

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SİYAMİ ERSEK
GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
ŞEF: PROF.DR.ZUHAL AYKAÇ

VÜCUT DIŞI DOLAŞIM'DA BAŞLANGIÇ SOLÜSYONU OLARAK
KULLANILAN RİNGER SOLÜSYONU VE %6 HES (130/04)'İN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

DR.FUNDA SÖĞÜT

2006-İSTANBUL

Hastane başhekimimiz sayın Prof. Dr. İbrahim Yekeler'e ve şahsında önceki başhekimlerimize,

Anestezi ve Reanimasyon eğitimimiz sırasında daima bizimle beraber ve bize destek olarak yetişmemizde çok emek sarfeden klinik şefim sayın Prof. Dr. Zuhal AYKAÇ başta olmak üzere klinik şefim sayın Uzm. Dr. Sevim CANİK'e,

Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen şef muavinlerimiz sayın Uzm. Dr. Nihan YAPICI ve Uzm. Dr. Türkan ÇORUH'a,

Ayrıca tezimin gerçekleşmesinde' de bana katkılarından dolayı Uzm. Dr. Türkan ÇORUH'a ve Uzm. Dr. Hüseyin MAÇİKA'ya,

Tüm eğitim süresince iyi kötü anlarımızı paylaştığımız diğer uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Dört yıl boyunca sevgi ve saygı çerçevesinde aynı mesleki ortamı paylaştığımız göğüs, kalp ve damar cerrahisi ve kardiyoloji klinik şef,şef muavini, uzman ve asistan meslektaşlarıma,

Yıllarca zor ve yorucu bir mesleki hizmeti paylaştığımız anestezi teknisyenleri ve personeline,

Her zaman zorlu yollarda benim yanımda olan, sevgi ve desteğini esirgemeyen aileme,

En derin teşekkür ve saygılarımı sunarım,

Dr. Funda Söğüt

İÇİNDEKİLER:

KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
Kardiyopulmoner Baypas'ın Organlar Üzerine Etkileri.....	6
Başlangıç Solüsyonu'nun Önemi.....	8
Filtrasyon.....	10
Fenomen A.....	11
Fenomen B.....	11
Kolloidal Sıvılar.....	11
A - Doğal Kolloidler.....	12
Plazma protein bileşkesi.....	12
İnsan serum albümini.....	12
Taze donmuş plazma.....	12
B - Yapay Kolloidler.....	13
Dextran solüsyonları.....	13
Nişasta solüsyonları.....	13
Jelatin preparatları.....	16
Kristalloid Sıvılar.....	16
HES130/0,4 (Voluven).....	17
YÖNTEM VE GEREÇ.....	19
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	42
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR:

A-aDO ₂ : Alveolo-arteriyel oksijen farkı	kD: Kilo dalton
ACT: Aktive koagülasyon zamanı	KD: Kalp debisi
ARDS:Erişkin sıkıntılı solunum sendromu	Kİ: Kalp indeksi
APTT: Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı	KOB: Kolloid osmotik basınç
C3a: Kompleman 3a	KPB: Kardiyopulmoner baypass
C5a: Kompleman 5a	Mw: Moleküler ağırlık
D: Dalton	NO: Nitrik oksit
DAB: Diastolik arter basıncı	PAB: Pulmoner arter basıncı
DS: Molar substitüsyon derecesi	PAF: Trombosit aktive edici faktör
EF: Ejeksiyon fraksiyonu	PDD: Pulmoner damar direnci
FEF ₂₅₋₇₅ : zorlu ekspiratuvar orta akım hızı	PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı
FEV1: 1.saniyede zorlu ekspirasyon hacmi	PGI ₂ : Prostatiklin
FFP: Taze donmuş plazma	PKUB: Pulmoner kapiller uç basıncı
FVC: zorlu ekspiratuvar vital kapasite	SAB: Sistolik arter basıncı
HES: Hidroksietil nişasta	SDD: Sistemik damar direnci
Hgb: Hemoglobin	SVB: Santral venöz basınç
Htc: Hemotakrit	TKV: Total kan volümü
IL: İnterlökin	t-PA: Doku plazminojen aktivatörü
KAH: Kalp atım hızı	
KABG: Koroner arter baypas greft	

GİRİŞ VE AMAÇ:

Çeşitli kolloid ve kristalloid solüsyonlar kardiopulmoner baypas (KPB) sırasında başlangıç solüsyonu olarak kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmaya rağmen baypas sonrası organ fonksiyon bozukluklarını iyileştirebilecek optimal başlangıç sıvı bileşikleri konusunda henüz kesin bir sonuç elde edilememiştir(1). Özellikle başlangıç sıvı solüsyonuna eklenen kristalloid solüsyonlarının yaptığı hemodilüsyon ve kolloid osmotik basınçtaki düşme(KOB) pompa sonrası organ fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynamaktadır(2-3).

KPB sırasında volüm tedavisinde hangi tür solüsyonun kullanılacağı da henüz tartışma konusudur. Ancak operasyon sırasında damar içi hacmi koruyarak kalp debisini üst seviyede tutmak, özellikle yüksek risk taşıyan hastalarda, postoperatif morbiditeyi ve hastanede kalım süresini kısaltmıştır(4-5). Kristalloidlerle kolloidler karşılaştırıldığında, kristalloid başlangıç solüsyonları alanların erken postoperatif dönemde kilo alımı ve pulmoner şant fraksiyonunun kristalloid-kolloid başlangıç solüsyonu alanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür(6). Elde edilen farmakokinetik verilere göre, orta ağırlıklı HES solüsyonlarının plazmayı genişletici etkilerinin jelatine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir (7,8). Ayrıca volüm tedavisindeki başarısına, kolloid osmotik basıncı artırmasına ve mikroperfüzyona olan olumlu etkilerinden dolayı, kolloidler kristalloidlere göre avantaj sağlamaktadır(9-10).

Kardiak cerrahide mutlak veya göreceli bir volüm açığı sıklıkla meydana gelmektedir. Özellikle postoperatif ilk 24 saat içinde kan ve plasma volümündeki azalma çok yaygın görülen bir durumdur(11). Kanama, soğuma/tekrar ısınma devresi, anestezi ve vasodilatatör mediatörlerin salınımı hastanın sirküle eden kan ve serum hacminde

önemli derecede azalma meydana getirmektedir. Açığa çıkan vazoaktif mediatörler ve endotel bütünlüğünün bozulması damar içi alandan hücrelerarası alana net sıvı akışına ve sonuç olarak göreceli bir hipovolemiye yol açmaktadır. Ortaya çıkan hipovolemide organ perfüzyonunda bozulmaya ve hatta çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanacak lezyonlara sebep olmaktadır(12,13). Bu nedenle volüm tedavisinde kullanılacak solüsyonun seçiminde olası periferik etkileride göz önünde bulundurmalıdır.

KPB sırasında kolloid solüsyonlarını başlangıç solüsyonuna eklenmesinin amacı, kolloid osmotik basıncı korumak ve dolayısı ile damar dışına sıvı kaçışını engelleyerek interstisyel ödemi azaltmaktadır (14). Bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, HES albümin kadar etkili bir plazma genişleticidir(15). Dolayısı ile hiperonkotik başlangıç solüsyonu kullanmak, kristalloid başlangıç solüsyonu kullanılan olgulara göre, hem damar dışına çıkan sıvı miktarını azaltmış hemde kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağlamıştır. Maliyetinin düşük olması nedeniyle de albümine alternatif en önemli kolloid solüsyonudur. Aynı zamanda kanamaya olan etkileri düşünüldüğünde albümin ile HES arasında önemli bir fark görülmediği ortaya çıkmıştır(16). Sonuç olarak başlangıç solüsyonunun postoperatif komplikasyonlarda önemli bir belirleyici olduğunu ve human albumin ile HES'in kullanılabileceğini, ekonomik açıdan HES'in human albumin'e iyi bir alternatif oluşturacağını düşünmekteyiz.

Kardiopulmoner bypas sırasında, damar içi ve damar dışı volüm durumunda meydana gelen değişiklikler, sıklıkla postoperatif dönemde kalp-akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Özellikle kristalloid başlangıç solüsyonunun kullanıldığı durumlarda, plazma kolloid osmotik basınçtaki düşme de, volüm değişikliklerinin oluşumunda önemli rol oynamaktadır(48). Daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda, başlangıç solüsyonu olarak HES130/0,4(voluven) kullanımının, ringer solüsyonuna göre damar içi volüm durumunu daha stabil hale getirdiğini ve damar dışı akciğer sıvısının birikimini önlediğini, bununda pompa sonrası kalp ve

akciğerlerde fonksiyonlarında meydana gelen hasarı önleyeceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, HES130/0,4(voluven)'li başlangıç solüsyonu kullanarak, ringer solüsyonuna göre peroperatif ve postoperatif sıvı ve kan gereksiniminin, dolayısıyla kanama miktarlarının azaldığını, damar içi kolloid osmotik basınçtaki artışın, pompa sırasında meydana gelebilecek damar dışı akciğer suyunun oluşumunda azalmaya yol açtığını ve bununda postoperatif dönemde solunum fonksiyon testine olumlu olarak yansıdığını göstermeyi amaçladık. Belirlenen dönemlerde kan örnekleri alarak, hemodinamik parametreler ve renal fonksiyonlar sürekli izleyerek, HES ve Ringer solüsyonlarının etkilerini karşılaştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER:

Kardiyopulmoner Baypas'ın Organlar Üzerine Etkileri:

1) Santral Sinir Sistemi: Serebral fonksiyon ile preoperatif ventrikül bozuklukları, ileri yaş, ve KPB süresi arasında sıkı bir bağlantı vardır. İntraoperatif dönemde hipotansiyon diffüz nöronal dejenerasyona yol açarken, fokal serebral nekrozlar genellikle embolik etyolojiden kaynaklanır. KPB sırasında beyin kan akımını etkileyen iki ana faktörün, nazofarengeal ısı ve arteriyel karbondioksit basıncı olduğu bildirilmektedir (17). KPB sırasında serebral hasar oluşmasında serebral iskemi oluşturan bir nedene bağlı olarak kan-beyin bariyerinin bozulması(18). ve KPB'nin sistemik inflamatuvar reaksiyonu aktive etmesi gibi faktörlerde sorumlu tutulmaktadır.

2) Kalp: Ekstrakorporeal dolaşım miyokard ödemi artırmaktadır (19). Bu patolojinin gelişiminde proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunun önemi vardır. Bu mediyatörler daha önce açıklandığı gibi değişik yollarla aktive olarak nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz ve elastaz gibi enzimleri salgılar ve miyokard hasarı geliştirebilir (19). Bu hasar gerek hücreler arası bağlantıların yıkılması ve gerekse KPB sırasında düşen damar içi osmotik basınca bağlı olarak hücrelerarası ortama sıvı çıkışının ve doku ödeminin sonucudur(19) .

3) Akciğerler: KPB akciğerlerde de sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak etki eder. Bu olay KPB sırasında kompleman aktivasyonu ile C3a ve C5a gibi anafilatoksinlerin salınmasıyla ilişkilidir (20). Bu pulmoner dolaşımında aktive nötrofillerin birikimiyle sonuçlanır ve bu nötrofiller, elastaz ve miyeloperoksidaz gibi çeşitli enzimler salgılayarak değişen derecelerde pulmoner hasarlar gelişmesine neden olurlar. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma gelişebilir (19). Pulmoner hücrelerarası ödem oluşumlarını izleyen KPB sonrası ilk 48 saatte

atelektaziler oluşabilmektedir. Ayrıca alveolar-arteriyel oksijen farkında artmalar, statik akciğer kompliyansında azalma ve havayolları direncine yükselme görülmektedir(21). KPB'nin akciğerlerde oluşturduğu değişiklikler genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir, fakat nadiren literatürde belirtildiği gibi % 1-3 arasında "adult" respiratuvar distres sendromu (ARDS-Erişkin sıkıntılı solunum sendromu) gelişebilmektedir (20).

4) Böbrekler: KPB, total renal kan akımını değiştirmez. Ancak böbreğin korteksine olan kan akımını azaltır. Özellikle nonpulsatil kan akımı, katekolamin seviyelerinde artma, inflamatuvar mediatörler, makro ve mikroembolilerin böbreğe ulaşması, hemoliz sonucu tubuluslarda biriken hemoglobin çökeltileri böbrek fonksiyonlarını bozabilir(19). Bu da idrar ozmolarite, sodyum, kreatinin ve serbest su klirensini azaltmaktadır. KPB sonrası hemodiyaliz gereken oligürik renal yetmezlik oranı % 1-5 oranındadır. Önceden geçirilmiş koroner baypas cerrahisi, insülin bağımlı diabetes mellitus, reaktif hiperglisemi ve önceden var olan renal fonksiyon bozukluğu varlığında renal sorunlar gelişme riski daha fazladır (23,24).

5) Gastrointestinal Sistem: Gastrointestinal organlar sistemik inflamatuvar yanıtın artışına koşut olarak vazoaaktif maddelerin etkisi ve mikroembolizm nedeniyle etkilenebilir. Ancak hastalarda klinik bulgu görülmesi nadirdir. KPB'tan hemen sonrasında bazı karaciğer enzimleri (alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalen fosfataz) yükselir ve % 10-20 hastada hafif bir sarılık görülebilmektedir(19). Bazı hastalarda hafif bir kan amilaz yüksekliği görülür ancak % 1'den az hastada klinik pankreatit gelişmektedir(22).

6) Hematolojik Sistem: Genel olarak hemodilüsyona sebep olur. Nonendotelyal KPB yüzeyleri ile kanın teması, kan elemanlarının aktive olmasına ve mikroemboli gelişmesine neden olur. Koagülasyon sisteminde ve fibrinoliziste aşırı bir aktivasyon söz konusudur. Kalp cerrahisinde gözlenen kanama probleminden büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. KPB trombositlerde aktivasyona neden olur. Hemodilüsyon, adhezyon,

agregasyon ve destrüksiyon sonucu total trombosit sayısında % 30-35 oranında azalma görülür.

KPB, 5 plazma protein sistemini ve kan hücrelerini aktive eder.

Sistemler:

1. Kontakt sistem → Kallikrein,
2. İntrensek koagülasyon yolu
3. Extrensek koagülasyon yolu
4. Kompleman sistemi
5. Fibrinolitik sistem

Hücreler:

1. Trombosit; tromboksan A2 salgılanır
2. Nötrofil; aktive olan nötrofiller akciğerde birikir, kapiller geçirgenlik artar ve hücrelerarası ödem gelişir.
3. Monosit; sitokinleri salar(IL-1, 2, 4, 6, 8)
4. Endotel hücreleri; NO, PGI2, endotelin, PAF salgılar, t-PA salgılar ve kanama oluşur.
5. Lenfositler; sayıları azalır, T hücrelerinin fonksiyonlarını bozar ve enfeksiyon gelişir.

Kalp cerrahisi uygulanan hastaların yaklaşık % 10-20'inde, hemostazda bozulma görülmektedir. Bu hastaların sıklıkla, homolog kan veya kan ürünleriyle tedavisi gerekmektedir. Keza bu hastaların yaklaşık % 3'ünde cerrahi olarak tekrar ameliyat gerekebilmektedir (25,26).

Başlangıç Solüsyonu'nun Önemi:

Vücut dışı dolaşıma başlamadan önce, tüm sistemin hasta ile devamlılığını sağlayacak ve sistem içinde emboli yaratabilecek hava kalmasına engel olunacak şekilde başlangıç solüsyonu(prime solüsyonu) ile doldurulması gerekir.Daha önceleri yüksek hacimli donör kanı kullanılarak hazırlanan başlangıç solüsyonları, postoperatif dönemde sıvı

yüklenmesi, kapiler tıkanıklık, doku perfüzyon bozuklukları, konvülsiyonlar, inme, pompa akciğeri gibi komplikasyonlara neden olmuştur. Bu nedenle genellikle kandan fakir başlangıç solüsyonları tercih edilir (ağır anemi dışında). Böylece normovolemik hemodilüsyon oluşur. Hemodilüsyon yöntemi, hipotermimin viskoziteyi artırıcı etkisini azaltmakta ve baypas sırasında düşük akım hızında yeterli doku perfüzyonunu sağlamada etkili olmaktadır. KPB'da sistemik hipotermi ile birlikte, hemodilüsyonun da bazı avantajları olduğu tesbit edilmiştir;

- Daha az kan ve kan ürünleri kullanılır,
- Kan hücre ve proteinlerine travma daha az olur ,
- Plazma hemoglobin üretimi azalır,
- İdrar atımı, Na⁺, K⁺ ve kreatinin klirensi artar,
- Oligüri ve akut tübüler nekroz daha az gelişir,
- Kanın viskozitesi azalır, akım karakteristikleri daha iyi olur.

