksiyonlarını yansıtacak postoperatif drenaj miktarları arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamaması hidroksetil nişastanın yapılan çalışmada koagülasyon sistemini olumsuz etkilemediği şeklinde yorumlanabilir. Yine bu bulguya paralel olarak iki grup arasında postoperatif eritrosit süspansiyonu kullanımı ve kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı açısından fark bulunamamıştır. İndirek olarak ilişkilendirilebilse de postoperatif gastrointestinal sistem kanaması her iki grupta da görülmemiştir.

Kontrol grubunda postoperatif sıvı tedavisinde taze donmuş plazma kullanılırken, çalışma grubunda kullanılmamıştır. Bu çalışmanın tasarımı sebebiyledir. Dolayısıyla hidroksetil nişasta kullanımının taze donmuş plazma ihtiyacını azalttığı konusunda direkt bir yorum yapmak yanlış olacaktır. Ama en azından taze donmuş plazma yerine tercih edilebileceği söylenebilir.

Kontrol ve çalışma grupları karşılaştırıldığında entübasyon süreleri benzerlik göstermektedir. Hidroksetil nişasta kullanımının pulmoner inflamatuvar yanıtı azalttığı iddia edilmektedir. Ancak çalışmamızda elde edilen verilerden ancak pulmoner fonksiyonları olumsuz etkilemediği sonucu çıkarılabilir.

Yoğun bakım kalış süresi ve taburculuk süreleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olması hidroksetil nişastanın diğer çalışmalarda iddia edildiği kadar total maliyetleri azaltmadığı şeklinde yorumlanabilse de kullanılan kan ve kan ürünleri kontrol grubunda maliyetleri arttırmaktadır. Yine de ayrıntılı bir maliyet analizi yapılmamıştır.

Yoğun bakım ve taburculuk sürelerinin postoperatif volüm tedavisinde seçilen sıvı tarafından etkilenmediği saptanmıştır. Bu hidroksetil nişastanın bu parametreler üzerinde ek bir avantaj sağlamadığı anlamına gelebilir.

Hem kontrol, hem de çalışma gruplarında postoperatif plazma potasyum düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ancak her iki grupta da potasyum seviyelerindeki düşüş klinik olarak anlamlı olmamıştır. Bu bulgular Kardiyopulmoner bypass kullanımı sonrası olasıdır ve çalışmadaki düşüşün sadece kardiyopulmoner bypass kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Yine diüretik

kullanımı ve artmış idrar çıkışı, potasyumun fraksiyonel atılımının artması ve beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptör uyarılmasına da bağlı olabilir<sup>15</sup>. Hastalara potasyum düzeyleri yaklaşık 4mEq/L olacak şekilde replasman tedavisi yapılmıştır.

Kontrol ve çalışma gruplarında plazma kalsiyum seviyelerinde azalma saptanmış, ancak klinik bulgular vermemiştir. Hipokalsemi; koagülopati, nöromusküler eksitasyon (tetani, laringospasm) ve kardiyovasküler belirtiler ile (hipotansiyon, azalmış kardiyak debi ve hipotansiyon) seyredebilir<sup>15</sup>. Kalsiyum değerlerinde düşüş saptanan iyonize kalsiyum değerleri ile takip edilmiş ve ortalama 1.1-1.2 mmol/L olacak şekilde replasman tedavisi verilmiştir.

İki grupta da görülen potasyum ve kalsiyum seviyelerindeki düşüş karşılaştırılmış ve iki grup arasında düşüş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yani postoperatif sıvı tedavisinin içeriği serum elektrolitlerini etkilememektedir.

Her iki grupta da plazma BUN seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Plazma kreatinin seviyeleri incelendiğinde ise hem kontrol grubunda, hem de çalışma grubunda zaman içinde artış saptanmıştır. Bu artışlar rakamsal olarak anlamlı olsada, yeni gelişen postoperatif renal fonksiyon bozukluğu tanımında yer alan bazal değerini iki katına çıkması yada plazma kreatininin 1,5 mg/dl'nin üzerine çıkması kriterleri ile örtüşmemektedir.

