

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi
Bilim Dalı

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM VE HEMODİLÜZYONUN
PLAZMA PROSTAGLANDİN DÜZEYİNE ETKİSİ.

DOÇENTLİK TEZİ

Dr. TUĞRUL KURAL

1980

99786

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sahife

I. G İ R İ Ş ve A M A Ç	1
II. G E N E L B İ L G İ L E R	4
- T A R İ H Ç E	4
- P E R F Ü Z Y O N H E M O D İ N A M İ Ğ İ V E V A S O A K T İ F H O R M O N L A R	5
- P R O S T A G L A N D İ N L E R	9
III. M A T E R Y E L ve M E T O T	20
IV. B U L G U L A R	30
V. T A R T I Ş M A	41
VI. S O N U Ç	48
VII. Ö Z E T	50
VIII. K A Y N A K L A R	51

G İ R İ Ş v e A M A Ç

Açık kalp cerrahisi için uygulanan ekstrakorporeal dolaşım esnasında kan basıncının, hayati organların yeterli perfüzyonunu sağlayacak düzeyde tutulması en önemli faktörlerden birisidir (11,12,26,37).

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında hesaplanan en iyi (optimal) perfüzyon hızına rağmen, arteriel kan basıncında, perfüzyon hızında, çeşitli organlara perfüze edilen kan miktarında ve total kan volümünde karmaşık değişiklikler husule geldiği bilinmektedir (11,17,66,95).

Perfüzyonun başlaması ile birlikte arteriel kan basıncında ve periferik rezistansta düşme görülmekte ve takiben arteriel basınç artarak perfüzyon sırasında genellikle başlangıç değerinin altında bir seviyede stabilize olmaktadır (7,11). Bu arada ortaya çıkan nörohumoral mekanizmaların da vasküler periferik rezistansta değişimlere neden oldukları bildirilmiştir (18,50,93,95).

Deneysel ve klinik çalışmalar, normal ve ekstrakorporeal dolaşım arasındaki farklılıkların organizmada vasküler homeostazda değişikliğe yol açtığını göstermiştir (35,36,93,94). Bu değişikliğe yol açan endojen vazoaktif maddelerin temelini monoaminler (asetilkolin, histamin ve katekolamin), peptitler (bradikinin, angiotensin ve vazopressin) ve 20 karbonlu doymamış yağ asitleri (Prostaglandinler) oluşturmaktadır (105).

1960 yılından beri yapılan çalışmalarda, ekstrakorporeal dolaşım sırasında vazomotor aktivitedeki değişiklikler incelenmiştir. Bu vazomotor değişikliğe sebep olan endojen vazoaktif maddelerin kandaki seviyelerinin yükseldiği ve bunun gerek ekstrakorporeal dolaşım sırasında, gerek bundan sonraki dönemde meydana gelen bazı hemodinamik ve renal değişikliklerden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (50,86,87). Bir kısım araştırmalarda ekstrakorporeal dolaşımı takip eden zamanlarda meydana gelen komplikasyonlar bu maddelerin dolaşımında artması ile izah edilmeye çalışılmıştır (35,50).

Son yıllarda üzerinde bir çok araştırma yapılan ve vasküler homeostazda çok önemli rol oynadıkları saptanan Prostaglandinlerin, ekstrakorporeal dolaşım sırasında hemodinamik değişikliğe neden olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir (17,95).

Diğer taraftan açık kalp cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşım sırasında uygulanan hemodilüsyonda, bazı endojen vazoaktif hormonların düzeyinde değişiklik tesbit edilmiştir (25,86). Viskoziteyi azaltarak perfüzyonu kolaylaştıran, akım hızını artıran ve dokunun daha iyi oksijenlenmesini sağlayan hemodilüsyonun, çeşitli sitümlasyonlar sonucu dolaşımında artan prostaglandin düzeyini de etkilemesi doğaldır.

Yapılan literatür taramasında ekstrakorporeal dolaşım sırasında deneysel olarak prostaglandinler ile ilgili çalışmalara rastlamakla birlikte, insanlarda bu dolaşım sırasında prostaglandinlerin ne gibi bir değişiklik gösterdiği ve hemodilüsyonun bu değişikliğe etkili olup olmadığına ait bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu araştırmanın amacı; son zamanlarda endojen vazoaktif doku hormonları arasında vasküler homeostazda çok önemli rol oynadıkları kabul

edilen prostaglandinlerin, insanda açık kalp ameliyatı için uygulanan ekstrakorporeal dolaşım ve birlikte yapılan hemodilüsyon sırasında kan-
da ne gibi değişiklikler gösterdiğini saptamaktır.

G E N E L B İ L G İ L E R

T a r i h ç e :

Ekstrakorporeal dolaşım (EKD) ilk kez 1813 yılında Le Gallois tarafından düşünülmüştür. Brown-Séguard, 1848-1858 yılları arasında perfüze edilecek kanın oksijenlenmesi gerektiğine dikkati çekmiş ve 1869'da kanın vücut dışında oksijenlenmesi Ludwig ve Schmit tarafından sağlanmıştır. İlk suni akciğer-kalp makinasının 1885'te Von Frey ve gurubu tarafından yapılmasına rağmen, insanlarda açık kalp ameliyatının ekstrakorporeal dolaşım (EKD) ile başarılı bir şekilde uygulanması şerefi 6 Mayıs 1953'te Gibbon'a ait olmuştur (13,37).

Araştırmanın konusunu teşkil eden Prostaglandin (PG)'lerin incelenmesi bulunduğumuz yüzyılın başlarına kadar gider. 1913 yılında Battez ve Boulet insan prostat ekstresinin köpeğe enjekte edilmesi sonucu kan basıncında düşme olduğunu saptamışlar ise de, bu etkinin o zamanlar üzerinde çok durulan histamine ait olabileceği düşünülmüştür. Kurzok ve Lieb (1930), Goldblatt (1933), insan seminal sıvıları ile çeşitli araştırmalar yapmışlardır. 1934'te İsveç'li araştırmacı Von Euler, insan seminal sıvısının kan basıncını düşüren ve izole düz kası kontrakte eden bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. 1934 yılında Von Euler ve Goldblatt'ın çalışmaları ile, bu aktif maddelerin, "lipit solventlerde" eriyen bir yağ asidi olduğu anlaşılmış ve prostat salgısı içinde bol miktarda bulun-

duğu için adına "Prostaglandin" denilmiştir (60).

Daha sonraları Bergström, Sjovall, Samuelson, Moncada ve Vane'nin yapmış olduğu çalışmalarda çeşitli PG'ler izole edilmiş ve kimyasal yapıları açıklanmıştır (21,82).

Açık kalp cerrahisi için uygulanan ekstrakorporeal dolaşım (EKD) önceleri oksijenatöre konan taze heparinli kan ile yapılmış, sonraları sitratlı kan, hatta kadavralardan alınan kanların kullanılması denenmiştir (14). Daha sonra da kan yerine başka bir maddenin kullanılması gerektiği düşünülerek hemodilüsyon fikri doğmuştur.

Hemodilüsyon üzerindeki ilk çalışma Neptune ve Panico (1959) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar sitratlı kan veya sadece serum fizyolojik, daha sonra düşük moleküllü dekstran kullanarak kalp-akciğer makinasını çalıştırmayı denemişlerdir. Zuhdi (1961), oksijenatör içine sadece % 5'lik glikoz solüsyonu koyarak internal soğutma ile beraber EKD'ı sağlamıştır (14). Long, Lillehei (1961) ve Neville (1967) oksijenatör içine glikoz yerine düşük moleküllü dekstran koyarak suni dolaşımı düzenlemişlerdir (37,71).

PERFÜZYON HEMODİNAMİĞİ VE ENDOJEN VAZOAKTİF HORMONLAR :

Ekstrakorporeal dolaşımın ideal kabul edilebilmesi için normal fizyolojik dolaşımdan hiçbir farkı olmaması gerekir. Halbuki bu dolaşım normal dolaşımı taklit etmekle birlikte bazı bakımlardan farklıdır. Kalp ve akciğerler dolaşımdan çıkarılmış ve çeşitli organlara perfüze edilen kan miktarı değişmiştir. Ekstrakorporeal dolaşımın başlangıcında, vena kavalardan akciğer kalp pompasına dönen kan miktarı artar, sağ ventrikül ve pulmoner arter basıncı azalır, sol ventrikül dolma basıncı ve sol

ventrikül atım gücü düşer (7). Bu düşme, arteriel sisteme pompalanan kan ile telafi edilir. Bu arada geçicide olsa sistemik hipotansiyonlu bir devre olur. EKD'in başında görülen bu düşük basınç herhangi bir komplikasyona neden olmaz. Daha sonra basınç yükselir. Buna rağmen perfüzyon hızı daima optimal değer in yani normal kardiyak debinin altındadır (7,11,38). Bu durum çeşitli organlara perfüze edilen kan miktarını değiştirir. Ayrıca uygulanan hipotermi de kan viskozitesini artırdığından kapillerde dolaşım hızı iyice yavaşlar.

Perfüzyonun başında önce vazodilatasyon, sonra vazokonstriksiyon olmasına rağmen akım hızı normal kaldığı sürece periferik vasküler rezistans normal sınırlarda kalır. Yalnız perfüzyon uzun bir süre devam ettiği takdirde öncekine göre daha belirgin bir vazodilatasyon başlar ve perfüzyon akım hızı değişmemesine rağmen, ortalama kan basıncı farklılıklar gösterir (11,79,93).

Genellikle vazodilatasyon periferik rezistansın azalması, vazokonstriksiyon ise periferik rezistansın artması demek değildir. Çünkü EKD sırasında bir vazomotor aktivite vardır (11,93). Ekstrakorporeal dolaşım da görülen periferik vasküler rezistans değişikliklerini sağlayan bu vazomotor aktif maddeler ya kan elementlerinin tahribi sonucu ortaya çıkan (serotonin ve adenosin trifosfat gibi), veya perfüzyon stresi sonucu serbest hale geçen endojen vazomotor aktif maddelerdir (11,27,94). 1960'da Sanger ve ark. (93) açık kalp cerrahisi ve ekstrakorporeal dolaşım sırasında, dolaşım dinamiğinde orijini bilinmeyen değişiklikleri gözlemiş ve bu durumu ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelen vazomotor aktivite değişikliklerine bağlamışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda perfüzyon esnasında serotonin, histamin ve adenosin gibi vazomotor aktif maddelerin dolaşım da serbest hale geçip, anormal seviyede yükseldiği ve hipotermik perfüzyonun,

bu vazoaktif maddelerin salınımını azalttığı gösterilmiştir (50,56,94). Bozer ve ark. (57) yaptıkları bir çalışmada serotoninin ekstrakorporeal dolaşım sırasında metabolik hadiselerde ve postoperatif komplikasyonlarda bir mediatör olarak rol oynamadığı kanısına vardıklarını bildirmişlerdir. Nagaoka ve ark. (84) çalışmalarında, vasküler permeabilityi artıran ve vazodilatatör etki yapan bradikininin, ekstrakorporeal dolaşım sırasında yükseldiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada bradikininin uzamış perfüzyonlarda total periferik rezistansı azaltıp hematokriti yükselterek karışıklığa sebep olabileceği bildirilmiş, uzun süren perfüzyonlarda bradikinin sentezini inhibe eden trasyolol'un kullanılmasının faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

Endojen vazoaktif hormonların bir kısmını teşkil eden kuvvetli vazokonstriktör etkili vazopressin (ADH)'in EKD sırasında yükseldiği ve hemodilüsyonun da burada etkili olduğu Philbin ve ark. (86,87) tarafından saptanmıştır. Ancak araştırmacıların yaptığı diğer bir çalışmada, hemodilüsyon derecesinin, vazopressin seviyesine etkili olmadığı, hematokrit ve üriner K azalmasına, üriner Na'un ise artmasına neden olduğu belirtilmiştir.