Hemodilüsyon, plazma hacmindeki göreceli artışla beraber başta eritrosit olmak üzere kanın şekilli elemanlarındaki azalmaya yol açar.. Bu olay bir nevi, doku perfüzyonunun daha iyi olmasını sağlamak amacıyla oluşan koruyucu bir mekanizmadır. Böylece, yüksek perfüzyon basıncı oluşumuna gerek kalmadan yeterli kan akımı ve dolaşımında sağlanmış olur. Hemodilüsyon nedeniyle kanın O₂ taşıma kapasitesi azalsa da, viskozite azalması sayesinde perfüzyon artar ve bu sayede O₂ sunumu dengede kalır. Bu amaçla sistemik hipotermide oluşan viskozite artışı da tolere edilebilir hale gelmiştir. Ancak KPB sırasında hipotermimin oluşması da, hücrelerin oksijen gereksinimini azaltmasından dolayı organların belirli bir süre dolaşımdan ayrılmasını mümkün kılmıştır. Vücut ısısındaki her 10°C'lik düşüş vücut oksijen tüketimini % 50 azaltarak, O₂-Hgb disosiasyon eğrisini sola kaydırır. Ayrıca hipotermi heparinin metabolizma hızını da azaltır. Hemodilüsyonun dezavantajı ise; damar içi osmotik basıncı düşürerek ödeme neden olmasıdır.

Kristalloid başlangıç solüsyonları genellikle laktatlı ringer, kristalloid-kolloid, ya % 5-% 25 albumin ya da % 6 hidroksietil nişasta (HES) eklenmiş laktatlı ringer solüsyonlarıdır.

Başlangıç solüsyonu bileşeni olarak HES kullanımının, klinikte ihmal edilebilir PT uzaması ve trombosit sayısında azalma yaptığı gösterilmiştir(27). Albumin eklenen başlangıç solüsyonlarının idrar hacmini azalttığı ve KPB’da serbest su klirensinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(28).

KPB, damar içi volüm ve damar dışı vücut sıvısının içeriğinde bir takım değişikliklerin oluşumunu uyarmaktadır(29,30), ki bu değişiklikler ödem ve sonuçta kalp ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir (31,32). KPB’nın başlangıcı ile birlikte, başlangıç solüsyonu nedeniyle oluşan hemodilüsyon, KOB düşmeye neden olur(33,34,35). Ayrıca aktive olan birtakım inflamatuvar mediyatörler de kapiller geçirgenliği artırmaktadır(36,37,38). Kapillerlerdeki hidrostatik basınç, hipotermi(39) ve postiskemik miyokardial fonksiyon bozukluğu(40) (kardioplejik arrest sonrası değişen miyokardial lenfatik dolaşım nedeniyle) ile değişime uğramaktadır. Sonuç olarak vücut dışı dolaşım sırasında hücreler arası net sıvı geçişi olmakta, bu da damar dışı akciğer suyunda artışa yol açmaktadır(32,41). Bununla birlikte, KPB’nın olumsuz periferik etkilerinin başlangıç solüsyonu içeriğinden etkilenip etkilenmediği hala tartışmaya açık bir konudur(32,34,35,41-44). Kristalloid ve kolloidlerin her ikisinde başlangıç solüsyonu olarak kullanılmakta olmasına rağmen, henüz genel bir görüş elde edilememiştir(45-47). Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki kolloid içerikli başlangıç solüsyonu kullanılması; KPB sırasında; damar dışına çıkan sıvı miktarında, pozitif sıvı dengesinde ve operasyon sırasındaki volüm gereksiniminde belirgin azalmaya yol açmıştır(48). Hiperonkotik başlangıç solüsyonunun kullanımı kardiyak debi(KD)’de % 10 iyileşme sağlamış, pompa sonrası erken dönemde akciğer dışı sıvı birikimini önleyerek, akciğer fonksiyonlarında herhangi bir değişikliğin oluşmasını önlemiştir. Bu etki özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yararlı olmaktadır(34).

Başlangıç solüsyonuna, tampon olarak bikarbonat, ayrıca böbrek koruyucu olarak mannitol ve heparin eklenmektedir. Heparin, Antithrombin III’e bağlanarak onu aktive eder ve trombinin

nötralizasyonunu sağlar. KPB’da verilen heparin dozu 3.5–4 U/ml olmalıdır. Ancak tüm bunlara rağmen KPB sırasında koagülasyon kaskadı tamamen nötralize edilemez. Faktör XII, XI ve prekallikrein KPB’de aktifleşebilir. Bunun sonucunda KPB sırasında ve hemen sonrasında fibrin formasyonu ve embolisi görülebilir.

Filtrasyon:

Filtrasyon, konsantrasyon farkına bağlı olarak oluşan kitlesel sıvı hareketidir ve membranın iki tarafındaki hidrostatik ve osmotik basınç farkları tarafından belirlenir. Albümin ve globulin gibi plazma proteinleri kan kompartımanı içinde yüksek konsantrasyonda (6-8 g/dl) bulunurken, hücrelerarası sıvıdaki oranları düşüktür ve KOB farkı yaratırlar. Kapiller membrandan sıvı filtrasyon hızını belirleyen birçok faktör vardır:

1. Belirli bir kapiller duvara spesifik filtrasyon sabitesi
2. Kapiller hidrostatik basınç
3. Hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncı
4. Plazma kolloid ozmotik basıncı
5. Hücrelerarası sıvı KOB

Dokudan dokuya ve hatta aynı dokunun farklı bölgelerine göre değişiklikler gösterse de genel olarak kapillerlerin arteriyel ucunda filtrasyon, venöz ucundaysa absorpsiyon gelişir. **Starling’in Ultrafiltrasyon Kanunu’na** göre;

$FM=Kx(Pc+\pi_i-Pi-\pi_c)$ eşitliği geçerlidir.

FM(ml/zaman/basınç ünitesi) total sıvı hareketini,

K filtrasyon sabitesini,

Pc kapiller hidrostatik basıncını,

Pi interstisyel sıvı hidrostatik basıncını,

π_c plazma onkotik basıncını,

π_i interstisyel sıvı onkotik basıncını gösterir

Burada K kapiller yüzey alanına bağlıdır. Böylece net filtrasyon hızı sıvıyı dokuya iten ($P_c + \pi_i$) ve kapillerlere çeken ($P_i - \pi_c$) güçler güçler arasındaki farkla belirlenir. Bu mekanizmayı özellikle vazomosyon belirgin olarak etkiler. Prekapiller direnç artışı P_c 'ı düşürerek net sıvı filtrasyonunu azaltırken, postkapiller direnç artışı aksi yönde bir etki gösterir. Prekapiller/postkapiller direnç oranı 4/1'dir. Bu oran oldukça sabit tutulmaya çalışılarak mikrodolaşımın hemodinamisi olabildiğince ideal değerlerde korunur. Örneğin ani venöz basınç artışı sonucu postkapiller direncin artmasıyla prekapiller dirençli damarların transmural basıncındaki artış miyojenik reflekslerle müküler tonüsü arttırır ve kapiller perfüzyon basıncı dolayısı ile net filtrasyon hızı normale çekilmiş olur. Böylece ödem oluşmaz. Aralıklı vazomotor değişimler filtrasyon açısından önemli role sahiptir(49).

Fenomen A: KPB başında miyojenik vasküler tonusun nonpulsatil akım nedeniyle ortadan kalkması sonucu 4-5 dakika süren ve 40 mmHg altında ortalama arter basıncı ile karakterize bir durumdur. Nedenleri:

- * histamin salınması
- * katekolaminlerin dilüsyonu,
- * homolog kan sendromu
- * soğuk başlangıç solüsyonu ile vasküler düz kaslarda paraliz gelişmesi

Fenomen B: SDD derece derece yükselerek eski haline gelir.

Kolloidal Sıvılar:

Bunlar plazma yerine geçebilen, plazma proteinlerinin bazı işlevlerini üstlenebilen maddelerdir. Bu işlevlerin en önemlisi onkotik basınç, yani sıvı bağlama kapasitesidir ve buna kolloid osmotik basınç (KOB) adı verilir. Bu nedenle bu maddelere plazma genişleticilerde denir.

Kapiller ve glomerüler membrandan geçme özellikleri kristalloidlerden daha az ve sınırlıdır. Kolloid sıvıların damar içinde kalma özelliği ve süresi ile sıvı bağlama kapasitesi ortalama molekül ağırlıkları, içerindeki farklı moleküllerin dağılımı, kolloid madde yoğunluğu ve biyolojik yıkım Őekillerine bağlıdır. Ayrıca bireysel özelliklerde kolloidin kinetiğini etkileyebilir(plazma onkotik basıncı, endotel hasarı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, pankreas fonksiyon bozukluğu gibi). Diğer bir önemli konuda sıvının tonisitesidir. Eğer verilen kolloidin onkotik basıncı plazma onkotik basıncını (normalde 25mmHg) aŐmaktaysa plazma hacmindeki artış verilen hacmin üzerine çıkabilir. Örneğin % 25'lik albüminin KOB 70mmHg kadardır ve bu nedenle plazma hacminde 4-5 katı artışa yol açarlar. Böyle hiperonkotik bir sıvı hücrelerarası sıvı çekerek, hücrelerarası ödem ve mikrosirkülasyon bozukluğu durumunda yararlı olabilirken, dehidrate veya böbrek fonksiyonu bozuk hastada sakıncalı olabilir. Günümüzde kullanılan kolloidler doğal(insan albümini ve plazma proteini) veya yapay(dextran, jelatin, nişasta) olarak ikiye ayrılır.

A-Doğal Kolloidler:

Plazma protein bileşkesi:

İnsan plazmasının soğuk etanlle çöktürülmesi iŐleminden sonra elde edilir. Pastrizasyonla hazırlanır.% 85 albümin yanında % 15 globulinde içerir. Kullanım Őekli ve etkileri albümine benzer. İçeriğindeki prekallikrein aktivatrnden dolayı ve allerjik doğası nedeniyle aşırı hipotansiyon ve damar dıŐınaıkıŐa neden olabilir(50). Sadece volüm tedavisi için kullanılır. İntrevenz besleyici olarak etkisizdir.% 4-5'lik solüsyon halindedir.

İnsan serum albümini:

Büyük miktarda plazmanın aŐamalı olarak fraksiyone edilmesi ile elde edilir. Tek tip(albümin) ve uygun ağırlıkta molekül içermesi nedeniyle en iyi replasman sıvısıdır. Su bağlama kapasitesi 17 m/g ve yarı

ömrü 10-15 gündür. İnsan plazması veya plasentasından elde edilir.% 5, 20, 25'lik solüsyonları bulunur.

Albümin, plazma onkotik basıncının % 75'inden sorumludur. Vücut albümin depolarının % 50-60 kadarı lenfatik dolaşımdadır, geri kalanı ise damar ile doku arasında değişime hazır durumdadır. % 25'lik albüminin yalnız hipovolemisi olan hastada kullanımı uygun değildir ve esas olarak ödemli durumların tedavisinde kullanılır. Ancak ödeme neden olan fizyopatolojik mekanizmalar nedeniyle damar dışına çıkarak doku ödemi dahada artırabilme gücüne sahiptir. Allerjik ve anafilaktoid reaksiyon sıklığı yüksektir.Damariçi volümde ani genişleme yaptığından pulmoner ödem riski taşır.

Taze donmuş plazma:

Donörden alındıktan sonra 6 saat içinde dondurulur. Normal düzeyde pıhtılaşma faktörleri, albümin, gamaglobulin, 400-800 mg fibrinojen, 100-300Ü faktör 8 içerir.

ABO ve 45 yaş altı kadınlarda R uyumu aranır. Çözülür çözülmez verilmelidir.Taze donmuş plazma(FFP) volüm tedavisinden çok faktör yetmezliğine bağlı kanama diatezi, aşırı dozda varfarin kullanımı durumunda, immün sistem ve karaciğer hasarına bağlı koagülasyon defektleri ve yoğun kan transfüzyon sonrasında kullanılmaktadır. Genellikle günde 2-4 paket (5-15ml/kg) yeterlidir. Hepatit B ve AIDS enfeksiyon riski taşır.

B-Yapay Kolloidler:

Volüm etkilerinin doğal kolloidler kadar olması, enfeksiyon riski taşımamaları, kolay elde edilebilmeleri ve yan etkileri bakımından belirgin fark olmaması nedeniyle volüm tedavisi ve hemodilüsyon sağlanması istenen durumlarda yapay kolloidler tercih edilmektedir.

Dekstran solüsyonları:

Yüksek molekül ağırlıklı doğal polisakkaritlerin hidrolizi ile elde edilmektedir. Dextran 70(makrodex) ve dextran 40(reomakrodex) en çok kullanılan dextranlar olup sırasıyla % 6 ve % 10'luk solüsyonlar halinde kullanılmaktadır. Kanda amilaz tarafından depolimerize edilerek yıkılırlar. Dextran 70 uzun etkili oluşu nedeniyle(yarı ömrü 12 saat) volüm tedavisine uygun bir sıvıdır. Dextran 40 ise kan vizkositesini azaltarak mikrosirkülasyonu düzeltmektedir. Düşük tübüler akım durumlarında proksimal tübülde çökerek tübüler akımda azalmaya glomerüler filtrasyon basıncında azalmaya yol açmışlardır. Dextran eritrosit yüzeyini kaplayarak eritrositlerin rulo formasyonunu kolaylaştırmış ve kapiler akımda bozulmaya yol açmıştır. Dextranların antiplatelet etkileri vardır, antitrombin3 ve fibrinojen düzeylerini ileri derecede düşürür. Bu özellikle yüksek molekül ağırlıklı dextran 70 ile belirgindir. Özellikle günde 20 ml/kg'ı aşan dozlarda verildiğinde kanama zamanında uzamaya ve renal yetmezliğe neden olmaktadır. Dextranlar antijenik özellik taşımaktadır ve her ikisiyle de şiddetli anaflaktoid reaksiyonlar tanımlanmıştır.

Nişasta solüsyonları:

Hidroksietil nişasta(HES), mısır nişastasındaki amilopektinden, hidroksietil substitusyonu ile elde edilen çeşitli moleküler ağırlıklarda olabilen(10 bin-2 milyon dalton), ticari olarak nonhomojen % 6 ve % 10' luk solüsyonları bulunan bir kolloiddir(50). Ortalama molekül ağırlığı düşük(120.000 D), orta-düşük(200.000 D) ve yüksek(450.000 D) formları vardır(51). HES'in temel kimyasal özelliği yapısına girmiş olan hidroksietil molekülleridir, bunlar glukoz moleküllerindeki en çok C2 ve daha az C6, kısmende C3 karbon moleküllerine bağlanırlar(52). Pankreastan kana artan miktarda amilaz salınarak amilopektin molekülleri parçalanır, ancak hidroksietil moleküllerinin varlığı ve sayısı (Molar Substitusyon Derecesi) yıkılma derecesini ve hızını etkiler ayrıca bunlar HES'i inaktif yapan moleküllerdir(53). Hidroksietil moleküllerinin molar oranlarının yanısıra glikoz molekülü üzerindeki dağılım oranı da önemlidir(C2/C6 substitusyon oranı). Birçok yeni çalışma HES'in konsantrasyon ve molekül ağırlığının yanısıra ,gerek molar substitusyon

derecesi, gerekse C2/C6 substitusyon oranının, kolloidin farmakokinetik ve farmakodinamiği üzerine çok etkili olduğunu göstermiştir(53,54,55). Bu her iki değer arttıkça HES'in amilaz tarafından yıkılması gecikmekte ve yıkılan parçaların yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu görülmektedir. HES molekülü 50.000 dalton ağırlığına indiğinde glomerülden filtre olur ve geri alınmaz, dolayısı ile yüksek molar ve C2/C6 substitusyon oranları HES'in dolaşımından atılmasını da geciktirir(51). Bununla birlikte HES'in moleküler ağırlığı ise, onun periferik etkilerini belirleyen esas göstergedir, farmakokinetiğini belirleyen bir gösterge değildir.

HES'in temel eliminasyonu böbreklerden olmaktadır. Uygulamayı takiben üriner yoldan atılma hızı yaklaşık 24 saattir ve temel olarak hidroksietilasyon derecelerine dayanmaktadır. HES infüzyonunu takiben, Mw'da ve moleküler yapısında birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. İlk olarak, küçük Mw sahip nişasta moleküllerinin eliminasyon hızının daha fazla olmasından dolayı, büyük Mw'a sahip olanlar, orta Mw'lı moleküller haline gelene kadar parsiyel hidrolize uğrarlar. Bu parsiyel hidroliz sonucu, plazma hacmini genişletici veya stabilize edici etki ortaya çıkar ki bu olay infüzyonu takiben 2-4 saat içinde meydana gelmektedir. Alfa-amilaz ile intravasküler hidrolizde bazı HES ürünlerinde yüksek hidroksietilasyon derecelerinden dolayı oldukça sınırlama meydana gelmiştir(56). Retiküloendotelyal sistemde, özellikle dalakta, HES oldukça uzun süre akümüle olmakta ve burada da katabolizması maltaz ve sükras-izomaltaz kompleksi ile olmaktadır. Ve bu metabolizma ürünleri kan ve idrar glukoz seviyelerinde hiçbir değişiklik meydana getirmemektedir(57). HES'in metabolizması yaklaşık 40.000 ila 50.000D moleküler ağırlıkta ürünleri meydana gelene kadar sürmektedir ve bu moleküller idrarla atılması için gereken büyüklüktedir.

