

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PULSLU ve PULSSUZ AKIŞIN KAPLAMALI
OKSİJENATÖRLERDE BİYUYUMLULUĞA ETKİSİNİN SEM
(TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOP) İLE İNCELENMESİ**

ECE ÜRPERMEZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
2013**

**PULSLU ve PULSSUZ AKIŞIN KAPLAMALI
OKSİJENATÖRLERDE BİYUYUMLULUĞA ETKİSİNİN SEM
(TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOP) İLE İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PULSATILE
AND NON-PULSATILE PERFUSION ON OXYGENATOR
FIBERS WITH SEM (SCANNING ELECTRON MICROSCOP)**

ECE ÜRPERMEZ

Başkent Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
BİYOMEDİKAL Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2013

“Pulslu ve Pulssuz Akışın Kaplamalı Oksijenatörlerde Biyouyumluluğa Etkisinin Sem (Taramalı Elektron Mikroskop) İle İncelenmesi” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından, 02/08/2013 tarihinde **BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI 'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
Doç. Dr. Erhan Kızıltan

Üye (Danışman) :
Doç. Dr. Mustafa Kocakulak

Üye :
Doç. Dr. İ. Cengiz Koçum

ONAY

/08/2013

Prof. Dr. Emin AKATA
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarımın her aşamasında deneyimini, sevgisini, desteğini ve engin bilgisini benden esirgemeyen, beni yetiştiren ve geliştiren çok sevgili ve değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Kocakulak'a katkılarından ve desteğinden dolayı sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın oluşturulmasında yanımda olan değerli arkadaşım Araş. Gör. Orhan Erdem Haberal'a, Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Sayın Hocam Doç. Dr. Ahmet Tulga Ulus'a ve çalışmanın büyük çoğunluğunu beraber yürüttüğüm perfüsyonist Seralp Güner 'e ve Bilkent Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM) laboratuvarında yardımını esirgemeyen fizik mühendisi Mustafa Güler'e araştırmalarımın katkı ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olan, yaşadığım en zor günlerimde destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim, verdiğim her kararımın başaracağıma inanan ve güvenen anneme, babama, ablama ve kardeşime desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

ÖZ

PULSLU VE PULSSUZ AKIŞIN KAPLAMALI OKSİJENATÖRLERDE BİYOUYUMLULUĞA ETKİSİNİN SEM (TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOP) İLE İNCELENMESİ

Ece Ürpermez

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Açık – kalp ameliyatlarının uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarını durdurmamak ve kalbin içindeki kanı boşaltmak gerekir. Bu esnada kalbin ve akciğerlerin görevlerini yapan makinelere ihtiyaç duyulur. Bu makinelere KALP – AKCİĞER MAKİNESİ denir. Kalp-akciğer makinesinde karbondioksitin uzaklaştırılıp oksijenlendirildiği kısım oksijenatördür. Oksijenatörler akciğer gibi O₂ ve CO₂ değişimi yapılan ortamlardır. Bu cihazın görevi hastadan alınan CO₂ konsantrasyonu yüksek olan kanı temizleyip oksijen konsantrasyonu artırılmış bir biçimde hastaya sunmaktadır. Hastaların kalp ve akciğerleri geçici bir süre devre dışı bırakılmaktadır. Bu esnada hastanın yaşamsal faaliyetleri kalp-akciğer pompası ile sürdürülmektedir. Oksijenatör akciğerlerin yerini alarak hastanın hayatı için gerekli olan oksijeni sağlamaktadır. Bunun yanında açık kalp ameliyatlarında hastalar pulslu ve pulssuz olmak üzere iki şekilde perfüze edilmektedir. Pulslu akışın, pulssuz akışa göre sahip olduğu yüksek enerjinin hastaya ve oksijenatör fiberine farklı etkileri olabilmektedir. Özellikle perfüzyon tipinin oksijenatör fiberi üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Sunulan bu çalışma da pulslu ve pulssuz perfüzyonun heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiberleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Fiberlerin yüzeylerine SEM taramalı elektron mikroskobu ile bakılarak adsorbe olan protein kalınlığı ve kan hücreleri miktarları hesaplanarak kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörlerle karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda bir biyouyumluluk çalışması yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: pulslu ve pulssuz akış, oksijenatör, heparin kaplama, fiber, taramalı elektron mikroskobu (SEM), protein adsorbsiyonu.

Danışman: Doç. Dr. Mustafa KOCAKULAK, Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PULSATILE AND NON-PULSATILE PERFUSION ON OXYGENATOR FIBERS WITH SEM (SCANNING ELECTRON MICROSCOP)

Ece Urpermez

Baskent University Institute Of Science And Engineering

Department Of Biomedical Engineering

Heart must keep working and the blood inside must be drained. During the surgery, devices that would function as heart and lungs are required. These devices are called heart-lung machine. Blood flow of patient and function of heart and lungs must be provided by an artificial method. The device used during the operation is called heart-lung machine or as a more technical term cardiopulmonary bypass machine. Inside heart and lung machine the part in which carbondioxide is exchanged with oxygen is called oxygenator. For most part of cardiac operation the heart-lung machine serves to replace the work of the heart. The machine replaces both the heart's pumping action and the lung's gas exchange function. Since the heart is not working during the operation this device allows the surgeon to operate on a rather bloodless stationary heart. There are two options in open heart surgery operations, pulsatile and non-pulsatile perfusion, depending on the condition of the patient and type of the case. Pulsatile blood flow which has higher force than the non-pulsatile one, has several effects to both the patient and oxygenator fiber. The effects of perfusion type on the oxygenator fiber are not extensively studied hence not known.

This study is focused on the effects of pulsatile and non-pulsatile flow on heparin coated and non-coated oxygenator fiber. The thickness of adsorbed blood proteins and amount of blood cells on the surface of coated and non-coated oxygenators are inspected with SEM and results are compared. As a result this study presents a comparison of biocompatibility of pulsatile and non-pulsatile perfusion on heparin coated and non-coated oxygenators.

Keywords: pulsatile and non-pulsatile flow, heparin coated, oxygenator, fiber, scanning electron microscopy (SEM), protein adsorption.

Advisor: Doç. Dr. Mustafa KOCAKULAK, Baskent University, Department Of Biomedical Engineering

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZ.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1.GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI	1
2.TEMEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kalp Akciğer Makinesi Dünyadaki Yeri Ve Tarihçesi	3
2.2 Kalp-Akciğer Makinesi	6
2.2.1 Oksijenatörler.....	7
2.2.1.1 <u>Film tip oksijenatör</u>	8
2.2.1.2 <u>Kabarcık tip oksijenatör</u>	8
2.2.1.3 <u>Membran tip oksijenatör</u>	10
2.2.2 Pompalar	12
2.2.2.1 <u>Santrifüjlü pompa</u>	13
2.2.2.2 <u>Döner (Roller) pompa</u>	14
2.2.3 Venöz rezervuar	15
2.2.3.1 <u>Sert rezervuar</u>	15
2.2.3.2 <u>Venöz rezervuar torbaları(esnek rezervuar)</u>	16
2.2.4 Kardiyotomi rezervuarı.....	16
2.2.5 Isı değiştirici	16
2.2.6 Kanüller.....	17
2.2.6.1 <u>Artelyel kanül</u>	17
2.2.6.2 <u>Venöz kanül</u>	17
2.2.6.3 <u>Kardiyopleji kanülü</u>	18
2.3 Hollow Fiber (İçi Boş) Membranlar.....	19
2.3.1 Gaz değişimi	20
2.4. Pulsu Akış.....	21
2.4.1 Pulsu akışın yapısı.....	21
2.5 Kayma Gerilimi.....	23

2.6 Proteinler.....	27
2.6.1 Protein adsorbsiyonu.....	28
2.7 Kan Hücreleri.....	30
2.7.1 Eritrositler.....	30
2.7.2 Lökositler.....	31
2.7.3 Trombositler(Plateletler).....	32
2.7.4 Hemoglobin.....	32
2.7.5 Fibrinojen.....	33
2.8 Biyouyumluluk.....	34
2.8.1 Biyomalzeme-doku Etkileşimi.....	34
2.8.1.1 <u>İmplantın konak dokuya etkileri</u>	34
2.8.1.2 <u>Konak dokunun implant üzerine etkileri</u>	35
2.8.2 Ekstrakorporal cihazlarda biyouyumluluk.....	36
2.9 Kpb'de Yüzey Kaplama Teknolojileri, Hematolojik ve Biyolojik Uyumluluk..	37
2.9.1 KPB'de yüzey modifikasyonları.....	38
2.10 Kaplama Türleri Özellikleri.....	41
2.10.1 Heparin kaplama.....	41
2.10.1.1 <u>Polimer tabanlı heparin bağlı kaplamalar</u>	41
2.10.2 Polimer kaplama.....	42
2.10.2.1 <u>PMEA Poly (2-methoxyethylacrylate)</u>	42
2.10.3 Fosforilkolin kaplama.....	42
2.10.4 Albümin kaplama	42
2.10.5 Silikon kaplama	42
3 DENEYSEL YÖNTEMLER.....	43
3.1 Hasta Dağılımı.....	44
3.2 Oksijenatör Fiberi Örneklerinin Alınması.....	45
3.2.1 Oksijenatör fiberlerinden alınan örneklerin incelenmesi.....	46
3.2.2 Taramalı elektron mikroskop sonuçları.....	47
3.3 Oksijenatör Fiberleri Yüzey Görüntüleri.....	48
3.3.1 Pulssuz akışta –kaplamasız oksijenatör	48
3.3.2 Pulslu akışta – kaplamasız oksijenatör	50
3.3.3 Pulssuz akışta- heparin kaplamalı oksijenatör	51
3.3.4 Pulslu akışta -heparin kaplamalı oksijenatör	52
3.4 Oksijenatör Fiberlerinden Alınan Örneklerin Kesit Görüntüleri.....	55

3.4.1 Pulssuz akışta –kaplamasız oksijenatör	57
3.4.2 Pulslu akışta –kaplamasız oksijenatör.....	58
3.4.3 Pulssuz akışta -heparin kaplamalı oksijenatör	60
3.4.4 Pulslu akışta -heparin kaplamalı oksijenatör	62
3.5 Oksijenatörlerden Alınan Arter Filtre Örneklerin İncelenmesi.....	66
3.5.1 Arter filtre örnekleri elektron mikroskop sonuçları.....	68
3.5.1.2 <u>Pulssuz akışta oksijenatör</u>	68
3.5.1.3 <u>Pulslu akışta oksijenatör</u>	70
4 SONUÇLAR VE TARTIŞILMASI.....	73
5 ÖNERİLER VE TARTIŞMA.....	75
KAYNAKLAR LİSTESİ.....	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Gibbon'un kalp-akciğer makinesi	4
Şekil 2.2 Günümüzde kullanılan kalp-akciğer mekanizma.....	5
Şekil 2.3 Vücut dışı (Ekstrakorporal) dolasım.....	6
Şekil 2.4 Kabarcık film oksijenatör	9
Şekil 2.5 Membran oksijenatör. (a) silikondan imal edilmiş ilk model, (b) yeni model.....	11
Şekil 2.6 Membran oksijenatör ve rezervuar sistemi.....	12
Şekil 2.7 Santrifüjlü pompaya örnek.....	13
Şekil 2.8 Döner(roller) pompa.....	14
Şekil 2.9 Sert venöz rezervuara örnek.....	15
Şekil 2.10 Arteryel kanül görünümü.....	17
Şekil 2.11 Kanüller çeşitli örnekler.....	18
Şekil 2.12 Mikroporöz hollow fiber (içi bos lif) membran.....	19
Şekil 2.13 Gaz değişimi prensibinin şematik gösterimi.....	20
Şekil 2.14 Pulslu perfüzyon akış ve basınç grafiği.....	22
Şekil 2.15 Pulssuz perfüzyon akış ve basınç grafiği.....	22
Şekil 2.16 Vroman effect	28
Şekil 2.17 Eritrosit (Kırmızı Kan Hücresi).....	31
Şekil 2.18 Lökosit (Beyaz Kan Hücresi).....	31
Şekil 2.19 Trombositler (Plateletler).....	32
Şekil 2.20 Hemoglobin Yapısı.....	33
Şekil 2.21 Fibrinojen Yapısı.....	33
Şekil 3.1 Dremel lithium-ion cordless model 800.....	45
Şekil 3.2 Oksijenatör 3 farklı yerden kesim örneği.....	46
Şekil 3.3 Model 682 PECS.....	46
Şekil 3.4 FEI QANTA 200.....	47
Şekil 3.5 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta ve Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Görüntüsü...	49
Şekil 3.6 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulsu Akışta ve Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin Yüzey SEM Görüntüsü.....	50

Şekil 3.7 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Heparin Kaplamaı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğın SEM Görüntüsü ..	51
Şekil 3.8 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta Heparin Kaplı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğın SEM Görüntüsü...	52
Şekil 3.9 LEICA EM FC6	56
Şekil 3.10 Kullanılmamış Kaplamasız Oksijenatör Fiber Kesit Kalınlığı.....	56
Şekil 3.11 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğın SEM Görüntüsü	57
Şekil 3.12 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta ve Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğın SEM Kesit Görüntüsü	59
Şekil 3.13 Kullanılmamış Kaplamalı Oksijenatör Fiberi.....	60
Şekil 3.14 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Heparin Kaplamalı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğın SEM Kesit Görüntüsü	61
Şekil 3.15 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta Heparin Kaplamalı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğın SEM Kesit Görüntüsü	63
Şekil 3.16 Bandelin sonorex ultrasonik banyo.....	66
Şekil 3.17 Silikon Wafer.....	67
Şekil 3.18 Silikon Wafer Taramalı Elektron Mikroskop(SEM) Aparatı.....	67
Şekil 3.19 a, b, c, Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Oksijenatör Arter Filtre Örneğı SEM Görüntüsü.....	69
Şekil 3.20 a, b, c, Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta Oksijenatör Arter Filtre Örneğı SEM Görüntüsü	70

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1. Dideco Compaflo Evolution teknik özellikleri.....	43
Çizelge 3.2. Çalışılan Hasta Grubu.....	44
Çizelge 3.3. Oksijenatör Fiberlerine Adsorbe Olan Protein Miktarları.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AKA	açık kalp ameliyatı
KPB	kardiyo pulmoner bypass
CO ₂	karbondioksit
O ₂	oksijen
WD	çalışma aralığı
HV	uygulanmış olan voltaj
Plt	platelet
Hgb	hemoglobin
µm	mikrometre
D _i	membran iç bölge dış çapı
mm ³	milimetreküp
ε	boşluk kesri
L _f	toplam fiber uzunluğu
D ₀	membran dış bölge iç çapı
Re	reynolds sayısı
V	kinetik sıvı vizkositesi
ΔP	basınç değişimi
Aw	yüzey alanı
F	kuvvet
f	sürtünme faktörü
p	yoğunluk

1.GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

Kalp akciğer makinesi, ilk olarak 1950'li yıllarda başarılı klinik kullanımından sonra kalp cerrahisindeki büyük atılımın temel dayanağı olmuştur. Kanın, kalp-akciğer makinesi ile karbondioksitten arındırılarak ve oksijenlendirilerek vücudun diğer organlarına pompalanması suretiyle kalp ve akciğerin devre dışı bırakılmasına kardiyo-pulmoner bypass denilir.

Kardiyopulmoner bypass, kalp-akciğer makinesi tarafından sağlanır. Bu cihaz esas itibariyle akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadan ibarettir. Bu yöntem, kanın şekilli elemanlarının parçalanmasına, iyileşme sürecini arttırmasına, belirli zamanlarda ve durumlarda organ ve dokularda islev bozukluklarına yol açsa da çoğu zaman uzmanlar için alternatifsiz bir yöntemdir.

Kan dolaşımı durduğunda organlara yeterli oksijen gidemeyeceğinden kısa süre içersinde işlevini yitiren organ beyindir. Kalp akciğer makinesi ile organlara oksijenlendirilmiş kan gönderilerek kalp-akciğer ameliyatı esnasında kalp ve akciğer durdurularak hastanın yaşamsal fonksiyonları devam edebilmektedir [1].

Oksijenatör ekstrakorporal sistemin en önemli elemanlarından biridir. Perfüzyon sırasında kan oksijenatör fiberi arasındaki etkileşim çok fazla araştırılmış değildir. Oksijenatörün gaz değişim kapasitesi ve kullanımı sırasında kanın şekilli elemanlarının parçalanması oldukça önemli konularından biridir.

Genel olarak $1.7m^2 - 2.6m^2$ arasında değişen membran yüzey alanı ile kanın oksijenlenmesinin sağlandığı bu bölümde kan bileşenlerinin etkileşiminin büyük bölümü meydana gelmektedir[2].

Açık kalp ameliyatlarında hastalar pulslu ya da pulssuz olarak perfüze edilebilmektedir. Pulslu perfüzyonun farkını ya da farksızlığını gösteren çok fazla çalışma olmadığından, hangi durumda pulslu perfüzyonun tercih edileceği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte pulslu perfüzyon pulssuz perfüzyon kadar sıklıkla kullanılmamaktadır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda pulslu perfüzyonun doku metabolizması, organ oksijenlenmesi ve mikrosirkülasyon açısından pulssuz perfüzyona üstünlüğü gösterilmiştir [3],[4].

Hasta kanı ekstrakorporal olarak dolaşıma başladığında, plazma proteinleri ve hücreler ekstrakorporal hatlara ve oksijenatöre yapışır. Oksijenatör fiberi de bu yapışmanın olduğu en önemli alanlardan biridir. Malzemeyle yüzey etkileşimlerinde yüzeye tutunan proteinler ve kan hücrelerinin miktarının olabildiğince az olması önem taşımaktadır. Platelet adhesyonu ve protein tutunmasını önlemek için çeşitli yüzey çalışmaları yapılmaktadır. Bunlar arasında malzeme yüzey geliştirme çalışmaları vardır.

Oksijenatörlerin uyumluluğunu arttırmak için çeşitli kaplama türleri geliştirilmiştir. Bu kaplama türlerinden heparin kaplamalı oksijenatörler biyouyumluluğu arttırmak için geliştirilmiştir ve malzeme yüzey etkileşiminde ve biyouyumluluk çalışmalarında yol gösterici olmuştur.

Çalışmam da kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörlerde pulslu ve pulssuz akışın oksijenatör fiberlerinde yarattığı etkiyi SEM taramalı elektron mikroskobu ile bakılarak pulslu ve pulssuz akışın farkları incelenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak biyouyumluluk çalışması amaçlanmıştır.

2. TEMEL BİLGİLER

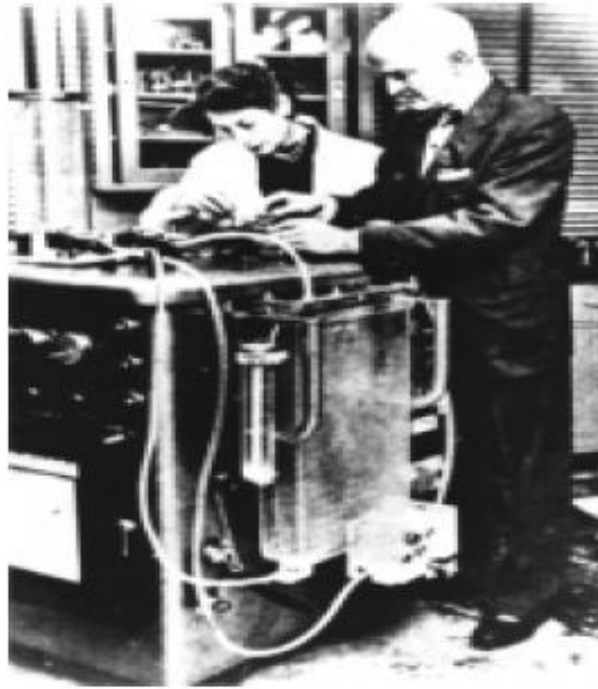
2.1 Kalp-Akciğer Makinesinin Dünyadaki Yeri ve Tarihçesi

Geçmiste en ciddi hastalarda son çözüm olarak tercih edilen AKA son zamanlarda ölüm ve kalıcı hasar oranının çok düşük olduğu, rutin bir ameliyat haline gelmiştir. Bunun en önemli sebebi güvenli, güvenilir ve değişken bir ekstrakorporal dolaşım sistemindeki gelişimlerdir. Ekstrakorporal dolaşım desteği yaklaşık 2 yüzyıldır kullanılmaktadır. 18. Yüzyıl sonlarında bilim adamları bazı organların sinir sistemi ve kas fonksiyonlarının ölümden sonra kanla perfüzyonla devam edebileceğinin farkına varmışlardır[8]. 19. yüzyıl ortalarında Brown-Sequard (1858) hayvan bir deneği kendi kanıyla perfüze etmiştir. Yapay oksijenlenme fikri ise daha sonra ortaya çıkmıştır. 1885 yılında von Frey ve Gruber ilk kalp akciğer makinasını ortaya çıkarmışlardır. Bu cihazda kanın içi boş bir metal silindir içinden film şeklinde geçerek oksijenlenmesi sağlanmaktadır.

19. yüzyıl ortalarından itibaren, herhangi bir işlemde geçirilmemiş kanın pıhtılaşma sebebiyle perfüzyon için kullanılmayacağı açıkça ortaya çıkmıştır. Bu yüzden de 1916 yılında Mclean tarafından heparin bulunana kadar perfüzyon sisteminde istenen gelişimler sağlanamamıştır. İlk başlarda oksijenatör gelişimden çok, tatmin edici pompaların olmaması araştırmacıları daha çok zorlamıştır. Başlangıçta plastik balonlar ve değişik mekanizmalara sahip pompalar kullanıldıktan sonra Dale-Schuster kapakçıklı ve DeBakey silindir pompaların gelişimi perfüzyon teknolojisinin gelişimine önemli katkılar yapmıştır.

Tüm dünyada birçok bilim adamı ekstrakorporal dolaşım teknikleri üzerine çalışmalar yapsa da, bu çalışmalar arasında yapay böbrek alanında hemodiyalizi geliştiren Kolff'un 1944 ve 1953 yılında kan dolaşımını tamamen ekstrakorporal olarak sağlanan genç bir bayan hastanın kalp atar damarlarından birini onaran Gibbon'un çalışmaları diğer çalışmalara nazaran öne çıkmaktadır. Kalp akciğer makinesi insanlar üzerinde ilk kez 6 Mayıs 1953 yılında kullanılmıştır[7].

Bu ameliyat kalbi hasarlı olan on sekiz yastındaki bir kiz üzerinde gerçekleştirilmiş ve başarılı olmuştur. Şekil 2.1'de görülen Gibbon'un makinesi büyük, karışık ve yönetmesi çok zor bir makinedir. Kan hücreleri makinenin işlevi sırasında hasar görmüş, kanama sorunlarına ve kırmızı kan hücrelerinin şiddetli tükenmesine sebep olmuştur. Temizlemesi çok zor olan enfeksiyonlara sebep olmuştur. Ama bunun yanı sıra insan kalbi içersinde ilk kez ameliyat gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir. Kalp akciğer Bypass'ının yan etkileri olduğu kabul edilmiş ve aşama aşama kalp akciğer araçlarının kullanım kolaylığı ve güvenliği geliştirilmiştir. Şekil 2.2' de görülen günümüzün kalp akciğer makineleri ise kullanımı ve idaresi kolay, pompa kaynaklı kan travmasının eskiye göre azaltdığı mikroişlemci destekli sistemler haline gelmiştir[7],[8].



Şekil 2.1. Gibbon'un kalp-akciğer makinesi[2]



Şekil 2.2. Günümüzde kullanılan kalp-akciğer mekanizması[7]

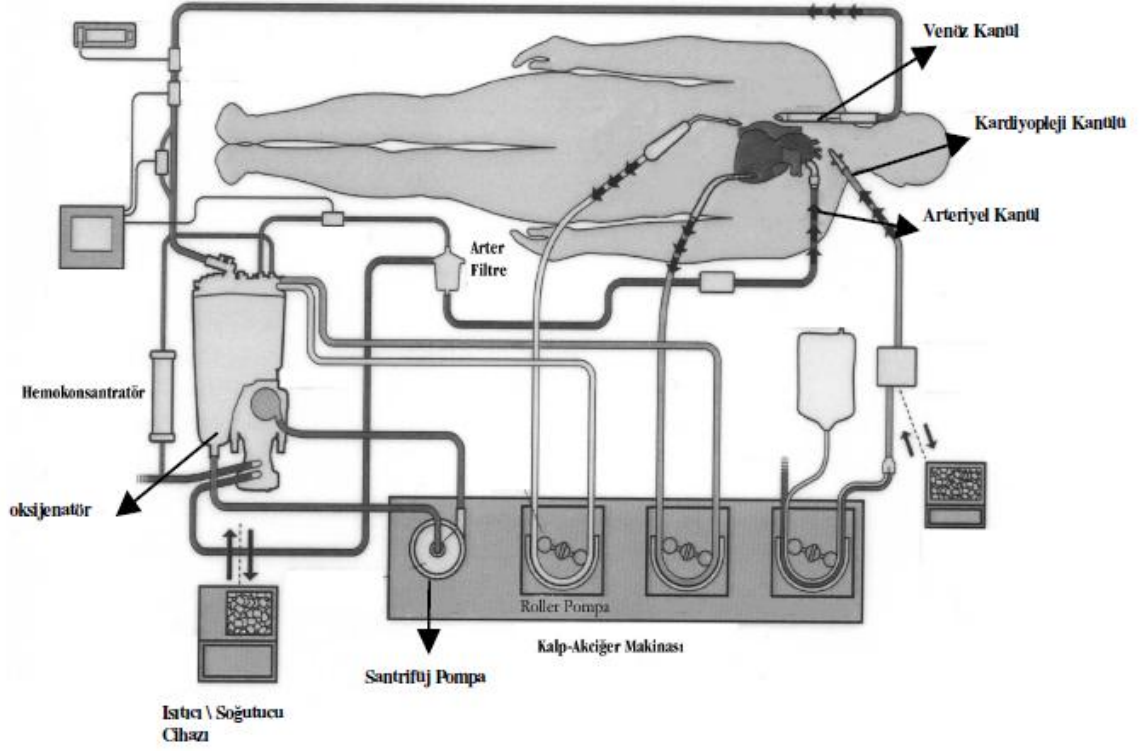
2.2. Kalp-Akciğer Makinesi

Açık kalp ameliyatları sırasında, kalp atarken cerrahi ameliyatı yapmak oldukça zordur. Bu sebepten dolayı saatler süren ameliyat süresince kalbin fonksiyonunu üstlenmesi için kalp-akciğer makinesi geliştirilmiştir. Kanın dolaşımı bir pompa aracılığıyla sağlanırken, oksijenlenmesi duruma göre akciğerlerle veya oksijenatör ile gerçekleştirilir. Her kalp-akciğer makinesi, kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompaya ve akciğerlerin görevini üstlenen bir yapay gaz değişim cihazına yani oksijenatöre sahiptir.