Norepinefrin (NE) ve 5-Hidroksi triptamin'in ekstrakorporeal dolaşımından sonra yükselmelerinin sonuçları kesinlikle bilinmemekle beraber, NE'in arterioller vasküler tonus üzerine etkili olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (35).

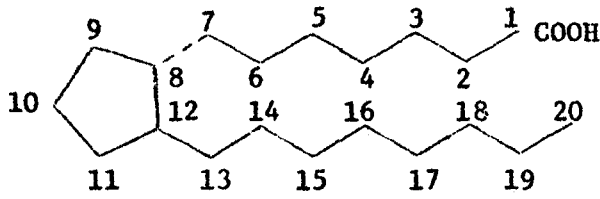
Araştırmaya konu teşkil eden prostaglandinlerin kuvvetli vazoaktif etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Nitekim yapılan deneysel çalışmalarda prostaglandinlerin ekstrakorporeal dolaşım sırasında periferik rezistansı azalttığı saptanmıştır (95). Bu etki indometazin gibi prostaglandinlerin sentezini inhibe eden ilaçların verilmesi ile periferik rezistansın yükseldiği tesbit edilerek gözlenmiştir. Ayrıca yapılan diğer çalışma-

larda prostaglandinlerin ekstrakorporeal dolaşım sırasında trombosit fonksiyonlarını ve sayılarını koruyarak açık kalp cerrahisinde postoperatif kanamaları azalttığı bildirilmiştir (1,2,73).

Diğer taraftan hemodilüsyonun humoral vazoaktif etkisi olmadan perfüzyon esnasında kan viskozitesini azaltarak periferik rezistansı etkilediği bilinmektedir. Perfüzyon sırasında kan elementlerinin intravasküler yığılışımları ve viskozite azalmasının, ekstrakorporeal dolaşımdaki önemi büyüktür. Ekstrakorporeal dolaşımın hipotermi ile birlikte uygulandığı vakalarda, viskozitenin artması sonucu, kanda pıhtılaşmaya meyil ve mikrosirkülasyonun bozulması ile doku hipoksisi artar, doku anoksisi daha da önem kazanır (14). Bütün bunlar, ekstrakorporeal dolaşımda oksijenatöre başlangıç volümü olarak düşük moleküllü dekstran, Ringer laktat konulmasını gerektiren yani hemodilüsyonun yapılması fikrini destekleyen olaylardır. Bazı araştırmacılar, oksijenatöre hiç kan koymadan, bazıları ise kan ve düşük moleküllü dekstranı birlikte koyarak hemodilüsyonu sağlamaktadırlar (71,72). Araştırmalar sonunda düşük moleküllü dekstran kullanıldığı hallerde, eritrosit ve trombositlerin harabiyetinin büyük ölçüde önlendiği ve kan elementlerinin intravasküler yığılışımlarının önü alınarak, kapiller mikrosirkülasyonun daha iyi bir şekilde sağlandığı saptanmıştır (47,71). Her iki halde de, ekstrakorporeal dolaşım sırasında hemodilüsyonun yararını gölgelememek için hemodilüsyon sırasında hematokritin 1/3'den fazla düşürülmemesi gerekir (14,70). Aksi halde asit-baz dengesizliği, arteriel oksijen muhtevasının azlığı, karbondioksit taşınmasında bozukluk olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (64). Hemodilüsyon, ekstrakorporeal dolaşım sırasında viskoziteyi ve dolayısı ile periferik rezistansı azaltarak dokunun daha iyi oksijenlenmesini sağlar (14,38). Hemodilüsyonun, prostaglandinlerin salınımlarına ne gibi bir etkide bulunduğu bilinmemektedir.

PROSTAGLANDİNLER (PG) :

Bütün PG lerin temel kimyasal yapıları aynıdır. Hepsi 2 aliptik zincir ve 1 siklopentan halkasından oluşan, 20 karbonlu doymamış monokarboksilik yağ asidi türevleridir (21). Bu yapı iskeletlerinden dolayı PG ler "Prostanoik asit" türevleri olarak da isimlendirilirler (61) (Şekil 1).

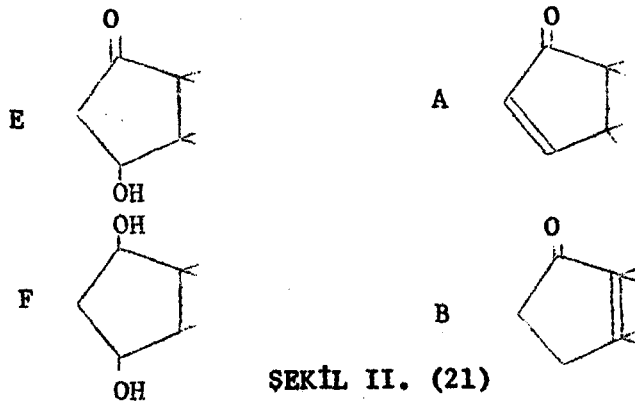


ŞEKİL 1. Prostanoik asit (21).

Değişik PG lerin formülleri birbirlerinden çok az farklılık gösterir. Bu özellik :

- Siklopentan halkasındaki farklılıktan,
- Yan zincirlerdeki çift bağ farkından,
- Karboksil gurubunun uzaydaki konumundan ileri gelir (37).

(Şekil II).



ŞEKİL II. (21)

Bunlara göre PG ler; PGE_1 , PGE_2 , PGA_1 , PGA_2 , PGF_1 , PGF_2 , PGI_2 , Tromboksan A_2 gibi guruplara ayrılırlar.

PG'lerin sentezinin temelini, Dihome- γ -Linoleik asit ve arakidonik asit gibi doymamış yağ asitleri teşkil eder. Arakidonik asit bütün biyosentetik PG'lerin öncü maddesidir (21,83). Arakidonik asit direkt olarak diyet ile alınabilir veya beslenme ile alınan esansiyel linoleik asitten zincir elengasyonu ve anabolik desatürasyonu ile meydana gelir. Arakidonik asit kanda albumine bağlı olarak taşınır ve bütün vücut dokularının hücre membranlarında fosfolipitlerin yapısal parçası ile birleşirler (29).

Arakidonik asit, hücre membran fosfolipitlerinde fosfolipaz A₂ enzimi etkisi ile oluşur (29).

Arakidonik asitten sonraki kademeler son yıllarda çok ayrıntılı olarak incelenmiş ve PG biyosentez şeması bugün için oldukça etraflı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Arakidonik asit, PG sentetaz ismi verilen bir siklooksijenaz enzimi etkisi ile ilk kademede labil ve çok önemli biyolojik etkileri olan, endoperoksit deriveleri ile de isimlendirilen PGG₂ ve PGH₂'ye dönüşmektedir (43,83). PGG₂ ve PGH₂ bir ara metabolit olmakla birlikte, klasik olarak bilinen ve daha evvelce tanımlanması yapılmış olan PGE₂ ve PGF₂ alfa'dan farklı bazı etkiler göstermektedir. Bu etkilerin en önemlileri, tavşanlarda aort düz kasını şiddetle kasmaları ve bunun yanında trombosit agregasyonunu şiddetle artırmalarıdır (29,43). Bu maddeler daha önceleri biyolojik aktivitelerine göre Vane (88) tarafından tanımlanmış, daha sonraları tavşan aortunu kasıcı madde veya yazarın çalışmış olduğu kuruluşun baş harfleri alınarak RCS (Royal Collage of Surgeons) olarak adlandırılmıştır. Son birkaç sene içinde yapılan araştırmalar, endoperoksitlerin bütün diğer PG'lerin öncü maddesi olduğunu göstermiştir (21,83). Klasik olarak bilinen PGE₂, bu öncü maddelerden bir endoperoksidad (glutatyon peroksidad) etkisi ile oluşmaktadır. Bu

enzim selenyuma bağlıdır, Oluşan PGE_2 siklopentan halkasındaki keton grubunun dokularda mevcut bulunan 9- α -Keto reduktaz enzimi ile indirgenmesi sonucu PGF_2 alfa'ya dönüşmektedir (22). Endoperoksidaz enzimi dokularda, özellikle bradikin'in tarafından aktive olmaktadır (78).

Endoperoksitlerden oluşan diğer bir metabolik yol serum protein fraksiyonunda bulunan bir aktivatör etkisi ile PGD_2 nin teşekkülüdür (29).

Son yıllarda keşfedilen en önemli metabolik yollardan birisi de endoperoksitlerden Tromboksan A_2 'nin oluşumudur (44). Bu madde trombositlerin mikrozomal fraksiyonunda mevcut bulunan tromboksan sentetaz ile olmaktadır (45,108). Tromboksan A_2 son derece labil ve trombosit agregasyonunu kuvvetle tembih eden bir maddedir. Bu madde trombositleri agregettikten sonra 1-2 dakika gibi çok kısa bir sürede aktif stabil formu olan tromboksan B_2 'ye dönüşmektedir. Herhangi bir ortamda tromboksan B_2 ($Tx B_2$) seviyesindeki değişikliği tesbit etmek tromboksan A_2 ($Tx A_2$) nin oluşumu hakkında bilgi verir (108).

Endoperoksitlerden oluşan diğer bir metabolik yol damar endotelinde mevcut bulunan bir enzimle meydana gelmektedir. Bu enzim PGX veya prostasiklin sentetazdır. Enzim özellikle aorta endotelinin mikrozomal fraksiyonunda bulunmaktadır. Bu enzimle oluşan prostasiklin yine labil bir PG olup 1-2 dakika içinde 6 keto- PGF_1 alfa'ya dönüşmektedir. Bu son ürün ise prostasiklin düzeyi hakkında fikir veren bir metabolittir (82).

Prostasiklin, çok spesifik ve kuvvetli bir anti-agregetuar olup $Tx A_2$ 'nin antagonistidir. Bu özellikleri yanı sıra kuvvetli bir vazodilatör etki gösterir ve ayrıca akciğer dolaşımında herhangi bir kayba uğramadan geçmektedir (29,82).

PG'ler içerisinde sirküle eden hormonlar yanında prostasiklin

(PG I₂) kabul edilmektedir (29). Bütün bu literatür bilgiler Şekil III te özetlenmiştir.