Moleküler ağırlık(Mw), HES'in kolloid osmotik gücünü, farmakokinetiğini, doku ve plazmadaki akümülyasyonunu ve periferik etkilerini(koagülasyon ve böbrek fonksiyonları üzerine olan) belirlemede anahtar rol oynamaktadır. Biri diğerinin yarısı kadar moleküler ağırlığında olan iki ayrı HES solüsyonunu karşılaştırdığımızda, düşük Mw olan

solüsyon ile kolloid osmotik basınçta diğerine göre iki kat artış elde edilmiştir. Diğer bir deyişle yarı konsantrasyonda düşük Mw sahip nişasta solüsyonu ile, diğerine eşit etkiler ortaya çıkmıştır(58). Aynı zamanda düşük Mw, plazma ve retiküloendotelyal sistemdeki akümülyasyonunda azaltmış, periferik etkilerinde daha az oranda görülmesine neden olmuştur.

HES ile ,uzamış APTT ve azalmış FaktörVIII ve von Willebrand faktör seviyeleri bildirilmiştir. Koagülasyon üzerine olan etkileri, yüksek molar substitusyon derecesi ve yüksek C2/C6 substitusyon oranından ziyade, genellikle yüksek Mw'lı bu ürünlerle yapılan 10 günlük hemodilüsyon terapisi gibi, tekrarlayan uygulamalar sonucu görülmektedir (59-61). Koagülasyon parametreleri üzerine olan etkiler plazma konsantrasyonu ile orantılıdır. Kısalmış trombin zamanı ve azalmış fibrinojen seviyeleri muhtemelen fibrin polimerizasyonunun hızlanması sonucudur. Parsiyel protrombin zamanının uzaması ise temel olarak Faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerinin azalması ile ilişkilidir. Bu Faktör XI ve XII seviyelerindeki azalma ise sadece çok yüksek Mw'lı HES uygulaması sonrası görülmektedir. Ve bu anormallikler genellikle tekrarlayan uygulamalar sonucu daha belirgindir.

Akut hiperonkotik böbrek yetmezliği sendromu ilk olarak dextran kullanımı ile birlikte görülmesine rağmen(62) plazma seviyelerinin yükselmesi ve tekrarlayan uygulamalar sonucu kolloid kullanımından sonrada görülebilmektedir. Bu sendrom, kolloidin, glomerül içi hidrostatik basıncı artırıp, filtrasyonu durdurana kadar kolloid osmotik basıncı yükseltmesi ve idrar çıkışını durdurması sonucu meydana gelmektedir. Hatta şok ,arteriopati veya renal arter stenozu gibi durumlarda anüriye kadar gitmektedir(63). Bu sendromun gelişimi, teorik olarak yüksek Mw'lı HES'in tekrarlayan uygulamalar sonucu plazma seviyelerinin aşırı yükselmesine bağlanmaktadır. Bununla birlikte, HES'in, torasik-aortik veya torakoabdominal-aortik(64) veya ortopedik cerrahigibi büyük operasyonlarda intraoperatif olarak fazla miktarda kullanımında dahi postoperatif renal yetmezlik gelişimi açısından belirgin bir risk artışı görülmemiştir(65). İdrarla atılan HES molekülleri idrarın yoğunluğundan

çok osmolaritesini artırdığından bu hastaların üriner sistemin izleminde osmolaritenin ön planda tutulması önerilmektedir.

HES çok etkili bir o kadarda ucuz bir volüm genişleticidir. İmmünolojik tolerans mükemmeldir. Allerjik reaksiyonların sıklığında dextran ve jelatinlerden daha azdır. En sık görülen yan etkiler kaşıntı (özellikle uygunsuz saklama ile), bulantı, kusma, ateş, üşüme ve cilt döküntüsüdür. Değişen farmakokinetiği nedeniyle daha ileri araştırma gerektirmektedirler.

Jelatin preparatları:

Kollajenin hidrolizi ile elde edilmektedir. 35.000D molekül ağırlıklı % 3,5 üre bağlı jelatin ve 30.000d ağırlıklı % 40'lık modifiye sıvı jelatin (süksinile jelatin) olarak iki türü vardır. Her ne kadar kanama eğilimi yaratmadığı söyleneceki bunun aksini gösteren çalışmalarda vardır. Büyük oranda böbrekten atılırlar. Hafifçe diüretik etkinlik gösterirler ve idrarın özgül ağırlığını artırır. Kan grubu tayini ve cross-match'i etkileme potansiyeli göstermektedirler.

Molekül ağırlıkları nisbeten küçük olduğu için etkileri kısa (2-3 saat) sürer. Erken ve hafif hipovolemi durumlarında akut gelişen interstisyel sıvı kaybını hızla kristalloidlerle giderilmesi daha mantıklıdır. Ancak orta derecede ve hafif gecikilmiş bir olguda hemodinaminin düzeltilmesi daha önemlidir; hızla verilecek kristalloidlerin iskemi vb. nedenlerle beklenenden daha fazla damar dışına çıkarak ödeme neden olmaları dolaşım açısından fayda yerine zarar getirebilir. Bu durumlarda kolloidin tek başına veya kristalloidlerle kombine kullanımı tercih edilebilir. Endotel geçirgenliği ve hasarının arttığı durumlarda, özellikle düşük moleküler hacimli kolloidlerin damar dışı olarak lenfatik dolaşıma yüklenmeleri ve doku ödemi artırma potansiyellerinden dolayı kullanımları tartışmalıdır. KPB sırasında kompleman aktivasyonunun ödem gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Ringer laktat, HES ve albümin ile ilgili yapılan çalışmalarda kolloid grubunda daha az pulmoner ve somatik sıvı akümülyasyonu olduğu gösterilmiştir(66). % 3,5 üre bağlı jelatin ve 6 % HES 200/0,5 ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada da

HES grubunda, total kan kaybı ve allogenik kan transfüzyonu ihtiyacı bir miktar artmış olarak bulunmuş, damar içi volüm genişletici etkileri açısından iki grup arasında belirgin bir fark görülmemiştir(67).Yapılan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, HES ile jelatinin kolloid osmotik basınç (KOB)'a etkileri birbirine çok benzerdir(68).

Kristalloid Sıvılar:

Kristalloid sıvıların temel komponenti NaCl'dür. Na extrsellüler sıvının temel solütüdür. Damar dışı sıvının % 75-80'ini oluşturan damar dışı kompartıman Na'unda % 75-80'ini içermektedir. Dolayısı ile damar içine verilen kristalloidler bu dağılımı izleyerek tüm hücre dışı alana dağılırlar(69).

Kristalloid solüsyonların seçimi sıvı kaybının tipine göre yapılmaktadır. İntraoperatif sıvı kayıplarının çoğu izotoniktir.Genellikle kullanılan sıvı laktatlı ringer solüsyonudur. Serum Na'unda 130mEq/L'ye kadar düşüşe yol açmaktadır. Laktat karaciğerde bikarbonata dönüşür. Normal salin solusyonu içeriğindeki yüksek Na ve Cl'den dolayı(154mEq/L) geniş hacimde verildiğinde dilüsyonal hiperkloremik metabolik asidoza yol açmaktadır. Bu yüzden hipokloremik metabolik alkalozda, hiponatremi,beyin hasarı ve eritrosit konsantrasyonunun dilüe edilmesi durumlarında tercih edilir(70). % 5 dextrozun hacim genişletici etkisi yoktur ve özellikle ringer solüsyonları veya izotonik saline eklenirse çok yüksek osmotik basınç etkisi yaratır. Buda hücrenin glikoz metabolizmasının bozulduğu durumlarda tehlikeli hücre dehidratasyonu ve hiperosmolar komaya neden olabilir. % 5 dextrozun sudaki solüsyonu Na kısıtlaması olan gereken durumlarda ve saf su kaybı olan durumlarda replasman sıvısı olarak kullanılır. Çok gerekli olmadıkça hacim genişletme amaçlı dextroz kullanılmamalıdır(69). Şiddetli semptomatik hiponatremilerde, hipertonic % 3 salin uygulanır. % 3-7,5'luk salin solüsyonları ise hipovolemik şok durumlarında resüsitasyon sırasında santral venden yavaş bir şekilde uygulanır.

HES130/0,4 (Voluven):

Voluven (HES130/0,4) orta moleküler ağırlıktaki nişasta solusyonudur.130 kD Mw ve 0,4 molar substitüsyon derecesine sahiptir. C2/C6 substitüsyon oranı ise 8'den daha büyüktür. Bu yeni HES'in geliştirilmesindeki amaç, molekülün farmakokinetiğini ve dağılım karakterini Haes-steril (HES 200/0,5)'e göre düzeltmektir.Bu gelişme, özellikle tekrarlayan uygulamalarla, plazma ve dokuda oluşan depolanmayı ve belkide koagülasyona olan etkilerini azaltmak içindir.Mw dağılım eğrisine bakıldığında da,geniş molekülü olanlara göre daralmış olduğu görülür. Molar substitüsyon derecesinin Haes –steril'den düşük olması, onun metabolik yıkımını hızlandırmasına karşın(71,72), C2/C6 substitüsyon oranının ise Haes-steril'den nisbeten yüksek olması , bu etkiye karşı koymaktadır. Tüm bu değişikliklerin Voluven'in metabolik eliminasyonu hızında artışa yol açması beklenmektedir.

Tek doz ve tekrarlayan uygulamalarla yapılan çalışmalarla farmakokinetik uygunluk gösterilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla yapılan açık, randomize, paralel grup çalışmasına(73), 24 gönüllü hasta dahil edilmiş ve HES130/0,4 ün % 6 ve % 10'luk solüsyonlarının tek doz uygulamadaki farmakokinetik parametreleri değerlendirilmiştir. Elde edilen farmakokinetik verilerde görülmüştür ki, HES130/0,4'ün plazmadan eliminasyonu çok hızlıdır.Ortalama serum konsantrasyonu da yaklaşık 24 saat sonra bazal seviyeye inmektedir.Böbrek klirensi ise, 10%'luk grupta biraz hızlı olmasına karşın , klinik olarak önemsizdir. HES polimerleri serum ve dokuda α -amilaz ile hidrolize edilerek küçük moleküllere parçalanmaktadır(74). Bu küçük HES molekülleri renal atılım eşiğine uygun ağırlığa sahiptir(50 kD) ve hızlıca eliminasyona uğramaktadır.%6 HES 130/0,4'in uygulamasını takiben 72 saat içinde, ilacın %62'si ekskrete edilmektedir ve bu oran %10'luk HES130/0,4'da %68'dir. Küçük bir miktar HES ise muhtemelen dokularda depolanmaktadır. Diğer HES solüsyonları ile karşılaştırıldığında HES130/0,4 plazmadan kolayca elimine edilmektedir. Plazmadan başlangıç eliminasyonu 30-45 dakika sürmektedir(α -yarı ömür), terminal faz eliminasyonu ise(β -yarı ömür), yaklaşık 12 saattir. Hızlı eliminasyonuna

ve düşük serum konsantrasyonuna rağmen plazma genişletici etkisi sanılandan daha uzun sürmektedir. Bu etki orta moleküler ağırlıklı oluşuyla açıklanmaktadır ki bu boydaki moleküller kolloid osmotik basınçta da artışa yol açmaktadır.

Voluven ve Haes-Steril(HES 200/0,5) ile yapılan çok merkezli, randomize, karşılaştırmalı çalışmalarda eşit miktarda kullanılan iki ilacın, volüm tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Buna göre postoperatif vWF (von Willebrand faktör) düzeyleri, voluven kullanılan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur ve aPTT 'de Haes-Steril grubunda belirgin bir şekilde uzamışken voluven kullanılan grupta normal bulunmuştur. Kan kaybının derecesi, voluven kullanılan grupta Haes-Steril grubuna göre daha az gözlemlenmiştir ve transfüzyongereksinimide daha az olmasına karşın, önemsizdir. Haes-Steril'den daha düşük konsantrasyonda verildiği halde voluven'le de benzer volüm genişletici etki elde edilmiştir, ve bu etkide onun daha düşük olan Mw'dan kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak, bu yeni HES solüsyonu damar içi volüm replasmanında, diğerlerine göre açık birtakım avantajlar sağlamıştır. Benzer volüm genişletici etkilerinin görüldüğü dozda, plazma ve dokulardaki birikimi belirgin olarak düşmüştür. Koagülasyon üzerine etkileride daha az hasara yol açtığı şeklindedir ve, kan kaybı ve transfüzyon gereksiniminde de düşüş gözlenmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇ:

Hastane eğitim planlama ve koordinasyon kurulu onayı alındıktan sonra vücut dışı dolaşım kullanılarak koroner arter baypas cerrahisi planlanan, ASA(Amerikan anesteziyoloji derneği)II-III sınıfına giren, yaşları 40-80 arasında değişen 40 hasta çalışmaya dahil edildi.

Başta diabetes mellitus olmak üzere endokrinolojik veya metabolik bir hastalığı olmayan, serebrovasküler yetmezliği veya klinik bulgu veren karotis hastalığı bulunmayan, hemodinamiyi bozacak herhangi bir ritm bozukluğu olmayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45'in üzerinde olan, konjestif kalp yetmezliğine ait herhangi bir bulgu saptanmayan (dispne, ortopne, ödem, pulmoner raller, taşikardi vb.)

hastalar çalışmaya dahil edildi. Preoperatif koagülasyon bozukluğu olan kumadin, heparin ve asetilsalisilik asit gibi antikoagülanların alınımını operasyondan önce 5 gün içinde kesmemiş olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların preoperatif, FEV1/FVC, 1. saniyede zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) ve zorlu ekspiratuvar vital kapasite (FVC)'leri % 50 oranının üstündeydi ve preoperatif renal yetmezlik bulguları(üre, kreatinin yüksekliği) yoktu.

Hastalar randomize olarak; ringer solüsyonu kullanılan Grup I (n=20), ve % 6 HES130/0,4 (*Voluven, Fresenius*) kullanılan Grup II (n=20) şeklinde iki gruba ayrıldı. Grup I'de pompaya başlangıç solüsyonu olarak ringer solüsyonu 1100ml, mannitol 20 % 3ml/kg, sodyum bikarbonat % 4.2 5ml/kg, 5,5 mmol K⁺, ve heparin 5000 IU kullanıldı. Grup II'de ise ringer solüsyonu yerine eşit miktarda % 6 HES130/0,4 (*Voluven*) kullanıldı.

Tüm hastalar anestezi indüksiyonundan 12 saat önce oral diazepam (0,15 mg/kg), 45 dakika önce intramüsküler midazolam (0,1 mg/kg) ve atropin (0,01 mg/kg) ile premedike edildikten sonra ameliyathaneye alındı. Hastalar rutin olarak beş derivasyonlu (DI-V5) EKG ile monitorizasyonu edildi. Sol sefalik veya brakial ven 16-18 gauge kateter ile kanüle edilerek 1000 ml ringer solüsyonu takıldı, bu sırada sağ radyal arter 20 gauge kateter ile kanüle edilerek arter basıncı monitörize edildi. Maskeyle % 100 oksijen solutularak anestezi indüksiyonu 10 µg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol ve kas gevşemesi 0.1 mg/kg pankuronyum bromür ile sağlandı ve uygun boyda tüp ile trakeal entübasyon gerçekleştirildi. FiO₂= 1,0, T_v= 10 ml/kg, solunum sayısı= 12/dak, T₁:T_e= 1:2, PEEP=0 mBar olacak şekilde volüm kontrollü ventilatörle ventilasyona başlandı.

İdrar çıkışının izlenmesi için mesaneye Foley sonda takıldı. Steril şartlarda, sağ internal juguler venden, Seldinger yoluyla, termodilüsyon kateteri takıldı ve bu yol üzerinden santral venöz basınç (SVB), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), pulmoner arter basıncı (PAB) ölçümleri kaydedildi. Ameliyat boyunca dijital pulse oksimetre ilr SpO₂, EKG, kalp hızı (KH), sistolik ve diastolik arter basınçları(SAB,DAB), SVB, PAB,

PKUB, saatlik idrar miktarı ve rengi takip edildi. Nazofarenks ve rektuma birer termal alıcı konularak, vücut sıcaklığı monitorize edildi.

Anestezi idamesi baypas öncesi ve sonrası fentanil(6 µg/kg/sa), propofol (1.5 mg/kg/sa) infüzyonu ve pankuronyum (saat başı 0.05mg/kg) ile ,baypas sırasında ise fentanil(3 µg/kg/sa), propofol(1 mg/kg/sa) ve pankuronyum (saat başı 0.02mg/kg) ile sağlandı. KPB öncesi ve sonrası ortalama arter basıncı(OAB) 70-105 mmHg, SAB 140 mmHg altında, KH 60-100/dk düzeyinde, PKUB 10-12 mmHg,sistolik PAB 30 mmHg altında, ortalaması 12-18 mmHg aralığında, SVB 6-8 mmHg (volüm tedavisi, diüretik, nitrogliserin) aralığında tutuldu.