Renal hasarın değerlendirilmesi ve sonuçların öngörülmesi amacıyla idrar mikroalbümin düzeylerinin araştırılması oldukça popülerdir. Mikroalbüminüri renal ve kardiyovasküler sistem patolojilerinin prognozu açısından önem taşımaktadır. İdrar mikroalbümin düzeyleri incelendiğinde iki grupta da postoperatif seyirde preoperatif döneme oranla istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu durumun KPB'nin kapiller geçirgenlikte artışa sebep olması dahil birçok mekanizma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak her zaman dilimi için ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup arasında fark yoktur. Yine artışlar iki grup arasında karşılaştırıldığında benzer biçimde bulunmuştur.

Kreatinin klirensleri karşılaştırıldığında kontrol ve çalışma gruplarında postoperatif seyirde preoperatif döneme oranla istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Her ne kadar plazma BUN ve kreatinin seviyeleri böbrek

fonksiyonlarını değerlendirmede sıkça kullanılsa da kreatinin klirensi ölçümü daha güvenilir bir yöntemdir.

Plazma BUN ve kreatinin seviyeleri, mikroalbüminüri ve kreatinin klirensi ölçümleri ışığında hem kontrol, hem de çalışma gruplarında böbrek fonksiyonlarında bir bozulma tespit edilmemiştir. Bu iki şekilde yorumlanabilir. Hidroksietil nişastanın postoperatif renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olmaması şeklinde yorumlanabileceği gibi, seçilen postoperatif sıvı cinsinin renal fonksiyonlar üzerine etkisi olmadığı şeklinde de yorumlanabilir.

## 6- SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmada kardiyopulmoner bypass eşliğinde gerçekleştirilen açık kalp cerrahisi sonrası volüm replasmanında hidroksietil nişasta kullanımının kan ve kan ürünü kullanımı, renal fonksiyonlar, pulmoner fonksiyonlar ve koagülasyon üzerine etkileri basit klinik belirteçler yoluyla değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hasta sayısının az olması çalışmanın en önemli kısıtlayıcı faktörüdür. Ancak kalp cerrahisi sonrası ideal volüm tedavisi açısından yine de yararlı veriler elde edilmiştir. Sentetik bir kolloid olan hidroksietil nişasta kullanımının eritrosit süspansiyonu kullanımını azalttığı saptanmamış olsa da taze donmuş plazma yerine kullanılabilirliği varsayımı yapılabilir. Yine koagülasyon sistemi üzerine hidroksietil nişasta kullanımının olumsuz etkileri olmadığı saptanmıştır. Pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu bir etki gösterilememiş, ancak renal fonksiyonlar açısından da bir olumsuz etki gösterilmemiştir. Her ne kadar literatürde kalp cerrahisi sonrası volüm tedavisinde çelişkiler olsa da yapılan çalışma sonucu hidroksietil nişastanın güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.

## **7-KAYNAKLAR**

1. Victor A. Ferraris et al: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83:27-86
2. Gavin J. Murphy et al: Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2323-34
3. Hebert P et al: A multicenter randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409-417, 1999
4. Holte K et al: Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 89:622-632,2002
5. Traylor RJ et al: Crystalloid versus colloid: All colloids are not created equal. *Anesth Analg* 83:209-212, 1996
6. Vermeulen LC et al: A paradigm for consensus—The university hospital consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloids, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 155:373-379, 1995
7. Schierhout G et al: Fluid resuscitation with colloids or crystalloids in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. *BMJ* 316:961-964, 1998
8. Warren BB et al: Hydroxyethyl starch: Safe or not? *Anesth Analg* 84:206-212, 1997
9. Soni N: Wonderful albumin? *BMJ* 310:887-888, 1995
10. Margaron MP et al: Serum albumin: Touchstone or totem? *Anaesthesia* 53:789-803, 1998
11. Boldt J. Pro: Use of Colloids in Cardiac Surgery, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 21(3):453-456, 1997
12. Paparella D et al: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 21(2):232-44, 2002. Review.
13. Janvier G et al. Extracorporeal circulation, hemocompatibility, and biomaterials. *Ann Thorac Surg*. 62(6):1926-34, 1996. Review