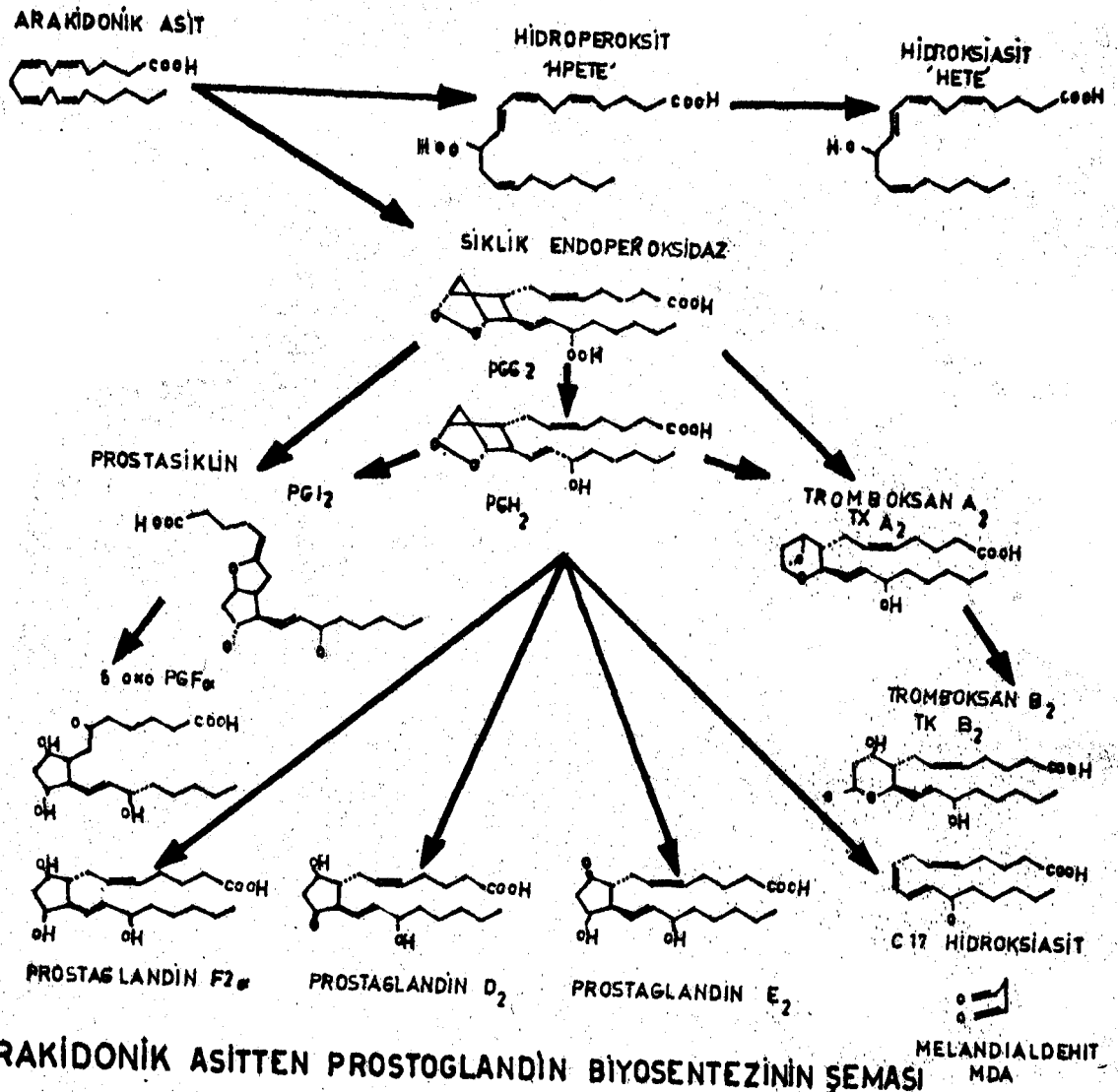
Mekanik sitimülasyonların tümü, PG'lerin teşekkülüne sebep olur (29). Bu durum en iyi akciğer, dalak ve trombositlerde görülür. PG'leri sentez eden enzimler bütün organlarda bulunur. Fakat seminal bezler, böbrek ve akciğerler büyük miktarlarda PG sentez eden organlardır (40,89).

PG'ler çeşitli dokularda süratle metabolize olurlar. Bunu sağlayan organların başında akciğer, karaciğer, plasenta ve böbrek gelmektedir (22).1967 de Vane (33),damar içine verilen E gurubu Prostaglandinlerin % 90'ının bir sirkülasyon süresi içerisinde kaybolduğunu göstermiştir. Bunun nedeninin dokular tarafından alımı mı, yoksa metabolize olmaları mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. PG'ler dokuda ya 15 hidroksi prostaglandin dehidrogenaz, veya PG redüktaz enzimlerinin etkisi ile ve 2 defa beta oksidasyon ve omega hidroksilasyon sonucu metabolize olurlar (22).

Bugün, klinikte kullanılan asetil salisilik asit, fenil butazon, indometazin ve aset aminofen gibi steroid olmayan çeşitli antiinflamatuvar ilaçların tedavi dozları PG sentetaz enzimini kuvvetle inhibe eder (29,106).

PG'lerin etki mekanizmaları tam olarak açıklanmamıştır. PG'lerin bir dolaşım hormonu mu, yoksa lokal hormon mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Normalde dokularda bulunması, farmakolojik etkilere neden olması, dolaşım hormonu olduklarını desteklemekte ise de dolaşımdan hızla kaybolmaları ve metabolize olmaları dolaşım hormonu olmadıkları ihtimalini akla getirmektedir (52,105).

PG'lerin, siklik adenzin monofosfat (siklik AMP) sistemi ile



ARAKİDONİK ASİTTEN PROSTOGLANDİN BİYOSENTEZİNİN ŞEMASI
SEKİL II (29)

yakın bir ilişkide oldukları bilinmektedir. Siklik AMP ise dokularda hormonal cevap için bir mediatördür. PG'lerin intrasellüler siklik AMP seviyesini adenil siklazı yükselterek etkilemesi, PG'lerin siklik AMP ile etki gösteren hormonlar arasında dengeleyici bir etki sağladığını gösterir (23,46). Farklı PG'ler, siklik AMP seviyesi üzerine değişik etkiler göstermektedir. PGI₂ (Prostasiklin), siklik AMP seviyesini PGE'den daha çok arttırarak etki yapmaktadır (46).

PG'lerin noradrenerjik hormon salgısını inhibe etmeleri, otonomik nörotransmisyon yolu ile meydana gelen homeostatik etkiyi açıklar. Nitekim, Türker ve ark. (101) yaptıkları bir çalışma ile PGE'nin sempatik sinir uçlarında noradrenalin salgılanmasında inhibituar etki yaptığını göstermişlerdir.

PG'lerin kantitatif olarak saptanması güçlükle göstermekle birlikte, biyoessey, enzimatik analiz, gaz kromatografisi ve radyoimmüoessey gibi teknikler başarılı olarak kullanılmaktadır (53,60). Bazı kas preparatları ile yapılan biyolojik ayırım yöntemleri sağlıklı ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (103,105).

PG'lerin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri :

Genel olarak PG'ler (E, A, I gurubu) hem invivo, hem de invitro olarak kuvvetli vazodilatatördürler. Bu etki kısa süreli ve ani olup, alfa ve beta blokürler, atropin, antihistaminik ilaçlar ile önlenemez. PG'lerin yaptığı vazodilatasyon sonucu refleks bir taşikardi gelişir ve kalp debisi artar. Vazodilatasyon en çok karotit, pulmoner, koroner, femoral, brakial, splanknik, renal ve periferik mikrosirkülasyon seviyesinde görülür (62). PGI₂ (Prostasiklin)'in vazodilatatör etkisi PGE serisinden daha fazladır ve total periferik rezistansı daha fazla azaltır (5,69).

Sıklık endoperoksidaz ara metabolitleri olan PGG_2 ve PGH_2 'nin, PGI_2 kanalı ile normotensif ve hipertensif sıçanlarda sistemik basıncı düşürdüğü saptanmıştır (6). Bergston ve ark. (8) PGE infüzyonu yaptıkları hayvanlarda, sistolik ve diyastolik basınçlardaki düşmenin ve kalp hızındaki artmanın çok kısa sürelerde olduğunu saptamışlardır. Bunun nedeni PGE'nin metabolizmasının akciğerde çok süratli olmasıdır. PG'lerin vazodilatatör etkileri asetilkolin, glyseril, trinitrit, isoprenol veya histaminin etkisinden çok daha fazladır (62). PG'lerin özellikle PGI_2 'nin aorta ve pulmoner arter basıncını azalttığı, fakat sol ventrikül end-diyastolik, sol ve sağ atrial basınçlarda bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır (58).

Endojen PG'ler genellikle patolojik şartlarda myokardtaki homeostatik dengede rol oynarlar. Myokard iskemisi sırasında koroner ve subendokardial kan akımını arttırıp, myokardın oksijen ihtiyacını azaltarak lizozomal membran stabilizasyonunu korur ve myokardın bütünlüğünü sağlamaya çalışırlar (85). PGE_2 ve PGF_2 alfa myokardta pozitif inotropik etkiye sahiptirler. Bu etki ganglion veya beta adreno reseptör bloke ediciler ile önlenemez (67). PGI_2 'nin kardiyak tesiri PGE_2 ile aynıdır, fakat diğer vazodilatatörler gibi kardiyak kontraktilitede artma ve taşikardi yapma etkisi her zaman görülmez. PGI_2 'nin koroner artere enjeksiyonunda, sistemik etkisi olmadan koroner kan akımı artar (29). $Tx A_2$ ise koroner arterlerde kontraksiyona yol açar. Aynı zamanda trombosit agregasyonunu artırdığından myokard infarktüsünde önemli bir rolü olabileceği sanılmaktadır (29).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda PG ler ile konjenital kalp hastalıkları arasında oldukça ilginç ilişkilerin bulunduğu ortaya konmuştur. Transpozisyonu olan infantlarda PGE_1 infüzyonu, pulmoner kan akımını

ve sol atriyel oksijen saturasyonunu önemli oranda yükseltmektedir (28). Ayrıca pulmoner akımı azalmış olan pulmoner stenoz veya atrezilerde pulmoner akımda geçici düzelmeler görülmektedir (39). Yeni doğanlarda indometazin verilmesinin; PGE, PGF ve 13-14 dihidro 15 keto PG yi inhibe ederek, patent duktus arteriosusun kapanmasına yol açtığı yapılan araştırmalarda saptanmıştır (3).

PG lerin Pulmoner Dolaşıma Etkileri :

PG biyosentezi yönünden akciğerler büyük kapasite taşır. Birçok sitümüstasyonların, akciğerlerden PG lere benzer aktivite gösteren maddelerin salgılanmasına yol açtığı tesbit edilmiştir (29). Aynı zamanda PGE ve PGF gurubu PG ler pulmoner dolaşımda süratle metabolize olmaktadır (33, 55). PGE₁ 'in intravenöz verilmesinden sonra pulmoner basınçta düşme gözlenmiştir (55). Bunun sonucu olarak kalp atım gücü, kalp hızı ve akciğer dokusunun perfüzyonunun arttığı tesbit edilmiştir (29,55). PGF₂ alfa'nın pulmoner dolaşımda kuvvetli vazokonstrüktif etkisi olup, domuz ve kuzular- da prekapiller damar ve venlerde konstrüksiyona yol açarak vasküler rezistansı artırdığı saptanmıştır (55). PGE₂ de pulmoner vasküler rezistansı artırmakla birlikte etkisi PGF₂ alfa'dan daha azdır. Arakidonik asit ve PGI₂ ise pulmoner arter basıncını azaltmaktadır. Tx A₂ pulmoner yatakta vazokonstrüktör etki gösterdiği halde;PGH₂, PGI₂ 'ninkine benzer bir vazodilatatör etki göstermektedir. Hipoksi ve hiperkapni hallerinde pulmoner dolaşımda vazokonstrüktif etki görülmekte bunun yanında, diğer vasküler dokularda dilatasyon olmaktadır. İnvivo ve invitro yapılan çalışmalarda hipoksi halinde akciğerlerde PG benzeri aktivite gösteren maddelerin salınımının arttığı gözlenmiştir (55,59).