Cerrahi olarak her hastada midsternal cilt insizyonunu takiben sternotomi uygulandı. Her hastada sol internal mammaryen arter (LİMA), sağ vena safena magna ve gerekirse sol radyal arter diseke edilerek greft olarak hazırlandı. LİMA diseksiyonu sonunda başlangıç aktive koagülasyon zamanına (ACT) göre heparin sülfat 300-400 UI/kg verilerek, ACT=400-450 sn olacak şekilde gerekirse 50-100 UI/kg ek dozları yapıldı. Uygun ACT sağlanınca standart aortik ve venöz kanülasyonlar yapıldı. İdeal pompa akım hızına çıkılarak KPB'a girildi. 28-32 °C düzeyinde rektal sıcaklıkta, orta düzeyde tüm vücut hipotermisi sağlandı. Aorta kross-klemp konmasından sonra soğuk (+4 °C), hiperpotasemik kan kardiyopleji solüsyonu (10ml/kg) aort kökünden yüksek basınç ve akım hızıyla verildi. Kalbe +4 °C serum fizyolojik (10ml/kg) dışarıdan uygulandı. Miyokarda tam bir elektrofizyolojik ve metabolik bir sessizlik sağlandı. Takiben soğuk kardiyoplejik ve dış soğuk sıvısı 20 dakika aralıklarla (2ml/kg) tekrarlandı. KPB boyunca rektal ve özefajiyal ısılar 28-32 °C arasında tutuldu. Ortalama perfüzyon basıncı 60-100 mmHg olarak tutuldu, gerektiğinde ek doz analjezik ve hipnotikler, nitrogliserin infüzyonu uygulandı.

Ameliyat süresince tam arteriyel kan gazı profili, Hb-Htc, glukoz ve elektrolitler aralıklı olarak izlendi. Kan gazı ölçümleri ve takibi \bar{a} -stat metoduyla yönetildi. Arteriyel kan pH'sı 7,35-7,45 düzeyinde, P_aCO_2 40 mm Hg civarında, P_aO_2 250-350 mmHg aralığında, K^+ 3,5-4,5 mEq/L ve Na^+ 135-145 mEq/L düzeyinde tutuldu.

KPB döneminde Htc düzeyi 22-30 arasında tutuldu, gerekirse bunu sağlamak üzere homolog kan transfüzyonu, idrar akımının arttırılması, pompaya sıvı eklenmesi gibi yöntemler uygulandı.

Her iki grup hastadada, anestezi indüksiyonu sonrası (T₀), KPB öncesi(T₁), KPB sonrası(T₂), postoperatif 1.saat(T₃), postoperatif 12.saat (T₄) ve postoperatif 24.saat(T₅)'lerde KH, SAB, DAB, SVB, PAB, PKUB, Kalp Debisi (KD), Kalp İndeksi (Kİ), Pulmoner Damar Direnci (PDD), Sistemik Damar Direnci (SDD) ölçümleri yapılarak kaydedildi. Bu dönemlerde Hgb ve Htc düzeyleride takip edildi. Laboratuvar parametreleri olarak operasyon öncesi ve operasyon sonrası dönemlerde, hemogram, kan şekeri, üre, kreatinin, albümin düzeyleri takip edildi. Ayrıca KPB süreleri, kros-klemp süreleri, peroperatif ve postoperatif sıvı, kan ve volüven gereksinimleri ile, idrar miktarları da kaydedildi.

Damar dışı akciğer suyunun dolaylı göstergesi olan serum osmolarite ölçümleri yapıldı. Bunun için, preoperatif, KPB'ın 15.dakikası, KPB sonu ve postoperatif 2. saatlerde 8'er ml arteriyel kan lityum heparinli tüplere alınarak, 5000 devirde 4 dakika santrifüj ile plazmasına ayrıldı. Plazma KOB ölçümleri, *commercial membran osmometer(Gonotec)* ile yapıldı. Hastaların postoperatif volüm gereksinimleri, grup I' de ringer solusyonu, Grup II'de ise volüven kullanılarak giderildi. Gerekirse homolog kan transfüzyonu yapıldı. Ayrıca akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hastalara preoperatif ve postoperatif solunum fonksiyon testi uygulandı.

İstatistiksel analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Elde edilen veriler, iki grup arasında ve grupların kendi içlerinde dönemlere göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İki grubun niceliksel verilerinin karşılaştırılmasında Student t, mann whitney-u ve niteliksel olanlarda ki-kare testleri, grup içi analizlerde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve bonferonni testleri kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Ringer solüsyonu kullanılan Grup I (n=20), ve 6 % HES130/0,4(Voloven) kullanılan Grup II(n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun cinsiyet ve tutulan damar sayıları **Tablo I** 'de verilmiştir.İki grup arasında cinsiyet ve tutulan damar sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

	Grup I(n=20)		Grup II(n=20)		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek	16	80,0	18	85,7		
Kadın	4	20,0	2	14,3		0,697
Damar sayısı						
1			3	14,3		
2	9	45,0	9	42,9		
3	9	45,0	6	28,6		
4	2	10,0	2	14,3	--	-

Tablo I: Cinsiyet ve tutulan damar sayısı ile ilgili veriler

Hastaların cerrahi özellikleri **Tablo II**'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, damar sayısı, kros-klemp ve baypass süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	

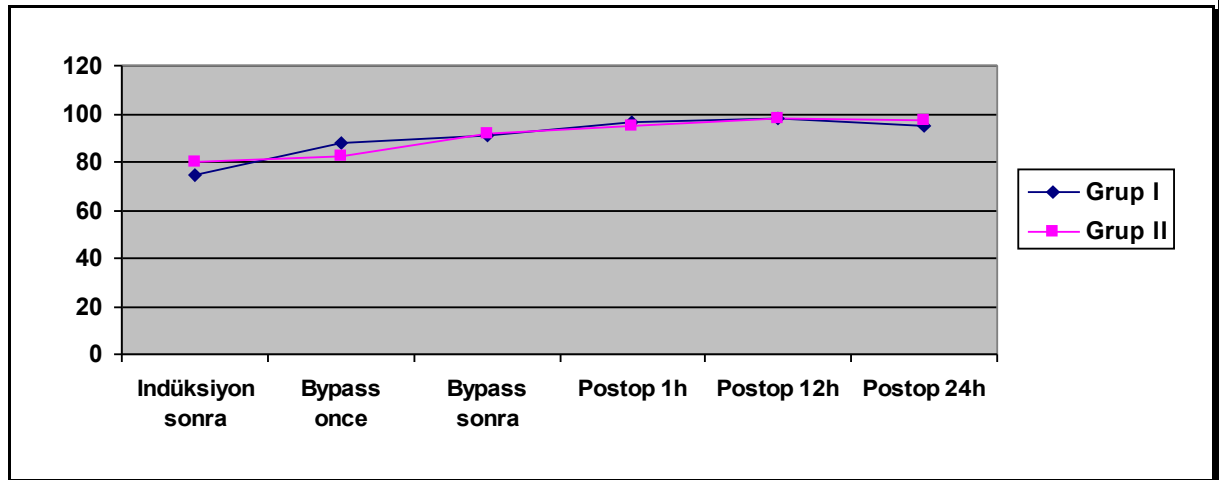
Yaş	60,25	9,57	55,71	9,74	,141
Damarsayısı	2,65	,67	2,43	,93	,388
Krossüresi	67,90	19,22	67,48	32,42	,960
Bypasssüresi	95,05	22,65	93,48	34,13	,863

Tablo II: Hastaların cerrahi özellikleri:Veriler ortalama +/- standart sapma olarak verilmiştir.

Hastaların **kalp atım hızı(KAH)**'na ait veriler **Tablo III**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde **KAH** bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

KAH(vuru/dk)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	74,65	12,45	79,90	15,17	,234
Baypass önce	87,50	16,13	82,71	10,96	,271
Baypass sonra	90,80	13,50	91,52	17,34	,883
Postop 1 sa	96,35	16,55	95,00	16,18	,793
Postop 12 sa	98,30	11,64	97,67	12,78	,869
Postop 24 sa	95,15	7,96	96,95	13,12	,600

Tablo III: KAH'na ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 1: Kalp Atım Hızı (KAH)

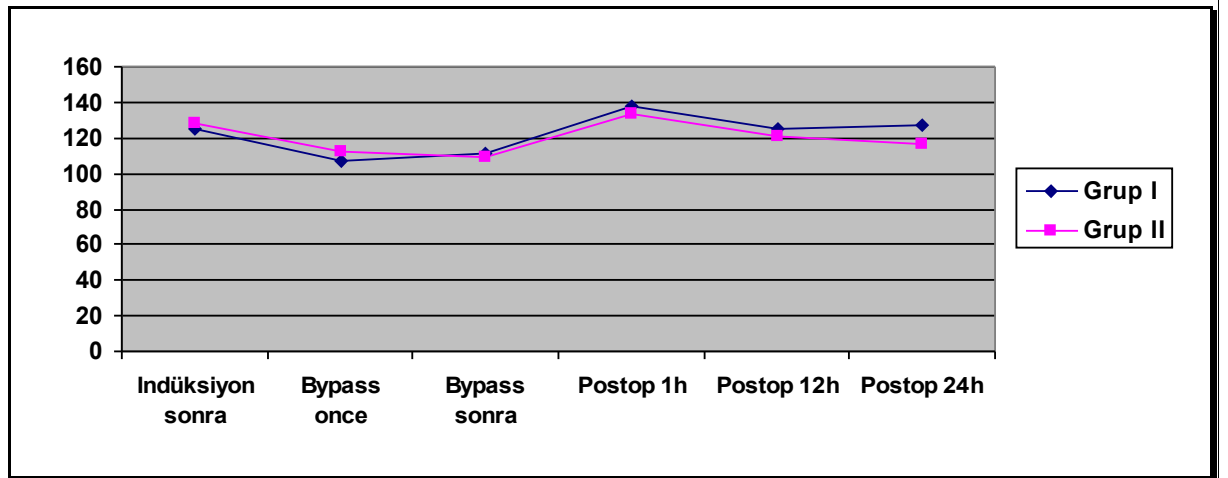
Hastaların **sistolik arter basıncı(SAB)**'na ait veriler **Tablo IV**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde **SAB** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

Grup II'de T_0 ile T_1 ve T_2 dönemleri arasında **SAB** ortalamaları bakımından anlamlı derecede düşme gözlenmiştir($p=0,003,p=0,006$).

Grup I'de ise dönemsel olarak **SAB** ortalamaları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

SAB(mmHg)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	125,05	19,77	128,14	13,95	,564
Baypass önce	106,50	18,43	112,81	11,05	,189
Baypass sonra	111,40	15,09	109,10	12,31	,594
Postop 1 sa	138,25	34,62	133,95	23,64	,644
Postop 12 sa	124,95	19,96	121,29	24,53	,604
Postop 24 sa	127,40	23,00	116,24	15,46	,075

Tablo IV: SAB'na ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma olarak verilmiştir.

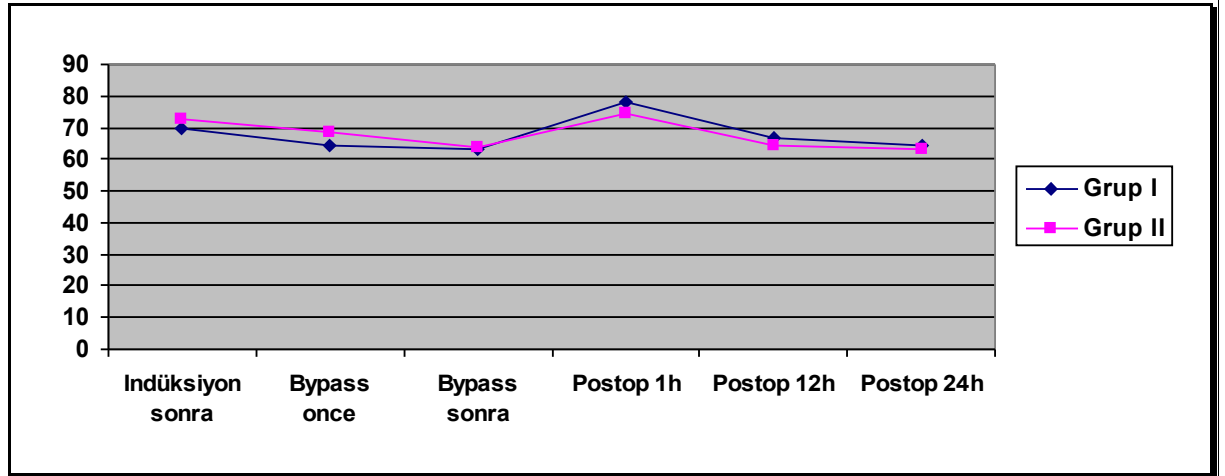


Şekil 2:Sistolik Arter Basıncı(SAB)

Hastaların diastolik arter basıncı(DAB)'na ait veriler **Tablo V**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde DAB ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

DAB(mmHg)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	70,00	14,87	72,81	13,87	,535
Baypass önce	64,50	12,37	68,62	7,29	,199
Baypass sonra	63,05	11,64	63,52	8,35	,881
Postop 1sa	78,10	20,42	74,24	16,56	,509
Postop 12 sa	66,50	8,59	64,48	12,26	,546
Postop 24 sa	64,15	10,97	63,24	11,82	,800

Tablo V: DAB'na ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma olarak verilmiştir.

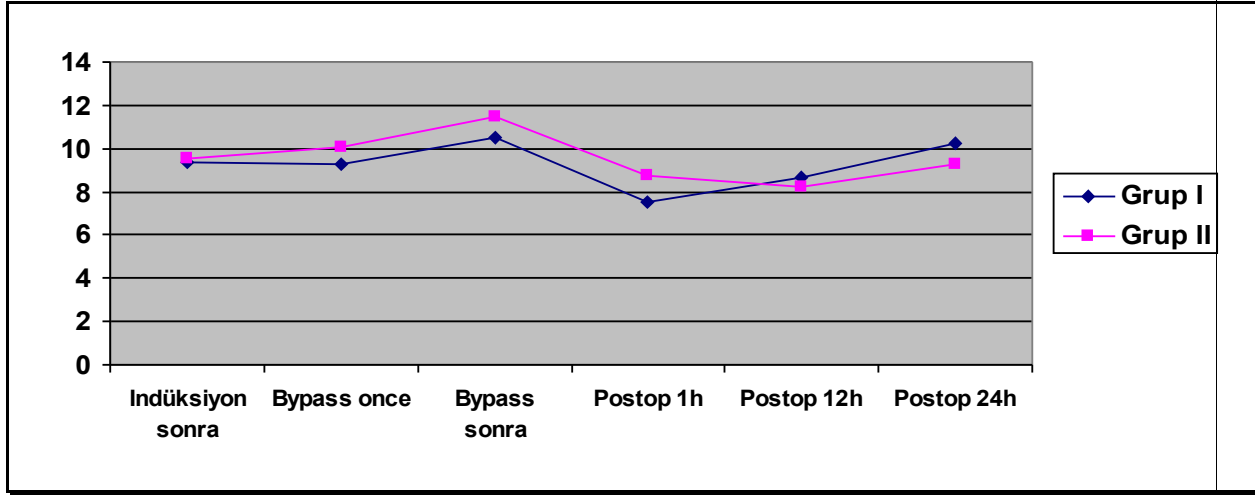


Şekil 3: Diastolik Arter Basıncı (DAB)

Hastaların santral venöz basıncı(SVB)'na ait veriler **Tablo VI**'da gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde SVB ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

SVB(mmHg)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	9,40	4,17	9,57	3,43	,886
Baypass önce	9,25	3,35	10,10	3,22	,416
Baypass sonra	10,50	2,42	11,43	4,31	,403
Postop 1 sa	7,55	3,35	8,76	3,75	,283
Postop 12 sa	8,70	2,41	8,19	2,36	,498
Postop 24 sa	10,25	3,06	9,24	3,06	,297

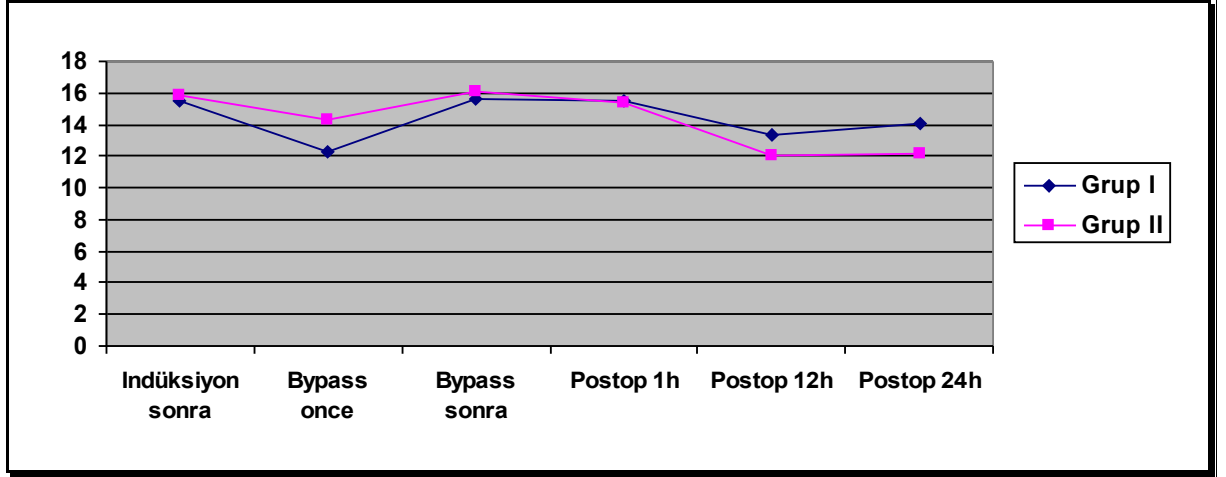
Tablo VI: SVB'na ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma olarak verilmiştir.