14. Butler R et al: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55:552-559, 1993
15. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, Second Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Editors : Glenn P Gravlee, Richard F Davis, Mark Kurusz, Joe R Utley, Richard F. Davis.
16. Vaschetto R, Groeneveld AB. An update on acute kidney injury after cardiac surgery. *Acta Clin Belg Suppl.* 2007 ;(2):380-4.
17. Lumb PD: A comparison between 25% albumin and 6% hydroxyethyl starch solution on lung water accumulation during and immediately after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 206:210-216, 1987
18. Michael F.M. James, MBChB, PhD, FRCA, FCA(SA), Pro: Hydroxyethyl Starch Is Preferable to Albumin in the Perioperative Management of Cardiac Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(3):482-484, 2008
19. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 339:245- 53, 1998.
20. R.C.G. Gallandat Het et al. A novel hydroxyethyl starch (voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anesth* 47:12:1207-1215, 2000.
21. Stefan\_mario Kasper et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0,4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0,5 at recommended doses. *Anesthesiology* 99(1):42-7, 2003.
22. Vercueil A et al Physiology, Pharmacology, and Rationale for Colloid Administration for the Maintenance of Effective Hemodynamic Stability in Critically Ill Patients *Transfusion Medicine Reviews*, 19(2):93-109, 2005
23. Gee MH et al: The relationship between pulmonary perivascular cuff fluid and lung lymph in dogs with edema. *Microvasc Res* 19:209 - 216, 1980
24. Taylor AE: Capillary fluid filtration. Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 49:557- 575, 1981
25. Bevan DR: Colloid osmotic pressure. *Anaesthesia* 35:263 - 270, 1980
26. Prather JW et al: Direct continuous recording of plasma colloid osmotic pressure of whole blood. *J Appl Physiol* 24:602 - 605, 1968

27. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. *Lancet* 1:781 - 784, 1985
28. Boldt J, Volume Therapy in Cardiac Surgery: Are Americans different from Europeans, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 20(1), 98-105, 2006.
29. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1247-1259, 2004
30. Karanko MS et al: Restoration of volume by crystalloids versus colloid after coronary artery bypass: Hemodynamics, lung water, oxygenation, and outcome. *Crit Care Med* 15:559-566, 1987
31. Depoix JP et al: Mesure preoperative de la volemie chez les patients devant subir un pontage aorto-coronarien. *Ann Franc Anesth Reanimat* 2:392-395, 1983
32. Lillehei RC: The nature of irreversible shock. *Ann Surg* 4:682- 686, 1964
33. Edmunds HL Jr: Blood surface interactions during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 8:404-410, 1993
34. Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 56:S92-S96, 1993
35. Hall RI et al: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 85:766-782, 1997
36. Boldt J. Volume Therapy in Cardiac Surgery: Does the Kind of Fluid Matter? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 113(6):752-763, 1999.
37. Rackow EC et al: Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critical ill. *Chest* 72:709-713, 1977
38. Weil MH et al: Colloid oncotic pressure: Clinical significance. *Crit Care Med* 7:113-120, 1979
39. Morissette M et al: Reduction in colloid osmotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure. *Crit Care Med* 3:115-120, 1975
40. Virgilio RW et al: Crystalloid vs colloid resuscitation: Is one better? *Surgery* 2:129-135, 1979
41. Boldt J et al: Colloid osmotic pressure and extravascular lung water after extracorporeal circulation. *Herz* 10:366-375, 1985