PG'lerin Renal Dolaşıma Etkileri :

PG'lerin böbrekteki fonksiyonları halen araştırma safhasındadır. Anestezi altındaki köpeklerde E tipi PG'lerin kuvvetli vazodilatatör etki göstererek böbrek kan akımını arttırdığı ve vasküler rezistansı azalttığı saptanmıştır (104). PGF₂ alfa'nın ise böbrek kan akımı üzerine belirli bir etkisi yoktur. PGA gurubu PG'lerin etkisi ise PGE gurubuna benzer, fakat ondan daha az etki gösterirler (104). Böbrekte yüksek katabolik etkisi olan PG dehidrogenaz ve 9-keto redüktaz gösterilmiştir. Ancak bu enzimlerin böbrekteki biyolojik önemi henüz bilinmemektedir (29,68). Renal medulla PG sentezi için yüksek bir aktivasyon gösterir. Perfüzyon basıncındaki azalmada, iskemide, sempatik sinir stimülasyonunda ve vazoaaktif ajanların infüzyonunda, renal ven kanında PG'lere benzer aktivite gösteren maddeler yüksek miktarlarda bulunmuştur (24,48,74,75). Böbrekte PG'lerin en büyük etkisi renal kan akımında oto-regülasyonu sağlamalarıdır (49). Hemorajide, köpek böbreğinden PG'lere benzer aktivitede olan maddelerin salınımının arttığı tesbit edilmiştir (20). PG'lerin böbrekte gösterdiği vasodilatatör etkilerinin yanında sodyum ve su atılımını artırıcı etkisi vardır. Türker ve ark. (42) yaptıkları bir çalışmada, PGE₂ nin pulmoner dolaşımdan geçtikten sonra belirgin bir diüretik etki kazandığı gösterilmiştir.

PG'lerin Karotid ve Serebral Dolaşıma Etkileri :

PGE ve PGA karotid ve serebral dolaşımda vazodilatatör etki yapmaktadır (29). Anestezi altındaki maymunlarda, PGE, eksternal karotid kan akımını artırmakta ve serebral perfüzyon basıncını düşürmektedir. Bu arada internal karotid kan akımında saptanan azalmayı Welch (102), eksternal karotidin, internal karotitten kan çalmasına bağlamıştır. PGF₂ ve PGF₁ alfa, karotid ve serebral dolaşımda kuvvetli vazokonstrüktif etki

yapmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda Tx A₂ nin orta serebral arterde çok kuvvetli vazokonstriktör etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (31).

PG'lerin Periferik Dolaşıma Etkileri :

PGE ve PGA serisi PG'ler ekstremitelere kuvvetli vazodilatatör etki gösterirler. PGF₂ alfa ise köpeklerde brakial ve femoral vasküler yatakta vazokonstriktör etki yapmaktadır (29). Arakidonik asit; PGI₂, PGH₂, PGE₂'den daha az vazodilatatör etkide bulunur (30). Robinson (91)'un çalışmalarında, insanlarda PG'lerin ven ve arterlerde çok farklı etkileri olduğu saptanmış olup, PGE₂, PGA serisi hem arter, hem venlerde vazodilatatör etki yapmaktadır. Diğer taraftan PGF₂ alfa, hem venöz, hem de arteriel sistemde vazokonstriktör etki yapar. PGB₁ ise kol arterlerinde vazodilatatör, el venlerinde vazokonstriktör etki yapmaktadır. PGI₂ ve diğer ara maddelerin insan vücudundaki etkileri henüz tam anlamı ile bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda reaktif ve fonksiyonel hiperemide biyoassey ile venöz kanda PG benzeri aktivitede maddeler tesbit edilmiştir (65).

PG'lerin Hematopoetik Sisteme Etkileri :

PG'lerin trombosit fonksiyonları üzerine değişik etkileri vardır. PG'ler hem trombotik, hem de antitrombotik etki gösterirler. PGE₂ ve PGF₂ alfa, adenosin difosfat (ADP) yi potansiyalize ederek, agregasyonu artırır. PGE₁ ise ADP ile oluşturulan agregasyonu siklik adenosin monofosfat (siklik AMP)'yi artırarak inhibe eder (32,63). PGI₂ nin antitrombotik etkisi PGE₁'den daha fazladır ve ikisi birlikte korole olarak antitrombotik etki gösterirler. Her ikisi de parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı veya euglobulin zamanına tesir etmezler (41).

PGG₂ ve PGH₂ trombositlerde Tromboksan A₂ (Tx A₂) sentezi yapar.

Yarı ömrü çok kısa olan $Tx A_2$ kuvvetli bir trombosit agregatörüdür (83,96).

Ekstrakorporeal dolaşım (EKD) ile yapılan açık kalp cerrahisi esnasında PGE_1 verilerek yapılan çalışmalarda trombositlerin fonksiyon ve sayılarının muhafaza edildiği ve EKD'ı takiben kanamaların azaldığı saptanmıştır (1,2). Yine EKD sırasında yapılan çalışmalarda prostasiklin (PGI_2)'in, trombosit fonksiyonunu ve sayısını normal seviyelerde tuttuğu, uygun dozda heparin ile birlikte kullanıldığı zaman plazma fibrinojen seviyesinde azalma olmadığı ve arteriyel filitrede herhangi bir depolanma olayı meydana gelmediği gözlenmiştir (73).

M A T E R Y E L v e M E T O T

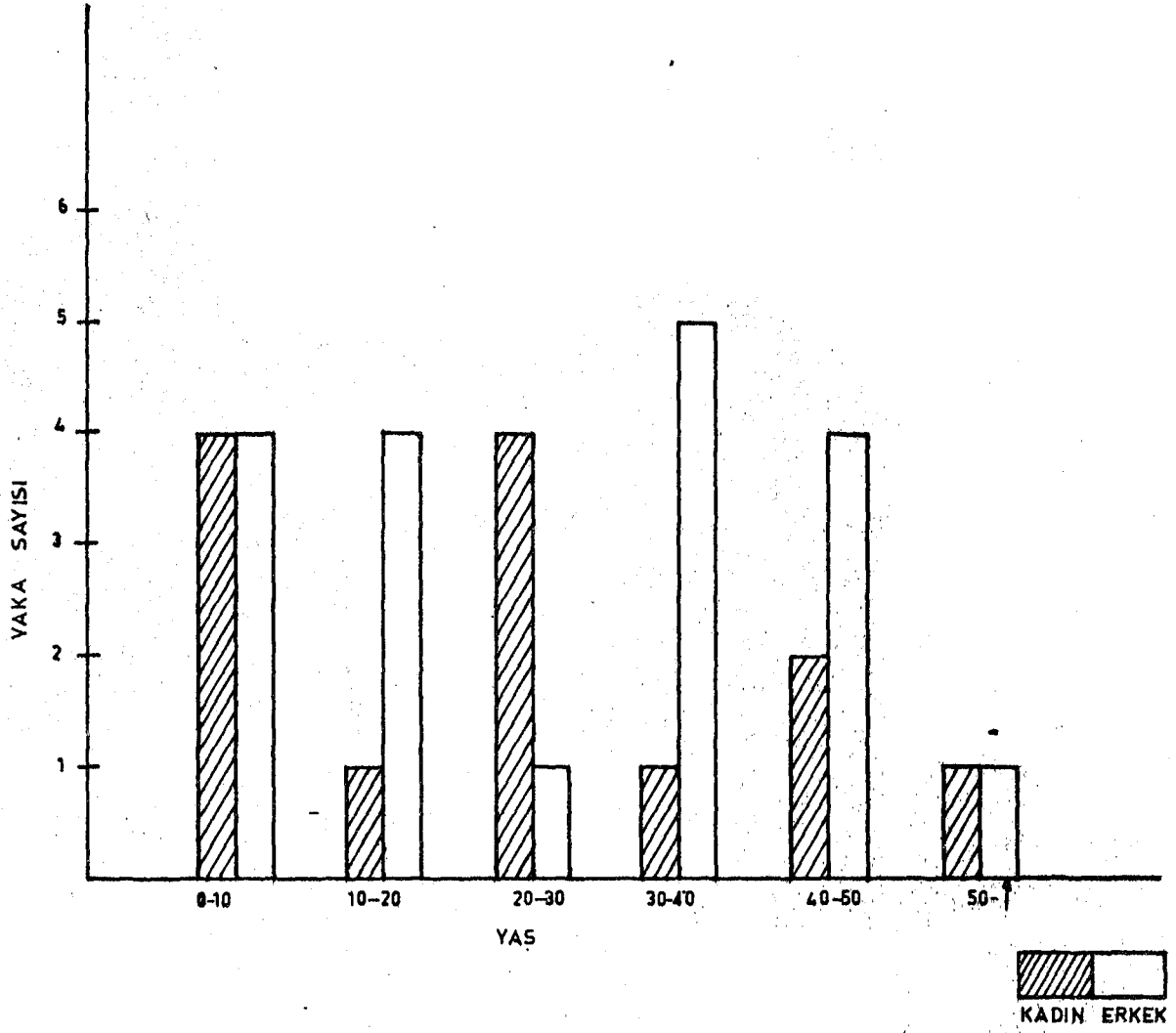
Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bilim Dallarında, açık kalp ameliyatı uygulanan 32 hasta üzerinde yapılmıştır. Vakalar herhangi bir seçime tabi tutulmaksızın alınmıştır.

Otuziki hastanın 18'i romatizmal kalp kapağı hastalığı, 13'ü konjenital kalp hastalığı ve 1 tanesi de sol atrial myxoma nedeni ile açık kalp ameliyatına alınan vakalardır. Romatizmal kalp hastalığı bulunan bütün vakaların fonksiyonel kapasiteleri Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association)'nin sınıflandırmasına göre III veya IV gurup idi.

En genci 2, en yaşlısı 60 yaşında olan hastaların (yaş ortalaması 26.5) 13'ü kadın, 19'u erkekti. Hastaların yaş ve cinslerine göre dağılımı Şekil ~~III~~ de görülmektedir.

Otuz iki hastanın hepsinde de, anesteziyen evvel premedikasyon uygulanmadı ve anestezi sırasında aynı anestetik maddeler kullanıldı (Sodyum tiyopental, Süksinil kolin, azot peroksit, oksijen, haloten). Göğüs median sternotomi ile açıldı. Ekstrakorporeal dolaşım (EKD), 21 vakada Bentley^{*}, 11 vakada Kay-Cross'un disk oksijenatörü ve De Bakey

* Bentley oksijenatörü : Bentley Lab. 17502 Armstrong Ave. Irving, Calif. 92714, U.S.A.



ŞEKİL IV

pompası^{**} ile sağlandı. Değişik düzeyde ısı sağlamada Hufnagel-Brunswik (54) tipi ısı değiştirici ve Güner-Akkaya ısı regülatörü kullanıldı.

Vakalar üç guruba ayrıldı ve oksijenatöre başlangıç sıvısı olarak (prime volume) üç değişik karışım kondu :

A) 1 ci GURUP (10 vaka) :

Ringer laktat ^{***}	:	20 ml/kg
Reomakrodeks ^{***}	:	500 ml
% 30 dekstroz solüsyonu	:	50 ml
% 20 Mannitol	:	80-100 ml
Ca glukonat	:	10 ml
C vitamini	:	500 mg
Sodyum bikarbonat	:	30 ml (27 mEq)
Mağnezyum sülfat % 25	:	1.5 ml (3 mEq)
Potasyum klorür % 7.5	:	10 ml (10 mEq)
Penisilin kristalize	:	3-5 milyon ünite
Ringer laktat	:	Başlangıç sıvısını tamamlayacak kadar (ml).

^{**} De Bakey pompası : (Model 5340-5) Pemco Inc. 5663 Breksville Rd. Cleveland, Ohio 44131, U.S.A.

^{***} Ringer laktat (her 100 cc de) : ^{****} Reomakrodeks % 10 (her 100 cc de) :

Sodyum laktat : 0.31 gr
Sodyum klorür : 0.60 gr
Potasyum klorür : 0.03 gr
Kalsiyum klorür : 0.02 gr
Enjeksiyonluk Su QS : 100 cc

Dekstran RMI : 10 gr
(ort. mol. ağır. 40.000)
Sodyum klorür : 0.9 gr

Baxter : Eczacıbaşı İlaç
Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Haver Laboratuvarı.