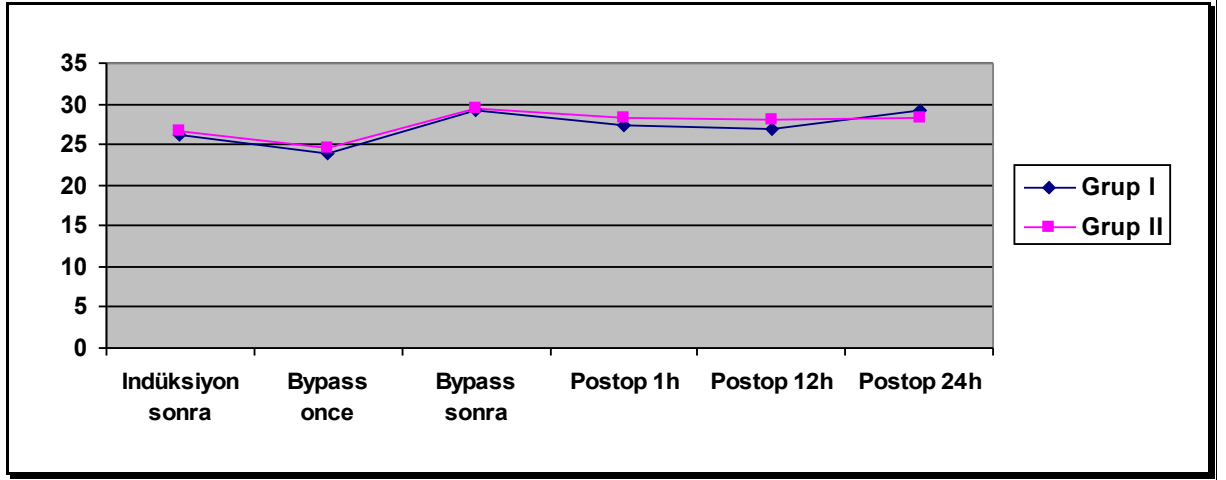
Şekil 4: Sistolik Venöz Basınç(SVB)

Hastaların **sistolik pulmoner arter basıncı(sis PAB)**'na ve **diastolik pulmoner arter basıncı(dias PAB)** ait veriler **Tablo VII**'da gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde **sis PAB** ve **dias PAB** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Grup II'de T_4 ve T_5 dönemlerinde T_0 dönemine göre **diyastolik PAB** ortalamaları bakımından anlamlı derecede düşme gözlenmiştir ($p=0,025, p=0,045$).



Şekil5: Diyastolik Pulmoner Arter Basıncı(PAB)



Şekil 6: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı(PAB)

DİAS PAB	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Indüksiyon sonra	15,45	4,97	15,90	5,37	,780
Baypass önce	12,30	3,54	14,29	3,91	,097
Baypass sonra	15,65	3,72	16,14	4,96	,722
Postop 1 sa	15,55	4,33	15,33	3,32	,858
Postop 12 sa	13,30	3,91	12,05	3,47	,284
Postop 24 sa	14,10	3,64	12,14	3,53	,088
SİS PAB	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Indüksiyon sonra	26,15	5,62	26,67	6,82	,793

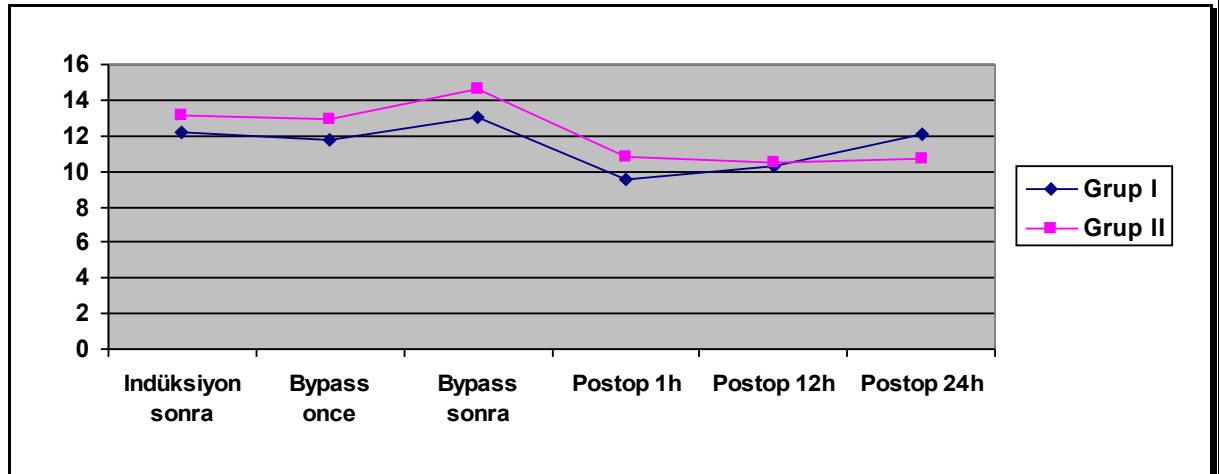
Baypass önce	23,85	4,78	24,62	5,05	,620
Baypass sonra	29,15	6,09	29,43	7,36	,896
Postop 1 sa	27,40	5,87	28,29	6,04	,637
Postop 12 sa	26,80	5,79	28,14	5,85	,465
Postop 24 sa	29,30	6,50	28,38	6,64	,657

Tablo VII: sis PAB ve dias PAB' na ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak verilmiştir.

Hastaların pulmoner kapiller uç basıncı(PKUB)'na ait veriler **Tablo VIII**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde PKUB ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

PKUB (mmHg)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	12,15	4,43	13,10	4,25	,490
Baypass önce	11,80	3,14	12,90	3,53	,297
Baypass sonra	13,00	4,10	14,67	5,47	,278
Postop 1 sa	9,55	4,44	10,76	5,45	,441
Postop 12 sa	10,30	3,66	10,48	2,44	,856
Postop 24 sa	12,05	3,66	10,71	3,54	,242

Tablo VIII: PKUB'na ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak verilmiştir.



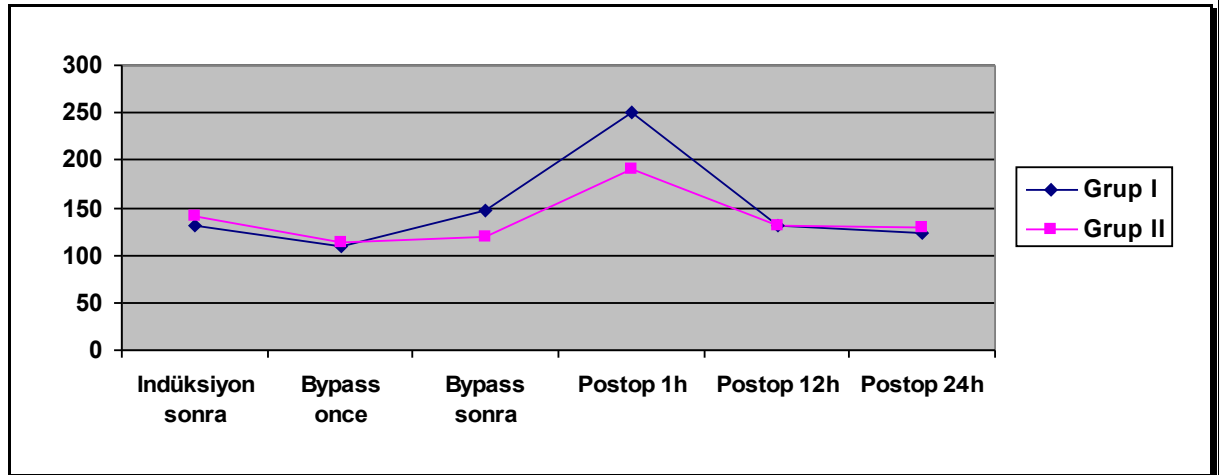
Şekil 7: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı(PKUB)

Hastaların **pulmoner damar direnci(PDD)**'ne ait veriler **Tablo IX**'da gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde **PDD** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Grup I'de ,T₃ dönemindeki **PDD** ölçümleri diğer dönemlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.($p=0,04,p=0,000,p=0,018,p=0,000,p=0,005$)

PDD(dyn.sn.cm ⁻⁵)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	130,45	92,20	142,05	102,24	,705
Baypass önce	109,80	55,52	113,52	60,72	,839
Baypass sonra	147,75	74,99	118,76	90,47	,272
Postop 1 sa	250,00	115,42	190,00	96,17	,078
Postop 12 sa	130,75	62,12	131,52	49,60	,965
Postop 24 sa	123,40	69,40	129,90	60,63	,751

Tablo IX: PDD'ne ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.



Şekil 8: Pulmoner Damar Direnci(PDD)

Hastaların **sistemik damar direnci(SDD)**'ne ait veriler **Tablo X**'da gösterilmiştir.

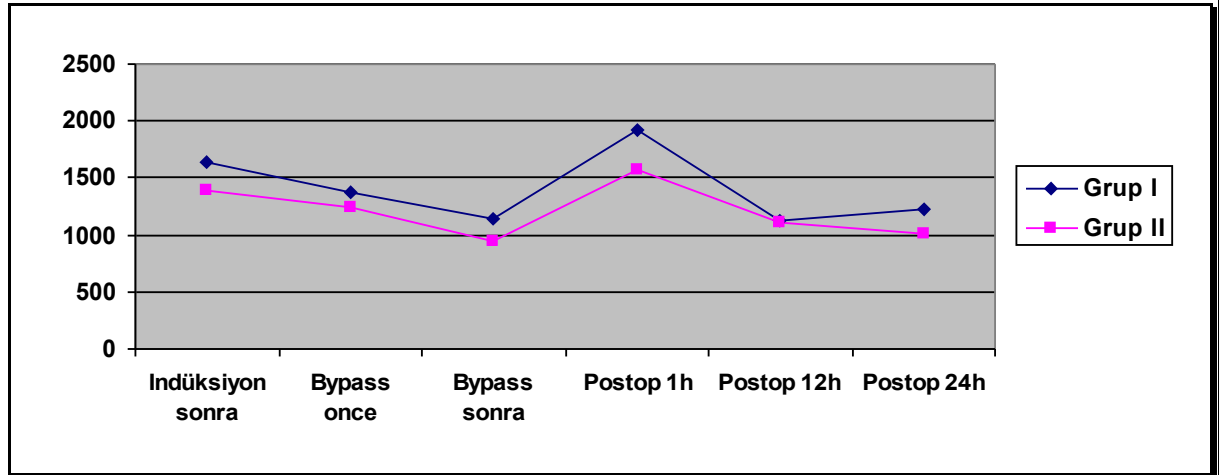
Grup I'in Bypass sonrası **SDD** değerleri grup II'ye göre anlamlı derecede daha yüksektir(p=0.037).

Gruplar arasında diğer dönemlerde **SDD** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Her iki grubun T₃ dönemine ait **SDD** ortalamaları, T₂ dönemine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,000,p=0,001)

SDD(dyn.sn.cm ⁻⁵)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	1643,00	537,64	1388,00	462,99	,111
Baypass önce	1380,50	455,68	1243,33	262,56	,242
Baypass sonra	1146,60	316,21	943,71	285,50	,037*
Postop 1 sa	1928,15	612,98	1576,00	571,17	,064
Postop 12 sa	1117,75	308,67	1105,38	387,83	,911
Postop 24 sa	1217,10	548,91	1017,19	283,39	,148

Tablo X: SDD'ne ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.



Şekil 9: Sistemik Damar Direnci(SDD)

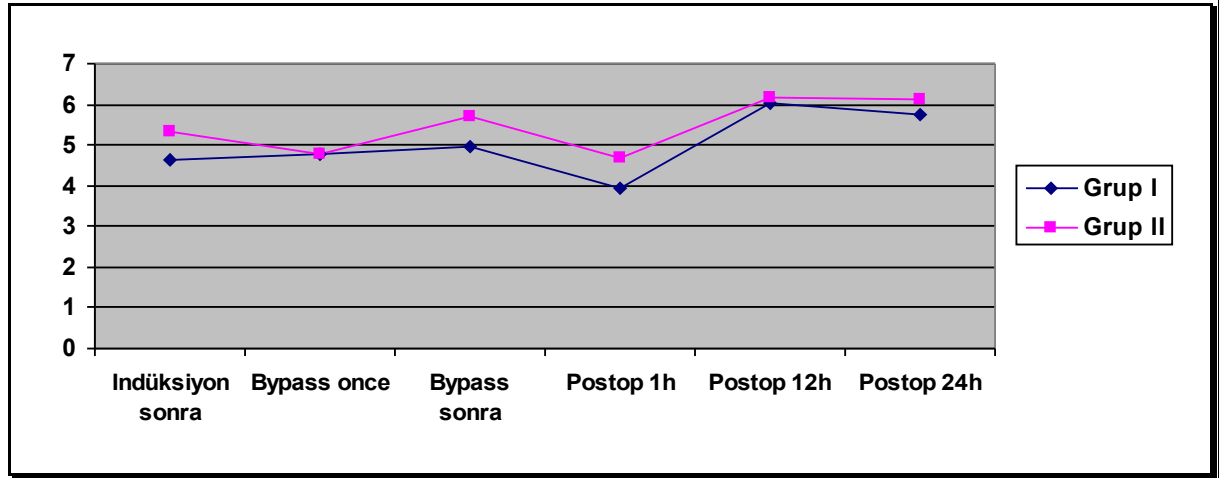
Hastaların **kalp debisi(KD)**'ne ait veriler **Tablo XI**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde **KD** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p>0.05).

Grup II'de **KD**'e ait ölçümlerde T₅ döneminde T₁ dönemine göre anlamlı derecede düşme gözlenmiştir(p=0,01).

Ayrıca her iki grupta T₄ dönemine ait **KD** ölçümlerinde, T₃ dönemine göre anlamlı derecede artış gözlenmiştir(p=0,000,p=0,018).

KD(L/dk)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	4,64	1,90	5,33	1,74	,227
Baypass önce	4,77	2,22	4,79	1,15	,970
Baypass sonra	4,94	1,28	5,69	1,64	,111
Postop sa	3,96	1,50	4,70	1,39	,113
Postop 12 sa	6,02	1,51	6,15	2,31	,830
Postop 24 sa	5,74	1,79	6,11	1,67	,495

Tablo XI: KD'ne ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.



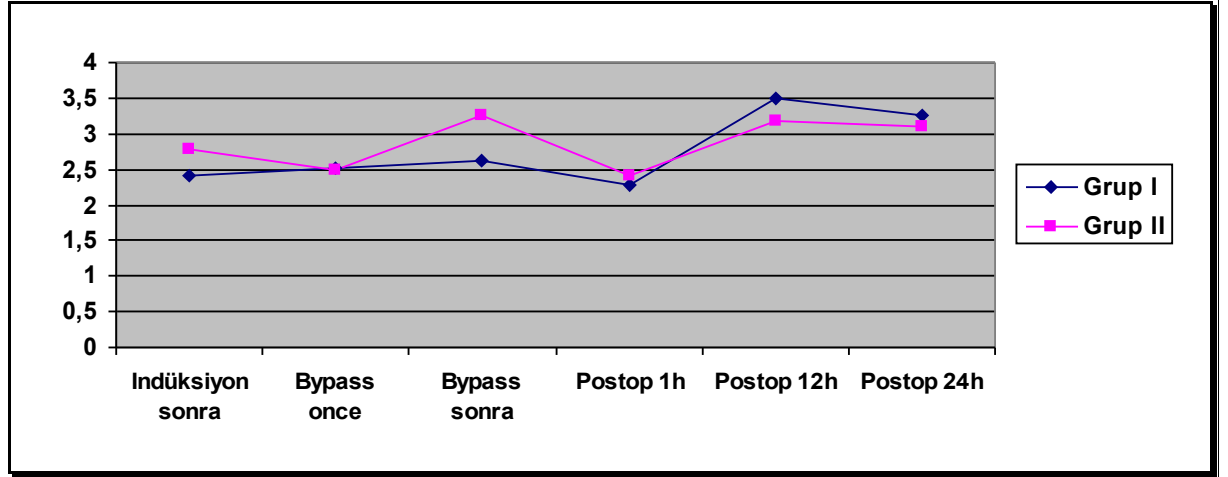
Şekil 10: Kalp Debisi(KD)

Hastaların **kalp indeksi(Kİ)**'ne ait veriler **Tablo XII**'de gösterilmiştir. Grup II'nin Bypass sonrası **Kİ** değerleri grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksektir(p<0.05).Gruplar arasında diğer dönemlerde **Kİ** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p>0.05).

GrupII'nin T₂ dönemine ait **Kİ** değerleri, T₁ dönemine göre anlamlı derecede daha yüksektir(p=0,009).