42. Fiddian-Green RG: Gut mucosal ischaemia during cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2:389-399, 1990
43. Mythen MG et al: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 20:203-209, 1994
44. Takala J: Splanchnic perfusion in shock. *Intensive Care Med* 20:403-404, 1994
45. Mythen MG et al: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Ann Surg* 130:423-429, 1995
46. Boldt J et al: Influence of different intravascular volume therapy on platelet function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 76:1185-1190, 1993
47. Boldt J et al: Volumenersatz mit einem neuen Hydroxyethylstärke-Präparat (3% HES 200/0.5) in der Herzchirurgie. *Infusionstherapie* 13:145-151, 1986
48. Boldt J et al: Hemodynamische Effekte verschiedener Hydroxyethylstärke-Lösungen bei kardiochirurgischen Patienten. *Anaesthesist* 39:6-12, 1990
49. Boldt J et al: Acute plasmapheresis during cardiac surgery: Volume replacement by crystalloids versus colloids. *J Cardiothorac Anesth* 4:564-570, 1990
50. Boldt J et al: Kardiorespiratorische und mikrozirkulatorische Effekte nach Volumenersatz mit einer neuen Hydroxyethylstärke-Präparation. *Anaesthesist* 41:316-323, 1992
51. Ballesteros M et al: Hormonal response to fluid administration in cardiac surgery patients. *Perfusion* 8:395-392, 1993
52. Boldt J et al: Influence of volume replacement with different HES-solutions on microcirculatory blood flow in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 38:432-438, 1994
53. Buhre W et al: Acute effect of mitral valve replacement on extravascular lung water in patients receiving colloid or crystalloid priming of cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 79:311-316, 1997
54. Scott DA et al: A comparison of albumin, polygeline and crystalloid priming solutions for cardiopulmonary bypass in patients having coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion* 10:415-424, 1995

55. Sade RM et al: A prospective randomized study on hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:713-722, 1985
56. Hoeft A et al: Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer's lactate: Effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 66:73-80, 1991
57. Zornow MH et al: Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horiz* 3:488-498, 1995
58. Lacy JH et al: Use of plasma volume expanders in myocardial revascularisation. *Drugs* 44:720-727, 1992
59. D'Ambra MN et al: Con: Colloids should not be added to the pump prime. *J Cardiothorac Anesth* 4:406-408, 1990
60. London MJ: Pro: Colloids should be added to the pump prime. *J Cardiothorac Anesth* 3:401-405, 1990
61. Hett DA et al: A survey of priming solutions used for cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 9:19-22, 1994
62. Karanko MS: Effects of three colloid solutions on plasma volume and hemodynamics after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 15:1015-1022, 1987
63. Munsch CM et al: Hydroxyethyl starch: An alternative to plasma for postoperative volume expansion after cardiac surgery. *Br J Surg* 75:675-678, 1988
64. Ley SJ et al: Crystalloid versus colloid fluid therapy after cardiac surgery. *Heart Lung* 19:31-40, 1990
65. Wahba A et al: Fluid therapy with Ringer's solution versus Haemaccel following coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:1227-1233, 1996
66. Cope JT et al: Intraoperative hetastarch infusion impairs hemostasis after cardiac surgery operations. *Ann Thorac Surg* 63:78-82, 1997
67. Welsby I et al: Plasma volume support in cardiac surgery. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 11:105-125, 1997
68. Rothschild MA et al: Serum albumin. *Hepatology* 8:385-401, 1988

69. Takagi M et al: Evidence for exclusive biosynthesis in vivo of serum albumin by bound polysomes of rat liver. *J Biochem* 65:651-653, 1969
70. Doweiko JP et al: The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: Albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 15:476-483, 1991
71. Uhing MR: The albumin controversy. *Clin Perinatol* 31:475- 488, 2004
72. Boldt J: New light on intravascular volume replacement regimens: What did we learn from the past three years? *Anesth Analg* 97:1595-1604, 2003
73. Alderson P et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* CD001208, 2004
74. Wilkes MM et al: Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 135:149-164, 2001
75. James Michael F. M. Pro: Hydroxyethyl Starch Is Preferable to Albumin in the Perioperative Management of Cardiac Patients, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(3):482-484, 2008
76. Egli GA et al: Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 78:684-689, 1997
77. Howard G et al: Human serum albumin induced hypotension in the postoperative phase of cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 29:591-594, 2001
78. Boldt J et al: The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 83:254-261, 1996
79. Vogt N et al: Perioperative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. *Anaesthesia* 54:121-127, 1999
80. Finfer S et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247-2256, 2004
81. Margaron MP et al: Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth* 92:821-826, 2004
82. Ernest D et al: Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 29:2299-2302, 2001