Kan mekanik pompa aracılığıyla ven sisteminden alınmakta ve oksijenatör cihazına oksijenlenmek üzere gönderilmektedir. Ayrıca diğer bir pompa da oksijenlenmiş kanı aortanın bir dalına geri göndermektedir. Aortik kapakçık kanın geri basıncıyla kapanmıştır. Vena cava, kanın ekstrakorporal dolaşıma alındığı noktayla kalp arasında geçici olarak devre dışı bırakılmıştır. Böylece kalbe kan girmemekte ve cerrahi ameliyat için uygun şartlar sağlanmaktadır[7],[1].

Şekil 2.3'te tüm ekstrakorporal dolasım devresi ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tüm bu elemanlar ayrıntılı olarak aşağıda incelenmiştir.



Şekil 2.3. Vücut dışı (Ekstrakorporal) dolaşım[39]

Bir ekstrakorporal dolaşım devresinin ana bileşenleri :

1. Oksijenatör
2. Pompa
3. Venöz Rezervuar
4. Isı Değiştirici
5. Kanüller
6. Filtreler
7. Borular

2.2.1 Oksijenatörler

Oksijenatörlerdeki genel prensip kanı mümkün olabildiğince geniş bir yüzeye yayarak oksijen ile temasını sağlamak, dolayısıyla kanın oksijenlenmesini ve karbondioksit uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Cihaz gereken süre boyunca dakikada 5 litreye kadar, % 95-100 hemoglobin saturasyonu ile kanı oksijenlendirebilmektedir. Aynı zamanda solunumsal asidozun engellenmesi için karbondioksidi uzaklaştırmaktadır.

Basit, güvenilir, güvenli, kolayca kurulabilen, hızlı bir biçimde hastaya bağlanıp, çıkartılabilen bir sistemdir. Akciğerler çok ince bir katmana sahiptir (5-10µm), ve 100 mm Hg'lik O₂ kısmi basınçlı gazla 0.1 – 0.3 sn. temas etmektedirler. Yapay cihazlarda ise daha kalın bir katman vardır ve bu yüzden daha uzun sürelerle ve yüksek oksijen içerikli gazla (700 mm Hg O₂ kısmi basınçlı) temas etmektedir.

Kanın oksijenlendiği oksijenatör membranının yüzey alanı akciğerlerden 10 kat daha fazladır. Bunun sebebi membrandan transfer edilen oksijen miktarı yüzey alanıyla, basınçla ve geçiş zamanıyla doğru fakat kan tabakasının kalınlığıyla ters orantılıdır. Bu da akciğerlerle aynı oksijen transfer hızına ulaşabilmek için, niçin oksijenatörlerin yüksek geçiş zamanına (16.5sn), yüksek basınca (700 mmHg) ve geniş kan, gaz temas yüzeyine sahip olduklarını açıklamaktadır[9],[11].

Temel olarak 3 tip oksijenatör vardır :

1. Film tip oksijenatör
2. Kabarcık tip oksijenatör
3. Membran tip oksijenatör

2.2.1.1 Film tip oksijenatör

Gibbon tarafından ilk başarılı açık kalp ameliyatında kalp-akciğer makinası dahilinde kullanılan oksijenatör tipi film di.

Bu tip oksijenatörün çalışma prensibi basittir. Kan çok ince bir metal plaka üzerine dağıtılarak oksijenlendirilir. Tabakanın desteği hareketli ya da sabit olabilmektedir. Kan ve çevre arasındaki yüksek gaz gerilimi farkı, denge durumunun uzaması ve sık tekrarlanan tabaka, kan teması film tip oksijenatör dizaynında düşünülmesi gereken faktörlerdir. Günümüzde pek kullanılmamaktadır.

2.2.1.2. Kabarcık tip oksijenatör

Bu tip oksijenatörlerde, oksijen yerçekimi kuvvetiyle cihaza gelen venöz kan içinden kabarcık halinde geçirilir ve köpük giderici bir odacığa doğru ilerler. Oksijenlenmiş kan kabarcık filtresinden geçerek hastaya tekrar pompalanır. Yani kan-gaz direkt kontak halindedir. Bu tip oksijenatörler steril edilerek tekrar tekrar kullanılabilirlerdir.

Daha sonra tek kullanımlık tipleri de üretildi fakat bunlar da düşük akış hızlarına ve kısa kullanım sürelerine sahipti. Kabarcık tip oksijenatörlerin (Şekil 2.4.) en önemli avantajı, az miktarda kanla geniş bir gaz-kan temas alanı yaratılabilmesidir. Kabarcıkların sayısı arttıkça, gaz değişim yüzeyi daha da genişlemekteydi. Fakat küçük kabarcıklar da sayısı arttıkça, karbondioksidin uzaklaştırılması ve köpük gidericilerde kabarcıkların kaldırılması zorlaşmaktaydı bu da mikroemboliye sebep olmaktaydı. 3-4 mm'lik kabarcıklar genelde uygun oksijenlenme için yeterli sayılmaktaydı. Ama yine de oksijenlendirme ve karbondioksit uzaklaştırılması için küçük ve büyük kabarcıklar arasındaki optimum oran teknik olarak ayarlanabilmektedir.

4 bölümden oluşmaktadır :

1. Oksijenlenme odacığı
2. Köpük önleyici
3. Isı değiştirici
4. Venöz rezervuar

Günümüzde membran oksijenatörler, kabarcık oksijenatörlerin yerini büyük oranda alsa da, bypas süresi 2 saatten az olan ameliyatlarda kabarcık oksijenatörler tercih edilebilmektedir.



Şekil 2.4. Kabarcık film oksijenatör[7]

2.2.1.3 Membran oksijenatör

Membranlı oksijenatörlerde, akciğerde olduğu gibi kan-gaz teması yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. Akciğerdeki alveolar kapiler zarın yerini sentetik bir membran almıştır. İki ortamı bir membranla ayırmak kabarcık önleme işlemini gereksiz kılmıştır. Kan-gaz arasında direk kontak yoktur. Sonuç olarak kan travması azaltılmış ve daha uzun bypas süreleri sağlanmıştır. İlk olarak Kolff diyaliz deneyleri sırasında membrandan geçen venöz kanın oksijenlendiğini farketmiştir.

Daha sonra Clowes ve Neville çok katmanlı Teflon membran kullanarak hasta perfüze etmişlerdir. Fakat bu ilk membran oksijenatörler (Sekil 2.5.a.) oldukça hacimliydi (25m²'ye varan membran yüzeyi). Ayrıca kullanımı sterilizasyonu zordu. Silikonun gaza en geçirgen madde oluşunun bulunmasıyla membran tip oksijenatörlerin kullanımı arttı.

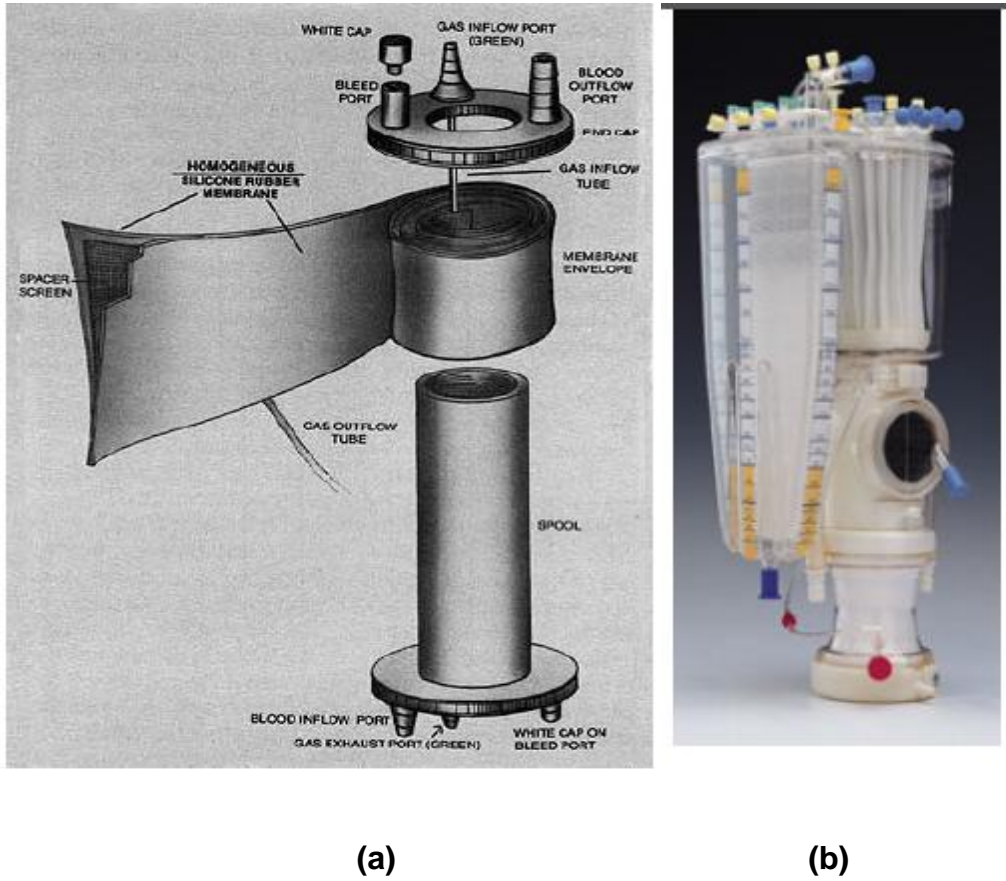
Ayrıca tübüler kapiler tip membranların kullanımıyla oksijenatör boyunda küçülme oldu. Bu sistemle gaz fiberler arasında dolaşabilmekte, kan fiber dışından geçmekte ya da kan fiberler arasından geçmekte ve gaz fiber dışından geçmektedir. Bu gelişim oksijenatör membran teknolojisinde son nokta olan hollow fiber (içi bos lif) teknolojisini getirmiştir (Sekil 2.5b) . Membranlar üzerinden oluşan gaz geçişi, membranın gaza olan geçirgenliğine ve gazın kısmi basıncına bağlıdır.

Membranlar genelde silikon veya polipropilen olmaktadır. Silikon O₂ ve CO₂'ye diğerine göre 40-80 kat daha geçirgendir, fakat polipropilen 20 kat daha ince yapılabilmektedir, bu yüzden çoğu zaman silikon tercih edilmektedir. 3 tip membran oksijenatör vardır :

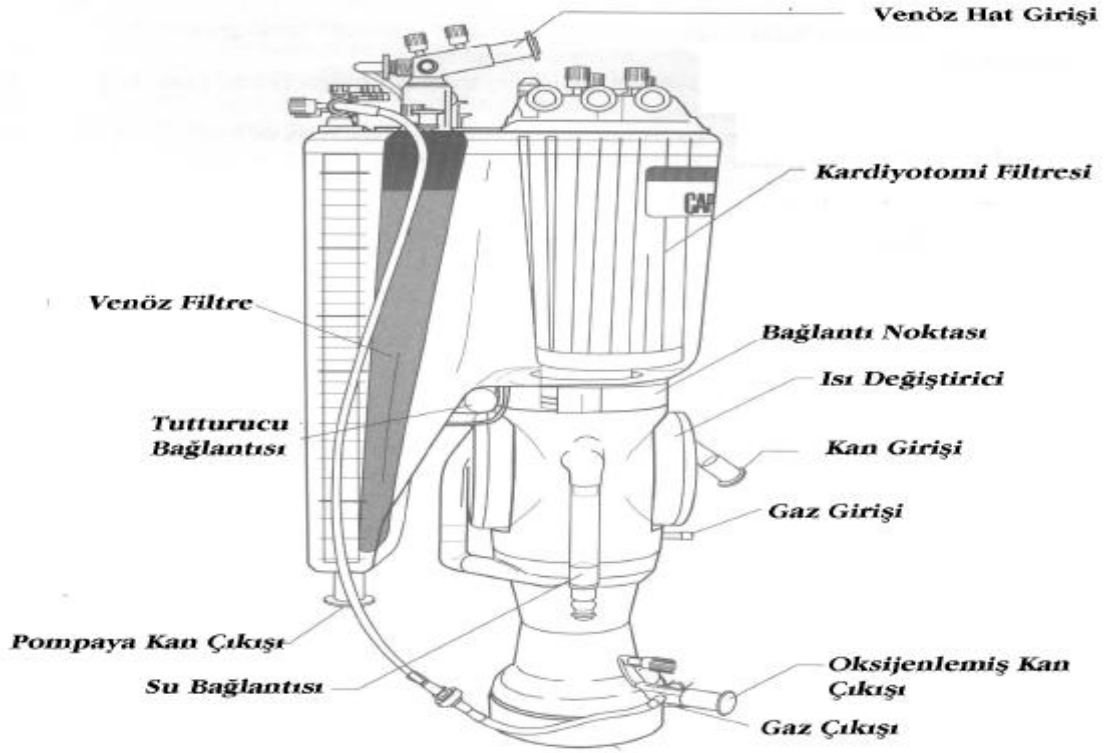
1. Rolled flat plate (katlanmış düz levha) membran
2. Flat plate (düz levha) membran
3. Hollow fiber (içi bos lif) membran

Gözenekli içi boş fiberlerin kullanımıyla kan travması azalmış bu da oksijenatörlerin verimini arttırmıştır. Membran oksijenatörlerin kabarcık oksijenatörlere göre birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar kan bileşenlerine daha az zarar, direk kan-gaz temasının bulunmaması, ilk olarak verilen PO_2 ve PCO_2 hacimlerinin bağımsız kontrolü, gaz ve sıcaklık değişimde yüksek verim sayılabilir.

Şekil 2.5'de hollow fiber (içi bos lif) membranlı oksijenatörün şematik gösterimi görülmektedir.



Şekil 2.5. Membran oksijenatör. (a) silikondan imal edilmiş ilk model, (b) yeni model [39],[7]



Şekil 2.6. Membran oksijenatör ve rezervuar sistemi[94]

2.2.2 Pompalar

Oksijenatör ameliyat sırasında akciğerlerin işlevini üstlenirken, pompalarda kalbin fonksiyonunu üstlenir. Pompaların ana görevi vena kavalardan yerçekimi ile bir rezervuarda toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akış hızında oksijenatöre, oradan da arteryel sisteme pompalanmasıdır. Pompaların ana teknik gereksinimleri aşağıda sıralanmıştır:

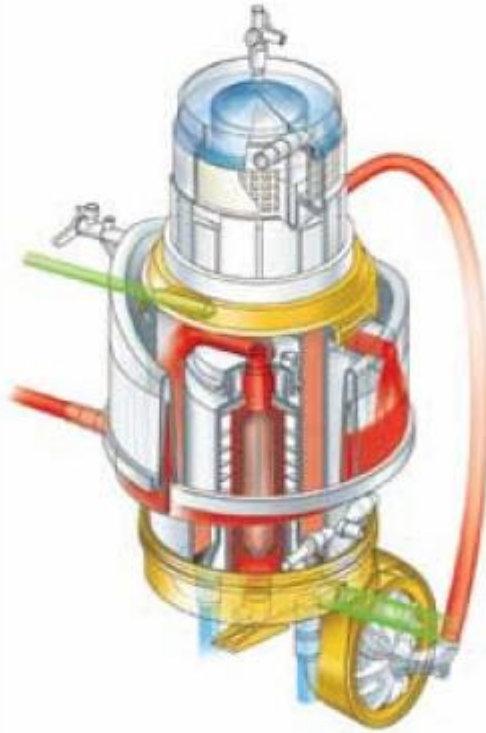
1. Geniş akış aralığı (7 Lt. / min)
2. Düşük Kırmızı kan hücresi yıkımı etkisi
3. Minimum türbülans
4. Basit ve güvenilir kullanım
5. Pulsu akış gerçekleştirebilen
6. Düşük maliyetli

Ayrıca ameliyat sahasındaki kanların toplanarak tekrar dolaşıma döndürülebilmesi, sol karıncığın ameliyat sırasında boşaltılabilmesi ve gerektiğinde koroner arterlerin perfüze edilebilmesi için daha başka pompalara da ihtiyaç vardır. Bunun için genel

olarak içinde 4 adet pompa bulunan bir sistem ameliyat sırasında kullanılmaktadır. Mekanizma olarak iki farklı pompa tipi kullanılmaktadır, santrifüj pompa ve döner (roller) pompa.

2.2.2.1 Santrifüj pompa

Temel prensip olarak, döner bir pervane tarafından sürülmüş santrifüjlü pompa, santrifüj kuvveti yaratarak kanın dolaşımı için gereken kinetik enerjiyi sağlar. Santrifüjlü pompalar (Şekil 2.7.) Kırmızı kan hücresi yıkımı ve pıhtılaşmayı minimize edecek şekilde dizayn edilmiştir. Bu pompalar yüke karşı hassastır yani akışa karşı direnç arttığında kan akış hızı düşer. Ayrıca oldukça pratik, kompakt ve kolay kurulanabilirler. Döner pompalarla karşılaştırıldığında daha az kırmızı kan hücresi yıkımına sebep olurlar. Diğer bir avantajı da eğer sisteme hava girerse, pompa kinetik enerji üretemez ve sıvı akışını durdurur bu da olası hava embolisi riskini ortadan kaldırır. Fakat şu anda, tek kullanımlık pompa kafasının yüksek maliyeti bu pompanın rutin olarak kalp cerrahisi merkezlerince kullanımını engellemektedir.

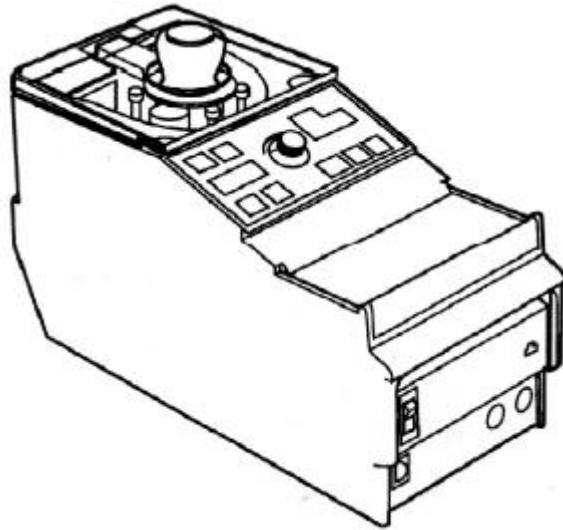


Şekil 2.7. Santrifüjlü pompaya örnek[7]

2.2.2.2 Döner (roller) pompa

Şu an için döner pompa en sıklıkla kullanılan pompa tipidir. Pompa yarım daire şeklinde bir sabit bir tüpe ve birbirine 180° açıyla yerleştirilmiş ikiz rotorlara sahiptir. Kanın geçtiği tubingler (borular) bu sabit kısım ve rotorlar arasına sıkıştırılmış vaziyettedir, bu yüzden kan rotorla hiçbir zaman temas halinde olmaz. Dönel rotorlardan biri sürekli olarak tüpü sıkıştırdığından kan akışı yönlenmiş değildir. Döner (Roller) pompa şekil 2.8'de görülmektedir.

Pompalar bypas sırasında sürekli olarak kontrol edilmelidir. Ters akım yönündeki hatta bir daralma olması, yüksek bir vakum gücü oluşmasına bu da hat içinde birçok kabarcık oluşumuna sebep olabilir. Tam ters olarak akış yönünde bir daralma olması yüksek bir basınç oluşmasına ve hattın parçalanmasına sebep olabilir. Güvenlik tedbirleri içinde basınç monitörleri ve hat üzerine yerleştirilmiş ultrasonik kabarcık sensörleri de bulunmaktadır. Normalde döner pompalar sürekli (pulssuz) perfüzyon sağlıyor olsada, bu pompayı pulslu akış vericek şekilde de ayarlamak mümkündür.



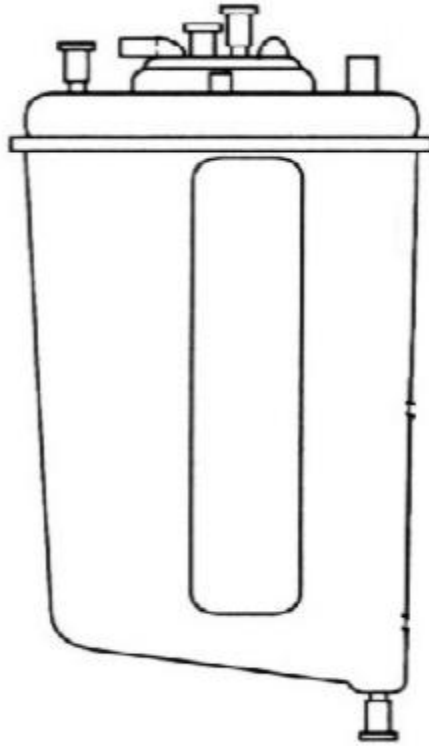
Şekil 2.8. Döner(roller) pompa[94]

2.2.3. Venöz rezervuar

Venöz rezervuarın ana prensibi, hastanın venöz sisteminden kanı almak, kandaki havayı ve çökelmiş maddeleri kaldırmaktır. İki tipi vardır, venöz rezervuar torba ve sert venöz rezervuar.

2.2.3.1. Sert rezervuar

Sert transparan maddelerden yapılan bu rezervuarlar kabarcık önleyici ve filtreleyici tabakalara sahiptir. Rezervuar kapasitesi 1-4.5 litre arasında değişmektedir. Venöz giriş ve çıkış yerleri, kardiotomi giriş yeri ve hızlı doldurma için giriş yeri vardır. Sert rezervuar açık bir sistem olarak adlandırılır. Dezavantajı ise ani bir boşaltım durumunda büzülerek küçülmemesidir, bu da gaz embolisi riskini yükseltir ve bu yüzden de güvenlik için puan kaybeder. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonunda mikroembolinin engellenmesi rezervuarın çıkışına silikon bir güvenlik kapakçığı takılması uygun görülmüştür. Şekil 2.9'da sert venöz rezervuara örnek görülmektedir.



Şekil 2.9. Sert venöz rezervuara örnek[94]

Kalp duvarına kesit açılıp ulaşıldıktan sonra bir emici vasıtasıyla bu kanlar temizlenir ve bu kanlarda kardiyotomi rezervuarında toplanır. Bu bölüm saklama alanı olarak kullanılır ve aynı zamanda katı ve gaz mikroemboliyi filtreler. Sert bir rezervuardır ve polikarbonattan yapılmıştır. Yeni oksijenatörlerde kardiyotomi rezervuarı ve venöz rezervuar, kardiyotomi rezervuarı üzerindeki bir filtre vasıtasıyla birleştirilmiştir.

2.2.3.2. Venöz rezervuar torbaları (esnek rezervuar)

PVC (Polivinilklorür)'den yapılmış bu esnek rezervuar 100-200 µm'lik bir filtreye ve poliüretan köpük önleyici tabakaya sahiptir. Bu sistemin avantajı kapalı bir sistem olarak kullanılabilmesidir. Rezervuar boşaldığında venöz torba gaz embolisini engelleyecek şekilde büzülür. Venöz rezervuar torbanın kullanımında bazı dezavantajlar da mevcuttur. Bunlar hava boşaltımında, hacmin kontrolünde görülen zorluklar ve artmış venöz dönüş direncidir.

2.2.4. Kardiyotomi rezervuarı

Kalp duvarına kesit açılıp ulaşıldıktan sonra bir emici vasıtasıyla bu kanlar temizlenir ve bu kanlarda kardiyotomi rezervuarında toplanır. Bu bölüm saklama alanı olarak kullanılır ve aynı zamanda katı ve gaz mikroemboliyi filtreler. Sert bir rezervuardır ve polikarbonattan yapılmıştır. Yeni oksijenatörlerde kardiyotomi rezervuarı ve venöz rezervuar, kardiyotomi rezervuarı üzerindeki bir filtre vasıtasıyla birleştirilmiştir.