Kİ(L/dk/BSA)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	2,42	,83	2,78	,90	,200
Baypass önce	2,52	1,05	2,50	,61	,941
Baypass sonra	2,63	,62	3,25	1,02	,024*
Postop 1 sa	2,28	1,11	2,42	,63	,624
Postop 12 sa	3,49	1,55	3,18	1,13	,467
Postop 24 sa	3,27	1,23	3,10	,67	,588

Tablo XII: Kİ'e ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.



Şekil 11: Kalp İndeksi(Kİ)

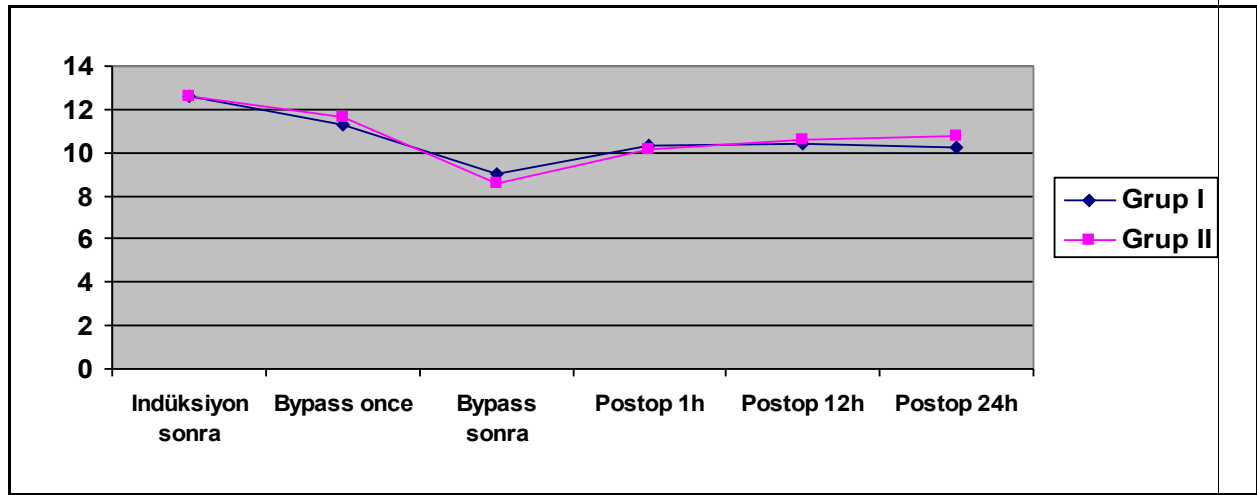
Hastaların hemoglobin(Hgb) ve hemotakrit(Htc) değerleri'ne ait veriler **Tablo XIII**'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında hiçbir dönemde Hgb ve Htc ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0,05$). Her iki grupta Hgb ve Htc değerleri, indüksiyon sonrası(T_0) döneminde diğer dönemlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu($p<0,05$).

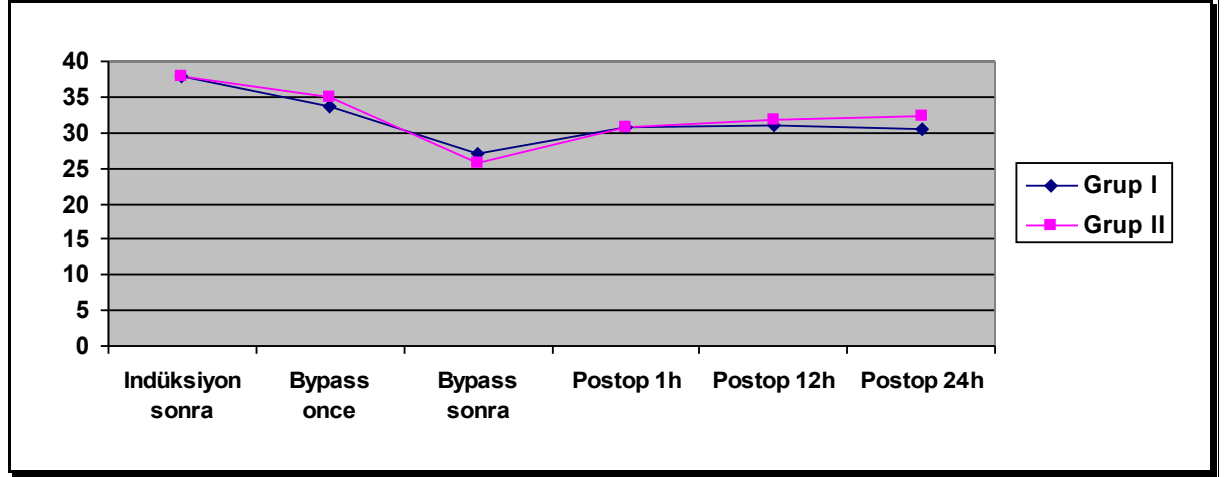
Hgb(g/dl)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	12,63	1,24	12,63	1,04	,997
Baypass önce	11,28	1,64	11,66	1,31	,420
Baypass sonra	8,99	1,23	8,59	1,07	,267
Postop 1 sa	10,31	,93	10,19	1,24	,730
Postop 12 sa	10,41	1,23	10,56	,89	,662
Postop 24 sa	10,24	1,53	10,80	2,00	,326

Hct	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İndüksiyon sonra	37,95	3,80	37,95	3,17	,998
Baypass önce	33,70	4,91	34,95	3,99	,375
Baypass sonra	27,15	3,65	25,76	3,22	,204
Postop 1 sa	30,80	2,88	30,62	3,83	,866
Postop 12 sa	31,06	3,65	31,76	2,74	,488
Postop 24 sa	30,55	4,78	32,43	6,01	,277

Tablo XIII: Hgb ve Htc değerlerine ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.



Şekil 12: Hct



Şekil13:Hgb

Hastaların idrar miktarlarına ait veriler **Tablo XIV**'de gösterilmiştir. Grup II'nin postop 1.saat idrar miktarı grup I'e göre anlamlı derecede daha fazladır.p<0.01

Gruplar arasında diğer dönemlerde idrar çıkış miktarı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Ayrıca hastaların perop idrar miktarları,postop diğer dönemlere göre, her iki grupta anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0,05).

İdrar miktarı/ml	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Perop	1385,00	543,16	1378,57	591,73	,971
Postop 1 sa	572,50	272,16	850,00	481,66	,030*
Postop 12 sa	3125,00	714,42	3221,43	679,44	,660
Postop 24 sa	4877,50	829,79	4811,90	1167,25	,838

Tablo XIV: İdrar miktarlarına ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların osmolarite'ye ait ölçümlerin dağılımı **Tablo XV**'da gösterilmiştir. Gruplar arasında preop osmolarite ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p>0.05).

Grup II'nin KPB 15.dk, KPB sonu ve postop 2.saat osmolarite değerleri grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.001

Grup I'in preop osmolarite değerleri, diğer dönemlere göre anlamlı derecede düşük bulundu(p<0,05).Grup II'de ise KPB 15.dk. ile KPB sonu osmolarite değerleri, postop 2.h değerlerine göre anlamlı derece düşük bulundu(p<0,05).

Osmolarite(mmHg)	Grup I		Grup II		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	18,78	3,22	19,16	2,25	,665
KPB 15. dk	9,54	2,31	18,60	2,79	,000***
KPB sonu	11,16	2,87	18,82	2,99	,000***
Postop 2 sa	13,83	2,88	21,23	3,63	,000**

Tablo XV: Osmolarite ölçümlerine ait veriler. Veriler ortalama +/-standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların eritrosit değerleri **Tablo XVI**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında preop ve postop eritrosit ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur(p>0.05).

Her iki grupta da postop eritrosit değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür(p<0.001 ve p<0.01).

Eritrosit(milyon/dl)	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	4,86	,50	4,88	,49	,904
Postop	3,42	,34	3,45	,43	,833
p	,000***		,000***		

Tablo XVI: Eritrosit ölçümlerine ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların preoperatif(preop) ve postoperatif(postop) albümin değerlerine ait veriler **Tablo XVII**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında preop ve postop albumin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

Her iki grupta da postop albumin değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür($p<0.001$ ve $p<0.01$)

Albumin(g/dl)	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	4,07	,38	4,09	,34	,878
Postop	3,24	,32	3,36	,22	,168
p	,000***		,000***		

Tablo XVII: Albümin değerlerine ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların preoperatif ve postoperatif kan şekeri ölçümlerine ait veriler **Tablo XVIII**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde kan şekeri ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

Her iki grupta da postop kan şekeri değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir($p=0.000$ ve $p=0.003$).

Kan şekeri(g/dl)	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	126,45	21,60	125,76	38,17	,944
Postop	161,75	34,51	153,43	29,66	,412
p	,000***		,003**		

Tablo XVIII: Kan şekeri ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların preoperatif ve postoperatif trombosit miktarlarına ait veriler **Tablo XIX**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde trombosit ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

Her iki grupta da postop trombosit değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Trombosit	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	295400,00	63170,95	290809,52	63551,25	,818
Postop	179000,00	48145,61	177333,33	38333,19	,903
p	,000***		,000***		

Tablo XIX: Trombosit değerlerine ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların preoperatif ve postoperatif üre ve kreatinin değerlerine ait veriler **Tablo XX**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde üre ve kreatinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Grup I'de postop Üre değerleri, preop değerlerine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir($p>0.05$).

Grup II'de postop Üre değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir($p<0.001$). Grup I'in preop üre değerleri Grup II'ye göre anlamlı derecede yüksektir. $p<0.05$

Her iki grupta da postop kreatinin değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede yükselmiştir($p<0.05$ ve $p<0.001$).

Kreatinin	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	,97	,18	,91	,12	,177
Postop	1,03	,24	1,07	,20	,592
p	,025*		,000***		
Üre	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	30,70	6,88	25,65	7,32	,030*
Postop	32,50	9,64	32,35	6,95	,955
p	,488		,000***		

Tablo XX: Üre ve kreatinin ölçümlerine ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların perop ve postop sıvı, kan ve volümen ihtiyaçları'na ait veriler **Tablo XXI**'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında perop ve postop kan ihtiyacı ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Grup I'in perop sıvı ihtiyacı grup II'ye göre anlamlı derecede daha fazladır($p<0.05$). Her iki grubun postop sıvı ihtiyaçları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Perop sıvı ihtiyacı	1800,00	470,16	1535,00	343,78	,043*
Perop kan ihtiyacı	,95	1,10	,81	,75	,634
Postop sıvı ihtiyacı	4607,5	897,99	4502,5	1426,5	0,782
Postop kan ihtiyacı	1,10	1,48	1,20	1,28	,821

Tablo XXI:Hastaların sıvı ve kan ihtiyacına ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

Hastaların preop ve postop **FEV₁, FVC, FEV₁/ FVC ve FEF₂₅₋₇₅** değerlerine ait veriler **Tablo XX**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde **FEV₁, FVC, FEV₁/ FVC ve FEF₂₅₋₇₅** ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur($p>0.05$).

Her iki grupta da postop **FEV₁, FVC ve FEF₂₅₋₇₅** değerleri preop değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür($p<0.001$ ve $p<0.01$).

Her iki grupta da postop **FEV₁/FVC** değerleri, preop değerlerine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir($p>0.05$).

FEV1	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	96,00	19,18	86,71	19,70	,135
Postop	55,55	14,22	53,39	15,25	,641
p	,000***		,000***		
FVC	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	87,87	17,85	81,84	16,90	,274
Postop	50,75	12,81	48,60	14,76	,621
p	,000***		,000***		
FEV1/FVC	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	111,18	9,19	110,86	8,83	,909
Postop	111,19	17,02	110,80	16,73	,941
p	,999		,985		
FEF ₂₅₋₇₅	Grup I		Grup II		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Preop	100,97	26,88	89,80	37,64	,283
Postop	58,17	19,58	70,15	29,07	,132
p	,000***		,004**		

Tablo XX: FEV₁, FVC, FEV₁/ FVC ve FEF₂₅₋₇₅ ölçümlerine ait veriler. Veriler ortalama +/- standart sapma(SS) olarak gösterilmiştir.

TARTIŞMA:

KPB başlangıcında, vücut dışı dolaşımın başlangıç solüsyonu ile doldurulması özellikle kristalloid solüsyonlarının kullanıldığı durumlarda, KOB'ı ve SDD'ı düşürür (Fenomen-A) (33,34,35). Plazma KOB'ı, sıvı

filtrasyonunun tesbitinde önemli bir ölçüttür. KOB'daki azalma efektif filtrasyon basıncını ve sonuçta mikrovasküler filtrasyonu artırmaktadır (34). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kolloid içerikli başlangıç solüsyonu kullanılması; KPB sırasında; damar dışına çıkan sıvı miktarında, pozitif sıvı dengesinde ve operasyon sırasındaki volüm gereksiniminde belirgin azalmaya yol açmaktadır (48).

KPB sırasında, kan elemanlarının sentetik yüzeylerle teması sonucu açığa çıkan inflamatuvar mediyatörler de endotel geçirgenliğinde artışa yol açmaktadır(36,37,38). Ayrıca baypas sırasında, intravasküler volüm durumu ve ekstrasvasküler sıvı içeriğinde de birtakım değişiklikler meydana gelmektedir(29,30). Artan damar dışı akciğer suyu(2,75) ve miyokardial ödem formasyonunun oluşumu da(76,31,77), özellikle postoperatif dönemde kalp ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olan temel faktörlerdir.

Albümin ve HES gibi kolloidli başlangıç solüsyonlarının kullanıldığı çalışmalar göstermiştir ki, KPB sırasında KOB'ın korunması, dokular arasındaki sıvı birikimini azaltmıştır(14).HES'in başlangıç solüsyonu'nun temel komponenti olduğu durumlarda bile, postoperatif kanama eğiliminde, albümine göre herhangi bir artış görülmemiştir. Gelofusin ile karşılaştırıldığında ise, HES 200/0,4 kullanılması total kan kaybını ve dolayısı ile kan transfüzyonu ihtiyacını artırmıştır. Plazma genişletici etkileri bakımından da, gelofusin ile HES 200/0,4'in birbirlerine üstün olmadığı görülmüştür(67).Ayrıca kolloidli başlangıç solüsyonlarının kullanımı total kan hacmi ve intraoperatif sıvı gereksiniminde belirgin olarak azaltmış(48), KI'ide %10 oranında iyileştirmiştir(34). Hgb konsantrasyonu ise başlangıç solüsyonunun seçiminden etkilenmemektedir(48).

Biz çalışmamızda, elektif KABG cerrahisi uygulanan 40 hastada, pompa başlangıç sıvısını hiperonkotik [HES130/0,4(Volugen)] solüsyonu veya ringer solüsyonu kullanarak hazırladık. Bu solüsyonların, KPB'ın damar dışı akciğer suyu, kardiyopulmoner fonksiyonlar ve periferik organlarda meydana getirdiği etkileri değerlendirerek karşılaştırdık.

Gruplar arasında cinsiyet ve tutulan damar sayısı, yaş, anastomoz sayısı, KPB ve kros-klemp süreleri açısından fark görülmedi(Tablo I, II).

Hemodinamik parametrelere bakıldığında, temelde her iki grup arasında KAH, SAB, DAB, SVB, SVB ve PKUB ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. KAH her iki grupta postop dönemde belirgin olarak artmıştı. SAB, DAB ve diyastolik PAB ölçümleri, operasyon süresince, HES kullanılan grupta (grupII), ringer kullanılan gruba (grupI) göre rakamsal olarak artmış olarak bulundu. Sistolik PAB ,SVB ve PKUB ise T₀-T₃ dönemleri arasında GrupI'de GrupII'ye daha düşüktü. Grup II'de bu dönemlere koşut olarak sıvı gereksinimi grup I'e göre daha düşüktü.

SDD ve PDD ölçümleri ise grupII'de GrupI'e göre özellikle baypas sonrası(T₂) dönemde belirgin olarak düşüktü, bu dönemde SDD'deki düşüş istatistiksel olarak da anlamlıydı. SDD'deki düşüş, grupII'de diğer dönemlerde belirgin olarak seyretti.Bu dönemlerde SVB'ninde grup II'de yüksek olduğu gözlemlendi. SVB'nin bu grupta yüksek oluşu, HES 130/0,4'ün, damar içi sıvının damar dışını çıkışını azalttığını ve damar içi hacmi ringere göre daha iyi koruduğunu düşündürdü. .Rex ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da SDD ve PDD, T₁ ve sonrası dönemlerde HES 130/0,4 kullanılan grupta daha düşük olarak bulundu (48).

KPB sırasında pulmoner disfonksiyon temel olarak kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu nötrofillerin degranülasyonu nedeniyle olmaktadır. Bunun yanında heparin-protamin kompleksinde lokal reaksiyonel yanıtlarla pulmoner fonksiyon bozukluğunun önemli bir sebebidir. Ayrıca C5a direkt olarak pulmoner damar yatağında pulmoner hipertansiyon meydana getirmektedir. Böylece PDD ciddi ölçüde artar. Çalışmamızda grup II'de PDD önemli ölçüde azalmıştı. Bu azalmanın özellikle baypas sonrası dönemde olması HES130/0,4'ün inflamatuvar yanıtı baskılamasına bağlamaktayız. Collis et al. yaptığı bir çalışmada, albüminle karşılaştırıldığında, HES'in endotel hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve kapiller geçirgenlik artışını da sınırladığı gösterilmiştir(78).