B) II ci GURUP (11 vaka)^K:

Ringer laktat	: 1000 ml
Reomakrodeks	: 500 ml
% 30 dekstroz solüsyonu	: 50 ml
% 20 Mannitol	: 80-100 ml
Ca glukonat	: 10 ml
C vitamini	: 500 mg
Sodyum bikarbonat	: 30 ml (27 mEq)
Mağnezyum sülfat % 25	: 1.5 ml (3 mEq)
Potasyum klorür % 7.5	: 10 ml (10 mEq)
Penisilin kristalize	: 3-5 milyon ünite
Kan	: 10-30 kg hastalar için 800 ml 30-55 kg hastalar için 1200 ml 55-75 kg hastalar için 2000 ml taze heparinli donör kanı kullanıldı.

C) III cü GURUP (11 vaka) :

Ringer laktat	: 20-30 ml/kg
% 30 dekstroz solüsyonu	: 50 ml
% 20 Mannitol	: 30-80 ml
Ca glukonat	: 10 ml
Sodyum bikarbonat	: 30 ml (27 mEq)
Potasyum klorür % 7.5	: 10 ml (10 mEq)
Kan	: 20 kg'a kadar hastalar için 1500 ml 20-30 kg hastalar için 1000 ml 30 kg üzerindeki hastalar için 500 ml taze heparinli donör kanı kullanıldı.

^K Bu grupta Kay-Cross'un diskli oksijenatörü kullanılmıştır.

Ekstrakorporeal dolaşım başlamadan evvel, kilogram başına 2-5 mg heparin ile hastalar antikoagüle edildi. Perfüzyon bitiminde, heparin gerekli oranda protamin sülfat verilerek nötralize edildi. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında 2.2-2.4 lt/m²/dk. lık debi sağlanmaya çalışıldı. Bu esnada oksijenatöre oksijen 4 lt/dk olmak üzere üflendi. On hastada perfüzyon sonunda defibrilasyon uygulandı.

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında prostaglandinler üzerine, perfüzyon süresinin ve bir kısım hastalarda hemodilüsyon uygulandığından hemodilüsyonun etkisini saptamak amacı ile :

A. Total perfüzyon süresi dakika olarak saptandı.

1. Vakaların bütününde,

2. Her üç grupta ayrı ayrı ortalama değerler hesaplandı.

B. Hemodilüsyon oranını değerlendirmek için, kan hematokritine;

a. Perfüzyondan üç dakika evvel hastadan,

b. Perfüzyon başladıktan sonra onbeşinci dakikada oksijenatörden kan alınarak bakıldı ve

1. Vakaların bütününde,

2. Her üç grupta ayrı ayrı ortalama değerler hesaplandı.

Alınan kan Wintrobe tübünde 15 dakika süre ile 3000 rpm hızda santrifüje edilerek mikrohematokrit metodu ile hematokrit tayini yapıldı (81).

C. Ekstrakorporeal dolaşımın çeşitli devrelerinde 32 vakanın hepsinde PGE₂ benzeri aktivitesi tayini için, hasta ve oksijenatörden :

a. Perfüzyondan 3 dakika önce,

b. Perfüzyon başladıktan 3 dakika sonra,

c. Perfüzyon başladıktan 15 dakika sonra,

d. Perfüzyon başladıktan 30 dakika sonra,

e. Perfüzyon başladıktan 45 dakika sonra,

- f. Defibrilasyon tatbikinden sonra,
- g. Perfüzyon bitiminden 3 dakika önce,
- h. Perfüzyon bitiminden 3 dakika sonra kan örnekleri alındı ve
 - 1. Vakaların bütününde,
 - 2. Her üç grupta ayrı ayrı olmak üzere ortalama değerler hesaplandı.

Alınan bu kan örneklerinden prostaglandinlerin ekstraksiyonu için aşağıdaki teknik uygulandı (36).

a. Alınan kan örneklerinin plazmasından ayrılması :

Hastadan heparinli enjektöre alınan 4 ml kan bir tübe aktarıldı, +4°C ta mümkün olduğu kadar az bekletilerek yine aynı ısıda 15 dakika santrifüj edildi ve plazması ayrıldı.

b. Deproteinizasyon :

Ayrılan bu plazmanın 1 ml si bir tübe alındı. Proteinlerini çöktürmek için üzerine 1 normal perklorik asitten 1 ml ilave edildi. Tübün üzeri parafinle kapatılıp karıştırıldıktan sonra +4°C ta 10.000 rpm hızda 15 dakika santrifüj edildi.

c. Prostaglandin fazının ayrılması :

Proteinleri çöktürülüp santrifüje edilen plazmanın üst fazı pastör pipeti ile dikkatli bir şekilde başka bir tübe alındı. Bunun üzerine 2 ml etil asetat ilave edilerek tübün üstü kapatıldı ve karıştırıldıktan sonra +4°C de 15 dakika süre ile 10.000 rpm hızda santrifüj edildi. Böylece etil asetat fazı ayrılmış oldu.

d. Prostaglandin fazının toplanması :

Santrifüje edilen tübün üst kısmında toplanan etil asetat fazı evaporasyon yapılacak tübe alındı. Alt fazı üzerine tekrar yıkamak amacı

ile yeniden 2 ml etil asetat ilave edilip, tüpün üzeri paranfinle kapatıldı. Bu karıştırıldıktan sonra +4°C de 15 dakika süre ile 10.000 rpm hızda santrifüj edildi. Aynı şekilde oluşan ikinci etil asetat fazı evaporasyon yapılacak tbe konan ilk etil asetat fazı üzerine ilave edildi.

e. Etil asetat fazının uçurulması :

Evaporasyon tbne alınan etil asetat fazı özel evaporasyon cihazında vakum ile uçurularak geride yalnız PG lerin kalması sağlandı. PG lerin bulunduğu tüpler ağızları kapatılarak -20°C de saklandı.

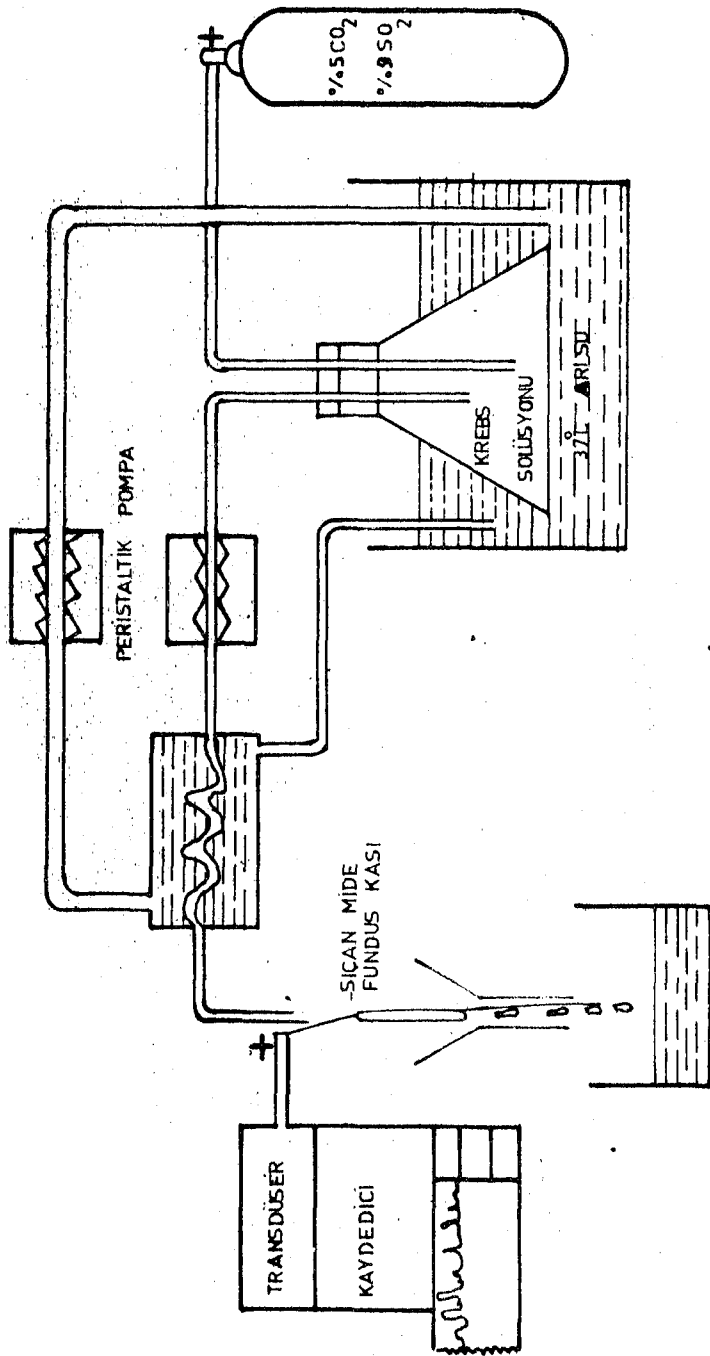
PG lerin bu teknikle plazmadan büyük bir nisbetle ayırmak (% 90) mümkündür (36).

PG ekstraktlarının kantitatif değerlerinin saptanması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü'nde, biyoessey metodu ile yapılmıştır (19).

Çalışmamızdaki kan örneklerinde PGE₂ benzeri aktivitenin tayini için, duyarlı organ olarak özel bir perfüzyon sisteminde canlılığı devamlı olarak korunan sıçan mide fundus kası kullanılmıştır. Coceanı ve ark. (19) sıçan mide fundus kasının, özellikle PGE tiplerine en duyarlı organ olduğunu saptamışlardır.

Biyolojik aktivite ölümünde kullanılan perfüzyon sisteminin özellikleri (şekil V) te gösterilmiştir.

A. Sıçan mide fundus kası (test organı), Vane (107)'nin açıkladığı şekilde ince bir şerit halinde hazırlandıktan sonra bir huni içerisine yerleştirildi. Kas şeridinin alt ucu bir iplikle huninin alt kısmına takılan polietilen tbe, üst kısmı ise yine bir iplikle "Transduser"e (Model Grass FT.03)'e tesbit edildi. Böylece test organının izometrik



ŞEKİL V

kasılmasındaki değişiklikler bu transduser aracılığı ile Grass poligrafına (Model 1979 B) kaydedildi. Krebs solüsyonu^{*} özel bileşimine göre hazırlandıktan sonra erlenmayer içerisine kondu ve termostatla 37°C ta kadar ısıtılması sağlandı. Sıçan mide fundusunda kontraksiyona neden olabilecek asetilkolin histamin ve hidroksi triptamin gibi maddelerin etkisi, Krebs solüsyonuna bu maddelerin antagonistleri olan atropin (1 ug/ml) fenoksibenzamin (1 ug/ml) ve dehidroergotamin (0.5 ug/ml) konulması ile ortadan kaldırıldı.

Çalışma boyunca Krebs solüsyonundan devamlı olarak beslenim için % 95 oksijen ve % 5 karbondioksit karışımı geçirildi.

B. Krebs solüsyonunun, perfüzyon pompasından geçirilerek PG'ye duyarlı test organı olan sıçan mide fundus kası üzerine sabit volümde damla damla düşmesi sağlandı.

C. Test organına ulaşan Krebs solüsyonunun ısını 37°C ta sabit tutmak amacı ile solüsyon ısı 37°C ayarlanan su rezervuarından geçirildi.