2.2.5. Isı değiştirici

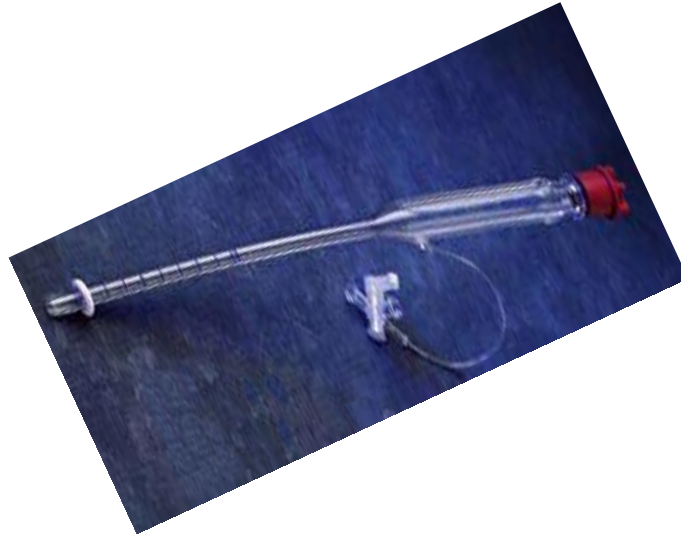
Bypass sırasında perfüze edilen kanın sıcaklığı, kalp kasının (miyokard) korunması için ya da hastanın ameliyat koşullarını iyileştirmek üzere değiştirilmek istenebilir. Isı değiştirici iki odacıktan oluşur, birinci odacıkta kan, ikinci odacıkta ise su bulunmaktadır. Bu iki odacık arasında ısı değişimine izin verecek bir yüzey bulunur. Bu yüzey anotlanmış alüminyum, paslanmaz çelik ya da plastikten yapılabilir. İki odacığın da giriş ve çıkışları, kan ve su ayrı yönlerde ilerleyecek şekilde düzenlenmiştir. Anotlanmış alüminyumun ısı geçirgenliği oldukça iyidir, fakat biyolojik olarak performansı yeterli değildir. Paslanmaz çeliğin iki alanda da performansı çok iyidir. Plastik malzemelerin ise ısı geçirgenliği metallere göre daha düşüktür. Isı değiştirici, venöz rezervuara ya da oksijenatöre entegre edilebilir ve aynı zamanda kardiyopleji solüsyonlarının da sıcaklığının değiştirilmesinde kullanılabilir.

2.2.6 Kanüller

Bypass ameliyatı sırasında ekstrakorporal devreyi hastaya bağlayan aparatlara kanül ismi verilir. Perfüzyon devresinde 4 çeşit kanül kullanılmaktadır. Bunlar; arteryel, venöz, antegrad kardiopleji ve retrograd kardioplejidir. Ayrıca sol karıncık ventleri, akciğer arter ventleri ve aortik kök ventleri vardır.

2.2.6.1 Arteryel kanül

Genelde aortaya bağlantı yapılan kanüldür. Kullanılan arteryel kanül akış ve basınç düşüş çizelgelerinin değerlendirilmesi ile tayin edilir. Basınçtaki düşme, (kanül girişindeki basınç ile çıkışındaki basınç farkı) direnci gösterir. Basınç düşüşü ne kadar yüksek olursa direnç de o kadar yüksek demektir. Bu genelde kanül büyüklüğü ile ters bir şekilde orantılıdır. Şekil 2.10'de arteryel kanüle örnek görülmektedir.



Şekil 2.10. Arteryel Kanül Görünümü[39]

2.2.6.2 Venöz kanül

Venöz kanül akışları yerçekimi drenajı ile meydana gelir. Basınç düşmesi ne kadar fazla ise akışa olan dirençte o kadar yüksektir. Bu yüzden basınç düşmesi az olduğu zaman akış daha iyi olur. Basınç düşmesi boyut ile ters orantılıdır. Genel olarak venöz kanüller ne kadar büyük olursa basınç düşüşü o kadar azdır ve akışta o kadar iyidir. En yaygın olarak kullanılan venöz kanülleri iki aşamalı (two stage) kanüllerdir.

Vena Kava inferior'a yerleştirilen açık bir ucu vardır ve daha uçtaki açıklıkları sağ kulakçığa yerleştirilir. Bu sadece kısmi bir bypass yapar ve kalbin iinin boşaltılmasını gerektirebilir. Sağ kulakçığa yerleştirilebilecek büyük tek aşamalı kanllerde mevcuttur. Venöz kanülasyonun diğer bir yöntemi ise iki tane tek aşamalı kanül yerleştirilmesidir. Bir tanesi süperior vena kavaya yerleştirilirken diğeri inferiorvena kavaya yerleştirilir[39].

2.2.6.3 Kardiyopleji kanülü

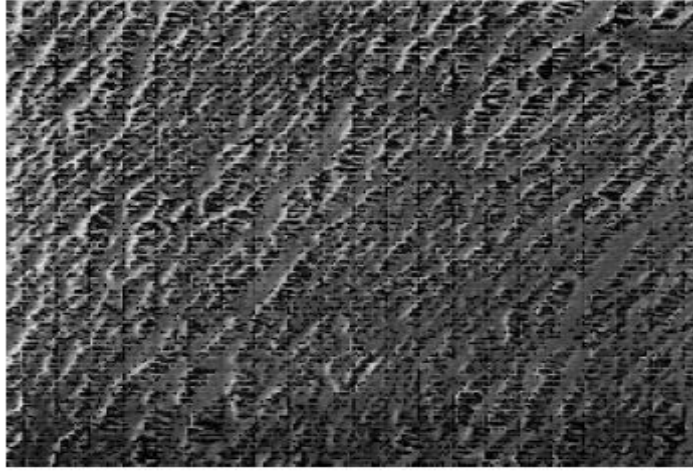
Açık kalp ameliyatı sırasında kullanılan diğer kanül bazı işlemler için özeldir. Retrograd kardiyopleji kanülü, kardiyopleji oluşturmak için yeni bir tekniktir. Kanül sağ kulakıktan koroner sinüse yerleştirilir. Kanülün ucunda şişirildiğinde kanülün sağ kulakçığa geri dönmesini engelleyen bir balonu vardır. Antegrad kardiyopleji, aortik kkde veya koroner ostium'da olan bir kanül aracılığı ile verilir. Temel olarak bunların, aorta içine yerleştirilen kk iğne uçları vardır. Koroner perfüzyon kanülü farklı boyutlarda ve şekillerde olurlar. Yaygın olarak kullanılan bir tasarımı; elle tutulan, yumuşak ucu koroner ostiumun üstüne yerleştirilen bir kanldr. Bu kanüller aortik kökün bir kapak değişimi için açıldığı durumlarda kullanılır. şekil 2.11'de çeşitli boylarda örnek kanüller görülmektedir.



şekil 2.11 Kanüller çeşitli rnekler[7]

2.3. Hollow Fiber (İçi Boş) Membranlar

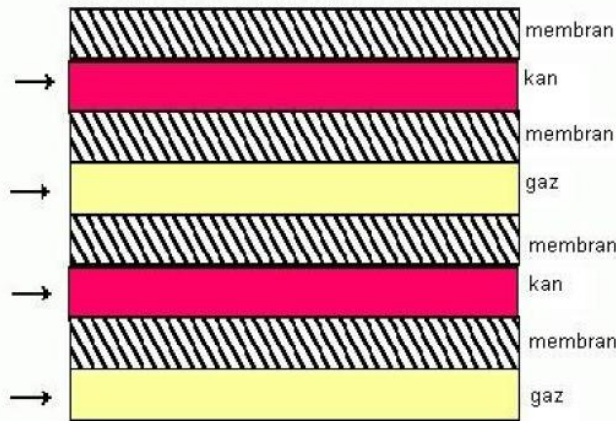
Hollow fiber membranlarda 1 mikrondan küçük mikroporöz gözenekler bulunmaktadır. Mikroporöz çapının 1 mikrondan küçük olması gerekliliği membranın yüzeyi arasından gaz ve sıvı sızıntısını önlemek içindir. Şekil 2.17'de bu gözenekler daha iyi görülmektedir. Gaz bu gözeneklerden geçerek kana ulaşır. Kanla gaz direk temas halinde değildir. Temas membran vasıtasıyla sağlanır. Hollow fiber membranlarında kullanılan iki farklı kan yolu vardır. Bazılarında kan akışı fiberler arasında olur ve gaz akışı dışardadır. Diğerlerinde ise gaz fiberler içinden geçerken kan akışı dışarda olur. Her iki yöntem de çalışmaktadır fakat dışarda kan akışı olanı daha verimlidir. Bu yöntem daha fazla kan hücrelerinin fiberler ile temas etmesini sağlayarak gaz alışverişini artırır. Hollow fiber teknolojisi, küçük prime, yüksek derecede verimli olan ve standart haline gelmeye başlayan oksijenatörlerin üretilmesinde kullanılmaktadır. Bütün membran oksijenatörler temel olarak aynı şekilde çalışırlar. Bir yanlarında kan akarken diğer taraflarından gaz geçmektedir[11],[58],[65].



Şekil 2.12. Mikroporöz hollow fiber (içi boş lif) membran[65]

2.3.1. Gaz değişimi

Gaz değişimi, ekstrakorporal dolaşımda çözümü kolay olan bir problemdir. Akan kanın direk ya da gaza geçirgen bir membran vasıtasıyla oksijenle teması sağlanır (şekil 2.13). Oksijen, gaz fazındaki yüksek PO_2 ve venöz kandaki düşük PO_2 kısmi basınç farkından dolayı kan plazmasına geçer. Oksijen daha sonra bağlanmamış hemoglobinle birleşmek üzere plazmadan kırmızı kan hücrelerine doğru ilerler. Oksijen ve hemoglobin arasındaki birleşme çok hızlı gerçekleşir. Akan kanın oksijenlenmesini sınırlayan faktör, oksijenin plazmaya geçişteki difüzyon hızıdır. Bu yüzden kan ve gaz arasındaki yüzeylerin ya da gaz değişim membranlarının kalınlığı, hızı sınırlayan faktördür. Akan kan içindeki CO_2 , venöz kan içindeki PCO_2 ve ventilasyon yapan gazdaki PCO_2 basınç farkından dolayı dışarı çıkar. CO_2 'nin değişim hızı nispeten düşük olmasına ve venöz kandaki CO_2 kısmi basıncından yüksek olmamasına ragmen plazmadaki CO_2 geçisi çok hızlıdır bu yüzden CO_2 'nin kaldırılması oksijenlemeden daha verimli gerçekleşir. Bu yüzden alkalozu sebep olan aşırı CO_2 kaldırılmasının önlemek için, ventilasyonu yapan gaza CO_2 eklenerek ya da gaz akışı yavaşlatılarak, değişim hızı azaltılır. Membranlar üzerinden oluşan gaz geçişi, membranın gaza olan geçirgenliğine ve gazın kısmi basıncına bağlıdır. Bu basınç ölçülebilir bir fiziksel kuvvettir. Kısmi basınç farklılığı nedeniyle, gaz daha yüksek basınçlı alandan daha düşük basınçlı alana geçer. Bir gazın sürücü kuvveti ortamda bulunan diğer gazlardan tamamen bağımsızdır. Değişim hızı membranın her iki tarafında bulunan gazın basınç farklılığına ve membranın gazı geçirme özelliğine bağlıdır. Basınç farkı ne kadar büyük olursa gaz alışverisinin hızı o kadar yüksek olur. Membranın gaza olan geçirgenliği ne kadar fazla olursa gaz alışverisinin hızı o kadar artar[9],[58].



şekil 2.13. Gaz değişimi prensibinin şematik gösterimi[58]

2.4. Pulsu Akış

Pulsu akış fikri ilk kez 1890 yılında Carl Jacob tarafından ortaya atılmıştır. Pulsu perfüzyonun babası sayılabilecek bu bilimadamı pulsu akışı yaratan bir aparatı ilk kez kullanmıştır. İlk zamanlarda pulsu perfüzyon çok fazla kırmızı kan hücresi yıkımına sebep olduğu için pek tercih edilmemiştir.

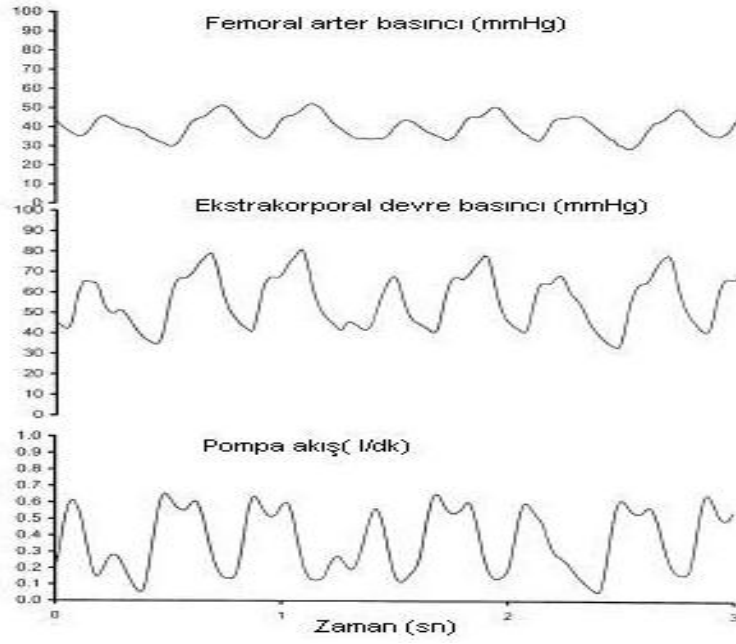
Ayrıca 1955 yılında Weselowski ve arkadaşlarının yaptığı pulsu, pulssuz perfüzyon farkları çalışmaları sonucunda, pulssuz perfüzyon açık kalp ameliyatlarında standart bir prosedür haline gelmiştir[82],[70]. Fakat 1962 yılında Kolff ve arkadaşlarının geliştirdiği intra-aortik pompa pulsu perfüzyona olan ilgiyi yeniden arttırdı. 1972 yılından itibaren yapılan çalışmalarda gözlenen yüksek ölüm oranı pulsu perfüzyonun kullanımını sınırlamıştır. Fakat hala bu konu hakkında yeterli çalışmalar yapılmamıştır. Pulsu ve pulssuz perfüzyonun farkları tam olarak anlaşılmış değildir [75],[77].

2.4.1. Pulsu akışın yapısı

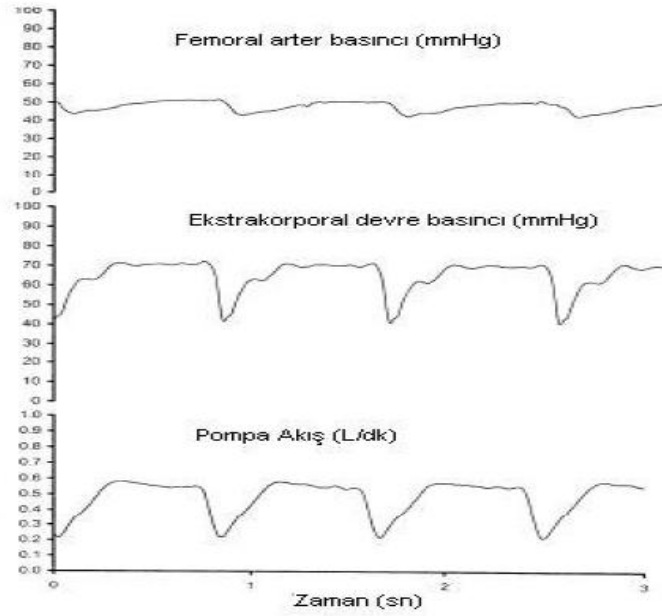
Kanın akışının matematiksel olarak ifade edilmesi zordur. Bunun sebebi, kan damarlarının yarıçaplarının sürekli değişken olması, damar duvarlarının elastik olması ve bu elastikliğin uniform olarak dağılmamış olması ve son olarak kan akışının laminar olmaması bu ifadeyi zorlaştırmaktadır. Normal dolaşımda kan akışı pulsludur. Ve akış kan damarlarının elastikliğine bağlıdır. Damar duvarı ne kadar az elastikse, basınç hızı ve akış o kadar yüksektir. Basınç gradyeni düştükçe, akış hızı da düşer.

Kalp atım hızının düzenli olduğu varsayılırsa, pulsu akışın ve basıncın dalga formları harmonik analizle fourier serilerine dönüştürülebilir. Her pulsu akış dalgası bir sinüs dalgası olarak belirlenebilir. Bu şekilde frekans analizi yapılması normal, normal olmayan ve yapay dolaşımın karşılaştırılması için oldukça faydalıdır [77],[78].

Bu dalga formlarının frekans ve genliğinin anlaşılması pulsu akışın anlaşılması için oldukça önemlidir. Eğer pulsu akışın dalgaları, normal dolaşımın dalgalarıyla benzerlik göstermezse, pulsu akışın pulssuz akısa göre daha iyi olduğunu söylemek güçleşir. Bu yüzden pulsu akısla, pulsu perfüzyon aynı şey olarak görülemez. Şekil 2.14 ve şekil 2.15'de pulsu ve pulssuz perfüzyon için akış ve basınç dalgaları görülmektedir.



Şekil 2.14 Pulsu perfüzyon akış ve basınç grafiği [3]



Şekil 2.15 Pulssuz perfüzyon akış ve basınç grafiği[3]

Normalde arteriyel dolaşım birbirinden bağımsız iki pompa tarafından sağlanır. Birincisi sol ventriküldür, ikincisi ise geniş arterlerin elastik duvarlarıdır. Benzer şekilde venöz dolaşım da iki pompa tarafından idare edilir. İskelet kası ve göğüs karın pompası. Bu yüzden pulslu akış aynı kan hacminde pulssuz akışa göre daha fazla enerjiye gereksinim duyar.

Bu hidrolik enerji 2 çeşittir:

1. Atış hacminden (kanın kütlesi) ve kanın hızının karesinden hesaplanabilen kinetik enerji
2. Arterlerin duvarlarında depolanmış potansiyel enerji

Pulslu akış esnasındaki toplam hidrolik enerji anlık basıncın ve anlık akışın bir ürünüdür. Özellikle kalp-damar hastalığı olan hastalarda, kalbin ürettiği işin hesaplanması için ortalama değerlerden daha çok anlık değerleri kullanmak önem kazanır.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar pulslu perfüzyonun daha iyi mikrodolaşım yarattığı, pulslu perfüzyon için gereken ekstra enerjinin kırmızı kan hücreleri ve plazmanın daha rahat hareket etmesine sebep olduğu, ameliyat sonrası daha iyi organ iyileşmesi sağladığını göstermiştir[3],[4],[78].

2.5 Kayma Gerilimi

Teknolojideki tüm gelişmelere rağmen sağlanan yapay dolaşım kanın hücrelerine ve hemodinamiğine zarar vermektedir. Kan idealde vücut içinde laminar akış halindedir. Kan damar boyunca belli bir hızla ilerler. En yüksek hız damarın ortasında bulunurken, en düşük hıza damar çeperinde rastlanır. Sabit akış koşullarında, düzgün damar boyutları altında gerçekleşir. Damar çeperiyle temasın artması ve damar içi kıvrımlar ile temas sonucu laminar akış dinamiği bozulur ve türbülans akışa geçilir. Türbülans akış, laminar akış bağlantısı reynolds bağıntısıyla açıklanır.

$$Re = \frac{v_s L}{\nu} .$$

(2.1)

Burada;

V_s =ortalama sıvı hızı

L = Karakteristik uzunluk

ν =kinetik sıvı vizkositesi

Laminar akış viskoz kuvvetlerin baskın olduğu düşük reynolds sayılarında oluşur.

Türbülans akış ise sürücü kuvvetlerinin baskın olduğu yüksek reynolds sayılarında görülür. Yüksek türbülans akışta kayma gerilimi artar ve yüksek kayma gerilimi kan hücrelerine daha fazla zarar verir. Ekstrakorporal cihazlarda kayma gerilimini azaltmak kan travmasını da azalttığı için çözümü öncelikli noktalardan biridir.

Ayrıca ekstrakorporal cihazla temas sonucu plazma proteinlerinin 3 boyutlu yapılarında değişimler olması, bu proteinlerin yüzey özelliklerinin değişmesi ve kan hücrelerinin çökelişip birleşmesi kanın viskositesini arttıran etmenlerdir. Kanın viskositesinin artması reynolds sayısını düşürür fakat kayma gerilimini artırır. Kayma geriliminin artması da kan travmasını arttırmaktadır. Açık kalp ameliyatlarında oksijenatöre eklenen başlangıç çözeltisi kanın daha az viskos olmasını sağlamaktadır. Bu şekilde yüksek kayma gerilimi etkisi azaltılmaktadır.

Yukarıda sayılan sebepler dolayısıyla kanın ne kadar seyreltileceği, akış hızı belirlenmesi kayma gerilimini etkilediğinden bunların seçimi ve uygulanması kan travmasını da etkiler. Oksijenatörde kan-gaz temasının olduğu fiber liflerinde de bu akış dinamiğini araştırmacılar tarafından incelenmektedir.

Günümüzde kullanılan içi boş lif membranlarda kan akışı dışarda, gaz akışı ise membranın içinde gerçekleşir. Kan membran teması kandaki karbondioksiti kaldıracak kadar çok ve kan travmasını azaltacak kadar az olmalıdır.

Kana verilen zarar hem uygulanan kayma gerilimine ve bu kayma gerilimin uygulanma süresine bağlıdır. Oksijenatör fiberindeki transfer momentumu aşağıdaki şekilde deneysel olarak tespit edilmiştir.

$$F = A_w(0.5\rho v^2)f$$

(2.2)

Burada F sürtünme kuvveti,

A_w =yüzey alanı

ρ =yogunluk,

f =sürtünme katsayısı

v =hız olarak tanımlanmıştır.

Oksijenatör fiberi için yüzey temas alanı, kanın yoğunluğu ve hızı, sürtünme faktörü arttıkça sürücü kuvvet miktarı da artmaktadır.

Fiber yüzeyindeki kütle transferinde en önemli tanımlardan biri de boşluk kesiridir (void fraction). Boşluk kesiri kütle transferinin gerçekleştiği bölgedeki (fiber haznesi) boş hacminin toplam hacimine oranıdır.

$$\varepsilon = \frac{(\pi/4)(D_0^2 - D_i^2)L_0 - (\pi/4)d_0^2L_f}{(\pi/4)(D_0^2 - D_i^2)L_0}$$

(2.3)

ε :boşluk kesiri, D_0 membran dış bölgesinin iç çapı, D_i membran iç bölgesinin dış çapı, L_f toplam fiber uzunluğu, L_0 haznenin uzunluğu, d_0 fiber yarıçapı olarak verilir. Tüm bu parametreler oksijenatör membranının kesme kuvveti, kan travması, kanın oksijenlenmesi etkilerinin hesaplanması açısından önemlidir. Transport momentumu için en önemli parametrelerden biri olan f sürtünme katsayısı reynolds sayısı bağıntısının bulunması için aşağıdaki basamaklar takip edilir. Bölge içindeki sıvı hacmi aşağıdaki gibi verilmiştir;

$$\varepsilon \left(\frac{\pi}{4} \right) (D_0^2 - D_i^2) L_0$$

(2.4)

Temas yüzey alanı;

$$\pi d_0 L_f$$

(2.5)

Eşdeğer çap;

$$d_e = \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} d_0$$

(2.6)

Akan sıvı için sürücü kuvvet;

$$F = \varepsilon \left(\frac{\pi}{4} (D_0^2 - D_i^2) \right) \Delta P$$

(2.7)

Bunlar yerlerine konulduğunda sürtünme faktörü f için şu bağıntı bulunur.

$$f = \frac{\varepsilon (D_0^2 - D_i^2) \Delta P}{4d_0 L_f (1/2) \rho v^2} = \frac{d_e \Delta P}{4L_0 (1/2) \rho v^2}$$

(2.8)

Buradan da deneysel yöntemlerle sürtünme katsayısı, reynolds katsayısı arasındaki bağıntının aşağıdaki şekilde değiştiği deneysel olarak bulunmuştur[67].

$$f = 260 \text{Re}^{-1.1}$$

$$1 < \text{Re} < 5$$

$$f = 100 \text{Re}^{-1.1}$$

$$5 < \text{Re} < 100$$

$$f = 0.079 \text{Re}^{-0.25}$$

$$2500 < \text{Re} < 4000$$

Teorik formülde aşağıdaki gibidir (k yüzey katsayısı).

$$\frac{1}{\sqrt{f}} = -2 \log_{10} \left(\frac{2,51}{\text{Re}} \cdot \frac{1}{\sqrt{f}} + \frac{k}{3,7 \cdot d_e} \right)$$

(2.9)

Oksijenatör dizaynında ve daha sonra kullanımında tüm bu parametrelere dikkat edilmelidir. Fiber boy uzunluğu L_f , L_0 hazne uzunluğu, D_0 membran dış bölgesinin iç çapı, D_i membran iç bölgesinin dış çapı, kan kanın akış anında yoğunluğu (ρ) ve hızı (v) parametrelerinin artıp azalmasında kan travması ve kan oksijenlenmesinde etkisi büyüktür. ΔP basınç değişimi sürtünme katsayısıyla doğru orantılıdır. Pulsu akışın yapısı gereği dolaşım basıncı sürekli değişmektedir. Bu basınç farkı yüksek sürtünme faktörü yaratıp kayma gerilimini artırırken aynı zamanda yüksek sürücü kuvvet de oluşturur. Kanın yüksek enerjile pompalanması damar direncini düşürür ve mikrodolaşımı artırır. Reynolds sayısı ve f sürtünme faktörü ile ters orantılıdır.

Sürtünme kuvvetinin artması daha iyi kan-oksijen temasının olmasını sağlarken, diğer taraftanda kan travması riskini arttır[67]. Eşitlik 2.8'de görüldüğü gibi diğer birimler sabit tutulduğunda basınç farkı arttığında sürtünme faktörü de artmaktadır. Tüm bu değişkenler dikkate alındığında oksijenatör dizaynı ve kullanımının ne kadar karışık olduğu görülmektedir. Ticari oksijenatör üreticilerinin en önemli araştırma konularından biri gaz transfer hızıdır. En iyi gaz transfer hızı için membran alanını büyütürken, kana verilen zararın azaltılması için membran temas yüzeyinin küçültülmesi gerekmektedir. Göreceli olarak yüksek sürtünme kuvveti daha iyi kan-membran teması sağlamakta ve kan daha iyi oksijenlenmektedir. Fiberlerin boyunun kısaltılmasının daha iyi gaz değişim oranı çıkartabilirken diğer taraftan da fiber başına düşen basıncı yükselttiği için kayma gerilimi artar ve böylece kan travması artar.