Ayrıca HES, iskemik-reperfüzyon hasarında önemli rol oynayan lökosit adhezyonunu da azaltmıştır(79).Schmand et al.'ın bulduğu verilerde de, HES, hücreyel aracılıklı immün fonksiyonlar üzerinde ve makrofaj fonksiyonlarında hiçbir negatif etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir(80).

GrupII'nin Kİ ölçümleri her dönemde artmış olarak bulundu, T₂ döneminde bu artış istatistiksel olarak da anlamlıydı. Başlangıç sıvısı olarak kolloid kullanımının, Kİ üzerine olan olumlu etkileri London'ın bir çalışmasında da gösterilmiştir. Pentastarch kullanarak yaptığı bu çalışmada Kİ'deki bu artış belirgindi, ancak albümin kullanıldığında ise bu etki gözlenmedi(81). KD ise her dönemde Grup II'de diğer gruba göre artmış olarak tespit edildi. Nitekim Eising ve arkadaşlarının hiperonkotik başlangıç solüsyonu kullanarak yapmış olduğu çalışmada da erken baypas sonrası dönemde KD'de %10 iyileşme, damar dışı akciğer sıvı birikiminde azalma olduğu gözlenmiştir(34). Ayrıca HES 130/0,4 kullanılan grupta pompa sonrası venöz rezervuarda kalan kan miktarı, ringer kullanılan gruba göre iki kat artmıştı, total sıvı dengesinde ise azalma görüldü. Bundan dolayı da kristalloid kullanılan grupta, operasyon sonrasında vücut ağırlığındaki artış belirgindi, HES 130/0,4 grubunda ise ağırlık artışı olmadı. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, tüm çalışma süresince, total sıvı ihtiyacının ringer kullanılan grupta HES130/0,4 kullanılan gruba göre belirgin olarak artmış olduğu görüldü. Bu hastaların operasyon süresince kristalloid gereksinimi de belirgin olarak yükseldi. Kanama miktarları ve total kan gereksinimi açısından gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmedi.

Rex ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da, kristalloid başlangıç sıvısı kullanılarak KPB'a girilen hastalarda, total kan volümünde(TKV) azalma ve damar dışı sıvı içeriğinde ise artma tespit edilmiştir(48). Bu olay olasılıkla peroperatif ve postoperatif periyotlarda damar içi alandan damar dışı alana sıvı transferi ile ilişkilidir. KPB sırasında oluşan bu durum birçok faktörle açıklanabilir;

1-Hemodilüsyona sekonder KOB'daki düşme(29,82)

2-KPB dolaşımındaki yabancı yüzeylerle kanın temasına sekonder sistemik inflamatuvar yanıtın, kapiller geçirgenliği artırması(36,37).

3-Hipotermi'nin kapiller hidrostatik basınçta ve sıvı filtrasyon katsayısında değişikliklere yol açması(39).

4-Post-iskemik kardiyak hasarın kapiller hidrostatik basıncı artırması ve,

5-Myokardial lenfatik dolaşımında meydana gelen değişimler(40).

Commercial membran osmometer(Gonotec) kullanarak yaptığımız KOB ölçümlerinde elde edilen sonuçlara göre, HES kullanılan grupta (grup II), KPB 15.dk, KPB sonu ve postoperatif 2.saat osmolarite değerleri grup I'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. KPB birtakım inflamatuvar süreçleri aktive ederek, kapiller geçirgenlik artışına ve doku ödemeine yol açmaktadır. Ancak KOB'ı artırarak bunu önleyebileceğimizi düşünmekteyiz. KPB sırasında meydana gelen hemodilüsyon da KOB'ta düşmeye neden olmaktadır. Eising ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada(34) hiperonkotik başlangıç sıvısı kullanımı, erken pompa sonrası dönemde damar dışı akciğer suyundaki artışı önlemişti. Bununla birlikte akciğer fonksiyonlarının iki grupta etkilenmediği kesindi, çünkü damar dışı akciğer suyu seviyeleri, ringer kullanılan grupta HES kullanılan gruba göre artmış olmasına rağmen, bu değerler normal sınırlar içinde kalmıştı. AaDO₂ ve postoperatif ventilasyon süreleri, iki grupta herhangi bir değişiklik göstermedi. Çalışmamızda, hastaların preoperatif ve postoperatif solunum fonksiyon testlerini(SFT) değerlendirdiğimizde, her iki grupta postoperatif FEV₁ ve FVC değerleri preoperatif değerlere göre düşük bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. FEV₁/FVC(>70%) oranı ise değişmemişti. FEF₂₅₋₇₅'nin ise Grup II'de ,diğer gruba göre belirgin bir şekilde artmış olduğu görüldü. Küçük hava yolu obstrüksiyonunun hassas bir göstergesi olan FEF₂₅₋₇₅'in kontrol grubuna göre yükselmesini, KPB sonrası oluşabilecek obstrüktif lezyonların, HES130/0,4'in inflamatuvar yanıtı baskılaması ile önlenmiş olabileceğinin bir göstergesi olarak değerlendirdik. FEV₁ ve FVC değerleri'nin her ikisinin birden azalması ise, KPB'ın, postoperatif dönemde restriktif tipte solunum bozukluğuna yol açtığını

düşündürmektedir.Sonuç olarak; başlangıç sıvısında HES130/0,4 kullanımı akciğer fonksiyonlarında olumsuz bir değişiklik meydana getirmedi ve bu durum literatürle uyumluydu(34).

Hgb ve Htc değerleri açısından operasyon süresince ve postoperatif dönemde iki grup arasında anlamlı olabilecek bir farklılık görülmedi. Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında, diğer tüm dönemlerde Hgb ve Htc değerlerinin, her iki grupta da belirgin olarak düşük olduğu tespit edildi. Bu durum özellikle KPB da kullanılan başlangıç sıvısı ile oluşan hemodilüsyon ve hemoliz oluşması ile açıklanabilir. KPB sırasında kompleman aktivasyonunun bir ürünü olan C5b-9 eritrositlerin yüzeyinde birikerek hemolize neden olur. Eritrosit sayısı postoperatif 3-4.güne kadar düşmeye devam eder. Eising ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da KPB sonrası dönemde Hgb ve Htc değerleri, preoperatif değerlerine göre belirgin olarak düştüğü, ancak iki grup arasında belirgin fark görülmediği saptanmıştır (34).

Eritrosit ve trombosit değerlerinde de postoperatif dönemde preoperatif değerlerine göre belirgin düşme gözlemlendi. Ancak trombosit sayısındaki düşme taze kan veya trombosit transfüzyonu ihtiyacını doğurmadı. HES'in koagülasyon üzerine olan etkileri yarattığı hemodilüsyonun yanısıra, koagülasyon üzerine olan direkt etkileri ile de olabilmektedir. HES ile ilgili birçok çalışmada anormal koagülasyon rapor edilmiştir. Eski HES preparatları ile özellikle yüksek Mw'lı ve yüksek substitüsyon dereceli (DS) olanlarla, azalmış faktör VIII koagulan aktivitesi, vWF-antijen ve faktör VIII-ristosetin kofaktör ile ilişkili, "tip I von Willebrand-benzeri sendrom" rapor edilmiştir. Bu durum koagülasyon bozukluğu ve kanama eğiliminde artışla ilişkili idi(73,84). Ancak yeni geliştirilen HES 130/0,4(voluven) solüsyonu, HES 200/0,5 ile karşılaştırıldığında, daha düşük Mw ve DS'e sahip olması nedeniyle, koagülasyona olan etkileri açısından avantaj sağlamıştır (73,84). Bizim çalışmamızda da, HES 130/0,4 kullanımı ile ilişkili kanama miktarında artış gözlenmedi. KPB sonrası, eritrosit ve trombosit sayılarındaki azalma gerek ringer solüsyonunun gerek HES'in direkt etkisinden çok

muhtemelen KPB'nin yol açtığı hemodilüsyon, adhezyon, agregasyon ve destrüksiyon nedeni ile olmaktadır.

Renal fonksiyonları değerlendirmek amacıyla, preoperatif ve postoperatif üre ve kreatinin değerlerine bakıldığında, her iki grupta'da üre ve kreatinin değerlerinin postoperatif dönemde, preoperatif değerlerine göre yükselmiş olduğu görüldü. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Özellikle Grup II'de preoperatif dönemle(27,52±8.78) postoperatif dönem (35,24±9) arasındaki üre değerlerindeki artış istatistiksel olarak da anlamlıydı. Postoperatif dönemde idrar çıkışı grup II'de, grupI'e göre artmıştı ve postoperatif 1.saatte bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Yapılan bazı histolojik çalışmalarda, HES'in damar içine uygulanımını takiben, makromoleküllerin reabsorbsiyonu ile ilişkili ve tubuler hücrelerde şişme ile karakterize birtakım geri dönüşümlü değişiklikler gözlemlenmiştir(osmotik nefrozis benzeri lezyonlar)(85). Tubuler hücrelerdeki şişme, tubuler obstrüksiyon ve medüller iskemiye neden olmaktadır ki bu iki durum sonradan akut böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilecek önemli risk faktörleridir(86). Yapılan bir çalışmada, HES 200/0,6 kullanılan böbrek transplant alıcılarında, jelatin kullanılan gruba göre serum kreatinin düzeylerinde ve hemodiyaliz insidansında artış görülmüştür(87). Daha sonra yapılan çok odaklı ve ileriye dönük çalışmalarda ise, HES 200/0,6 uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonlarında hemen hemen hiçbir bozulmaya rastlanmamıştır(88). Jelatin kullanılan gruba, HES kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda, bunların akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından birbirinden bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür.

Kalp cerrahisi geçiren yaşlı hastalar, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından, özellikle genç hastalara göre daha fazla risk taşımaktadır(89). Kalp cerrahisi sonrası, hastaların % 8'inden daha fazlasında renal disfonksiyon gelişimi söz konusu olmuştur(90), hatta hastaların % 30'undan daha fazla sıklıkta KPB sonrası böbrek fonksiyonlarında geçici değişiklikler gözlenmiştir(91). Özellikle

glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve kreatinin klerensindeki azalma önemli değişikliklerdir(89). KPB'a giren yaşı hastalarda Böbrek fonksiyonlarının hassas göstergelerinin arttığı görülmüştür. HES 130/0,4 ile gelofusin'in başlangıç solüsyonu olarak kullanıldığı karşılaştırmalı bir çalışmada, böbrek hasarının göstergesi olan birtakım böbrek spesifik proteinlerin düzeyinde KPB sonrası artış saptanmıştır(92). Pompa kullanılmaksızın yapılan koroner arter baypas cerrahisi ile, KPB kullanılan kardiyak cerrahi karşılaştırıldığında, KPB sonrası, böbrek spesifik proteinlerin üriner konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür. Serum kreatinin konsantrasyonu ve kreatinin klirensi ölçümleri açısından ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır(93). Bu çalışma göstermiştir ki, yeni, 3. jenerasyon, düşük Mw'lı ve düşük DS'li HES solüsyonları,yüksek risk taşıyan hastalarda dahi, böbrek fonksiyonlarında ve hücresel yapıda herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Bizim elde ettiğimiz verilerde de gözlenen postoperatif yükselmiş serum üre ve kreatinin seviyelerinin, HES kullanımından ziyade, KPB'ın böbreklerde meydana getirdiği değişikliklerle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Postoperatif 1.saat ve 12.saat idrar miktarlarının grup II'de grup I'e göre artmış olmasında daha az sıvının damar dışına çıktığının ve daha az doku ödemeine yol açtığıının göstergesi olabilir. Bu durum literatürde de başlangıç sıvısı olarak HES kullanımı ile uyumlu bulundu(35). Sonuç olarak; damar dışı sıvı içeriği başlangıç sıvısının içeriğinden önemli oranda etkilenmektedir(48). Başlangıç sıvısı olarak kolloidlerin kullanımı, sıvının damar dışına çıkışını ve ödem oluşumunu azaltmaktadır (33-35,83). Postoperatif dönemde, dokularda oluşan su birikimi, kristalloid sıvı dengesinin aşağı çekilmesi ve KOB'daki düşmenin önlenmesi ile sınırlandırılabilir. Bu durum özellikle preoperatif kardiyak ve pulmoner bozukluğa sahip hastalarda yararlı sonuçlar doğurmaktadır (34).

Hastalarda albümin değerleri ise her iki grupta da postoperatif dönemde preoperatif değerlere göre düşük bulundu.KPB sonrası damar endotel bütünlüğünün bozulması sıvının albüminle beraber damar içi alandan, hücreler arası boşluğa geçişine neden olur. Başlangıç sıvısı olarak

kolloid kullanılan çalışmalarda, total protein miktarı kristalloid kullanılan gruba göre daha yüksek bulundu. Total protein miktarı hastalarda pompa sonrası dönemde düşük olarak seyretti(48). Çalışmamızda hastaların postoperatif albümin değerlerinin, preoperatif albümin değerlerine göre her iki grupta da düşük olması bu nedenle olağan kabul edildi. Ayrıca KPB sırasında kapiller geçirgenlik artışı ve hemodilüsyonunda buna katkıda bulunduğu düşünüldü.

Hidroksietilnişasta, doğal kolloidlere en yakın sentetik kolloiddir. Bunların yararlı etkileri kolloid osmotik gücü yanında aynı zamanda inflamatuvar süreç üzerinedir.

Elde ettiğimiz verilere göre kolloid'li başlangıç sıvısı'nın kullanımı KI'de artış sağlamıştır. SDD ve PDD'de düşmüştür. başlangıç sıvısı olarak HES130/0,4(voluven) kullanılması hemodinamiyi olumlu olarak etkilemiştir.

KPB sırasında başlangıç solüsyonu olarak HES130/0,4 kullanımının, hemostazda etkili olan koagülasyon faktörlerini ve trombosit fonksiyonlarını daha az etkilediği ve postoperatif direnajın daha az olduğu neticesine varılmıştır. Aynı zamanda, kan tablosunda da herhangi bir değişiklik yaratmamıştır.

Damar dışı akciğer sıvısı üzerinde etkili olan plazma kolloid ozmotik basınç'da artış saptanmıştır. Plazma kolloid ozmotik basınç'daki artış ise, kalp ve akciğer fonksiyonlarına postop dönemde olumlu olarak yansımıştır. Pozitif sıvı dengesinin aşağı çekilmesi ve intraoperatif sıvı gereksiniminin azalması da damar içi hacmin korunduğunu göstermektedir. Dolayısı ile HES130/0,4'ün KPB'ın etkisiyle damar dışına sıvı çıkışını azalttığını söyleyebiliriz.

Yüksek molekül ağırlıklı HES kullanımı ile ilişkili daha önceleri böbrek fonksiyonlarına olumsuz etkiler rapor edilmiş olmasına rağmen, HES130/0,4 grubunda böbrekle ilgili göstergelerde, herhangi bir bozulmaya rastlanmadı. Yaşlı hastalarda kardiyak cerrahide HES130/0,4 kullanımı böbrek fonksiyonlarında ve hücre sel yapıda herhangi bir değişiklik yaratmadı. HES130/0,4, KPB sonrası idrar çıkışını artırdı.

Başlangıç sıvısı olarak rutin kullandığımız ringer solüsyonuna alternatif olarak HES130/0,4 solüsyonunun özellikle osmotik basıncı normal değerlerde koruyarak hemodinami ve akciğer fonksiyonlarına olumlu etkilerinden dolayı tercih edilebileceği sonucuna vardık.

Sonuç olarak;

Kardiak cerrahi'de uygun başlangıç solüsyonu seçiminin önemi kabul gören bir görüştür. Damar içi hacimde meydana gelen azalmalar, yetersiz KD ve doku perfüzyonunun bozulması ile sonuçlanmaktadır. Etkili bir sıvı tedavisi, venöz dönüşü, KD'yi, doku perfüzyonunu düzelterek, sonuçta organ fonksiyonlarının bozulmasını önlemektedir. Ancak bypas sonrası organ disfonksiyonlarını iyileştirebilecek ve başlangıç solüsyonu seçimi konusunda hala tartışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda, başlangıç solüsyonu olarak rutinde kullanılan ringer solüsyonu ile düşük molekül ağırlıklı kolloid bir solüsyon olan HES130/0,4(voluven) solüsyonunu karşılaştırdık. KPB sonrası meydana gelen olumsuz etkilerden sorumlu olan KOB'daki düşmeyi en aza indirmeyi amaçladık. Genel olarak baktığımızda, kolloidler uzamış volüm replasman etkinliği ve KOB'ı koruması açısından özellikle bu hastalarda diğer solüsyonlara göre avantaj sağlamaktadır. Bunun yanında KPB sırasında inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkması da, ödem ve hipovolemi gibi nedenlerle, organ fonksiyonlarının bozulmasına aracılık etmektedir. Yapılan birçok çalışma göstermiştir ki, HES130/0,4'ün inflamatuvar süreç üzerinde olumlu etkilere sahiptir.

Yüksek Mw'a sahip diğer HES solüsyonları ile karşılaştırdığımızda, HES130/0,4(voluven), düşük Mw'dan dolayı koagülasyon parametreleri ve böbrek fonksiyonları üzerinde zararlı etki göstermemiştir. Maliyetinin düşük olması açısından da albümin'e iyi bir alternatif olmuştur.