D. Test organı, biyoassey işlemine başlamadan evvel normal Krebs solüsyonu ile perfüzyona tabi tutularak kasın ortama uyumu sağlandı. Takiben değişik dozlarda (100 pg^{***} - 10 ng^{***} arasında değişen) PGE₂ solüsyonu^{****} ile kasın verdiği cevaplar kaydediciye kaydedildi. Burada logaritmik olarak artan dozlar tercih edildi. Kontrol cevaplar alındıktan

* Krebs solüsyonu (mM/L)

NaCl₂ ... 112, NaHCO₃ ... 25 , NaHPO₄ ... 1
MgCl₂ ... 0.5, CaCl₂ ... 2.5 , Glikoz ... 11.5

*** 1 pikogram (1 pg) = 10⁻⁹ mg

*** 1 nanogram (1 ng) = 10⁻⁶ mg

**** PGE₂ seviyesini saptamak için yararlanılan doz/cevap eğrisi Amerikan Upjohn firmasından sağlanan test PGE₂ solüsyonu ile elde edilmiştir.

sonra, ekstraksiyon materyali 1 ml Krebs solüsyonu ile karıştırılıp, dikkate homojenize edildi. Bu solüsyondan 0.1 ile 0.5 ml arasında değişen miktarlar kas üzerine tatbik edilerek kasın verdiği cevaplar poligrafa kaydedildi. Kayıt işleminden sonra PGE_2 'nin doz cevap eğrisi semilogaritmik kağıt üzerine dozun logaritması ve cevabı olarak çizildi. Ekstraksiyon materyalinin belirli volümlerinin vermiş olduğu cevap dikkate alınarak bu grafik üzerinde PGE_2 benzeri aktivite ng/ml PGE_2 ekivalan olarak hesaplandı. Bu işlem her bir deney için tekrarlandı.

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, 2 ayrı istatistikî yol ile değerlendirilmiştir.

A. Hemodilüsyon oranının tayini için ölçülen hematokrit değerleri arasındaki değişmeler normal bir dağılım gösterdiğinden, parametrik olan istatistikî testler uygulanarak eşlerarası önem kontrolü yapılmıştır.

B. PGE_2 benzeri aktivite tayininde elde edilen değerler ve perfüzyon süreleri, normal bir dağılım göstermediğinden parametrik olmayan istatistikî yöntemlerden Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile eşlerarası önem kontrol testi yapılarak P önemliliği tesbit edilmiştir. Değerler arasındaki fark çok büyük olduğundan, ortalamalararası fark testi uygulanmamıştır (99,100).

B U L G U L A R

A. Otuziki vakadan oluşan hastaların hepsinde (Tablo I, II) ortalama perfüzyon süresi 63.6 dakika olarak saptandı.

B. Yine 32 vakanın hepsinde, perfüzyon başlamadan 3 dakika evvel hastalardan alınan kanda Hct ortalaması % 40.21 ± 1.08 bulundu. Perfüzyonun 15 ci dakikasında bu değer % 33.00 ± 1.04 olarak tesbit edildi. Bu her iki Hct ortalamaları arasında tesbit edilen % 17.9 oranındaki azalma istatistiki yönden önemli bulundu (P < 0.001).

C. Otuz iki vakadan oluşan hastaların hepsinde perfüzyonun değişik devrelerinde PGE₂ benzeri aktivite düzeyinde artış gözlenmiştir (Şekil VI), şöyle ki :

1. Perfüzyondan hemen önceki PGE₂ benzeri aktivite değeri ile perfüzyonun 30 cu dakikasındaki değer arasındaki artış istatistiki yönden önemli bulunmuştur (P < 0.05).

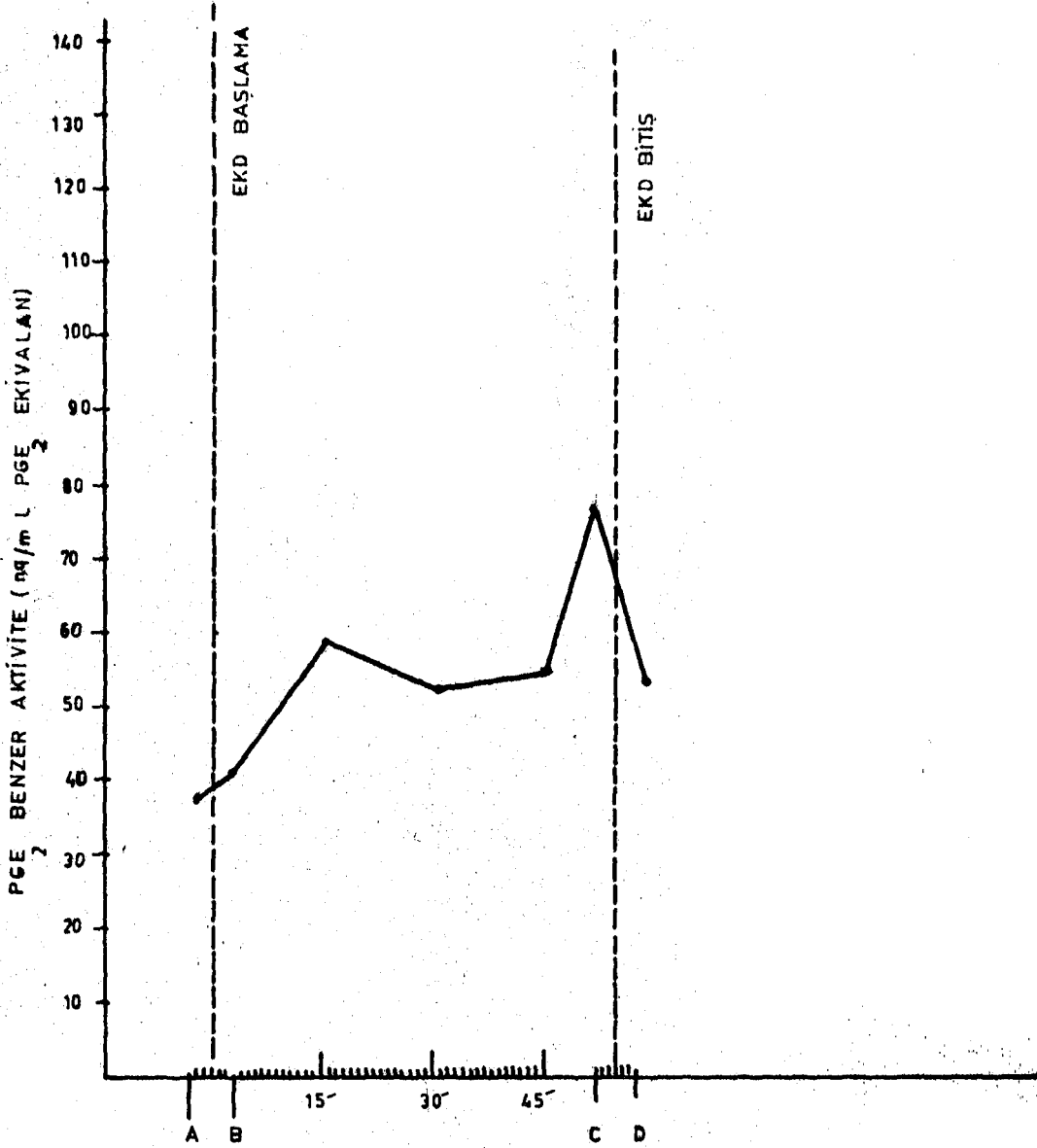
2. Perfüzyondan hemen önceki PGE₂ benzeri aktivite değeri ile perfüzyonun 45 ci dakikasındaki değer arasındaki artış istatistiki yönden önemli bulunmuştur (P < 0.05).

3. Perfüzyondan hemen önceki PGE₂ benzeri aktivite değeri ile perfüzyonun sonundaki değer arasındaki artış istatistiki yönden önemli bulunmuştur (P < 0.05).

	PGE ₂ BENZER AKTIVITE (nq/ml PGE ₂ ekivalan)	HCT %	PERFÜZYON SÜRESİ (dk)
PERFÜZYONDAN 3 DAKİKA ÖNCE	38,08 ± 11,02	40,21 ± 1,08	63,6 ± 7,1
PERFÜZYON BAŞLADIK TAN 3 DAKİKA SONRA	41,92 ± 11,31		
PERFÜZYON BAŞLADIK TAN 15 DAKİKA SONRA	59,22 ± 17,44	33,00 ± 10,4	
PERFÜZYON BAŞLADIK TAN 30 DAKİKA SONRA	52,87 ± 14,68		
PERFÜZYON BAŞLADIK TAN 45 DAKİKA SONRA	54,09 ± 24,34		
DEFİBRİLYASYONDAN SONRA	29,29 ± 14,29		
PERFÜZYON BİTİMİN- DEN 3 DAKİKA ÖNCE	76,15 ± 23,25		
PERFÜZYON BİTİMİN- DEN 3 DAKİKA SONRA	52,10 ± 12,56		

32 YAKADAN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN İSTATİSTİKİ ORTALAMALARI VE STANDART
HATALARI

TABLO II



ŞEKİL VI

EKD Ekstrakorporeal dolasım

- A ————— perfüzyondan 3 dakika önce
 B ————— perfüzyon başladıktan 3 dakika sonra
 C ————— perfüzyon bitiminden 3 dakika önce
 D ————— perfüzyon bitiminden 3 dakika sonra

NOT: DEFİBRİLASYON DEĞERLERİ YAKA SAYISININ AZLIĞINDAN GRAFİĞE DAHİL EDİLMEMİŞTİR.

4. Perfüzyondan hemen önceki PGE_2 benzeri aktivite değeri ile perfüzyondan hemen sonraki değer arasındaki artış istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

5. Perfüzyon başladıktan sonraki PGE_2 benzeri aktivite değeri ile 30 dakikasındaki değer arasındaki artış istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

6. Perfüzyon başladıktan sonraki PGE_2 benzeri aktivite değeri ile perfüzyon sonundaki değer arasındaki artış istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

Perfüzyondan sonraki PGE_2 benzeri aktivite düzeyinde, perfüzyon sonuna göre bir azalma görülmekle birlikte bu azalmanın istatistikî bir önemi tesbit edilememiştir.

Toplam 32 vaka, oksijenatöre konan başlangıç sıvısına göre üç gruba ayrıldığında; bu üç grupta ayrı ayrı olmak üzere yine perfüzyon süresi, hemodilüsyon tayini için Hct ve PGE_2 benzeri aktivite ortalama değerleri istatistikî olarak değerlendirildiğinde :

GURUP I (Oksijenatöre ringer laktat ve reomakrodeks konan grup)
(10 vaka) (Tablo III) :

A. Bu grupta ortalama perfüzyon süresi 59.1 dakika olarak saptandı.

B. Perfüzyondan 3 dakika evvel hastadan alınan kanda Hct ortalaması % 41.60 ± 1.85 , perfüzyonun 15 ci dakikasında Hct ortalaması % 28.50 ± 1.50 olarak bulunmuş ve bu her iki Hct ortalaması arasında tesbit edilen % 31.4 oranındaki azalma istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.001$).