2.6 Proteinler

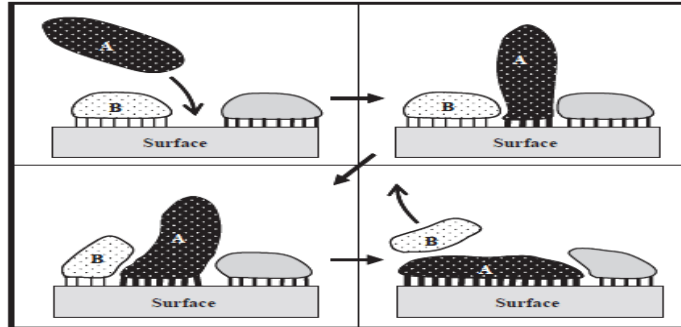
Proteinler, canlıların yaşamla ilgili bir çok fonksiyonunda görev alan önemli biyomoleküllerdir. Proteinler membranların, kas ve bağ dokusunun yapısal elemanlarıdır. Bir çok molekülün vücut içinde taşınmasında ve depolanmasında görev alırlar. Enzimler ve hormonlar şeklinde metabolik olayları düzenler. Proteinler, nükleoproteinler halinde genetik yapıda yer alırlar. Vücut savunma mekanizmasında immunoglobünlere halinde spesifik tanıma ve savunma mekanizmasını başlatma gibi önemli görevleri vardır. Tüm biyolojik süreçler içinde böylesine önemli görevlere sahip olan proteinlerin yapısal görünüşünün anlaşılması, canlıların biyokimyasal bileşenlerin analizinde ve vücutta moleküler düzeyde oluşan biyolojik olayların belirlenmesinde zorunludur. Protein yapışmasında ise önemli faktörler biyomalzeme özellikleri yüzey pürüzü, yüzey alanı ve yüzey kimyasıdır. Biyomalzeme yüzeyine yapışma ile ilgili çok önemli olan protein fibronojen ve albumindir[96]. Kan pıhtılaşmasında kritik rol oynayan fibrine öncü fibronojendir. Fibronojen pıhtı hücreleriyle de etkileşir. Tutunulan fibronojen, yüzeye kan pıhtılarının bağlandığını göstermiştir. Bu reaksiyon klinik kalp ameliyatı sırasında ve sonrasında gözlenen trombositopeni ya da kanda düşük trombosit olmasını kısmen açıklar[97]. Protein yapısı ile ilgili ilk çalışmaları Fischer başlatmış ve 1950 yılından sonra bu konudaki araştırmalar yoğunluk kazanmıştır.

2.6.1 Protein adsorbsiyonu

Kan proteinleri adsorpsiyonu, biyomalzemenin yüzeylerinin kan ile etkileşime girdiğinde saniyeler içinde biyolojik olarak aktif bir yüzey oluşturduğu hızlı bir işlemdir.

Trombosit yapışması ve pıhtılaşma kaskadı arasında aktivasyonu plazma proteinleri tarafından aracılık edilir. Kan farklı özellikler ve işlevleri olan moleküllerin büyük bir çeşitlilik içeren çok karmaşık bir sıvıdır. Protein adsorbsiyonu yüzeyin kimyasal ve yüzey fiziksel özellikleri ile ilgilidir. Proteinin adsorblanan yüzeyde proteinin kimyasal yapısı ve fiziksel dağılımı bileşenlerin termodinamik etkileşimine dayandığı görülmektedir[41]. Proteinlerin çokbileşenli solüsyonla etkileşimleri önemlidir. Proteinlerin yönelme hızları etkileştikleri solüsyonla alakalıdır.

Molekül ağırlıklarına göre yayılma gösterirler. Biyomalzeme çokbileşenli solüsyona maruz kalırsa örneğin kan plazması gibi öncelikle yüzeye küçük yüksek konsantreli proteinler tutunacaktır daha sonra daha büyük ve daha güçlü etkileşime giren proteinler zayıf proteinlerin yerini alır ve yüzeye yayılır. Bu değişim süreci Vroman effect olarak bilinir[41].



Şekil 2.16 Vroman effect[41]

Yapılan çalışmalara dayanarak elde edilen ortak bilgiler protein adsorbsiyon direncine karşı yüzey özelliği hidrofilik yapıda hidrojen bağı alıcıları içeren ve nötr yüklü olması gerektiği görülmüştür[41]. Adsorpsiyon, katı yüzeyi ile çözücüde çözülmüş gaz ya da çözünen maddenin teması ile gerçekleşmektedir. Katı yüzeyinde bulunan bir atom veya molekül dengelenmemiş kuvvetlerin etkisi altında bulunmaktadır. Molekülü içe çeken kuvvet dışa çeken kuvvetten daha büyük

olmaktadır. Bu nedenle molekülü aşağı doğru çeken kuvvet yüzeyi küçültme eğilimi göstermektedir. Çözücüde çözülmüş veya gaz halindeki moleküller katı yüzeyindeki atomların doyurulmamış kuvvetleri tarafından katı yüzeyine doğru çekilmektedir ve böylece dengelenmemiş yüzey kuvvetleri gaz veya çözülmüş moleküller tarafından dengelenmektedir. Yani katı maddenin yüzey gerilimi çözülmüş moleküllerinin adsorpsiyonu ile küçültülmüş olmaktadır. Bu olay sistemin yüzey enerjisini azaltmaktadır. Yüzey enerjisini azaltma kendiliğinden gerçekleşen bir olaydır. Adsorpsiyon olayı ile sistemin serbest enerjisinde bir azalma olmaktadır dolayısıyla adsorpsiyon kendiliğinden olan bir olaydır[95]. Adsorpsiyonda adsorbat, birikim ile daha düzenli hale geçtiği için entropi $S < 0$, azalır. Adsorpsiyonun spontane olması (kendiliğinden olabilme) için serbest enerji denklemi;

$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ de ΔH ve ΔG değerlerinin negatif (ekzotermik) olması gerekir.

ΔG : Serbest enerji değişimi, Gibbs serbest enerjisi (kJ/mol)

ΔH : Entalpi değişimi (kJ/mol)

ΔS : Entropi değişimi (kJ/mol K)

T: Mutlak sıcaklık (Kelvin)

Bu azalma, genellikle protein ve adsorban yüzey kısımları arasındaki etkileşimlerin değişiklerini açıklar[95].

Yüzey ve proteinler arasındaki etkileşim sonucu farklı modlarda proteinler adsorbe olurlar. Proteinler yüzeye 2-10 nm bir kalınlığa sahip bir protein tabakası ile tek tabaka oluşturarak yüzeye adsorbe olur.

Adsorbe proteinler her zaman yüzeye süresiz bağlı değildirler ve protein kompozisyonu zamanla değişikliğe tabi olabilir. Buna da Vroman etkisi denmektedir.

Islanabilirliği (veya hidrofilitik) proteini üzerinde tutma işlemi için anahtar bir belirleyici olarak karakterize edilmiştir. Bu genellikle hidrofobik yüzeylerde hidrofilitik

yüzeyler'den daha fazla protein adsorbe olduğu kabul edilmektedir. Proteinlerin hidrofilik kalıntıları çekirdeklerine gömülü şekilde yapılanmıştır.

Ayrıca hidrofobik kalıntılarında proteinin yüzeye etkileşen yüzeyinde yerleşmiş bulunmaktadır. Bu da göstermektedir ki protein yüzeyi yüksek derece amfifilik, bunun anlamı sayısız ayrı çeşit fonksiyonel grup yüzeyinde bulunmaktadır.

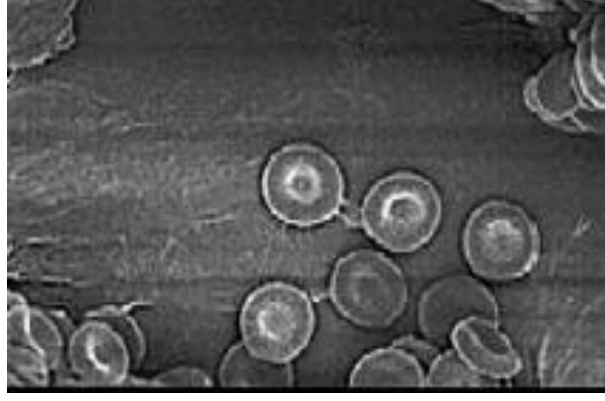
Protein adsorpsiyon sürecinde önemli faktörlerden biri pH ve sıcaklıktır. PH azaldıkça adsorpsiyon arttığı bilinmektedir. Adsorpsiyon işlemi genelde ekzotermiktir ve azalan sıcaklık ile adsorpsiyon kapasitesi artar. Protein yapı değişikliklerin de hidrofobik etkileşim ve elektrostatik çekim kuvvetleri etkili değildir, özellikle bu koşullar protein emilimi için potansiyel bir yüzey oluşturmaktadır.

2.7 Kan Hücreleri

İnsan vücudunda 70 ml / kg kadar kan vardır (70 kg ağırlıkta biri için yaklaşık 5 litre). Bu kanın % 35-40 kadarı hücresel elemanlardan oluşmuştur.

2.7.1 Eritrositler

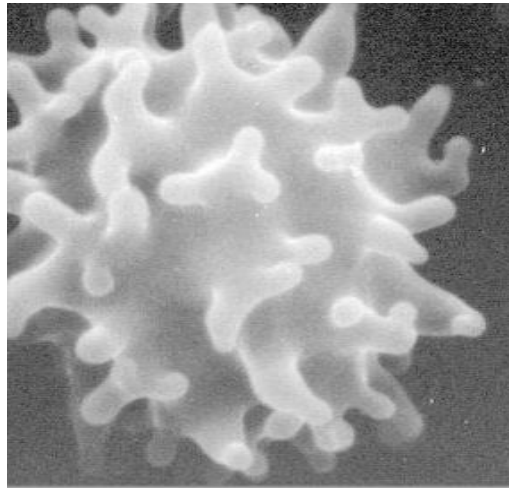
Eritrositler bikonkav disk şeklinde yapılardır ve 6-8 μm çapındadırlar. 1 mm^3 kanda ortalama 4-5 milyondur. Eritrositlerin yapım yeri yassı kemiklerin iliğidir. Eritrositler hemoglobin denilen ve eritrosit ağırlığının üçte birini oluşturan bir protein içerirler. Bu proteinin görevi O_2 taşımaktır, oksijenin yaklaşık % 99'u hemoglobin ile taşınır, geri kalan % 1'lik kısım ise kanda çözünmüş olarak taşınır[84],[83].



Şekil 2.17 Eritrosit (Kırmızı Kan Hücresi)[83]

2.7.2 Lökositler

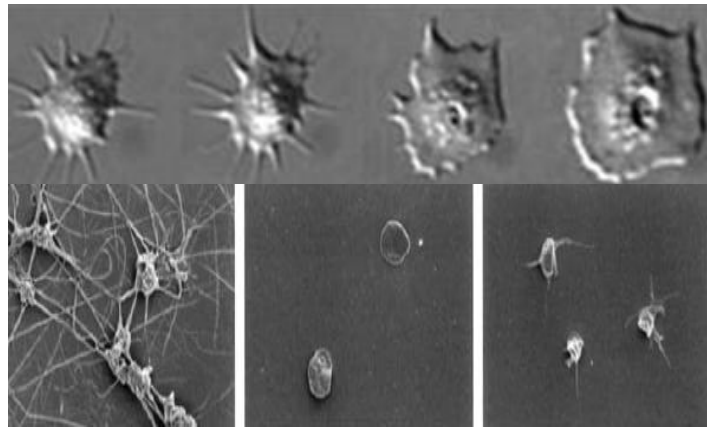
Lökositler, vücuda giren canlı cansız her çeşit yabancı maddeyi tanımak ve onlarla savaşmak için görev yaparlar. Bir kısmı doğrudan mikroplarla savaşırken, başka bir kısmı yabancı molekülleri ve mikropları tanıyarak sistemi uyarır, diğerleri de mikropla savaşmak üzere antikor denen spesifik proteinleri üretir. 1 mm^3 kanda 7-12 bin civarındadır. Tek çekirdekli ve çok çekirdekli olarak iki gruba ayrılır. Lenfositler tek çekirdekliiler arasında yer alır. Çokçekirdekliiler; nötrafiller, bazofiller ve eozinofiller olarak üçe ayrılırlar[84],[52].



Şekil 2.18 Lökosit (Beyaz Kan Hücresi)[37]

2.7.3 Trombositler(Plateletler)

Trombositler çok sayıda granül içeren renksiz hücre parçalarıdır, 1-3 μm çapındadırlar. 1 mm^3 kanda 200-400 bin trombosit vardır. Megakaryosit denilen kemik iliğinin büyük hücrelerinin parçalarından oluşur. Bu megakaryosit parçaları sistemik dolaşıma girince trombosit adını alırlar. Hemostazın sağlanmasında yani kanamanın durdurulmasında önemlidirler. Trombositler bir yüzeye yapışma eğilimindedirler, fakat kan damarlarının içini döşeyen normal endotel hücrelerine yapışmazlar. Ancak damarın içindeki endotel bir şekilde hasar görürde altındaki bağ dokusu (kollajen) açığa çıkarsa, trombositler kollajene bağlanır[34],[86],[83].



Şekil 2.19 Trombositler (Plateletler)[83]

2.7.4 Hemoglobin

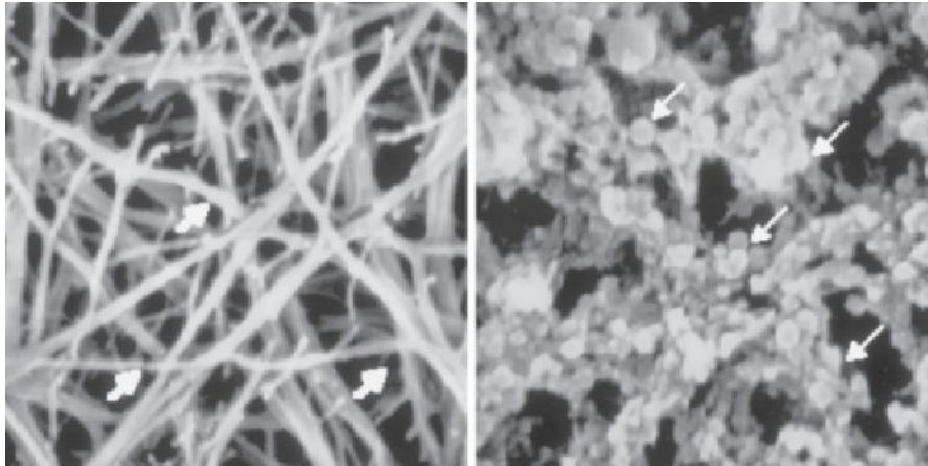
Kanda solunum organından dokulara oksijen, dokulardan solunum organına ise karbondioksit taşıyan proteindir. Başlıca sentez yeri eritrosit üretimi sırasında kemik iliğidir. Hgb proteini 4 adet hem ve 4 adet polipeptid zincirinden oluşur. Bu polipeptid zincirlerini ikisi a diğeri ikisi ise b zincirinden oluşmuştur. Her bir hem grubu bir adet polipeptid zinciri üzerinde yer alır. Oksijeni bağlayan hem grubudur, her hem grubu bir molekül oksijen bağlar, dolayısı ile bir hgb 4 adet oksijen molekülü bağlayabilir[35].



Şekil 2.20 Hemoglobin Yapısı[35]

2.7.5 Fibrinojen

Fibrin kanın pıhtılaşmasında görev alan bir proteindir. Fibrin aktif olmayan plazma proteini olan fibrinojenden oluşur. Pıhtılaşma işlemi başladığında serin proteaz trombin enzimi fibrinojeni fibrine dönüştür ve fibrin daha sonra pıhtıyı oluşturur. Normal değeri 150-400 mg/dl' dir[36],[90].



Şekil 2.21 Fibrinojen Yapısı[93]

2.8.Biyouyumluluk

Hastalara sürekli ya da geçici olarak yerleştirilen tıbbi cihazlar yerleştirildikleri koşullara dikkat edildikçe, sahiplerine gerektiği süre boyunca düzgün olarak hizmet sağlarlar. Bu cihazlar gerektiğinde hayat kalitesini artırma amaçlı ya da yaşamayı sağlama amaçlı olabilir[31].

Fakat bazı implantlar ve ekstrakorporal cihazlar eninde sonunda hasta-cihaz teması sebebiyle, komplikasyonlara yol açar, bu da cihazın bozulmasına, hastanın zarar görmesine hatta hastanın ölümüne yol açabilmektedir. Her implant bir şekilde vücut dokusunun bir parçasıyla temas etmektedir. En çok rastlanan biyomalzeme-doku temasları aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Tıbbi cihazlarda rastlanan bu komplikasyonların en büyük sebebi doku ile temas eden biyomalzemelerdir. Burada önemli olan hem biyomalzemenin temas ettiği dokuya etkileri, hem de temas edilen dokunun biyomalzemeye etkileridir. Bir biyomalzeme temas ettiği dokuda asgari bir biyolojik yanıt alırsa, biyouyumlu olarak adlandırılır[12],[34].

2.8.1 Biyomalzeme-Doku Etkilesimi

2.8.1.1 İmplantın konak dokuya etkileri

1.Bölgesel

a. Kan-malzeme etkileşimleri

Protein yüzeye tutunması

Pıhtılaşma (Koagülasyon)

Fibrin çözülmesi

Kan pulcugu yapışması, aktiflesmesi

Beyaz kan hücresi yapışması, aktiflesmesi

Kırmızı kan hücresi yıkımı

b. Zehir etkisi

c. Enfeksiyon

d. Tümör oluşumu

2.Sistemik

- a. Embolizasyon
- b. Yüksek duyarlılık
- c. Kanda implant elementlerinin görülmesi(ya da yükselmesi)
- d. Lenfatik etki[33]

2.8.1.2 Konak dokunun implant üzerine etkileri

1.Fiziksel-Mekanik etkiler

- a. Asınma
- b. Madde yorgunluğu
- c. Paslanma
- d. Dağılma ve bozulma

2. Biyolojik etkiler

- a.Dokunun madde emmesi
- b. Enzimatik bozunma
- c. Kalsiyum birikmesi

Biyouyumluluğun asıl ilgilendiği konu, malzemeye karşı çeşitli biyolojik reaksiyonlar olup olmaması değil, uygulama sırasında malzemenin tatmin edici bir performans sergileyip sergilememesidir, bu durumda biyomalzeme başarılı olarak adlandırılabilir[33].

Bir tıbbi cihazın biyoyumluluğu o cihazın implante edildiği dokuya en az zararla, yapması gereken işlevi tamamlayabilmesidir. Örneğin bir hemodiyaliz sisteminin kan süzme modulünün biyoyumluluğu, onun çözünebilen kan bileşenlerini düzgün olarak ayrıştırabilmesi, beklenen ömrünü tamamlayabilmesi ve hasta kanına zarar vermeden temas sağlamasıdır. Ya da alternatif olarak bir membranın kanla biyoyumluluğu, silikon bir başlığın kanla biyoyumluluğu, deri altına yerleştirilmiş bir aygıtın kan ve yumuşak doku biyoyumluluğundan bahsedilebilir. Benzer şekilde bir

kalça eklemi protezi için cihazın metal yorgunluğundan, paslanmasından, kemiğe aktarılan kuvvetlerin dağıtılmasından ve aygıtın asıl başarısını veren hastaya kazandırdığı hareketlilikten söz edilebilir.

Aynı zamanda kalça eklemi protezinin performansı, aygıtın kemik çimentosuyla doku reaksiyonu açısından da ifade edilebilir. İlk durumda tüm sistemin performansı, ikinci durumda ise cihazın dokuyla temas eden kısımlarına (biyomalzemeler) karşı oluşan biyolojik reaksiyon incelenmektedir. Biyoyumluluğu cihazın tüm performansına ya da biyomalzemeye göre düşünmek önemli bir ayırım noktasıdır[22].

2.8.2 Ekstrakorporal cihazlarda biyoyumluluk

Kan dolaşımı ekstrakorporal bir cihazla vücut dışına çıkartıldığında, bunu kanın birimlerine zarar vermeden yapmak neredeyse imkansızdır. Hiç bir insan yapımı yüzey, kan damarlarının kana sağladığı çevre şartlarını sağlayamaz.

Ekstrakorporal dolaşım sırasında oluşan kan ve yabancı malzeme (pompa, oksijenator parçaları ve borular) teması tamamen fizyolojik olmayan bir ortam yaratır. Bu sebepten dolayı kanla temas eden parçaların seçimi kalp-akciger makinasının üretimi ve verimliliği açısından çok önemlidir[33].

Bu zamana kadar perfüzyon teknolojisi ve bu bağlamdaki kan-malzeme teması ile ilgili çok fazla çalışma yapılmamıştır. Yine pek az bilim insanı kalp-akciger makinasının yapım malzemelerinin sistemik araştırmalarında bulunmuştur. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda bilimsel olarak kanda en az travmatik etki yapan maddelerin ortak özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- a. Yüksek kimyasal dayanım
- b. Paslanmaya karşı dayanıklılık
- c. Doğal olan düzgün bir yüzey
- d. Düşük yüzey enerjisi
- e. Kaplamalı

Tam olarak hangi özelliğin en önemli olduğu belli olmasada yüksek pürüzsüzlük bölgesel türbülansı ve fibrin depolanmasını engellediğinden ilk gereksinim olarak

adlandırılabilir. Plastik malzemelerdeki ve su sevmeyen kaplamalardaki gelişimler göstermiştir ki yüzeylerin fiziksel özellikleri iyileşmesi kanın daha iyi korunmasını sağlamaktadır. Bu olay genelde Lambert kuralı olarak adlandırılmaktadır. Bu Alman hematolog bir yüzeyin pıhtılaşmayı geciktirme kapasitesinin, kan yüzey arasındaki yapışma kuvvetiyle ters orantılı olduğunu göstermiştir[60].

Ekstrakorporal dolaşım sırasında, kan çeşitli tiplerde plastik, cam, metal, pıhtı, gaz, hava kabarcığı ve kaplama ve başlangıç çözültisi olarak kullanılan çeşitli yabancı kimyasallarla temas eder. Bunların dışında ekstrakorporal devre sayısız köşeler, dönüşler, akış olmayan tamamen durgun alanlar, yeniden dolaşım alanları ve hızlı geçiş alanları yani kısacası normal fizyolojik akış sırasında karşılaşılmayan durumlar bulundurmaktadır. Tüm bu faktörler, kanın bağışıklık sistemini etkilemekte bu da oksijenatörün biyouyumluluğunu direk etkilemektedir. Kan ile temas eden yüzeylerin ve malzemelerin seçimi ve bunların biraraya getirilerek sistemin dizaynı oksijenatörün biyouyumluluğunu belirler ve bu da oksijenatörün performansına etki ederek sistemin başarısında belirleyici faktör olur[10],[12],[27].

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda heparin, albumin v.b. proteinik yapılar ya da PMEA (Poli 2-metoksietil akrilat) gibi hidrofilik malzemeler ile kaplı oksijenatörlerin biyouyumluluk açısından daha başarılı olduğu tespit edilmiştir[4],[29].

2.9 Kpb'de Yüzey Kaplama Teknolojileri, Hematolojik Ve Biyolojik Uyumluluk

KPB uygulamaları, kanın yabancı yüzeyle teması sonucu sistemik inflamatuvar bir yanıtı sebep olur. Bazı hastalarda '*postperfüzyon sendromu*' olarak tanımlanan renal, pulmoner, kardiyak ve serebral fonksiyon bozuklukları görülebilir. KPB'de kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması sonucunda beş plazma proteolitik sistemi (koagülasyon, fibrinoliz, kompleman kaskadı, kallikrein-kinin ve temas sistemleri) ve az üç hücreli sistem (lökositler, trombositler ve endotel hücreleri) aktive olur.

Günümüzde ekstrakorporal dolaşım teknolojileri hızla gelişmekte olup esas amaç kanın mümkün olduğu oranda daha fizyolojik bir yabancı yüzey ile karşılaşması ve daha az reaksiyon göstermesidir. Bu durumda ekstrakorporal dolaşımı oluşturan devreler ile oksijenatörlerin biyolojik ve hematolojik olarak uyumluluğu söz konusu olmaktadır.

Hematolojik uyumluluk(hemocompatibility),KPB devrelerinde dolaşan kanın elverişsiz etkilere maruz kalmadan, filtre edilebilir bileşenlerinden ayrılmadan ve yapısında değişim olmadan bütünlüğü koruması anlamına gelmektedir[29].

Biyolojik uyumluluk (biocompatibility) kullanılan maddeye ait aşağıda sıralanan özellikler ile tanımlanır.

Trombojenik etki yaratmaması

Hemoliz yaratmaması ve kompleman sisitemini aktive etmemesi

Kronik inflamasyona yol açmaması

Kimyasal olarak etkisiz yapıya sahip olması, biyolojik ortam ile temas sonucu oluşan maddelerin direk ya da dolaylı olarak toksik etkiye sahip olmaması aşınmaya bağlı partikül oluşturmaması

Bu özellikler bir maddenin sadece öz niteliklerine bağlı olmayıp kanülasyon yeri, kanın yabancı yüzeye temas süresi ve lokal hemodinamik etkenler(hatların çap ve uzunluğu gibi) gibi bazı dış faktörler ile ilgilidir.

2.9.1 KPB’de yüzey modifikasyonları

Yüzey modifikasyonlarında esas amaç, KPB bileşenlerinin kan ile olan uyumluluğunu arttırmaktır. Kanın herhangi bir biyomateryale verdiği cevap protein adsorbsiyonu; trombositlerde adhezyon, agregasyon ve vazoaktif madde salınımı; intrinsik koagülasyon sisteminin aktivasyonu; fibrinolitik, kallikrein-kinin ve kompleman sistemlerinin iştiraki ve hücresel elemanlar arasında etkileşim şeklinde olabilir[22].