83. Arya VK et al: Comparison of hemodynamic changes after acute normovolemic hemodilution using Ringer's lactate versus 5% albumin in patients on beta-blockers undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:812-818, 2006
84. Battle J et al: Effect of dextran on factor VIII/von Willebrand factor, structure and function. *Thromb Haemost* 697- 699, 1985
85. Diehl JT et al: Clinical comparison of hetastarch and albumin in postoperative cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 34:674-679, 1982
86. Kuitunen A et al: A comparison of the haemodynamic effects of 4% succinylated gelatin, 6% hydroxyethyl starch (200/0.5) and 4% human albumin after cardiac surgery. *Scand J Surg* 96:72-78, 2007
87. Herwaldt LA et al: The epidemiology of hemorrhage related to cardiothoracic operations [see comments]. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:9-16, 1998
88. Kozek-Langenecker SA: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 103:654-660, 2005
89. Van der Linden PJ et al: Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: The effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 101:629-34, 2005
90. Schortgen F et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 357:911-916, 2001
91. Jungheinrich C et al: The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Annlg* 95:544-551, 2002
92. Boldt J et al: Influence of two different volume replacement regimens on renal function in elderly patients undergoing cardiac surgery: Comparison of a new starch preparation with gelatin. *Intensive Care Med* 29:763-769, 2003
93. Neff TA et al: Repetitive largedose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 96:1453-1459, 2003
94. Mahmood A et al: Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatin during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 94:427-433, 2007

95. Traylor RJ et al: Crystalloid versus colloid: All colloids are not created equal. *Anesth Analg* 83:209-212, 1996
96. Treib J et al: An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 25:258-268, 1999
97. Simic O et al: Incidence and prognosis of abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 7:419-424, 1999
98. Barron ME et al: A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 139:552-563, 2004
99. McHugh GJ: Anaphylactoid reaction to pentastarch. *Can J Anaesth* 45:270-272, 1998
100. Tommasino C: Fluids and the neurosurgical patient. *Anesthesiol Clin North Am* 20:329-346, 2002
101. Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke. Results of a randomized multicenter trial using pentastarch. The Hemodilution in Stroke Study Group. *Stroke* 20:317-323, 1989
102. Mast H et al: Neurological deterioration under isovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch in acute cerebral ischemia. *Stroke* 22:680-683, 1991
103. The SAFE Study Investigators: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874-884, 2007
104. Green R et al: Starches Are Not Preferable to Albumin During Cardiac Surgery: A Contrary Opinion *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(3):485-491, 2008
105. Lang K et al: Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth* 50:1009-1016, 2003
106. Boldt J et al: Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 30:416-422, 2004
107. Celik I et al: Early and late histamine release induced by albumin, hetastarch and polygeline: Some unexpected findings. *Inflamm Res* 52:408-416, 2003

108. Feng X et al: Influence of hydroxyethyl starch 130/0.4 in pulmonary neutrophil recruitment and acute lung injury during polymicrobial sepsis in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:1081-1088, 2006
109. Feng X et al: Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage. *Anesth Analg* 104:624-630, 2007
110. Hoffmann JN et al: Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 97:460-470, 2002
111. Margaron MP et al: Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol* 92:2139-2145, 2002
112. Simpkins CO et al: Heterogeneity in the effect of albumin and other resuscitation fluids on intracellular oxygen free radical production. *J Trauma* 56:548-558, 2004
113. Quinlan GJ et al: Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32:755-759, 2004
114. Powers KA et al: Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation. *Crit Care Med* 31:2355-2363, 2003
115. Zhang WJ et al: Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 55:820-829, 2002
116. Jacob M et al: Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 104:1223-1231, 2006
117. Baigrie RJ et al. Portal endotoxin and cytokine responses during abdominal aortic surgery. *Am J Surg* 166(3):248e51, 1993.
118. Norwood MG et al. Interleukin 6 production during abdominal aortic aneurysm repair arises from the gastrointestinal tract and not the legs. *Br J Surg* 91(9):1153e62, 2004.
119. Rittoo D et al. Splanchnic oxygenation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair and volume expansion with eloHAES. *Cardiovasc Surg* 10(2):128e33, 2002.