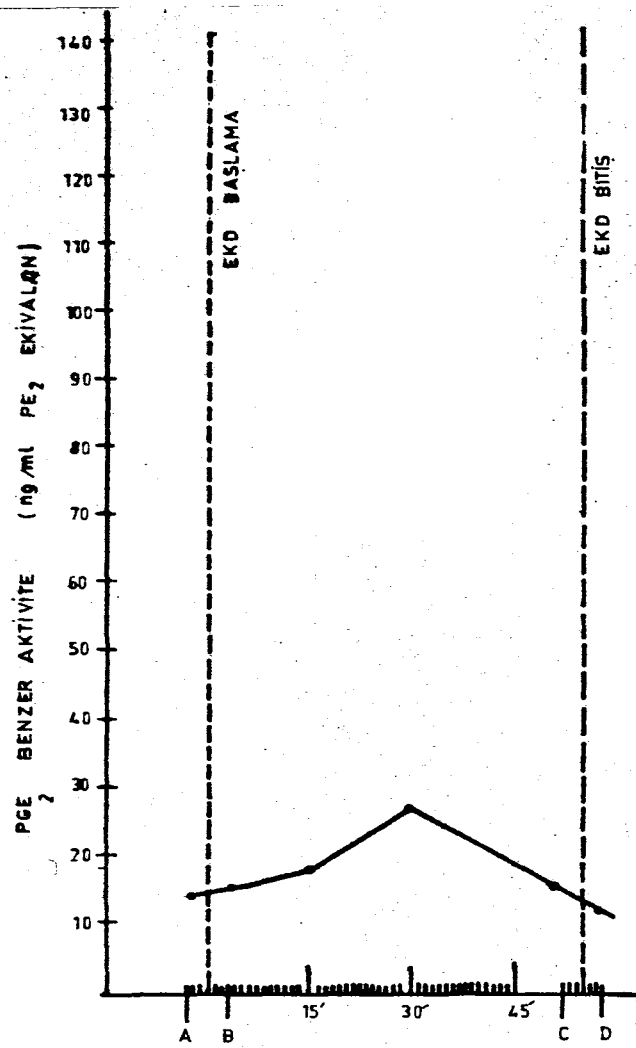
C. On vakadan oluşan bu grupta PGE_2 benzeri aktivite düzeyinde artma perfüzyon süresinde 2 devrede gözlenmiştir (Şekil VII).

PERFÜZYON SÜRESİ (dakika)	HCT %		PGE ₂ BENZER AKTİVİTE (ng/ml PE ₂ EKİVALAN)							
	PERFÜZYON DAN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 15 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON DAN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 3 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 15 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 30 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 45 DAKİKA SONRA	DEFİBRİLASYON DAN SONRA	PERFÜZYON BİTİMİNDEN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BİTİMİNDEN 3 DAKİKA SONRA
83	49	29	18	36	18	37	40	10	10	20
37	46	32	32	10	13			18	10	10
89	39	28	0.43	0.2	2	0.3	1.75		3.5	0.5
36	49	34	21	10	1	33			4.5	7
22	40	28	0.1	8.25	0.38				7.25	12.5
51	31	20	13	10	20	17			10	20
57	35	21	2	2.5	5	2.5	0.5	2.5	2.5	4
93	42	31	8.75	2.5	12.5	27	23	0.45	15.5	0.2
38	40	28	5	18	4.5			13	35	3.5
85	45	34	65	80	120	80	70	140	80	60

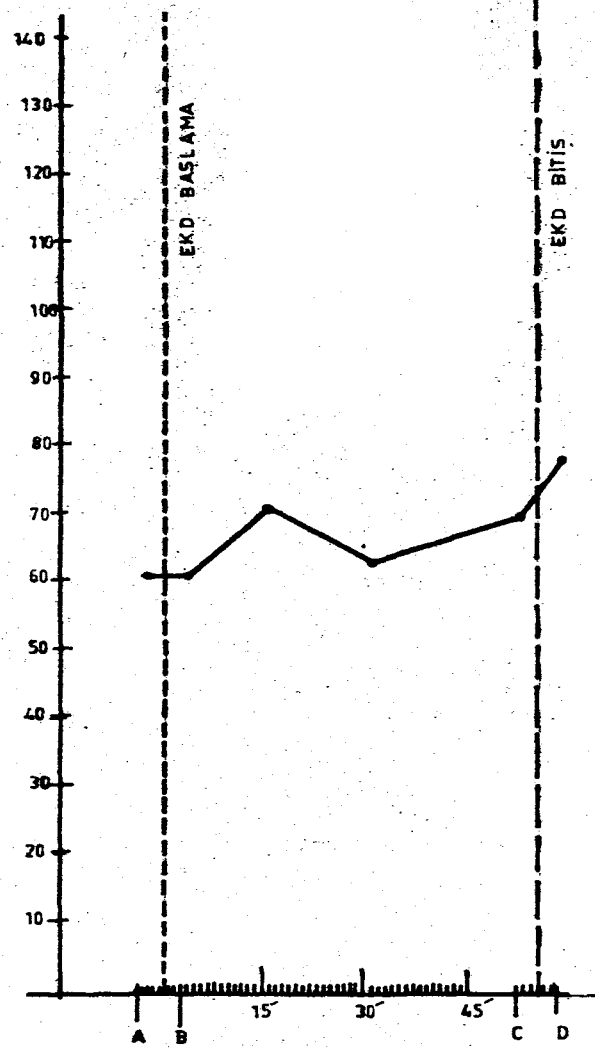
ORTALAMALAR VE STANDART HATA

591 ± 82	41.60 ± 1.85	28.50 ± 1.50	16.52 ± 6.28	17.74 ± 7.63	19.63 ± 11.07	28.11 ± 10.17	27.05 ± 12.98	30.65 ± 22.03	17.82 ± 7.51	13.77 ± 5.6
----------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	---------------	---------------	---------------	--------------	-------------

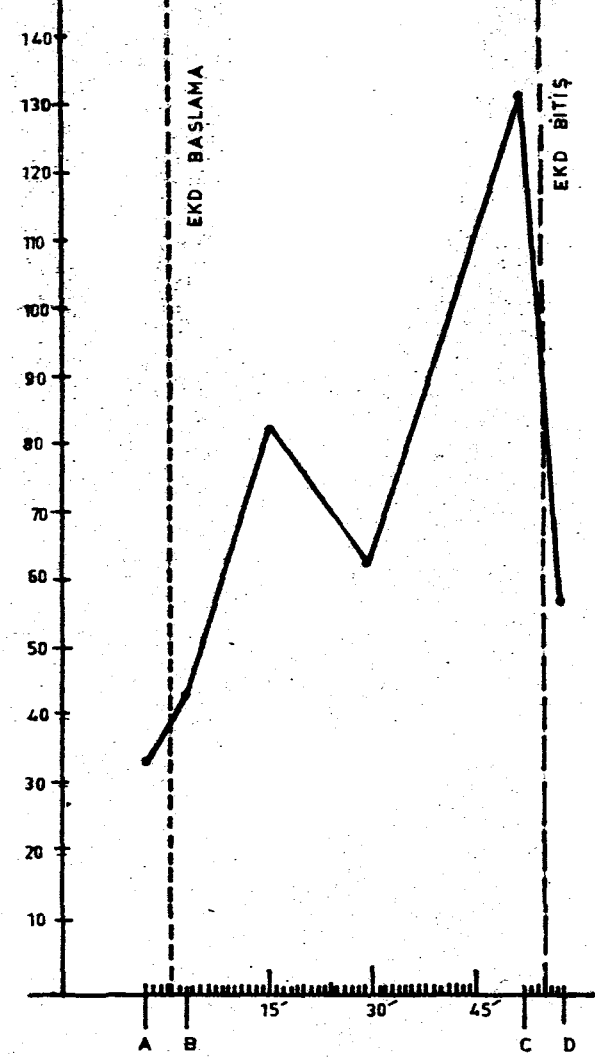
TABLO III (1. grup)



GURUP I



GURUP II



GURUP III

EKD Ekstrakorporel dolaşım

SEKİL VII

- A_ perfüzyondan 3 dakika önce
- B_ perfüzyon başladıktan 3 dakika sonra
- C_ perfüzyon bitiminden 3 dakika önce
- D_ perfüzyon bitiminden 3 dakika sonra

NOT: 45. DAKIKA, DEFİBRİLASYON DEĞERLERİ VAKA SAYISININ AZLIĞINDAN GRAFİĞE DAHİL EDİLMEMİŞTİR.

1. Perfüzyondan hemen önceki PGE_2 benzeri aktivite değeri ile perfüzyonun 30.cu dakikasındaki değer arasındaki artış istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

2. Perfüzyon başladıktan sonraki PGE_2 benzeri aktivite değeri ile perfüzyonun 30 cu dakikasındaki değer arasındaki artış istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

Perfüzyondan sonraki PGE_2 benzeri aktivite değerlerinde azalma gözlenmekte ise de (Şekil VII) bunun istatistikî bir önemi tesbit edilememiştir.

GURUP II (Oksijenatöre belirli oranda kan, ringer laktat, reomakrodeks konulan grup) (11 vaka) (Tablo IV) :

A. Bu grupta ortalama perfüzyon süresi 53.1 dakika olarak saptanmıştır.

B. Perfüzyondan 3 dakika evvel hastadan alınan kanda Hct ortalaması % 40.63 ± 1.19 , perfüzyonun 15 ci dakikasında % 35.81 ± 1.50 olarak bulunmuş ve bu iki Hct ortalaması arasında tesbit edilen % 11.8 oranındaki azalma istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.001$).

C. Onbir vakadan oluşan bu grupta perfüzyondan önceki PGE_2 benzeri aktivite düzeyi ile perfüzyonun 30 dakikasındaki PGE_2 benzeri aktivite düzeyi arasındaki artış istatistikî yönden önemli bulunmuştur ($P < 0.05$) (Şekil VII).

GURUP III (Oksijenatöre belirli oranda kan ve ringer laktat konulan grup) (11 vaka) (Tablo V) :

A. Bu grupta ortalama perfüzyon süresi 78.2 dakika olarak saptanmıştır.

PERFÜZYON SÜRESİ dakika	HCT %		PCE ₂ BENZER AKTİVİTE (ng/ml PE ₂ EKİVALAN)							
	PERFÜZYON DAN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 15 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON DAN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 3 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 15 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 30 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 45 DAKİKA SONRA	DEFİBRİLASYON DAN SONRA	PERFÜZYON BİTİMİNDEN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BİTİMİNDEN 3 DAKİKA SONRA
40	40	34	3.5	2.5	1.3	1.3			10	10
37	36	22	1.2	5	1.2	18			16	6.5
50	42	39	5	6.2	4.0	2.5		6.5	40	48
87	39	36	5	15	9.7	3.5	2.5	5	15	2.5
73	45	45	10	10	2.8	2.3	2.3	17.5	32	20
83	48	44	17	6.5	4.0	2.0	5.2		30	7.0
35	43	36	25.0	25.0	40.0	35.0			200	350
25	38	31	240	200	160				320	130
47	43	34	80	120	80	84			80	120
69	35	33	1	7	2.5	7	3		13	46
39	38	30	56	50	18.5				20	80
ORTALAMALAR VE STANDART HATA										
53.1 _± 6.3	40.63 _± 1.19	35.81 _± 1.50	60.79 _± 28.51	61.10 _± 26.76	71.01 _± 35.79	62.58 _± 36.79	20.12 _± 11.64	9.66 _± 3.94	70.54 _± 29.95	80.27 _± 30.02

TABLO IV (II. grup)

PERFÜZYON SÜRESİ (dakika)	HGT %		PGE ₂ BENZER AKTİVİTE (ng/ml PE ₂ EKİVALAN)							
	PERFÜZYONDAN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 15 DAKİKASONRA	PERFÜZYONDAN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYONBAŞLADIKTAN 3 DAKİKA SONRA	PERFÜZYONBAŞLADIKTAN 15 DAKİKA SONRA	PERFÜZYONBAŞLADIKTAN 30 DAKİKA SONRA	PERFÜZYON BAŞLADIKTAN 45 DAKİKA SONRA	DEBRİLASYON DAN SONRA	PERFÜZYON BITİMİNDEN 3 DAKİKA ÖNCE	PERFÜZYON BITİMİNDEN 3 DAKİKA SONRA
51	56	42	4,5	18	19.5				9	26
71	44	40	17	0,05	144	64	2,5		8,75	1,75
26	29	28	26	15	14				64	0,1
50	36	35	14	200	400	6			670	160
95	32	28	2,25	11,5	15	92	325		240	27
53	43	38	6	20	35	11			6	1,75
178	36	34	20	80	80	90	110	80	110	95
210	46	43	45	60	50	48	50		120	120
52	30	29	80	60	60	78			65	65
50	36	30	140	12,5	80	120			80	100
25	36	30	30	15	20				120	30

ORTALAMALAR VE STANDART HATA

78.2 _± 182	385.4 _± 241	342.7 _± 172	349.7 _± 1246	44.73 _± 1733	83.40 _± 33.78	63.62 _± 14.15	121.87 _± 71.19	80.00 _± 00	134.79 _± 5723	58.73 _± 16.66
-----------------------	------------------------	------------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	---------------------------	-----------------------	--------------------------	--------------------------

TABLO V (III. grup)

B. Perfüzyondan 3 dakika evvel hastadan alınan kanda Hct ortalaması % 38.54 ± 2.41, perfüzyonun 15 ci dakikasındaki Hct ortalaması % 34.27 ± 1.72 olarak bulunmuş ve bu iki Hct ortalaması arasında tesbit edilen % 11 oranındaki azalma istatistiki yönden önemli bulunmuştur (P < 0.01).