Kan ile biyomateryal etkileşimi incelendiğinde yüzey modifikasyonu için şu hedefler sıralanabilir :

protein adsorbsiyonunda değişme/azalma

farmasötik ajanların kullanımı sonucu oluşacak etkinin ön görülmesi

hücre zarıyla benzerlik gösteren bir yüzeyin hazırlanması

Ancak kanın yabancı yüzeye karşı verdiği karmaşık yanıt söz konusu olduğunda, modifikasyonun bazı yönlerden dengeli olması gerekmektedir:

- negatif yükteki artış trombosit cevabını azaltırken intrinsik koagülasyon kaskadının temas fazını arttırabilir

- pozitif yükteki artış kompleman aktivasyonunu azaltırken trombosit cevabını arttırabilir
- hidroksil gruplarının eklenmesi ile arttırılan hidrofilitate trombosit cevabını azaltırken kompleman aktivitesinde artışa sebep olabilir

KPB'de kullanılan sentetik maddeler çok çeşitlidir : polyetilen, polypropilen, polyvinilklorid, polyester, polystyren, polyüretan, silikon, polysülfon, polyamid, polytetrafloroetilen vb. Bu maddeler fiziksel olarak üstün özelliklere sahip olmakla birlikte ilk kez endüstriyel amaçlarla kullanılmış olup daha sonra biyolojik/tıbbi alanda kullanıma girmiştir. Bu sebeple tüm bu maddeler az ya da çok ortak bir dezavantaj paydasında birleşir : kan ve dokular ile uyumsuzluk.

Kan ve yabancı yüzeylerin teması sonucu oluşan inflamasyon yanıtını engellemek ya da azaltmak için iki ana yaklaşım prensibinden söz edilebilir : KPB bileşenlerinin kan ve doku uyumluluğunun arttırılması ve bu olaylar zincirindeki kilit enzimlerin farmakolojik olarak inhibe edilmesi[23],[22].

KPB'de yüzey modifikasyonları başlıca dört şekilde yapılabilir : kaplama (coating), kimyasal modifikasyon, makromolekül eklenmesi, kaynaştırma-karıştırma (blending).

1. **Kaplama (coating):** Polimer bir yüzeyin başka bir polimer ile kaplanması ve bunun sonucunda kan elemanları üzerine daha az etkiyerek protein adsorbsiyonunun azalması hedeflenir.
2. **Kimyasal modifikasyon :** Yüzeydeki kimyasal bir grup başka bir grup ile değiştirilir. Polimerizasyon ile hidrofilitateyi arttırmak da mümkündür. Plazma polimerizasyonu ve lazer plazma depozisyonu geliştirilmekte olan teknolojilerdir.
3. **Makromolekül eklenmesi :** Polimer bir yüzeye makromolekül eklenmesi söz konusudur.
4. **Kaynaştırma-karıştırma (blending):** Hidrofilik/hidrofobik bir madde ile doğal/sentetik polimer birleşimi şeklinde kullanılabilen ve nispeten daha ucuz bir yöntemdir[53],[54].

KPB devresindeki bileşenler işlevlerine göre genel anlamda ikiye ayrılabilir; fonksiyonel (aktif) ve pasif bileşenler. KPB devresindeki aktif bileşenleri

modifikasyonu yada değiştirilmesi daha zordur. Pasif bileşenler ise temel olarak hazne grevi gormekte olup daha kolay modifiye edilebilirler. KPB bileşenlerinde yapılacak modifikasyon ve değişikliklerdeki temel prensip bileşenin mekanik butnlğn ve fonksiyonunu korumaktadır[21],[24].

Aktif Bileşenler: Membran yüzeyi, filtre alanları

Pasif Bileşenler: Hatlar(tubing), Filtre kaplamaları

KPB yüzeylerinin öncelikle kaplama ile modifikasyonu ve inflamatuvar cevabın azaltılması araştırmaların yoğunlaştığı bir alandır. Son donemlerde devrelerin küçültülmesi gündeme gelmiş olup öncelikle KPB hatlarında kltlme yoluna gidilmiştir.

KPB'de yüzey modifikasyonu fikri yeni olmayıp ilk kez Gott ve arkadaşları tarafından 1963 yılında heparin ile yüzey kaplanması Şeklinde uygulanmış ve torasik anevrizmalar ile karaciğer transplantasyonunda kullanılmıştır. 1980'li yıllara gelindiğinde perfüzyon sistemlerinin heparin ile kaplanmasının uygunluğu gündeme gelmiştir. Bunun sonucunda kalp cerrahisinde sıklıkla kullanılan ve üzerinde araştırmalar yapılan iki heparin kaplı sistem geliştirilmiştir[22].

Duraflo II (Edwards Life Sciences, Irvine, CA) ve Carmeda Bioactive Surfaces (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN).

Son donemde klinik kullanımı artarak devam eden yüzey modifikasyonları ve kaplama yntemleri arasında aşağıdakiler sayılabilir:

Polimetoksietilakrilat (PMEA) : Polymethoxyethylacrylate (PMEA) (X-Coating) (Capiox SX 18R®, Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA).

Albümin : Quadrox-Safeline (Albumin) Treatment (Quadrox Safeline® VKMO 4230, Jostra, Hirrlingen, Germany).

Biyopasif yüzey : Biopassive Surface (Trillium Affinity NT®, Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

Heparin + Polimer kaplama : Heparin+polymer Coating (GISH Biomedical, U.S.A).

Fosforilkolin : Phosphorylcholine Inert Surface (Phisio) (D-903 Avant®, Dideco, Mirandola, İtalya)[54]

2.10 Kaplama Türleri Özellikleri

Günümüzde teknolojinin hızlı bir şekilde ilerlemesi sonucu ağırlaşan çalışma şartlarında kullanılan malzemeler özellikle;

Aşınma

Korozyon

Erozyon

Yorulma

Oksidasyon ve yüksek sıcaklığa dayanım konularındaki talepleri tam olarak karşılayamamaktadır. Malzeme ömrünü ve kalitesini arttırmak çalışma ortamının olumsuz şartlarının etkilerini azaltmak ve bazı özelliklerini iyileştirmek amacıyla metalik ve metalik olmayan kaplama yöntemleri geliştirilmiştir.

2.10.1 Heparin kaplama:

Negatif yüklü heparin molekülleri pozitif yüklü ammonium iyonlarını çekmesi ile yüzeye kaplanmaktadır. Kanamayı ve inflamatuvar yanıtı azaltmayı amaçlar[16].

2.10.1.1 Polimer tabanlı heparin bağlı kaplamalar:

Hyaluronan tabanlı heparin bağlı
(GBS® GISH Biomedical Inc., ABD)

o Polipeptid tabanlı heparin kaplama
(Bioline®, Maquet, Almanya)

o Polietilen oksit tabanlı heparin bağlı
(Trillium Affinity® NT, Medtronic, ABD) [15]

2.10.2 Polimer kaplama:

2.10.2.1 PMEA Poly (2-methoxyethylacrylate)

PMEA kaplama, kaplandığı yüzeyde hidrofilik özellik oluşturur ve bu özelliği ile yüzey aktivasyonunu engeller. Ayrıca PMEA kaplama platelet adhesiyonunu ve fibrinojen/albumin adsorbsiyonunu azalttığı ve buna bağlı olarak da kanamaların azaldığı görülmüştür [18],[16].

2.10.3 Fosforilkolin kaplama:

Fosforilkolin katkılı polimerler ile yapılan yüzey modifikasyonlarında, antikoagülanlar olmadan da yüzeyin kanla temas etmesi halinde protein adsorbsiyonunu azalttığı ve hücre adezyonunu etkili bir biçimde engellediği gözlenmiştir[13],[14].

2.10.4 Albümin kaplama:

Plazma proteinlerinin adsorbsiyonunu engeller. Albumin seçilmesi sebebi kanda ve hasarlı bölgelerde bol miktarda bulunduğundan biyomalzeme yüzeylerini pasifleştirdiğinden ve oluşabilecek inflamatuvar ve trombojenik cevapları küntleştirdiği içindir[19].

2.10.5 Silikon kaplama:

Mikroporöz membran oksijenatörlerin plazma sızıntısı nedeniyle kullanım süreleri azalmaktadır. Hidrofobik polypropylene membran üzeri 0,2 mikrometre kalınlığına kadar inceltelen silikon ile kaplandığında gaz transfer oranını azaltarak biyouyumluluğu arttırdığı bilinmektedir[5].

3.DENEYSEL YÖNTEMLER

Yapılan çalışma da, açık kalp ameliyatlarında ekstrakorporal dolaşımında kullanılan kalp-akciger makinasının pulslu ve pulssuz kullanımında heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiberleri üzerinde bıraktığı etkinin araştırılmasıdır. Bunun için pulslu ve pulssuz perfüzyonun kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiberlerine bıraktığı etki incelenmiştir.

Çalışma aşamaları ve yürütülen basamaklar aşağıda anlatılmaktadır.

Çizelge 3.1 Dideco Compatflo Evolution teknik özellikleri[92].

<u>En yüksek kan akış hızı</u>	7500ml/dk
<u>Membran tipi</u>	mikroporöz polypropylene
<u>Membran yüzey alanı</u>	1,7 m²
<u>Isı değiştirici yüzey alanı</u>	0,14m²
<u>Rezervuar kapasitesi</u>	4300ml
<u>Statik başlangıç hacmi</u>	250ml

3.1 Hasta Dağılımı

Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü doktorları tarafından kasım-mart 2012-2013 tarihlerinde gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında açık kalp ameliyatı geçiren Dideco marka Compactflo Evolution model oksijenatör kaplamasız ve pulslu ve pulsuz akış altında, heparin kaplamalı ve pulslu ve pulsuz akış altında ayrıca pulslu ve pulsuz akışta arter filtre üzerine etkilerini incelemek amaçlı olmak üzere toplam 6 hastadan oksijenatör örnekleri alınarak fiberlerin üzerinde adsorblanan kan hücreleri miktarları ve protein kalınlıkları ölçümü, SEM (taramalı elektron mikroskobu) ile yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar ile pulslu ve pulsuz akışın, kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörler üzerindeki etkisi karşılaştırılarak incelenmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışılan Hasta Grubu

	Pulslu	Pulssuz
Ameliyat süreleri	121,6-/+23,4 (dk)	118,3-/+24,3
Hasta sayısı (bayan)	1	—
Hasta sayısı (bay)	2	3

3.2 Oksijenatör Fiber Örneklerinin Alınması

Yüksek İhtisas Hastanesinden çalışmamıza uygun hastaların açık kalp ameliyatları sonlandığında almış olduğumuz %2,5 gluteraldehit çözeltisi ile doldurulmuş kaplamasız, heparin kaplamalı oksijenatörlerde pulslu ve pulsuz akış olarak alınan fiberlerimiz 20 ml lik steril serum fizyolojik çözeltisi bulunan 50 ml lik steril kaplara konulmuştur.

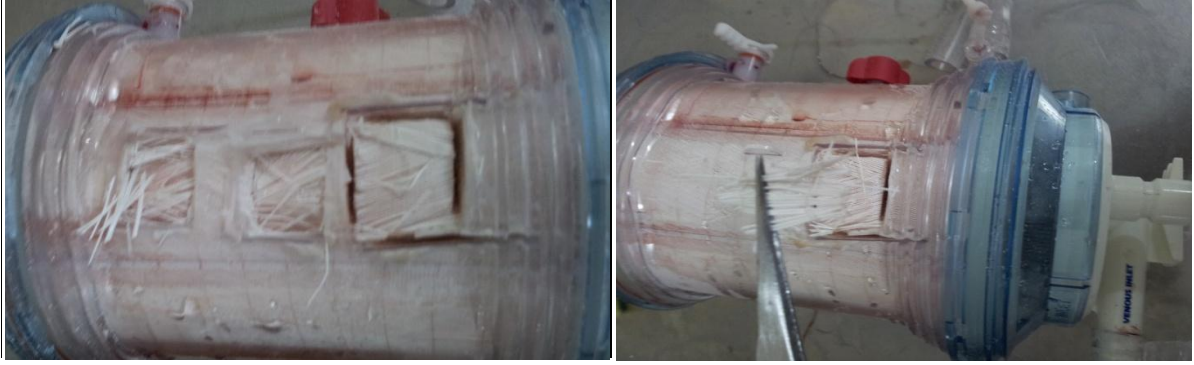
İncelemiş olduğumuz oksijenatörleri 3 farklı yerlerinden üst, orta ve alt bölümlerinden olmak üzere Dremel lithium-ion cordless model 800 (şekil3.1) ile kesilerek örnekler alınmıştır(Şekil 3.2).



Şekil 3.1 Dremel lithium-ion cordless model 800

Alınan fiber örnekleri Bilkent Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM) da fiberlere adsorbe olan protein kalınlıkları ölçülmesi ve kan hücreleri miktarları değerlendirilmesi için pulsu ve pulsuz akışta olmak üzere; kaplamasız ve heparin kaplamalı oksijenatör fiberlerinin kesitleri ve yüzeyleri taramalı elektron mikroskobu (SEM) yardımıyla görüntülenmiştir.

Gluteraldehit çözeltisi fiberlerin yüzeyine tutunan kan hücrelerinin ve adsorblanan proteinlerin fiksasyonunu(tutunma) sağlamıştır.



Şekil 3.2 Oksijenatör 3 farklı yerden kesim örneği

3.2.1 Oksijenatör fiberlerinden alınan örneklerin incelenmesi

Çalışmamıza uygun %2,5luk gluteraldehit çözeltili Dideco Compactflo Evolution kaplamasız ve heparin kaplamalı oksijenatörlerden aldığımız fiberlerin örnekleri Bilkent UNAM'da fiberlerin her biri Precision Etching Coating System (PECS) Gatan 682 model Hassas Kaplama Cihazı ile SPUTTER tekniğiyle 5 nm krom ile kaplandıktan sonra FEI QUANTA 200 model taramalı elektron mikroskop (SEM) ile yüzey ve kesit görüntüleri alınmıştır.



Şekil 3.3 Model 682 PECS

3.2.2 Taramalı elektron mikroskop sonuçları



Şekil 3.4 FEI QANTA 200

FEI QUANTA 200 MODEL (şekil 3.4) Taramalı elektron mikroskop ile serum fizyolojik sıvısı içerisinde bekleyen fiberlerimizin her biri görüntüleme için uygun işlemlere tabi tutulduktan sonra görüntüleme işlemleri tamamlanmıştır.

Çalışmamızda fiber yüzey görüntüleri ve fiber kesit görüntüleri olmak üzere 2 ayrı işlem uygulanarak taramalı elektron mikroskobundan görüntülemeler alınmıştır. Alınan SEM görüntüleri taramalı elektron mikroskobun kendi yazılım programı olan **xT microscope Control Software** programıyla ölçeklenerek fiberlerin istenen uzunlukları ölçülmüştür.

3.3 Oksijenatör Fiberleri Yüzey Görüntüleri

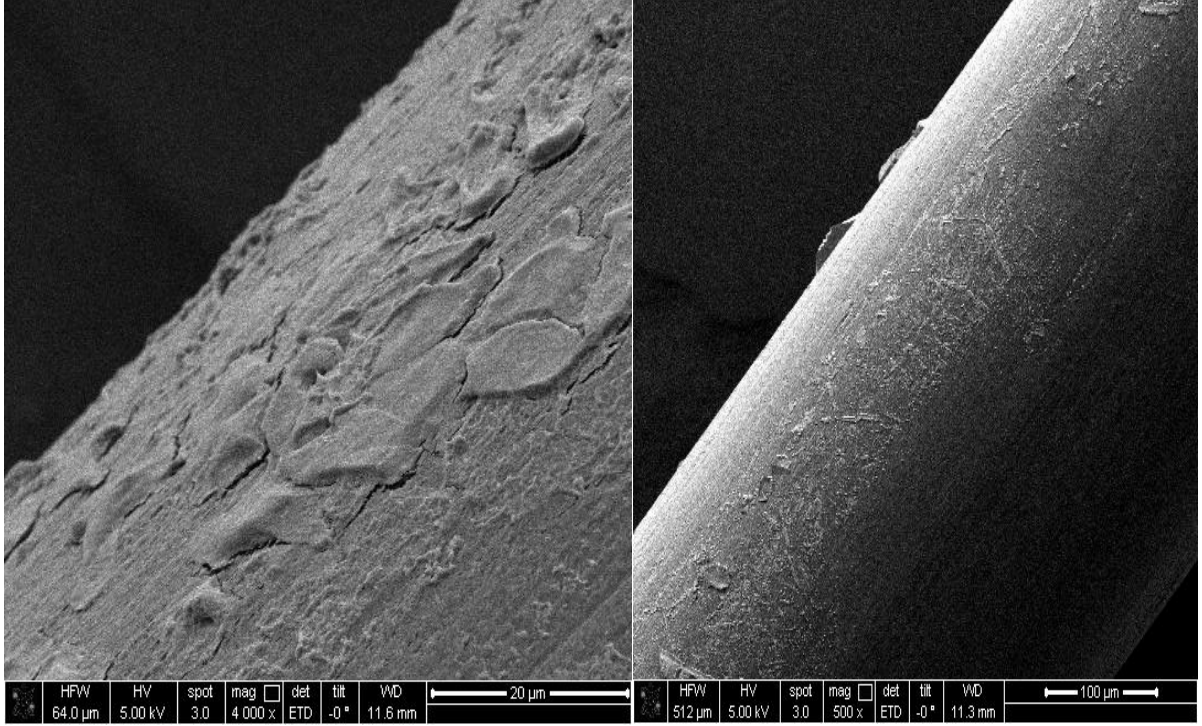
Pulsu ve pulsuz akışta heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör Dideco Compactflo Evolution marka oksijenatör fiberlerinden alınan örneklerin yüzeyleri sputter tekniği ile 5 nm krom ile kaplanarak üst, orta ve alt olmak üzere 3 farklı bölümünden görüntüleri alınmıştır.

Hasta kanı ekstrakorporal olarak dolaşıma başladığında, plazma proteinleri ve hücreler ekstrakorporal hatlara ve oksijenatöre yapışır. Oksijenatör fiberi de bu yapışmanın olduğu alanlardan biridir[70],[88]. Genel olarak $1.7m^2 - 2.6m^2$ arasında değişen yüzey alanı ile kanın oksijenlenmesinin sağlandığı bu bölümde kan bileşenlerinin etkileşiminin büyük bölümü meydana gelmektedir[68].

Bu nedenlerle açık kalp ameliyatlarında kullanılan gerek yöntemlerin farklılıkları, gerekse oksijenatör tiplerinin açık kalp ameliyatlarına ve hastaların iyileşme süreçlerine etkisi açık kalp ameliyatı sistemi içinde kullanılan oksijenatörlerin fiberlerinin üzerine yapışan kan bileşenlerinin tayini ile belirlenmektedir[87].

3.3.1 Pulssuz akışta –kaplamasız oksijenatör

Kaplamasız pulsuz akışta oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen yüzey görüntüsü;



Şekil 3.5 (a)

(b)

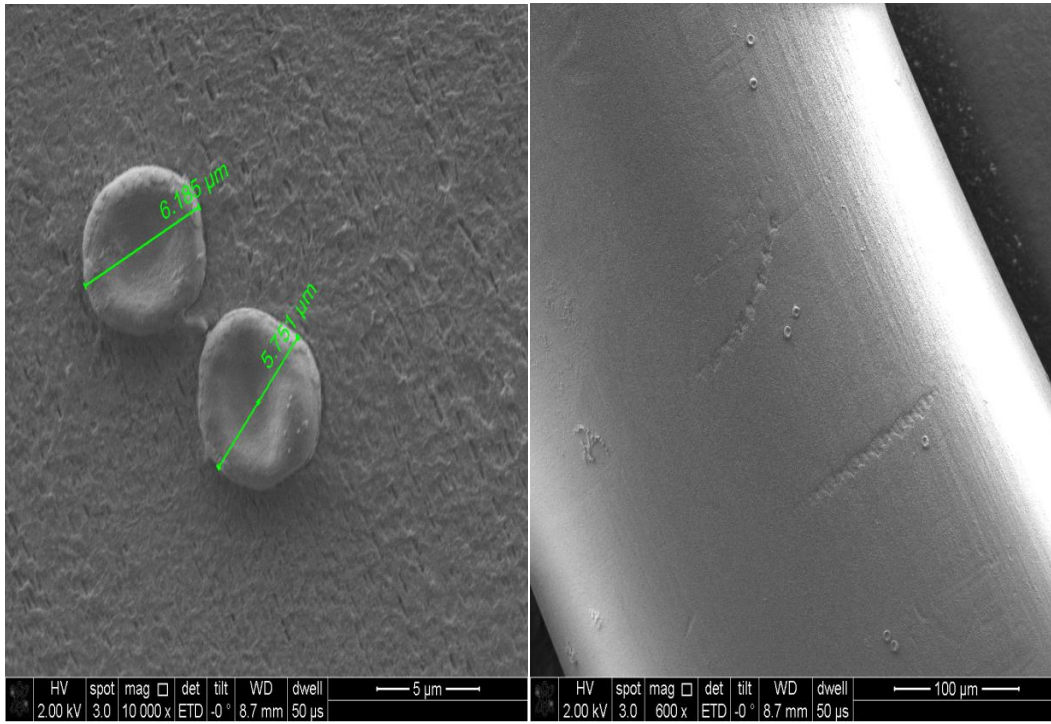
Şekil 3.5 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta ve Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Görüntüsü

Şekil 3.5 (a) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV) 5.00 kv, örnekler objektif merceğinin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 11.6 mm ve 4000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.5 (b) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV) 5.00 kv, örnekler objektif merceğinin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 11.3 mm ve 500(mag) büyütmede çalışılmıştır.

3.3.2 Pulsu akışta – kaplamasız oksijenatör

Kaplamasız pulsu akışta oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen yüzey görüntüleri;



Şekil 3.6 (a)

(b)

Şekil 3.6 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulsu Akışta ve Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin Yüzey SEM Görüntüsü

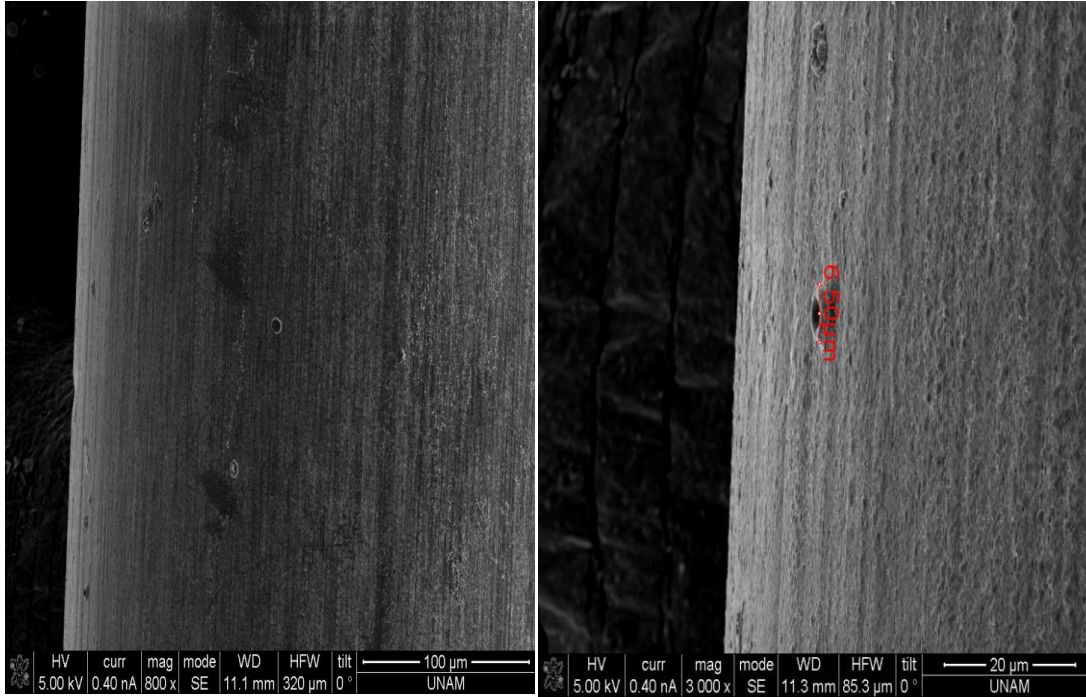
Şekil 3.6 (a) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV) 2.00 kv, örnekler objektif merceğinin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)8.7mm ve 10.000(mag) büyütmede çalışılmıştır

Şekil 3.6 (b) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV)2.00 kv, örnekler objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)8.7mm ve 600(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 2.17 de gösterildiği gibi yüzeylerde tutunan eritrosit miktarlarına bakılırsa şekil 3.6'daki eritrosit miktarının şekil 3.5'den gözle görülecek farkla daha az olduğu ortadadır. Yüzeyde tutunan platelet miktarları da kıyaslanacak olursa şekil 2.19 da gösterildiği gibi, şekil 3.5 (a) yüzeyinde tutunan platelet miktarlarının şekil 3.6 (b) den çok daha fazla olduğu görülmektedir. Kaplamasız oksijenatörlerde pulslu ve pulsuz akışta yüzeye tutunan kan hücreleri miktarlarının pulslu akıştaki yüzeyde çok daha az rastlandığı ve daha olumlu sonuçlar verdiği ortadadır.