ÖZET:

Kardiyopulmoner baypas sırasında priming solüsyonu(başlangıç solüsyonu) olarak farklı tiplerde kolloid solüsyonları sıvı yüklenmesini azaltmak ve plazma kolloid osmotik basıncının(KOB) düşmesini önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle plazma KOB'ın düşmesi, ödem oluşumu ve pompa sonrası organ fonksiyonlarında bozulmaya yol açması nedeniyle önem taşımaktadır. Yapılan birçok çalışmaya rağmen baypas sonrası organ disfonksiyonlarını iyileştirebilecek dengeli başlangıç bileşikleri konusunda henüz kesin bir sonuç elde edilememiştir. Çalışmamızda hiperonkotik KPB-başlangıç solüsyonu kullanarak damar dışı akciğer suyunun dolaylı göstergesi olan serum osmolaritesini,

hemodinamik bulguları ve akciğer fonksiyonlarını KPB öncesi ve sonrası dönemlerde karşılaştırdık.

Çalışmaya KABG cerrahisi planlanan 40 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I(n=20)' ye pompaya başlangıç solüsyonu olarak ringer solüsyonu verildi (2000 mL), Grup II(n=20)'ye aynı miktarda % 6 HES (130/04) verildi. Kardiyopulmoner fonksiyonları değerlendirmek için Kalp Hızı (KH), Kan Basıncı (KB), Santral Venöz Basıncı (SVB), Pulmoner Arter Basıncı (PAB), Pulmoner Kapiller Uç Basıncı (PKUB), Pulmoner Damar Direnci (PDD), Sistemik Damar Direnci (SDD), Kalp Debisi (KD), Kalp İndeksi (Kİ), ve yanısıra osmolarite ölçümleri yapıldı. Ayrıca preop ve postop üre, kreatinin, albümin, hgb ve htc değerleri karşılaştırıldı, solunum fonksiyon testleri(SFT) değerlendirildi.

Hastaların yaş, anastomoz sayısı, kros-klemp zamanı ve baypas süreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. % 6 HES (130/04) kullanılan grupta KI'de, kontrol grubuna göre belirgin bir artış gözlemlendi. KPB sırasında ve postop dönemde KOB HES kullanılan grupta anlamlı olarak artmış(normal değerler seviyesinde) olarak bulundu. Ayrıca HES grubunda ringer grubuna göre, intraoperatif sıvı gereksinimi ve sıvı dengeside anlamlı derecede azalmıştı. Preop ve postop üre, kreatinin, albümin, hgb ve htc değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

KPB sırasında, hiperonkotik başlangıç solüsyonunun kullanımı kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladı, pulmoner fonksiyonları ise değiştirmede. İntraoperatif sıvı gereksinimini azaltarak, olası damar dışı alana sıvı kaybını önlemiş oldu. Yapılan çalışmalarda (Eising GP ve ark.) elde edilen sonuçlara göre kristalloid kullanılan grupta, erken postop. dönemde damar dışı akciğer suyunda % 20'den fazla artış, HES kullanılan grupta ise damar dışı akciğer suyunun postop. dönemde azalma eğilimi taşıdığı *commercial membrane osmometer* ile plasma kolloid basıncını ölçmek suretiyle tespit edilmiştir. Yüksek molekül ağırlığına sahip diğer HES solüyonları ile karşılaştırdığımızda, %6 HES130/0,4(voluven), düşük molekül ağırlığından dolayı koagülasyon parametreleri ve böbrek fonksiyonları üzerinde de birtakım avantajlar sağlamıştır. Maliyetinin düşük olması açısından da albümin'e iyi bir alternatiftir. Bu durumun,

Özellikle yüksek risk taşıyan ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda yararlı olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR:

1-Boldt J.Volume therapy in kardiak surgery:does the kind of fluid matter?J Cardiovasc Vasc Anesth 1999;13:752-763.

2- Boldt J, von Bormann B, Kling D, Borner U, Mulch J, Hempelmann G. Colloid osmotic pressure and extravascular lung water following cardiopulmonary bypass. *Herz* 1985;10:366-375

3- Schüpbach R, Pappova E, Schilt W, Lundsgaard-Hansen P. Influence of oncotic pressure during cardiopulmonary bypass on tissue edema, metabolic acidosis and renal function. In: Hagl S, Klövekorn WP, Sebening F, editors. *Thirty years of extracorporeal circulation*. München, Germany: Carl Gerber Verlag 1984. pp. 247-253.

4- Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315:909-12.

5- Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002;97:820-6.

6- McConnell JR, Fleming WH, Chu WK, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in infants and children before and after cardiac surgery. *Am J Dis Child* 1990;144:374-378.

7- Van der Linden P, Schmartz D. Pharmacology of gelatins. In: Baron JF (Ed.). *Plasma Volume Expansion*. Paris: Arnette; 1992; 67-74.

8- Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25: 258-68.

9- Haljamae H. Volume substitution in shock. *Acta Anaesthesiol Scand (suppl)*. 1993;37:25-28,

10- Hillman K, Bishop G, Bristow P. The crystalloid versus colloid controversy: Present status, *Ballieres Clin Anaesth* 1997;11:1-13

11- Karanko MS, Klossner JA, Laaksonen VO. Restoration of volume by crystalloids versus colloid after coronary artery bypass:

Hemodynamics, lung water, oxygenation, outcome. Crit Care Med 1987; 15:559-556.

12-Marik PE, Iglesias J, Marini B. Gastric intramucosal pH changes after volume replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. J Crit Care 1997; 12:51-55.

13-Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of postoperative organ dysfunction. Intensive Care Med 1994;20:203-209.

14-Tollofsrud S, Svennevig JL, Breivik H, et al. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery surgery. Ringer's acetate compared with dextran, polygeline, or albumin. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:671-7.

15-Boldt J, Zickmann B, Ballesteros BM, et al. Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery. Anesth Analg 1992;74:219-25

16-Niemi TT, Kuitunen AH. Hydroxyethyl starch impairs in vitro coagulation. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:1104-9.

17-Kayaaltı B, Büket S. Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 1992; 20: 68-72.

18-Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 287-98.

19-Edmunds LH. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS, editors. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 6th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1996. p.1163-52.

20-Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001; 119: 884-8

21-Paşaoğlu I. Ekstrakorporeal Dolaşım. In: Bozer AY, editör. *Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi*. Ankara: Ayyıldız Matbaası; 1985. p. 101-23.

22-del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors of pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1991; 325: 382-7

23-Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:892-898.

24-Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting:Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003;75:306-13.

25- Campbell FW, Addonizio VP, Jr. Platelet function alterations during cardiac surgery. in: Ellison N, Jobs DR, eds. *Effective hemostasis in cardiac surgery*. PH. WB Saunders, 1988: 85- 109.

26- Harker LA. Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1986; 314: 446-447.

27-Sellman M, Hindsmarsh T, Ivert T, Semb BKH: Magnetic resonance imaging of the brain before and after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:807-812.

28-Schmidt R,Fazekas F, Offenbacher H, et al: Brain magnetic resonance imaging in coronary artery bypass grafts: A pre-and postsoperative assessment. *Neurology* 1993; 43: 775-778.

29-Olthof CG, Jansen PG, de Vries JP et al. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique. . *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 508-512.

30-Koller ME, Bert J, Segadal L, Reed RK. Estimation of total body fluid shifts between plasma and interstitium in man during extracorporeal circulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36: 255-259.

31-Geissler HJ, Allen SJ. Myocardial fluid balance: pathophysiology and clinical implications. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46(Suppl 2): 242-245.

32-Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 976-984.

33-Riegger LQ, Voepe-Lewis T, Kulik TJ et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med* 2002;30: 2649-2654.

34- Eising G.P. , Niemeyer M. ,Günther T. Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 282-289.

35-Sade RM, Stroud MR, Crawford Jr FA, Kratz JM, Dearing JP, Bartles DM. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 713-722.

36-Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-S720.

37-Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.

38-Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass:

evidence for generation of C3a C5a anaphylatoxins. *New Engl J Med* 1981;304:497-503.

39-Heltne JK, Bert J, Lund T et al. Temperature-related fluid extravasation during cardiopulmonary bypass: an analysis of filtration coefficients and transcapillary pressures. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 51-56.

40-Mehlhorn U, Davis KL, Burke EJ, Adams D, Laine GA, Allen SJ. Impact of cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest on myocardial lymphatic function. *Am J Physiol* 1995;268: H178-H183.

41-Hoeft A, Korb H, Mehlhorn U, Stephan H, Sonntag H. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 1991;66: 73-80.

42-Jansen PG, te Velthuis H, Wildevuur WR et al. Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *Br J Anaesth* 1996;76: 13-19.

43-Scott DA, Hore PJ, Cannata J, Masson K, Treagus B, Mullaly J. A comparison of albumin, polygeline and crystalloid priming solutions for cardiopulmonary bypass in patients having coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion* 1995; 10: 415-424.

44-Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RC. Does the addition of human albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 751-756.

45- Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1999; 13: 752-763.

46-London MJ. Pro: colloids should be added to the pump prime. *J Cardiothorac Anaesth* 1990; 4: 401-405.

47 -D'Ambra MN, Philbin DM. Con: colloids should not be added to the pump prime. J Cardiothorac Anaesth 1990; 4: 406-405.

48-S.Rex, M. Scholz, A. Weyland, T. Busch. Intra- and extravascular volume status in patients undergoing mitral valve replacement: crystalloid vs. colloid priming of cardiopulmonary bypass. European Journal of Anaesthesiology 2006; 23: 1-9.

49-West JB: Structure-function relations in the peripheral circulation. In: Best and Taylor's Physiological basis of medical practice. 12th ed. Williams&Wilkins, 1990; Baltimore: p 118-137,

50-Kayaalp SO: (52.konu) Plazma hacmini genişleten solüsyonlar, kan ve plazma ürünleri. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (cilt2) 1992; s 1467-1480, Feryal matbaacılık, Ankara.

51-Tonnesen AS: Crystalloid and colloids. In: Miller RD(ed): Anaesthesia. 4th ed. Churchill Livingstone Inc, 1994; New York: p 1595-1617.

52- London MJ, Ho JS, Friedman JK, Verrier ED, et al: A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 785.

53-Jung F,Koscielny J, Mrowietz C, Pindur G, Förster H, et al: Elimination cinetics of different hydroxyethyl starches and affect on blood fluidity. Clin Haemorheology 1994; 14(2): 189.

54- Jung F,Koscielny J, Mrowietz C, Förster H, et al: Einfluss der Molekülstruktur von hydroxyaethylstaerke auf die Eliminationskinetik undd die Fliessfaehigkeit des Blutes bei Probanden. Arzneim-Forsch/Drug Res 1993; 43(I)(2): 99.

55- Koscielny J, Jung F , Mrowietz C, Pindur G, Förster H, et al: Vergleich von zwei 6%2igen mitelmolekularen

Hydroxyethylstärkelösungen auf die Eliminationskinetik und die Fließfähigkeit des Blutes bei freiwilligen Probanden. 1994; 21:251. Infusionsther Transfusionsmed.

56-Degremont AC, İsmail M, Arthaud M, Oulare B, Mundler O, Paris H, Baron JF. Mechanisms of postoperative prolonged plasma volume expansion with low molecular weight hydroxyethyl starch (HES 200/0,62 %6). Intensive Care Med 1995;21;577-83.

57-Hulse JD, Yacobi A. Hetastarch: an overview of the colloid and its metabolism. Drug Intell Clin Pharm 1983; 17: 334-41.

58-Whitzinger J,Bepperling F, Pabst G, Oplitz, Muller M, Baron JF. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0,4)] after single dose infusion of 6% and 10% solutions in healthy volunteers, Clin Drug Invest 1998;16: 151-60.

59-Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. Intensive Care Med 1999;25: 258-68.

60- Treib J, Haass A, Pindur G, Grauer MT, Wenzel E, Schilmrigk K. All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions , and coagulation. Transfusion 1996;36:450-55.

61- Treib J, Haass A, Pindur G, Seyfert UT, Treib W, Grauer MT, Jung F, Wenzel E, Schilmrigk K. HES 200/0,5 is not HES 200/0,5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics. Thromb Haemost 1995;74:1452-56.

62-Moran SM, Myers BD. Pathophysiology of protracted acute renal failure in man. J Clin Invest 1985;76:1440-48.

63-Matheson NA, Diomi P. Renal failure after the administration of dextran 40. *Surg Gynecol Obstet.*1970;131;661-68.

64-Godet G, Fleron MH, Vicaut E, Zubicki A, Dertrand M, Riou B, Kleffer E, Coriut P. Risk factors for acute renal postoperative failure in toracic or toracoabdominal surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997;85:1227-32.

65-Vogi NH, Bothuer E, Lerch G, Lindner KH, Geurgieff M. Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0,5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996;83:262-68.

66-Sade Rm, Stroud MR, Crawford FA, Kratz JM, et al: A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:713.

67- J.Van Der Linden MD, De Hert MD, Daper MD, Trenchant MD: 3,5%ürea- linked jelatin is as effective as6% HES200/0,5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth* 2004/51:3/pp 236-241.

68-Tigchelaar I, Gallandat Huet RC, Boonstra PW, van Oeveren W. Comparison of three plasma expanders used as priming fluids in cardiopulmonary bypass patients. *Perfusion* 1998; 13:297-303.

69-Marino PL: Colloid and crystalloid resuscitation. In: *The ICU book* 2nd ed. Williams&Wilkins, 1998; Baltimore:p 228-241.

70-Sutin KM, Ruskin KJ, Kaufman BS: İntravenöz fluid therapy in neurologic injury. *Crit Care Clin* 1992; 8:367.

71-Ferber HP, Nitsch E, Forster H. Studies on hydroxyethyl starch. Part II: Changes of the molecular distribution for hydroxyethyl starch types 450/0,7, 450/0,5, 450/0,3, 300/0,4, 200/0,7,200/0,5, 200/0,3 and

200/0,1 after infusion in serum and urine of volunteers. *Arzneimittelforschung* 1985;35:615-22.

72-Lederer K, Huber C, Dunky M, Fink JK, Ferber HP, Nitsch E. Studies on hydroxyethyl starch. Part I: Molecular Characterization by size exclusion chromatography completed with low-angle laser light scattering. *Arzneimittelforschung* 1985;35:610-14.

73- Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78:974-83.

74-Mishler JM 4th. Synthetic plasma volume expanders- their pharmacology safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984;13:75-92.

75- Boldt J, von Bormann B, Kling D, Scheld HH, Hempelmann G. The influence of extracorporeal circulation on extravascular lung water in coronary surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;345:110-115.

76-Mehlhorn U, Allen SJ, Davis KL, Geissler HJ, Warters RD, de Vivie ER. Increasing the colloid osmotic pressure of cardiopulmonary bypass prime and normothermic blood cardioplegia minimizes myocardial oedema and prevents cardiac dysfunction. *Cardiovasc Surg* 1998;6:274-281.

77-Schad H. Bau und Funktion des kardialen Lymphsystems. *Lymph Forsch* 1999;3:65-71.

78-Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, Raul A, Newland AC, Williams DM, Webb AR. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation, in vitro study. *Intensive Care Med* 1994;20: 37-41.

79-Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann GG. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996;24: 385-91.

80-Schmand JF, Ayain A, Morrison MH, Chaudry IH. Effect of hydroxyethyl starch after trauma-hemorrhagic shock; restoration of macrophage integrity and prevention of increased circulating interleukin-6 levels (see comments). *Crit Care Med* 1995;23:806-14.

81-London MJ, Franks M, Verrier ED, Merrick SH, Levin J, Mangano DT. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:248-296.

82-English TA, Kirklin JW, Sigerness S. Changes in colloid osmotic pressure during and shortly after open intracardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61:338-341.

83-Jarvela K, Koskinen M, Kaukinen S, Koobi T. Effect Of hypertonic saline(7,5%) on extracellular fluid volumes compared With normal saline(0,9%) and 6% hydroxyethyl starch after aortic coronary bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2001; 15: 210-215.

84-Warren BB, Durieux ME: Hydroxyethyl starch: Safe or not? *Anesth Analg* 1996; 84:206-212.

85-Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethyl starch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993; 342:248-24.

86-Iana A, Schwartz D. Renal tubular cellular and molecular events in acute renal failure. *Nephron* 1994; 68:413-418.

87-Cittanova MI, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou C, Coriat P. Effect of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348:1620-1622.

88-Schortgen F, Lacherade JC, Brunneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethyl starch and gelatin on renal

function in severe sepsis: a multicenter randomised study. *Lancet* 2001; 357:911-916.

89-Lindeman RD. Changes in renal function with aging: implications for treatment. *Drugs Aging* 1992; 2:423-431.

90-Chew STH, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunderson AM, Strittmatter WJ, Landolfo K, Grocott HP, Stafford-Smith M. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anaesthesiology* 2000; 93:325-331.

91-Kutka PJ, Tryba M, Zenz M. Perioperative alpha-2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996 ; 24:947-952.

92- Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Lang J, Kumle B, Werling C. 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*. 2003;29:763-769.

93-Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:493-498.