120. Barclay GR. Endogenous endotoxin-core antibody (EndoCAb) as a marker of endotoxin exposure and a prognostic indicator: a review. *Prog Clin Biol Res* 392:263e72, 1995.
121. Hafez HM et al. Endotoxemia during supraceliac aortic crossclamping is associated with suppression of the monocyte CD14 mechanism: possible role of transforming growth factor beta 1. *J Vasc Surg* 31(3):520e31, 2000.
122. Lau LL et al. Intestinal manipulation during elective aortic aneurysm surgery leads to portal endotoxaemia and mucosal barrier dysfunction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19(6):619e24, 2000.
123. Rowlands TE et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine release in open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 88(10):1335e40, 2001
124. Mahmood A et al: Splanchnic Microcirculation Protection by Hydroxyethyl Starches During Abdominal Aortic Aneurysm Surgery, *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2008), doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.003
125. Wang P, et al, Hydroxyethyl starch 130/0.4 prevents the early pulmonary inflammatory response and oxidative stress after hemorrhagic shock and re..., *Int Immunopharmacol* (2009), doi:10.1016/j.intimp.2008.12.014
126. Tigchelaar I et al: Comparison of three plasma expanders used as priming fluids in cardiopulmonary bypass patients. *Perfusion* 13:297-303, 1998
127. Kasper SM et al: Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 99:42-47, 2003
128. Niemi TT et al: Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 102:998-1006, 2006
129. Kuitunen AH et al: Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 98:291-297, 2004
130. Avorn J et al: Hetastarch and bleeding complications after coronary artery surgery. *Chest* 124:1437-1442, 2003

131. Gallandat Huet RC et al: A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 47:1207-1215, 2000
132. James MF et al: Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers. *Anaesthesia* 59:738-742, 2004
133. Lamke LO et al: Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* 5:93-98, 1976
134. Vanpshas I-U et al: Distribution of saline following acute volume loading: Postural effects. *Clin Invest Med* 13:165-177, 1990
135. Stein L et al: Pulmonary edema during volume infusion. *Circulation* 52:483-489, 1975
136. Chenoweth DE et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 304:497-503, 1981.
137. Kirklin JK et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 41:193-99, 1986
138. Jansen NJG et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54:744-48, 1992.
139. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 5:177-89, 1990
140. Kirklin JK et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845-57, 1983
141. Faymonville ME et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 102(2):309-17, 1991.
142. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312:159-63, 1985.
143. Singh HP et al. Prostacyclin and thromboxane levels in pleural space fluid during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 59:647-50, 1995.

144. Gadaleta D et al. Pulmonary failure and the production of leukotrienes. *J Am Coll Surg* 178:309-19, 1994.
145. Tao W et al. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:819-28, 1995.
146. Oudemans-van Straaten HM et al. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* 22:294-300, 1996.
147. Wan S et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:469-77, 1996.
148. Wan S et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:806-11, 1996.
149. Wan S et al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid pretreated patients. *Am Heart J* 133:335-39, 1997.
150. Zehr KJ et al. Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 59:328-35, 1995.
151. Mehta JL. Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 129:382-91, 1995
152. Li JMet al. Heparin and protamine stimulate the production of nitric oxide. *J Cardiovasc Surg* 37:445-52, 1996.
153. Matheis Get al. Circulating endothelin in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:269-74, 1995.
154. Hiramatsu T et al. Effects of endothelin-1 and L-arginine after cold ischemia in lamb hearts. *Ann Thorac Surg* 61:36-41, 1996
155. Guyton Fizioloji 9. baskı, 1996
156. DiBona GF. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Sep;289(3):R633-41, 2005. Review.
157. Rosner MH et al. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med*.23(1):3-18, 2008. Review.

158. Grayson AD et al. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg.* 75:1829-1835, 2003.
159. Chertow GM et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 104(4):343-8, 1998
160. Lema G, et al. Effects of extracorporeal circulation on renal function in coronary surgical patients. *Anesth Analg.* 81(3):446-51, 1995
161. Regragui IA et al. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does not influence perioperative renal function. *Ann Thorac Surg.* 60(1):160-4, 1995
162. Shen J et al. The effects of pulsatile pumping on tissue perfusion and renal function during deep hypothermic low flow perfusion] *Kyobu Geka.* 43(9):707-11, 1990.
163. Flaherty JT et al. Reperfusion injury. *Free Radic Biol Med.* 5:409-419, 1998.
164. Rosner M.H, Okusa M.D, Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 19–32, 2006. doi: 10.2215/CJN.00240605
-