3.3.3 Pulssuz akışta- heparin kaplamalı oksijenatör

Heparin kaplamalı pulssuz akışta oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen yüzey görüntüleri;



Şekil 3.7

(a)

(b)

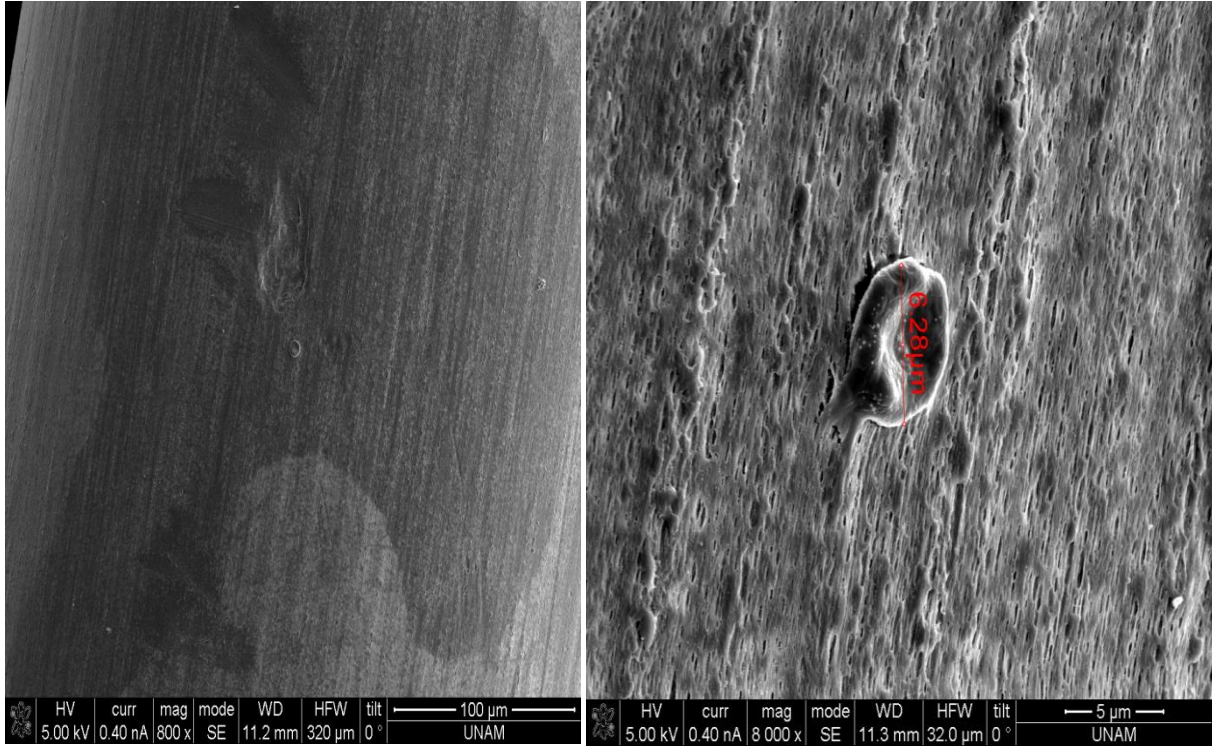
Şekil 3.7 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Heparin Kaplı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Görüntüsü

Şekil 3.7 (a) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV)5.00 kv, örnekler objektif merceğinin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 11.1 mm ve 800 (mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.7 (b) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV)5.00 kv, örnekler objektif merceğinin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 11.3 mm ve 3.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

3.3.4 Pulsu akışta - heparin kaplamalı oksijenatör

Heparin kaplı pulsatil oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen yüzey görüntüleri;



Şekil 3.8 (a)

(b)

Şekil 3.8 a ve b Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulsu Akışta Heparin Kaplı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Görüntüsü

Şekil 3.8 (a) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV) 5.00 kv, örnekler objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)11.2mm ve 800(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.8 (b) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekler objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)11.3mm ve 8.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Elde edilen SEM görüntülerinden şekil 3.5, şekil 3.6, şekil 3.7 ve şekil 3.8 de fiber yüzeylerine bakılırsa pulslu ve pulsuz akıştaki farklar ile heparin kaplamalı ve kaplamasız yüzeyler arasındaki farklar açıkça görülmektedir. Pulssuz ve pulslu akış altındaki yüzeyler üzerinde tutunan eritrosit, lökosit ve platelet miktarları değerlendirildiğinde pulslu akıştaki fiberlerin yüzeylerinde çok daha az görüldüğü gibi, şekil 3.7 ve şekil 3.8 de heparin kaplamalı fiberlerin pulslu ve pulsuz akıştaki yüzeyleri arasında fazla bir fark görülmemektedir.

Pulssuz gruba göre kırmızı kan hücreleri ve gözlenen plateletler pulslu grupla kıyaslandığında hücre sayısındaki azalma net bir şekilde görülmektedir. Pulslu akış altındaki fiberlerde gözlenen daha az kırmızı kan hücresi kaybı olduğu gözlemlenmektedir[64],[81]. Pulslu akışın ameliyatlarda düşük damar direnci yarattığı, düşük laktik asit üretimi yaptığı, daha iyi organ iyileşmesi sağladığı da bilinmektedir[78],[75],[80].

Kan hücresi değerlerinin pulslu akış kullanılan hastalarda daha iyi olmasının sebebi, pulslu perfüzyonun daha iyi mikrodolaşım sağlamasına ve hücrelerin dolaşıma daha fazla katılmasına bağlanabilir[4],[45]. Shepard ve arkadaşları aort köküne pulslu akış gönderebilmek için gereken enerji ortalama atardamar basıncından 1.0 ile 2.3 kadar daha fazla olduğunu göstermişlerdir[82]. Bu ekstra enerji daha iyi kılcal damar perfüzyonu ve mikrodolaşım sağladığı görülmüştür[75],[79].

Ayrıca, Shen ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları çalışmada, 20°C'de uygulanan derin hipotermik düşük akımlı KPB'de deneklerini iki gruba ayırarak pulslu ve pulssuz akımın böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini inceleyerek pulslu akımın doku ödemi azalttığı ve renal fonksiyonları daha iyi koruduğu sonucuna varmışlardır[76],[74].

Yüze tutunan platelet miktarları pulssuz grupta daha fazladır. Buradan da yola çıkılarak iki grup için aradaki fark bize pulslu perfüzyonun yapışmalara daha az etkili olduğu söylenebilir. Plateletler açısından da pulslu açık kalp ameliyatının kan uyumluluğuna daha çok katkısı olduğunu görmekteyiz.

Ayrıca kaplamasız fiberlerle heparin kaplamalı fiberlerin yüzeyleri değerlendirildiğinde ise kaplamalı fiber yüzeyinde tutunan kan hücreleri miktarlarına çok daha az rastlanmıştır.

Malzemelerin kan uyumluluğunun geliştirilmesi amacıyla muhtelif yüzey modifikasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin çoğu antitrombojenik biyomoleküllerin ağırlıklı olarak heparin aşılmasına dayalıdır[71],[73].

KPB ye inflamatuvar cevabı başlatıcı en can alıcı faktör kanın yabancı bir yüzeye teması nedeniyle kullanılan materyal ile ilgilidir. Hemen hemen otuz yıldır yapay yüzeylere heparin bağlanmasının trombus oluşumunu azalttığı öne sürülmektedir[71],[54],[60]. Heparin kaplı yapay yüzeyler ilk olarak gott tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Heparin kaplı ekipmanın tam sistemik heparin kullanımına gereksinim göstermediğinin delilleri elde edildikten sonra, düşük sistemik heparin kullanımı ile kombine heparin kaplı döngülerin kullanımı dikkat çekmeye başlamıştır[51],[30].

Heparin kaplı yüzeylerin daha düşük oranlarda fibrinojen emilimi, platelet oluşumu ve trombosit aktivasyonunu azalttığı bilinmektedir[43],[44],[51].

Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Jansen ve arkadaşları, sıvı dengesi, entübasyon zamanı ve rektal ısı ve deri ısısını içine alan parametrelerle oluşturulmuş bir skorlama sistemi kullanarak heparin kaplı döngü ile beraber tam sistemik heparinizasyon alan hastalarda post-op dönemin daha iyi seyrettiğini ortaya koymuşlardır[46],[54].

Heparin kaplı hatların açık kalp cerrahisi sırasında inflamatuvar cevabı azaltıcı klinik faydaları ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir[50],[48],[56].Son zamanlarda artan deliller KPB döngüsünün heparin kaplanarak kullanılmasının yararlı olacağını göstermektedir.

3.4 Oksijenatör Fiberlerinden Alınan Örneklerin Kesit Görüntüleri

Dideco Compactflo Evolution model heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörlerin farklı 3 bölgesinden alınan fiberlerin kesit (üst,orta,alt) görüntüleme çalışmalarında ultramicrotome ile kesme yöntemi izlenmiştir.

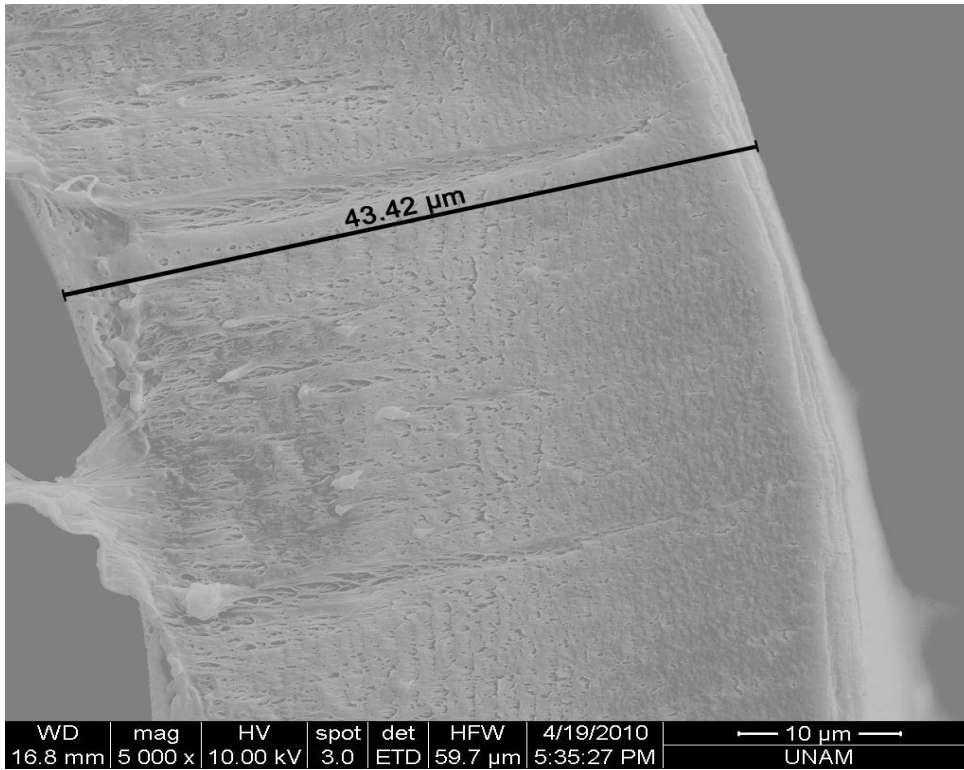
Uygulanan bu yöntemde LEICA EM FC6 cihazında (şekil 3.9) -120 derecede, fiberlerin içine %50 propanol alkol ve %50 su enjekte edilerek dondurulmuştur. Daha sonra elmas bıçak ile düzgün kesitler alınmıştır.

Fiberler kesme işleminden sonra, fiber örneklerin üzerine azot gazı füsürtülerek fiber üzerinde kalan alkol ve su buharlaşması sağlanmıştır. Daha sonra silikon wafer üzerine konularak SEM (taramalı elektron mikroskop)'e yerleştirilip görüntüleme çalışılmıştır.



Şekil 3.9 LEICA EM FC6

Referans:

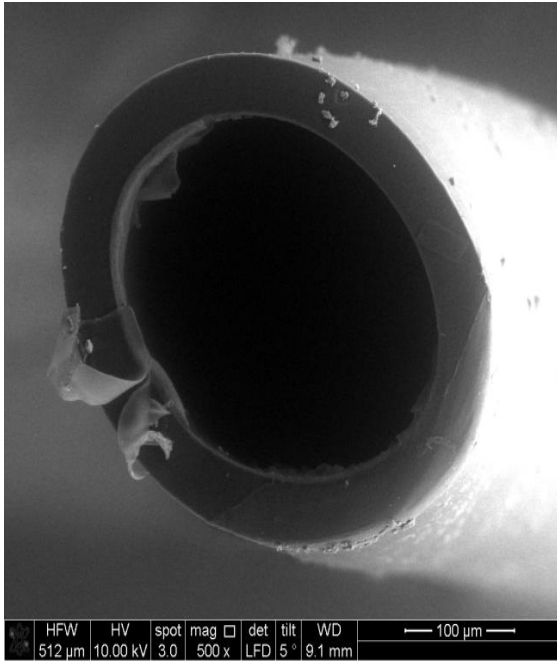


Şekil 3.10 Kullanılmamış Kaplamasız Oksijenatör Fiber Kesit Kalınlığı

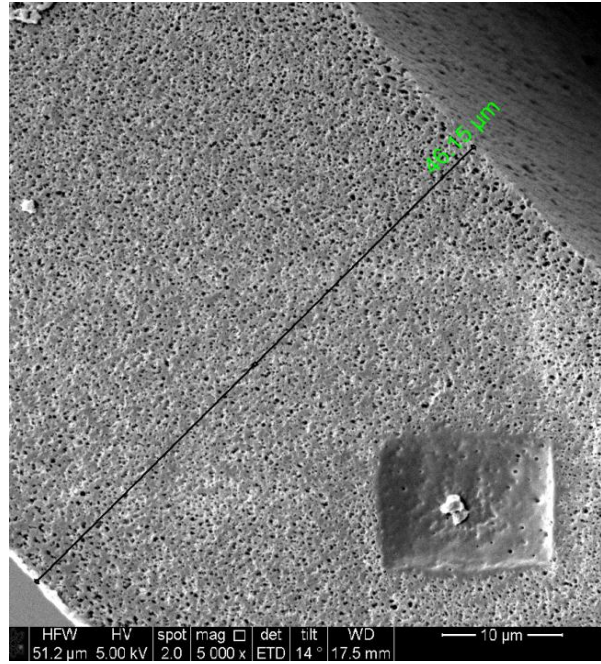
Şekil 3.9 deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV)10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)16.8mm ve 5.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

3.4.1 Pulssuz akışta –kaplamasız oksijenatör

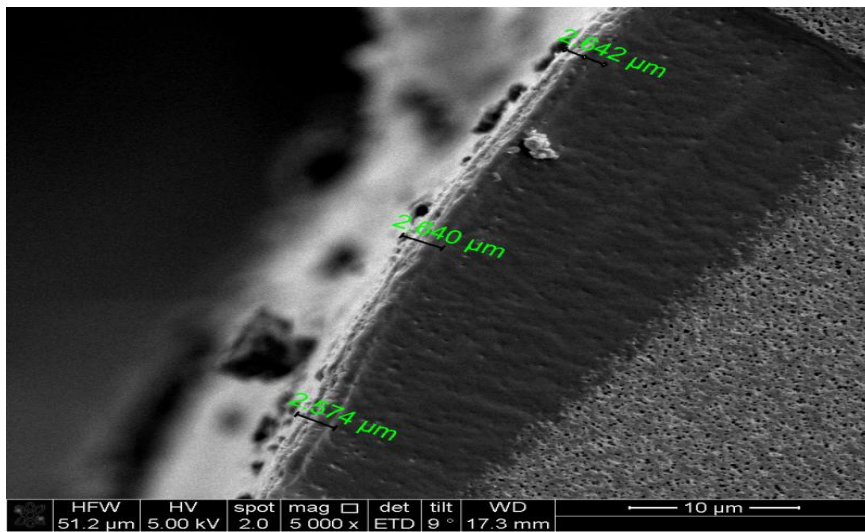
Kaplamasız pulssuz akışta oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen kesit görüntüleri;



(a)



(b)



(c)

Şekil 3.11 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Görüntüsü

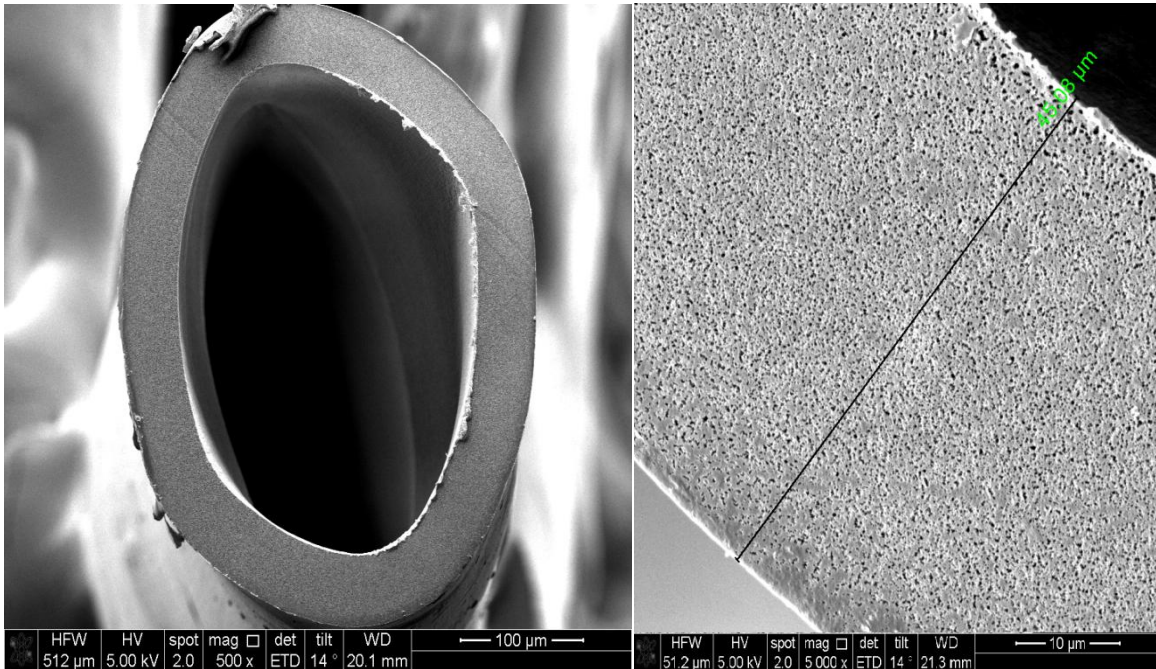
Şekil 3.11 (a) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 500(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.11 (b) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)17.5mm ve 5.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.11 (c) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)17.3mm ve 5.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

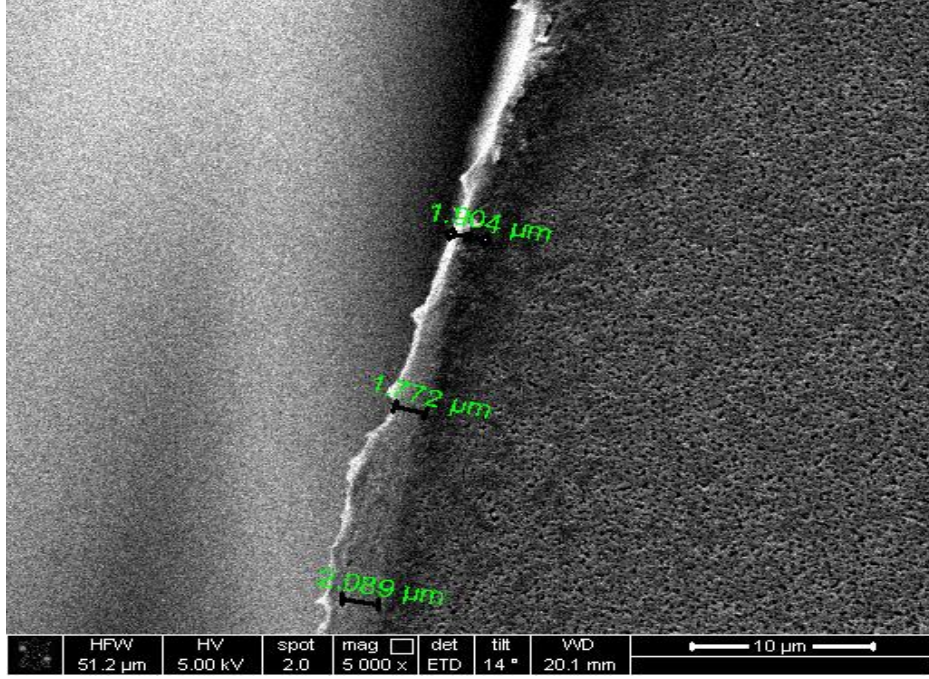
3.4.2 Pulslu akışta –kaplamasız oksijenatör

Kaplamasız ve pulslu akışta oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen kesit görüntüleri;



(a)

(b)



(c)

Şekil 3.12 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta ve Kaplamasız Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Kesit Görüntüsü

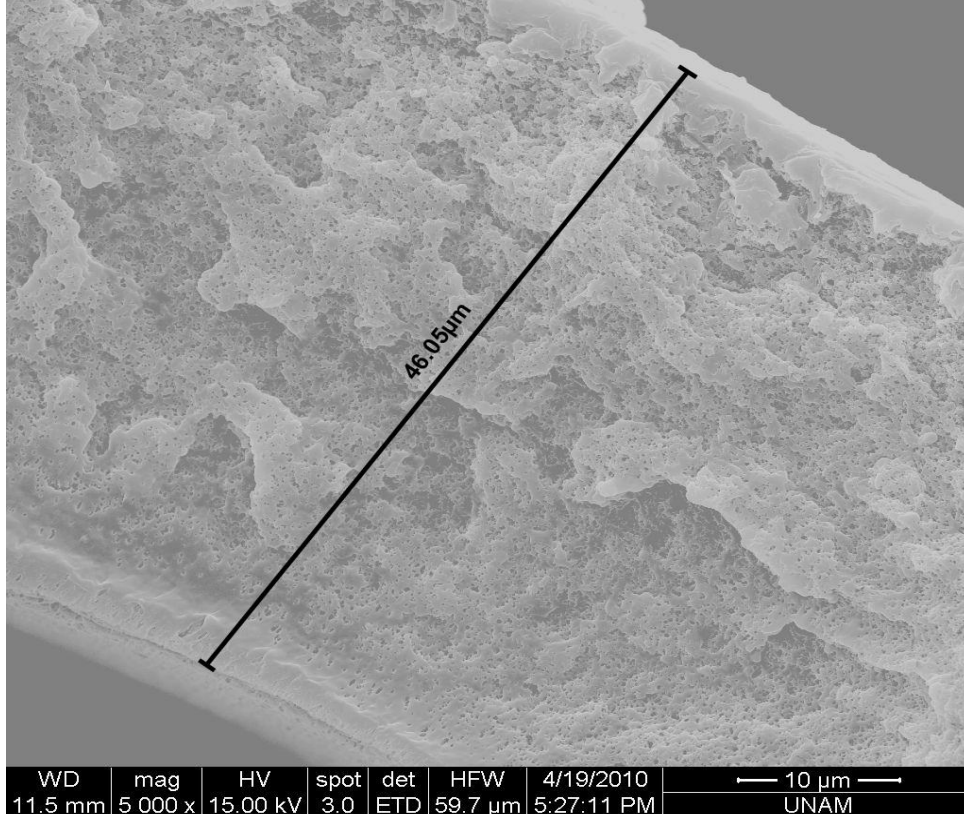
Şekil 3.12 (a) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 20.1mm ve 500(mag) büyütmede çalışılmıştır

Şekil 3.12 (b) daki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)20.1mm ve 5.000(mag) büyütmede çalışılmıştır

Şekil 3.12 (c)daki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)20.1mm ve 5.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.11 ve şekil 3. 12 kaplamasız oksijenatörde pulslu ve pulsuz akışta adsorbe olan protein aklınlıkları pulsuz akışta daha kalın olarak ölçülmüştür. Bu da göstermektedir ki pulslu akış açık kalp ameliyatlarında daha biyouyumlu olarak yarar sağlamaktadır.

Referans;

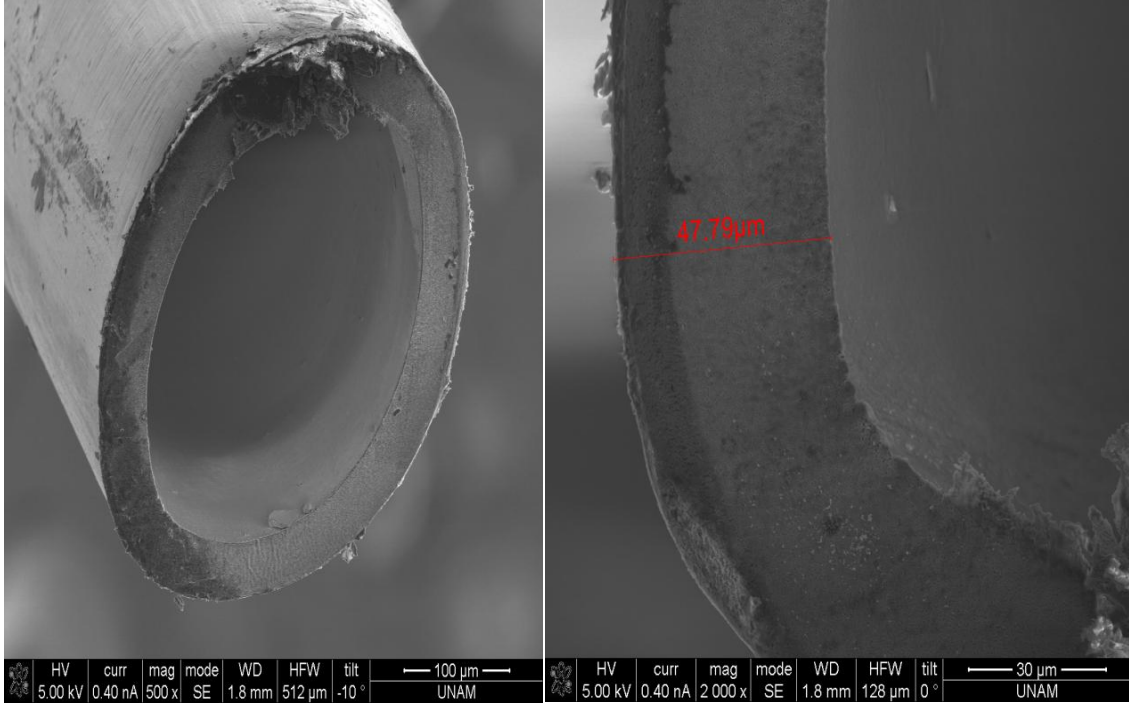


Şekil 3.13 Kullanılmamış Kaplamalı Oksijenatör Fiberi

Şekil 3.13 deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)15.00 kv, örnekle objektif merceğın arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)11.5mm ve 5.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

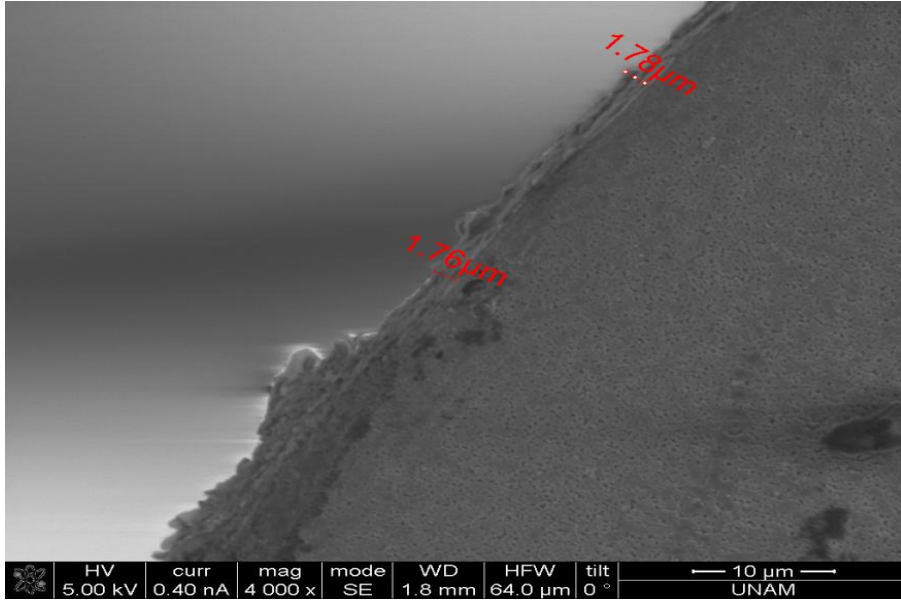
3.4.3 Pulssuz akışta -heparin kaplamalı oksijenatör

Kaplamasız ve Pulssuz akışta oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen kesit görüntüleri;



(a)

(b)



(c)

Şekil 3.14 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta Heparin Kaplamalı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Kesit Görüntüsü

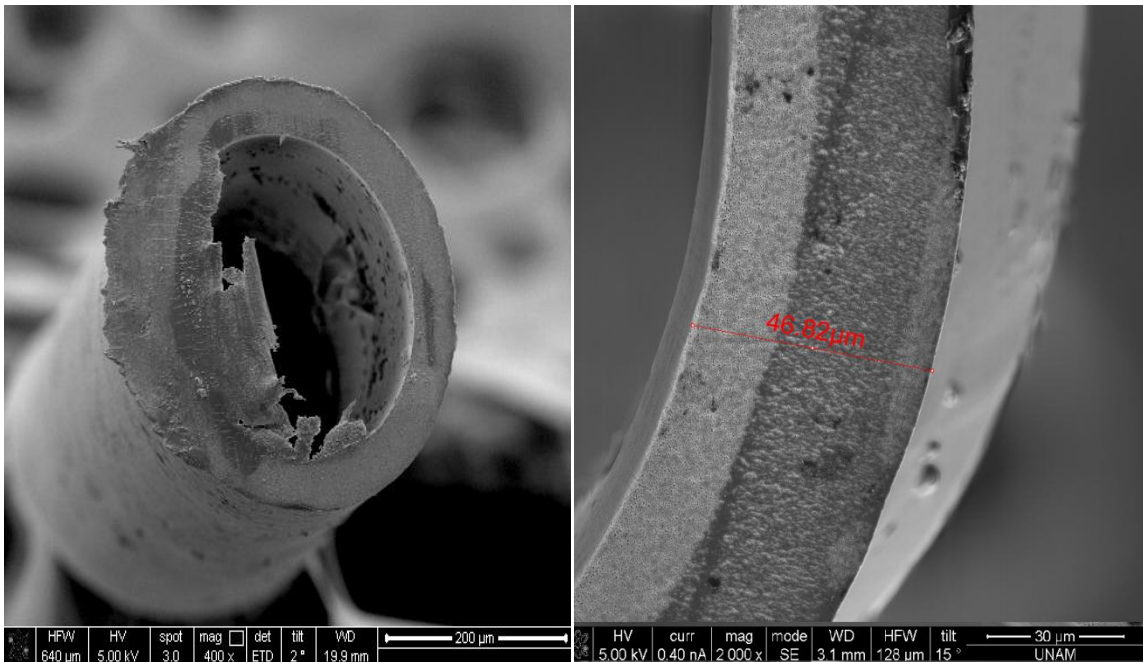
Şekil 3.14 (a) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)1.8mm ve 400(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.14 (b) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv,örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)1.8mm ve 2.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.14 (c) daki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv,örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)1.8mm ve 4.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

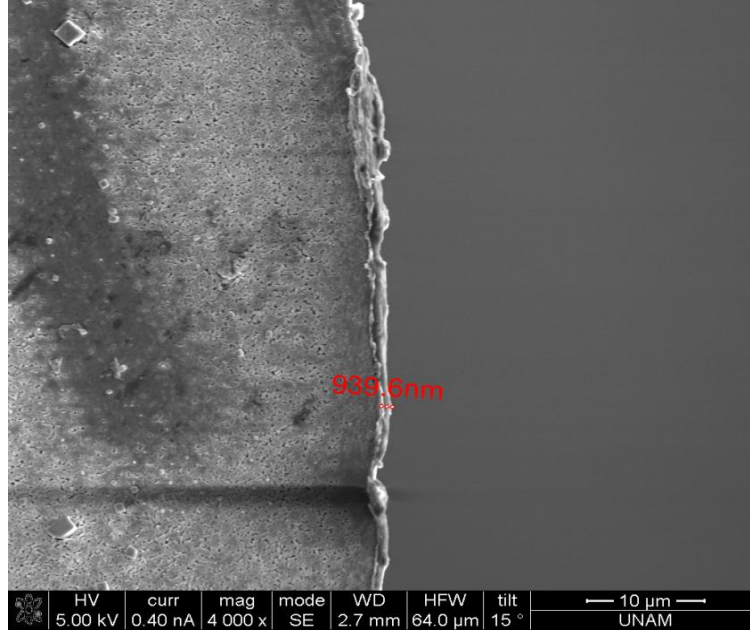
3.4.4 Pulsu akışta - heparin kaplamalı oksijenatör

Heparin Kaplı ve Pulsu akış da oksijenatörün 3 farklı yerinden alınan fiberlerin SEM görüntüleri birbiriyle benzer olup elde edilen kesit görüntüleri;



(a)

(b)



(c)

Şekil 3.15 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta Heparin Kaplamalı Oksijenatör Fiberinden Alınan Örneğin SEM Kesit Görüntüsü

Şekil 3.15 (a) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)19.9mm ve 400(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.15 (b) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)2.7mm ve 2.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.15 (c) örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)5.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)2.7mm ve 4.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.11, şekil 3.12, şekil 3.14 ve şekil 3.15 heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör de pulslu ve pulsuz akış altında adsorbe olan protein kalınlıklarına bakılacak olursa;

Çizelge 3.3 Oksijenatör Fiberlerine Adsorbe Olan Protein Miktarları

	KAPLAMASIZ		HEPARİN KAPLAMALI	
	Referans= 43.42 µm		Referans= 46.06 µm	
	PULSATİL	NON-PULSATİL	PULSATİL	NON-PULSATİL
ÜST FİBER	45,36 µm	46,15 µm	46,82 µm	47,12 µm
ORTA FİBER	45,13 µm	46,39 µm	47,06 µm	47,79 µm
ALT FİBER	45,08 µm	46,93 µm	46,90 µm	47,83 µm

Protein yüzey etkileşimleri biyomalzemedede oldukça önemli bir yere sahiptir. Son yıllardaki biyomalzeme de çalışmalar protein yüzey etkileşimleri üzerine artmıştır. Bu konuda büyük bir ilgi nedeni protein-yüzey etkileşimleri tıbbi cihazların biyoyumluluk için temel sorun olduğu gerçeğidir. Bu gerçek protein yapışmalarının plateletleri aktifleştirdiği için yüzeye plateletlerin tutunmasını kolaylaştırır bu da ciddi problemlere neden olmaktadır.

Heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiberlerinin 3 bölümünden alınan fiberlerin kesit görüntülerinden elde edilen adsorbe olan protein kalınlıkları şekildeki gibidir. Referans değerleriyle karşılaştırıldığında;

Kaplamasız;

- Pulssuz; ~ 3,000 µm
- Pulslu;~ 2,000 µm

Heparin Kaplı;

- Pulssuz;~ 1,100 µm
- Pulslu;~1,000 µm

Pulslu ve pulssuz akışta protein adsorbsiyon değerlerine bakıldığında şekil 3.11 ve şekil 3.12 karşılaştırıldığında, pulslu akışta pulssuz akışa göre daha az protein adsorbsiyonuna rastlarken, şekil 3.14 ve şekil 3.15 karşılaştırıldığında ise protein kalınlıklarının çok açık bir fark görülememektedir. Fakat şekil 3.11, şekil 3.14 ve şekil 3.12 ve şekil 3.15 fiber kesit görüntülerine bakıldığında heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörler karşılaştırılırsa heparin kaplamalı oksijenatörlerde görülen protein adsorbsiyonunun kaplamasız oksijenatöre göre çok daha az olduğu açık bir şekilde görülmektedir.

Pulssuz grupta bulunan protein kalınlıkları pulslu grupta bulunan değerden fazla olduğu görülmektedir. Plazma proteinlerinin oksijenatör yüzeyine ve fibere tutunması da ekstrakorporal dolaşımın diğer problemlerinden biri olduğu Tanaka M. ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir[86].

Daha önce yapılan çalışmalarda proteinlerin yüzeye yapışmasının engellenmesinde de perfüzyonun türünden çok oksijenatörün kaplı olup olmaması belirleyici olduğu da görülmüştür[28],[25],[26].

Yüzeylerde protein adsorbsiyonu oldukça kısa bir sürede meydana gelir ve malzemelerin yüzey özellikleri ve bu malzemeler ile temas içerisinde olan çevreleyen ortamın özellikleri ile ilişkili kimyasal ve fiziksel olaylar aracılığıyla yönetilir[63],[66],[87].

Daha önce yapılan çalışmalarda da kan hücrelerinin parçalanmasında ve plazma proteinlerinin yüzeye yapışmasında oksijenatörün heparin, PME A (Poli 2-metoksietil akrilat) ya da albuminle kaplanmış olmasının önemli bir olgu olduğu anlaşılmıştır[86],[18],[28].

Proteinler yüzeye tutunduktan sonra yüzey özellikleri değişmeye başlar [41]. Proteinlerin yüzeye tutunması plateletlerin aktifleşmesini ve onlarında yüzeye yapışmasını kolaylaştırır[41],[63]. Yüzeyin heparin ya da protein türevleriyle

kaplanması kan travmasının ve proteinlerinin yüzeye yapışmasını engellenmesi açısından önemlidir[62],[36],[88].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar da pulslu perfüzyonun daha iyi mikrodolaşım sağladığını ve bu sayede de hücrelerin ve proteinlerin dolaşıma daha fazla katıldığını rapor etmişlerdir[4],[89],[51].

Ayrıca görülen o ki daha az protein adsorbsiyonu gözlenmesi daha az kan hücrelerinin aktiflenmesine neden olmuştur. Son dönem çalışmalarında da kan hücreleri ve adsorplanan protein miktarları sonuçları ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Buradan da görüleceği gibi pulslu akışın açık kalp ameliyatının kan uyumluluğuna daha çok katkısı olacağı sonucuna varılabilir.

3.5 Oksijenatörden Alınan Arter Filtreden Alınan Kan Örnekleri İncelenmesi

Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden aldığımız fosfat tampon çözeltisi ile doldurulmuş pulssuz ve pulslu akışta oksijenatör filtresini sonike ederek 60.dakikada fosfat tamponlu çözelti örnekleri alınmıştır.

Fosfat tampon çözeltisi açık kalp ameliyatı sonlandığında oksijenatör devreden çıkarılıp pompa yardımı ile oksijenatör içine konulur. Uygulanan sonike işlemi ile oksijenatör fiberine tutunan kan hücresi ve kan proteinlerinin fiberden desorbe edilmesini sağlar. Yapılan çalışmada sonike işlemi bandelin sonorex ultrasonik banyo (şekil 3.16) kullanılmıştır.



Şekil 3.16 bandelin sonorex ultrasonik banyo

Bu çalışma ile istenen amaç pulslu ve pulssuz akışın arter filtre üzerindeki etkisinin net olarak görülmek istenmesidir. Oksijenatörün arter fitresi ile yapılan çalışma olmasından dolayı oksijenatörün kaplamalı veya kaplamasız olmasının etkisi yoktur. Kronometre ile zaman tutularak 60. dakikada tampon çözeltili kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri ile bilkent ulusal nanoteknolojik araştırma merkezinde (UNAM) görüntüleme çalışılmıştır.

Tampon çözeltili fitre kan örnekleri SEM görüntüsü alınmadan önce temiz oda da critical point dry işleminde etanol grubu ile kurutulmuştur. Silikon wafer üzerinde (şekil 3.17) kurutulan örnekleri mikroskoptaki aparatlarında (şekil 3.18) yerine konularak görüntüleme çalışılmıştır.



Şekil 3.17 Silikon Wafer

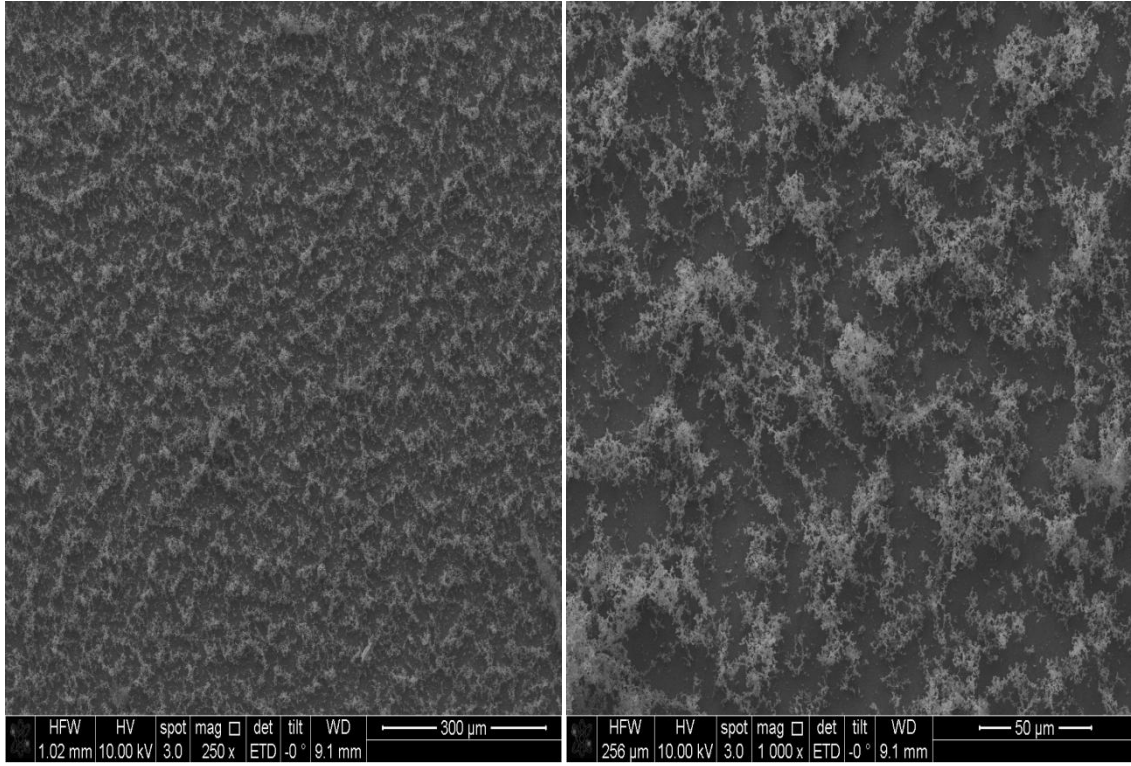


Şekil 3.18 Silikon Wafer Mikroskop Aparatı

Kritik noktada kurutma (Critical point drying): Dokudaki aseton, etanol veya amil asetat ile sıvı CO₂'in yer değiştirmesi esasına dayanır. Sıvı CO₂ kritik noktada, belirli basınç ve sıcaklıkta gaz haline geçerken örnek deforme olmadan kurumuş olur[32].

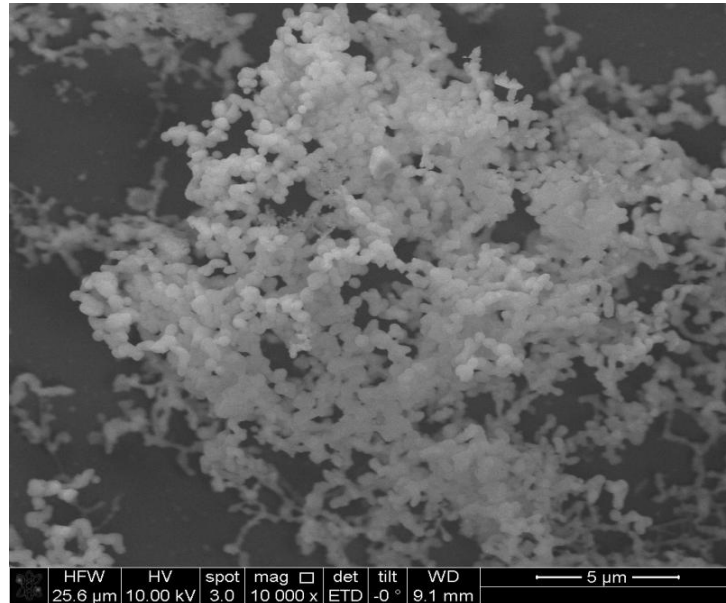
3.5.1 Kan örnekleri elektron mikroskop sonuçları

3.5.1.2 Pulssuz akışta



(a)

(b)



(c)

Şekil 3.19 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulssuz Akışta ve Fosforilkolin Kaplamalı Oksijenatör Arter Filtre Örneği SEM Görüntüsü

Şekil 3.19 (a) daki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV) 10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 250(mag) büyütmede çalışılmıştır.

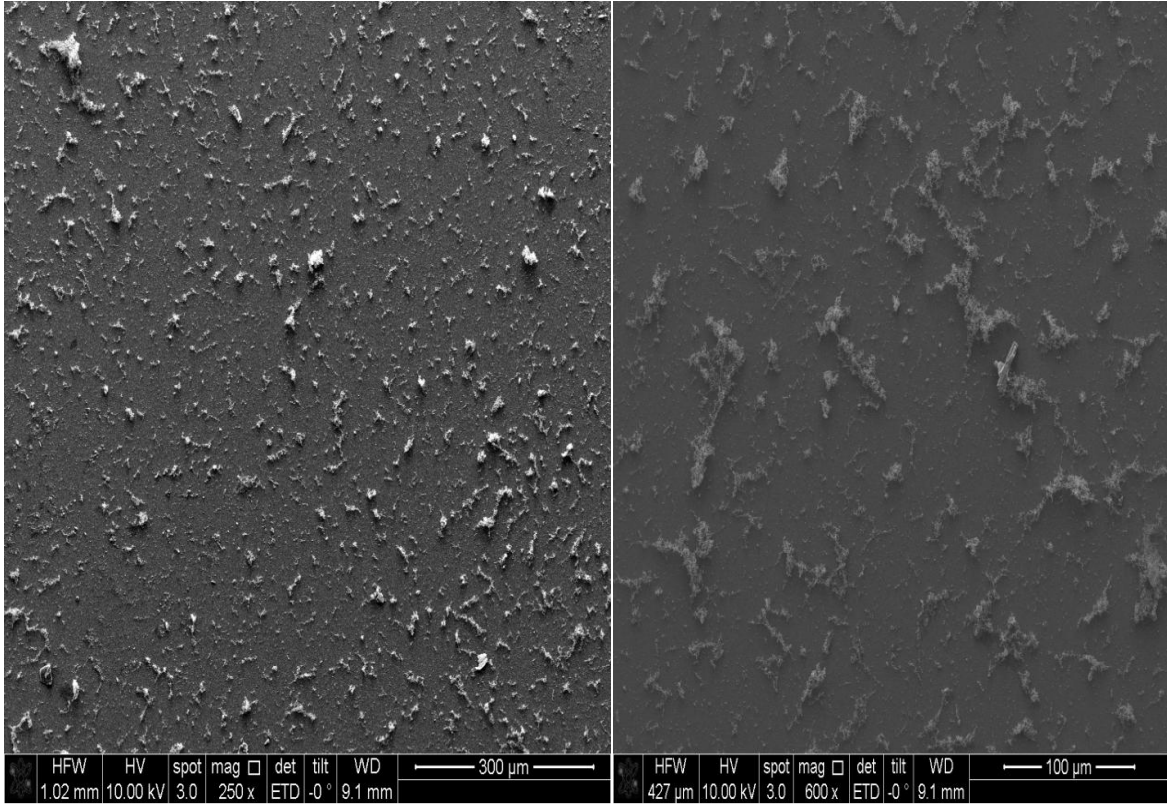
Şekil 3.19 (b) daki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV) 10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 1000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.19 (c) daki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV) 10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 10.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

KPB'ta lökositlerin aktivasyonu, inflamatuvar reaksiyonun büyümesinde önemli rol oynar. Aktive olmuş lökositlerin çapı büyür. Filtreler bunu engeller, ama aktive olmamış küçük lökositleri engellemez.

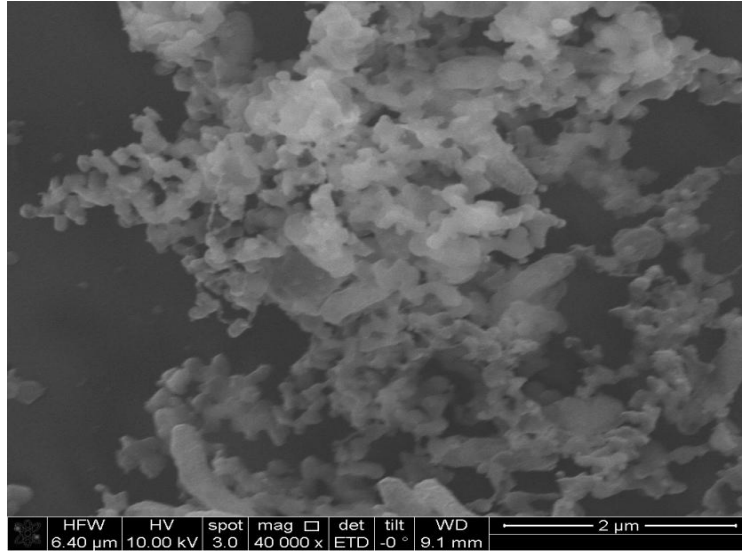
Şekil 3.19 (a) , şekil 3.19 (b) ve şekil 3.19 (c) arter filtre elektron taramalı mikroskop görüntüleri critical point dry işlemleri uygulandıktan sonra alınan görüntülerdir. Yüzeyde tutunan fibrin ağlar ve kan hücreleri net olarak görüntülenmiştir.

3.5.1.3 Pulslu akış



(a)

(b)



(c)

Şekil 3.20 a, b ve c Açık Kalp Ameliyatında Kullanılmış Pulslu Akışta Arter Filtre Kan Örneği SEM Görüntüsü

Şekil 3.20 (a) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV) 10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 250(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.20 (b) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 600(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Şekil 3.20 (c) deki örneğin görüntüsü alınması için uygulanmış olan voltaj(HV)10.00 kv, örnekle objektif merceğin arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD)9.1mm ve 40.000(mag) büyütmede çalışılmıştır.

Mikroskop sonuçları da incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark yakalamak mümkündür. Bu sonuçlar literatürde daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçlarla uyum içindedir[92].

Şekil 3.19 ve şekil 3.20'ü kıyaslarsak pulssuz gruba göre kırmızı kan hücreleri pulslu grupla kıyaslandığında hücre sayısındaki azalma net bir şekilde görülmektedir. Pulslu akış altında fiberlerde gözlenen daha az kırmızı kan hücresi kaybı ve fiber yüzeylerinde daha az eritrosit adsorbsiyonu hemolizin daha az gerçekleştiğini göstermektedir[61],[77],[70].

Birçok KPB uygulamasında kullanılan pulslu olmayan akım sonucu normal kan akım fizyolojisi değişmektedir. Pulslu ve pulssuz akım arasındaki farklar, yarar/zararları tartışılmakla birlikte, KPB süresince oluşan etkilerin akım şeklinden etkilendiği de bilinmektedir[79],[39].

Pulssuz perfüzyon kanı sürekli olarak aynı hızda ve basınçta vücut içinde dolaştırır, fakat bu tip bir akım fizyolojik özellikte değildir[84],[83]. Pulslu perfüzyon kalbin

sağladığı fizyolojik akıma benzer şekilde kanı vücut içinde dolaştırır fakat bunun için ek bir hidrolik enerji ve basınç kullanır. Bu fazla basınç ile daha fazla mikrodolaşım sağladığı bilinmektedir[69],[78]. Ancak pulslu perfüzyonda oluşan çekinceler pompa başlığın etrafındaki mekanik etkileri parçacık koparıp dolaşıma kattığı endişesidir. Mikroölçekte yaptığımız yöntemlerde ise herhangi bir parçacık gözlemlenmemiştir.

İncelenen kan örneklerinde pulslu olan grupta yüzeyde görülen kan hücreleri, pıhtılaşma miktarı ve fibrin ağlar düşük olduğu görülmektedir. Kan hücreleri miktarının az olmasına bağlı olarak eritrosit miktarları pulslu akış altında azalma olduğu görülmektedir.

4.SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Biyomateryaller yüzeylerinin kan ile teması ile kandaki plazma proteinleri ve hücreler biyomateryal yüzeyine yapışma davranışı gösterirler[33],[57]. Açık kalp ameliyatlarında kullanılan kan ile teması olan tüm malzemeler için bu durum söylenebilir. Açık kalp ameliyatlarında kullanılan malzemelerden biri olan oksijenatör de sözü edilen bu kan temasının yoğun olarak gözlemlendiği ekipmanlardan biridir[59],[55].

İçinde bulundurduğu fiber haznesi yüzey alanının çok büyük olması nedeniyle araştırmalarda her zaman ilgi odağı olmuştur. Daha önce yapılan çalışmada da fiber yüzeylerine adsorbe olan lökosit adezyonu ve kompleman aktivasyonun önemli etkileri olduğu sonucuna varılmıştır[69].

Sunulan tez çalışması kapsamında, kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörler de pulslu ve pulssuz akış altında fiberlerin üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmam da şu sonuçlara varılmıştır;

Hastalardan alınan heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiberlerinin SEM ile incelenen yüzey görüntülerine bakılırsa tutunan kan hücreleri miktarları kaplamasız oksijenatör yüzeyinde çok daha fazla olduğu açıkça görülmüştür. Buda kaplamasız oksijenatör kullanıldığında enflamasyon reaksiyonunun olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte pulslu ve pulssuz akışdaki yüzey görüntülerine bakılıcak olursa pulssuz gruba göre kırmızı kan hücreleri, lökosit ve platelet miktarları pulslu grupla kıyaslandığında hücre sayısındaki azalma net bir şekilde görülmektedir.

Diğer yandan KPB sonrasında fiberlere absorblanan heparin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörlerdeki protein kalınlıkları değerlendirilmiştir. Referans

gösterilen fiberler ile karşılaştırıldığında, kaplamasız pulsatil yaklaşık 3 µm iken pulsatil akışta ise yaklaşık 2 µm olduğu görülmüştür.

Gerek kan hücrelerinin gerekse kan protein değerlerinin pulslu akış kullanılan hastalarda daha iyi olmasının sebebi, pulslu perfüzyonun daha iyi mikrodolaşım sağlamasına hücrelerin ve proteinlerin dolaşıma daha fazla katılmasına bağlanabilir[45],[72].

Diğer yandan heparin kaplı fiberlerin protein kalınlıklarına bakıldığında pulslu ve pulssuz akış arasında çok bir fark görülemediği. Pulssuz akışta yaklaşık 1.100 µm iken pulslu akışta yaklaşık 1,000 µm dir. Bu sonuç heparin kaplı yüzeylerin olumlu sonuçlarını gösterir.

Heparin kaplı sistemlerin kullanımı trombosit, kallikrein, kompleman, fibronolitik pıhtılaşma sistemlerinin yüzeysel aktivasyonunu azaltarak biyouyumluluğu arttırdığı da çalışmalarda gösterilmiştir[56],[62].

Diğer bir çalışma olan oksijenatörün filtre kan örnekleri şekil 3.19 ve şekil 3.20 yine pulslu ve pulssuz akış altında değerlendirildiğinde yüzeydeki, eritsositlere ve biriken fibrin ağlara bakılırsa pulslu ile pulssuz arasında gözle görünür farklar vardır.

Pulslu akış da yüzeyde biriken fibrin ağlar, kırmızı kan hücrelerinde azalma çok net bir şekilde görülmektedir. Pulslu akış altında trombosit sayısında, pulssuz akış'a göre büyük bir fark olduğu daha önce yapılan çalışmada da görülmüştür[92]. Pulslu akışın trombosit aktivasyonunu engellediği sonucuna varılabilir[72].

Çalışmanın sonucunda protein kalınlıkları, lökosit, trombosit miktarları, kırmızı kan hücresi, fibrojen pulslu akışta pulssuz akışa göre belirgin bir azalma göstermesi hücresel yanıtı aza indirdiği ve pulslu akışın pulssuz akışa göre daha olumlu sonuçlar ortaya koyduğu görülmüştür.

Bunun yanında yapılan çalışma ile kan hücrelerinin ve proteinlerin yüzeye yapışmasının engellemesinde perfüzyon türünden çok oksijenatörün kaplı olup olmamasıda belirleyici etken olduğunun sonucuna varılmıştır.

5.ÖNERİLER VE TARTIŞMA

Son yıllarda artarak kullanılan KPB yüzey modifikasyonu ile kanın yabancı yüzeye teması sonrası oluşan olumsuz etkilerin ve bunların klinik sonuçlarının azaltılması hedeflenmiştir. Kanın herhangi bir biyomateryal ile karşılaşması protein absorpsiyonu, trombosit adhezyonu ve agregasyonu, intrinsik koagülasyon ve hücrel elemanların etkileşimi ile sonuçlanır[23],[47],[53],[49]. Kardiyovasküler implantlar üzerine çalışmalar giderek artmakta ve biyoyumluluğu arttırmak için kaplama yöntemleri giderek geliştirilmektedir[31].

Heparin kaplama yüzeylerdeki inflamatuvar yanıtı azalttığı ve protein adsorpsiyonunu en aza indirdiği görülerek biyoyumluluk için oksijenatörlerde perfüzyon şekinden daha önemli olduğu görülmüştür[39]. Bununla birlikte pulslu ve pulsuz akış da oksijenatör için literatür de çok sayıda çalışma yapılmış tam olarak netleşmemiştir.

Çalışmada son teknolojiler kullanarak yapılan biyoyumluluk çalışmasında yüzey kaplamalarının ve pulslu, pulsuz akışın yarattığı etkilerden görülmüştür ki yüzeydeki eritrosit, lökosit, platelet, fibrinojen absorpsiyon miktarları ve yüzeye absorbe olan protein kalınlıkları pulslu akış altında pulssuz akışa göre çok daha düşük seviyede olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumda pulslu akış altındaki oksijenatör sistemlerinin kullanıldığı açık kalp ameliyatları daha olumlu sonuçlar yaratmaktadır.

KAYNAKLAR LİSTESİ;

- [1] IWAHASHİ, H., Yuri, K., Nose, Y., Development Of The Oxygenator: Past, Present And Future, Artificial Organs, 2004, s;111-120,
- [2] Demirkılıç U., Kardiyopulmoner Baypas'ın Gelişimi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
- [3] Runge TM, Cohen DJ, Hantler CB, Bohls FO, Ottmers SE Briceno JC, Achievement of physiologic pulsatile flow on cardiopulmonary bypass with a 24 french cannula, ASAIO Journal, 1992, s;726-729.
- [4] Kocakulak M, Askın G, Küçükaksu S, Tarcan O, Piskin E., Pulsatile Flow Improves Renal Function in High Risk Cardiac Operations, Blood Purification,2005, s;263-267
- [5] Hiroshi W., Jun-İchi Hayashi, Hajime O., Hisanaga M., Sugawara and Shoji Eguchi, Biocompatibility Of A Silicone-Coated Polypropylene Hollow Fiber Oxygenator An in Vitro Model, Ann Thorac Surg, 1999, s;1315-1319
- [6] Köktürk İ., Elektron Mikroskobu ve Genel Araştırma Metodları,1967
- [7] T.C. Millî Eğitim Bakanlığı Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Kalp-Akciğer Makineleri, 2010
- [8] Lim M.W., The History Of Extracorporeal Oxygenators, Honorary Research Associate, Nuffield Department of Anaesthetics, University of Oxford, 2005, s;984-995
- [9] Mári D, Domingo M. B., Ana Paula M. L., Adalberto S. C., Rosa S. Kawasaki O., Geraldo H. S., Technological Evolution Of Membrane Oxygenators, 2006 s;78-97
- [10] David F. Williams, On the mechanisms of biocompatibility, 2008,s;1-13
- [11] William S.,Haworth D., The Development of the Modern Oxygenator,The Society of Thoracic Surgeon, 2003, s;286-379
- [12] Biocompatibility in Cardiyopulmanry Bypass, Li-Chien Hsu, PHD,1997, s;376-382
- [13] YASUHİKO Iwasaki, Yoko Tojo, Tomoyuki Kurosaki, Nobuo Nakabayashi, Reduced Adhesion Of Blood Cells To Biodegradable Polymers By introducing Phosphorylcholine Moieties, Wiley Periodicals, 2002, s.164-169,
- [14] YASUHİKO Iwasaki, Asako Mikami, Kimio Kurita, Nobuhiko Yui, Kazuhiko Ishihara, Nobuo Nakabayashi, Reduction Of Surface-Induced Platelet Activation On Phospholipid Polymer, John Wiley & Sons, 1996, s.508-515,

- [15] Yeni Kuşak Ekstrakorporeal Teknolojilerde Monitorizasyon Yöntemleri Prof. Dr. Serdar Gün aydın, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi A.D,2010
- [16] Rober L.Price,Jeff Davis, Michael J., Yost,Richard, L.Goodwin ,Louis Terracio Electron Microscopy, 2008
- [17] David F. Friedman, Md, And Lisa M. Montenegro, Md, Extracorporeal Membrane Oxygenation And Cardiopulmonary Bypass, 2004, s;181-188
- [18] Kocakulak M., C. Koçum, R. Saber And H. Ayhan, S. Günaydın, T. And Y.Y.Zorlutuna, N. Bingöl, Investigation Of Blood Compatibility Of Pmea Coated Extracorporeal Circuits, Bioactive and Compatible Polymers,2002, s;343-356
- [19] Ines C. Goncalves , M. Cristina L. Martins , Judite N. Barbosa, Platelet And Leukocyte Adhesion To Albumin Binding Self-Assembled Monolayers 2011, s;2053-2063
- [20] Mustafa F. Sargon; Elektron Mikroskobun Bilimdeki Yeri ve Metodjisi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Ankara
- [21] Glenn P Gravlee, Richard F Davis, Mark Kurusz, Joe R Utley, Richard F. Davis, authors. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2000,
- [22] Gunaydin S. Emerging Technologies In Biocompatible Surface Modifying Additives: Quest For Physiologic Cardiopulmonary Bypass. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 2004, s;295-302
- [23] Utley JR., Pathophysiology Of Cardiopulmonary Bypass: Current Issues. J Card Surg ,1990,s;177-189
- [24] Kirklin JK , Complement And The Damaging Effects Of Cardiopulmonary Bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983, s;845-857
- [25] Steinberg JB., Cytokine And Complement Levels In Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, s;78-87
- [26] Moore FD Jr., The Effects Of Complement Activation During Cardiopulmonary Bypass: Attenuation By Hypothermia, Heparin, And Hemodilution., AnnSurg, 1988, s;95-103
- [27] Gu YJ , Blood compatibility of two different types of membr oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants.Int J Artif Organs, 1994, s;90-110
- [28] Videm V. Biocompatibility of extracorporeal circulation. In vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. J Thorac Cardiovasc Surg.,1991, s;347-352

- [29] Wendel HP, Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1999, s;342-350
- [30] Johnell M., Cell Adhesion And Tissue Factor Upregulation in Oxygenators Used During Coronary Artery Bypass Grafting Are Modified By The Corline Heparin Surface., *Scand Cardiovasc J.*, 2002, s;97-110
- [31] Gourlay T., Biomaterial development for cardiopulmonary bypass, *Perfusion.* 2001, s;381-390
- [32] Pivush J., Wu Zhi, Andrew M., Effects Of CO₂ Critical Point Drying On Nanostructured SiO₂ Thin Films After Liquid Exposure, 2012, s;44-56
- [33] Temenoff J.S, Migos A.G., *Biomaterials, The Intersection of Biology and Materials Science*, Pearson International Edition, 2008
- [34] E.Pretorius, W.A. Vieira, H.M. Oberholzer, Comparative Scanning Electron Microscopy of Platelets and Fibrin Networks of Human and Different Animals, *International Journal of Morphology*, 2009, s:69-76
- [35] Pahl S., Structure of Hemoglobin, *SAP* , 1998 ,s;4-10
- [36] WRIGHT G. Blood Cell Trauma. In: Taylor Km, Eds. *Cardiopulmonary Bypass: Principles And Management*. London: Chapman And Hall, 1986, s.249-276,
- [37] *Scientific Journal: The Journal of Clinical Investigation , Immune System*, 2011
- [38] David G., Surface Analysis of Biomaterials, *ASAIO Journal*, 2006 , s;52-59
- [39] Büket S, Çağatay E, Uç H. Kardiyopulmoner Bypass. In: Mustafa Paç, Atif Akçevin, Serap Aykut Aka, Suat Buket, Tayyar Sarioğlu. *Kalp ve Damar Cerrahisi*, Mn Medikal & Nobel, 2004
- [40] Kocakulak M., "Investigation of inflammatory response at blood–poly (2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) interface in vivo via scanning tunneling microscope." *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2012, s; 45-53,
- [41] Robert A. Latour, Jr., *Biomaterials: Protein–Surface Interactions Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical engineering*, 2008,s;270-284
- [42] Lappegard Knut T., Fung M., Bergseth Grethe, Riesenfeld J., Lambris J., Videm Vibeke, Mollnes Tom E., Effect of Complement Inhibition and Coating on Artificial Surface-Induced Leukocyte and Platelet Activation, 2004, s;934-937

- [43] Anderson J., Sanchez J., Ekdahl Kristina N., Elgue G., Nilsson Bo, Larsson R., Optimal Heparin Surface Concentration and Antithrombin Binding Capacity as Evaluated with Human Non-anticoagulated Blood In vitro, Wiley Periodicals, 2003, s;459-464
- [44] O'Neil M.P., Fleming J.C., Badhwar A., Guo Linrui R., Pulsatile Versus Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass: Microcirculatory and Systemic Effects, The Society of Thoracic Surgeons Published by Elsevier Inc, 2012, s;2047-2050
- [45] Kocakulak M. Küçükaksu S., Özatik M., Short term effects of pulsatile perfusion in open heart surgery. Ankara: Hacettepe University, 2001, s;455-457
- [46] Weber N., Wendel H.P., Ziemer G., Quality Assessment of Heparin Coatings by Their Binding Capacities of Coagulation and Complement Enzymes, Technomic Publishing, 2000, s;13-17
- [47] Onorati F., Santini F., Raffin F., Menon T., Graziani M.S., Chiominto B., Milano A., Faggian G., Mazzucco A., Clinical Evaluation Of New Generation Oxygenators With Integrated Arterial Line Filters for Cardiopulmonary Bypass, Artificial Organs, 2012, s;878-881
- [48] Bannan S., Danby A., Cowan D., Ashraf S., Gesinde M., Martin P., Cell Activation and Thrombin Generation in Heparin Bonded Cardiopulmonary Bypass Circuits Using a Novel In vitro model, Elsevier Science, 1997, s;270-273
- [49] Hong J., Ekdahl K.N., Reynolds H., Larsson R., Nilsson Bo, A new in vitro model to study interaction between whole blood and biomaterials. Studies of platelet and coagulation activation and the effect of aspirin, Elsevier Science, 1998, s;606-610
- [50] Johnell M., Larsson R., Siegbahn A., The influence of different heparin surface concentrations and antithrombin-binding capacity on inflammation and coagulation, Elsevier Science, 2004, s;1733-1735
- [51] Hsu Li Chien, Heparin Coated Cardiopulmonary Bypass Circuits: Current Status, Arnold, 2001, s;418-424
- [52] Gorbet Maud B., Sefton M.V., Biomaterial-Associated Thrombosis: Roles of Coagulation Factors, Complement, Platelets and Leukocytes, Elsevier Ltd., 2004, s;5689-5695
- [53] Zimmerman A.K., Weber N., Aebert H., Ziemer G., Wendel H.P., Effect of Biopassive and Bioactive Surface-Coating on The Hemocompatibility of Membrane Oxygenators, Wiley InterScience, 2006, s;435-438

- [54] Khosravi A.,Skrabal C.A.,Westphal B.,Kundt G.,Greim B.,Kunesch E., Liebold A.,Steinhoff G.,Evaluation of Coated Oxygenators in Cardiopulmonary Bypass Systems and Their Impact on Neurocognitive Function,Edward Arnold LTD., 2005, s;250-253
- [55] Guan Y.,Palanzo D.,KunselmanA.,Ündar A.,Evaluation of Membrane Oxygenators and Reservoirs in Terms of Capturing Gaseous Microemboli and Pressure Drops,Artificial Organs,2009, s;1038-1041
- [56] Weber N.,Wendel H.P.,Ziemer G.,Hemocompatibility of Heparin-Coated Surfaces and The Role of Selective Plasma Protein Adsorption,Elsevier Science Ltd.,2001,s;432-437
- [57] Tabesh H. ,Amoabediny G.,Poorkhalil A.,Khachab A.,Kashefi A., Mottaghy,A Theoretical Model for Evaluation of the Design of a hollow-fiber Membrane Oxygenator,Artificial Organs,2012,s;349-353
- [58] Berdajs D.A.,Stefano E.,Delay D.,Ferrari E.,Horisberger J.,Ditmar Q., Segesser L.,The New Advanced Membrane Gas Exchanger, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 2011, s;592-594
- [59] Ganushchak Y.M.,Reesink K.D.,Weerwind PW.,Maessen J.G.,The Effect of Oxygenator Mechanical Characteristics on Energy Transfer During Clinical Cardiopulmonary Bypass,SAGE Perfusion, 2010, s;40-42
- [60] Sperling C.,Fischer M.,Maitz M.F.,Werner C.,Blood Coagulation on Biomaterials Requires The Combination of Distinct Activation Processes, Elsevier Ltd., 2009, s;4449-4451
- [61] Simons A.P.,Wortel P.,Kan R.,Veen F.H.,Weerwind P.W.,Maessen J.G., Pulse Conductance and Flow Induced Hemolysis During Pulsatile Cardiopulmonary Bypass, Artificial Organs, 2010, s;291-293
- [62] Lamba N.M.K,Courtney J.M.,Gaylor J.D.,Lowe G.D.,In Vitro Investigation of Blood Response to Medical Grade PVC and The Effect of Heparin on The Blood Response, Elsevier Science Ltd.,1999, s;91-94
- [63] Rabe M.,Verdes D.,Seeger S.,Understanding Protein Adsorption Phenomena at Solid Surface, Advances in Colloid and Interface Science, 2011,s;90-98
- [64] Kang Y.J.,Kim M.G.,Son K.H.,Lim C.H.,Son H.S.,Yoon S.Y.,Kwon H.S., Yang S.,Experimental Investigation of Pulsatility Effect on The Deformability and Hemolysis of Blood Cells,Artificial Organs, 2010, s;106-108
- [65] Ündar A., Owens R.,McGarry M.C.,Surprise D.L.,Kilpack V.,Mueller M., McKenzie D.,Fraser C.D.,Comparison of Hollow-Fiber Membrane Oxygenators in Terms of Pressure Drop of The membranes During Normothermic and Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Neonates,Edward Arnold, 2005, s;136-137

- [66] Ohata T., Mitsuno M., Yamamura M., Tanaka H., Kobayashi Y., Ryomoto M., Yoshioka Y., Miyamoto Y., Minimal Cardiopulmonary Bypass Attenuates Neutrophil Activation and Cytokine Release in Coronary Artery Bypass Grafting, *Artificial Organs*, 2007, s;93-94
- [67] Gazioğlu T., Pulslu ve Pulssuz Perfüzyonun Oksijenatör Fiber Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi
- [68] Rambaud J., Guilbert J., Guellec I., Renolleau S., Apilot Study Two Polymethypentene Extracorporeal Membrane Oxygenators, *Perfusion*, 2004, s;16-18
- [69] Anja K., Aebert, Hermann, Freitag M., Maria Z., Gerhard W., Hans P., Hemocompatibility Of Pmea Coated Oxygenators Used For Extracorporeal Circulation Procedures, *Asaio Journal*, 2004, s;193-199
- [70] Crow, S., "Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2009, s; 208-215,
- [71] Gu YJ, Boonstra PW, Rijnsburger AA, Haan J, Van Oeveren W., Cardiopulmonary bypass circuit treated with surface-modifying additives: a clinical evaluation of blood compatibility. *Ann Thorac Surg.*, 1998, s;342-1347,
- [72] Poswal P., "Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass." *Ann Card Anaesth*, 2004 , s;44-50,
- [73] Demirkilic U., Kuralay E., Tatar H., Kocakulak M., Kocum C., Ayhan H., Coated and Flow Optimized Oxygenator: Clinical Evaluation and Blood Compatibility, *J. of Bioactive and Compatible Polymers*, 2004, s;395-408;
- [74] Ündar A., Bingyang J. An Evaluation of the Benefits of Pulsatile Versus Nonpulsatile Perfusion During Cardiopulmonary Bypass Procedures in Pediatric and Adult Cardiac Patients, *Asaio Journal*, 2006, s;357-359
- [75] Kim H., Son H., Fang Y., Park S.Y., Hwang C.M., Sun K., The Effects of Pulsatile Flow Upon Renal Tissue Perfusion During Cardiopulmonary Bypass: A Comparative Study of Pulsatile and Nonpulsatile Flow, *Asaio Journal* , 2005, s;31-35
- [76] Ündar A., Rosenberg G., Myers J., Principles of Research on Pulsatile and Nonpulsatile Perfusion During Chronic Support, *Asaio Journal*, 2005, s;303-305
- [77] Ündar A., Rosenberg G., Myers J.L., Impact of Pulsatile Flow on Microcirculation, *Asaio Journal*, 2004, s;624-626

- [78] Ündar A.,Frazier O.H.,Fraser C.,Defining Pulsatile Perfusion:Quantification in Terms of Energy Equivalent Pressure,Artificial Organs,1999,s;712-715
- [79] Yu J., Son H., Lim H.,Lee J.,Park Y.W.,Her K.,Won Y.,Sun Kyung, Choi Y.,Comparison of Myocardial Loading Between Asynchronous Pulsatile and Nonpulsatile Percutaneous Extracorporeal Life Support, Asaio Journal, 2008, s;177-179
- [80] Wang S.,Rider A.,Kunselman A.,Richardson S.,Dasse K.,Effects of The Pulsatile Flow Settings on Pulsatile Waveforms and Hemodynamic Energy in a Pedicvas Centrifugal Pump,Asaio Journal, 2009, s;271-273
- [81] Sakaki M.,Taenaka Y.,Tatsumi E.,Nakatani T.,Kinoshita M.,Akagi H., Pulmonary Function in a Non-pulsatile Pulmonary Circulation,Asaio Journal, 1992, s;366-268
- [82] Oku T.,Harasaki H.,Smith W.,Nose Y.,A Comparative Study of Four Nonpulsatile Pumps,Hemolysis,1988, s;500-504
- [83] Kurobi K.,Suzuki Y.,Nakajima N.,Suzuki H.,Platelet Adhesion and Plasma Protein Adsorption Control of Collagen Surfaces by He+ ion Implantation,Elsevier Science, 2003, s;532-537
- [84] Sperling C.Fischer M.,Maitz M.,Werner C., Blood Coagulation on Biomaterials Requires The Combination of Distinct Activation Processes, Biomaterials, 2009, s;4447-44456
- [85] Dahe G., Teotia R.,Kadam S.,Bellare J.R., The Biocompatibility and separation Performance of Antioxidative Polysulfone/ Vitamin E TPGS Composite Hollow Fiber Membranes, Biomaterials, 2011, s:352-365
- [86] Tanaka M.,Motomura T.,Kawada M.,Anzai T.,Kasori Y.,Shiroya T., Shimura K.,Onishi M.,Mochizuki A., Blood Compatible Aspects of Poly(2- methoxyethylacrylate)(PMEA)- relationship between protein adsorption and Platelet Adhesion on PMEA Surface,Biomaterials, 2000, s;1471- 1481
- [87] Hasegawa T., Iwasaki Y.,Ishihara K.,Preparation and Performance of Protein Adsorption-Resistant Asymmetric Porous Membrane Composed of Polysulfone/Phospholipid Polymer Blend,Biomaterials, 2001, s;243-251
- [88] Tang M.,Xue J.,Yan K.,Xiang T.,Sun Shudong,Zhao C., Heparin-Like Surface Modication of Polyethersulfone Membrane,Journal of Colloid and Interface Science, 2007, s;428-440
- [89] Sezai A.,Shiono M.,Orime Y.,Nakata K.,Hata M.,Lida M. Kashiwazaki S., Kinoshita J.,Nemoto M.,Koujima T.,Furuichi M., Major Organ Function Under Mechanical Support: Comparative Studides of Pulsatile and Nonpulsatile Circulation, Artificial Organs,1999,s;280-285

- [90] Helgerson S.L, Seelich T., Diorio J.,Tawil Bill, Bittner K., Spaet, Fibrin, Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineer, 2008,s;1072 1079
- [91] Yang Z.,Zhou S.,Lu L.,Wang X.,Wang J.,Hang N.,Construction and Hemocompatibility Study of Higly Bioactive Heparin Functionalized Surface,Society For Biomaterials, 2012, s;3124-3132
- [92] Dideco Compatflo Evolution Ürün Katoloğu
- [93] Güray Tuna, Pulslu Akışın Heparin Kaplı Oksijenatör İle Biyouyumluluğuna Etkisinin Araştırılması, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 2013
- [94] Kocakulak M., Açık Kalp Cerrahisinde Pulslu Perfüzyonun Erken Dönem Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2001
- [95] Noh H.,Vogler E.A., Volumetric interpretation of protein adsorption: Partition coefficients, interphase volumes, and free energies of adsorption to hyrophobic surfaces, 2006, Biomaterials, s;5780-5793
- [96] Thakurta S.G.,Viljoen H.J.,Subramanian A., Evaluation of the real-time protein adsorption kinetics on albumin-binding surfaces by dynamic in situ spectroscopic ellipsometry, Thin Solid Films,2012,s;2200-2207
- [97] Gorbet M., Sefton M.V., Bio material-associated thrombosis:roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes, Biomaterials, 2004,s;5681-5703