C. Onbir vakadan oluşan bu grupta perfüzyon süresinde PGE₂ benzeri aktivitede artış gözlenmiş (Şekil VII), ancak bu artışın perfüzyonun başı ile sonu arasındaki fark istatistiki yönden önemli bulunmuştur (P < 0.05).

Defibrilasyon yapılan vakalarda, defibrilasyonun PGE₂ benzeri aktivite düzeyi üzerine bir etkisi tesbit edilememiştir.

Guruplar arasında perfüzyon süreleri bakımından istatistiki bir önem bulunamamıştır.

Perfüzyon süresi ile PGE₂ benzeri aktivite düzeyi arasında bir ilgi saptanamamıştır.

T A R T I Ş M A

Açık kalp cerrahisi için uygulanan ekstrakorporeal dolaşım (EKD) sırasında; kan akımı, arteriel basınç, periferik vasküler rezistans ve kanın organlara dağılımında karmaşık değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir.

Araştırmalar, perfüzyon esnasındaki bu değişikliklere neden olabilecek faktörleri ortaya çıkarmıştır. Anestezi, hipotermi, doku hipoksisi, asidozis ve azalmış kan viskozitesi bu faktörler olarak ileri sürülmüştür (4,38,51,80). Yapılan diğer çalışmalarda, EKD sırasında periferik vasküler rezistansın değiştiği saptanmış ve buna mediatör olarak etki ettiği ileri sürülen histamin, 5-hidroksi triptamin ve ATP, bradikinin, vazopressin gibi endojen vazoaaktif maddelerin salınımı incelenmiştir (25, 27,35,84,86). Saunders ve ark. (95)'nin deneysel çalışmalarında, EKD da endojen vazoaaktif doku hormonu olan PG lerin belirli seviyelere kadar arttığı tesbit edilmiş ve bu artışın periferik vasküler rezistansın azalmasında etkili olabileceği öne sürülmüştür.

Köpeklerde yapılan deneysel araştırmalarda EKD sırasında gözlenen PGE_2 benzeri aktivite artışı ; EKD da özellikle E gurubu prostaglandinlerin inaktivasyonunda rol oynayan akciğerlerin devre dışı kalmasına, prostaglandin yapım ve salınımının artmasına veya her iki faktörün birlikteki etkisine bağlanmıştır (17).

Bernhard ve ark. (10) ve Richards (90)'ın yapmış oldukları araştırmalara göre, EKD da doku perfüzyonunun iyi olmaması dolayısı ile asidoz ve kan basıncındaki düşmeye bağlı olarak katekolaminlerin arttığı gözlenmiştir. Diğer taraftan McGiff (76), Ferreira (34)'nin deneysel olarak yapmış oldukları çalışmalarda noradrenalinin, böbrek ve dalaktan prostaglandin (PG) salınımına neden olduğu gösterilmiştir.

EKD da görülen basınç değişikliklerinin, renal kan akımında ve renal perfüzyon basıncında değişmeye neden olabileceği bilinmektedir. Herbaczynska-Cedro, Vane (49) ve McGiff (77); azalmış renal perfüzyon basıncının ve bu azalmaya bağlı olarak kanda artan anjiotensinin, böbrekten PG salınımını artırdığını saptamışlardır.

Yapılan araştırmalarda, EKD da, mekanik travmalar sonucu eritrosit, lökosit ve trombosit gibi sellüler elementlerde harabiyet olduğu gösterilmiştir (15). Cedro (17)'nin yapmış olduğu çalışmalarda hücre yıkımı sonucu PG lerin arttığı ve artan lipitlerin PG sentezi için gerekli maddeleri sağladığı ileri sürülmüştür. Smith (97,98)'in araştırmalarında ise, trombosit agregasyonunun ve trombosit harabiyetinin de PG salınımını artırdığı belirtilmiştir.

Diğer taraftan EKD sırasında arttığı bildirilen kinin peptitlerin de; hücre membranındaki fosfolipitlerin, PG lerin öncü maddesi olan, arakidonik aside dönüşümünü sağlayan, fosfolipaz A₂ enzimini kuvvetle uyarak PG lerin kan düzeyinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (78).

Bütün bu sonuçlara benzer olarak 32 vakadan oluşan bu klinik araştırmamızda, EKD nin çeşitli devrelerinde, özellikle başlangıç değerine göre, PGE₂ benzeri aktivite düzeyinde önemli artışlar gözlenmiştir (Şekil VI) (P < 0.05).

Deneysel araştırmalarda; asidoz, hemolizin şiddeti ve perfüzyon zamanı ile plazmadaki PGE₂ benzeri aktivite düzeyi arasında bir ilgi gösterilememiştir (17).

Nitekim bizim araştırmamızda da perfüzyon süresi ile PGE₂ benzeri aktivite düzeyi arasında bir ilgi tesbit edilememiştir.

Carlsson ve Oro (16), köpeklerde yapmış oldukları deneylerde, PGE₂ infüzyonu yaparak PGE₂ düzeyinde artma sağladıklarında periferik vasküler rezistansta azalma ve sistemik kan basıncında da düşme gözlemişlerdir. Saunders ve ark. (95) yine köpeklerde EKD sırasında indometazin vererek PG sentezini inhibe ettiklerinde, periferik vasküler rezistansta artma ile birlikte kan basıncında yükselme olduğunu göstermişlerdir. Ancak PGE₂ benzeri aktivite düzeyinin yüksekliği ile basınç yükselmesi ve periferik vasküler rezistansın artma hızı arasında bir bağlantı tesbit edememişlerdir. Bununla birlikte köpeklerde yapılan araştırmalarda, PGE₂ benzeri aktivite düzeyinin hem kan basıncı hem de periferik vasküler rezistans üzerine etkili olduğu belirtilmiştir (95).

Saunders ve ark. (95), köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmalarında EKD sırasında başlangıç sıvısı olarak oksijenatöre yalnız % 5 dekstroz ve ringer laktat solüsyonu kullandıklarında hematokritde % 47.4 ten % 27.4'e kadar (ortalama % 38) azalma tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada, perfüzyonun ilk 15 ci dakikasında PGE₂ benzeri aktivitede yükselme görülmüş ve daha sonraki devrelerde bu aktivitenin kontrol değerlere kadar indiği saptanmıştır.

Cedro ve ark. (17) ise yine köpeklerde EKD sırasında, oksijenatöre 1/4 oranında, Roe solüsyonu (92) ile hemodilüe edilmiş heparinize kan koyarak araştırma yapmışlardır. Perfüzyon süresinin ilk dakikalarından

itibaren PGE_2 aktivitesinin yükseldiğini, 10-12 nci dakikadan sonra bu yükselmenin artıyarak sabit kaldığını ve perfüzyon sonunda PGE_2 benzeri aktivitede azalma olduğunu görerek bu perfüzyon sonundaki azalmada, akciğerlerin dolaşıma katılmasının büyük etken olduğunu belirtmişlerdir.

Oksijenatöre hiç kan konulmayan veya değişik oranlarda taze heparinize donör kanı konulan 32 vakalık bizim serimizde ise; hematokrit ortalamasında % 17.9 oranında bir azalma tesbit edilmiş ($P < 0.001$) ve perfüzyonun 30 cu dakikasından itibaren PGE_2 benzeri aktivite düzeyinde yükselme gözlenmiş ve bu yükselme perfüzyon sonuna kadar devam etmiştir. Ayrıca bu araştırmada, EKD sonunda da PGE_2 benzeri aktivite düzeyinin yüksek kalması çeşitli sitümlasyonların ve nörohümorale mekanizmaların etkilerinin devam ettiğini telkin etmektedir.

Berkowitz, Shetty (9)'nin yapmış oldukları araştırmalarda EKD' in son safhalarında hem renin hem anjiotensin yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir. Renin ve anjiotensinin, PG salınımını artırdığı ayrıca yakın zamanlarda keşfedilen PGI_2 (Prostasiklin)'nin, PGE_2 benzeri aktivite içerisinde bulunduğu ve bunun akciğer dolaşımında yıkımının söz konusu olmadığı gözönüne alınırsa; 32 vakalık araştırmamızda ve özellikle önemli oranda hemodilüsyon yapılmayan III cü grupta, EKD sonundaki PGE_2 benzeri aktivitedeki yükselmeyi, renin ve anjiotensin sistemlerin etkisine de bağlı olabileceğini düşünmek mümkündür.

Açık kalp cerrahisi için uygulanan EKD da, hemodilüsyonun viskoziteyi azaltarak kapiller mikrosirkülasyon ve doku perfüzyonunu kolaylaştırdığı ve dolayısı ile dokunun daha iyi oksijenlenmesini sağladığı birçok araştırmalar sonunda saptanmıştır (14).

Gordon ve ark. (38) hemodilüsyon yapılan vakalarda, EKD başında

arteriyel basınçta daha fazla bir düşme olduğunu, buna sebep olarak hemodilüsyon sonucu viskozitenin fazla miktarda azalmasını ileri sürmüşlerdir. Yapılan araştırmalarda, hemodilüsyonun neden olduğu arteriyel basınçtaki bu düşüşün, vakalarda belirli bir klinik komplikasyon ile sonuçlanmadığı saptanmıştır (38).

Deneysel olarak yapılan bazı çalışmalarda, hemodilüsyona bağlı arteriyel basınçtaki düşüklüğün EKD başında PG salınımını daha fazla artırabileceği belirtilmiştir (95). Vane ve ark. (20), kan basıncındaki akut düşmeye cevap olarak renal ven kanında PGE₂ nin salınımının arttığını ileri sürmüşlerdir.

Hemodilüsyon yapılan vakalarda, arteriyel basıncın fazla düşmesi ile birlikte görülen PGE₂ benzeri aktivitedeki artışın EKD in erken devrelerinde PG lerin kan basıncını düzenleyici bir etki yaptığını telkin etmektedir.

Oksijenatörde ringer laktat ve reomakrodeks kullandığımız 10 vakalık seride (Grup I) hematokritteki azalma % 31.4 oranında bulunmuştur. Bu grupta PGE₂ benzeri aktivitedeki en fazla artış perfüzyonun 30 cu dakikasında saptanmıştır (P < 0.05). Sonraki devrelerde PGE₂ benzeri aktivitesinde, kontrol değerlere kadar azalma gözlenmektedir (Şekil VII).

Oksijenatörde belirli oranda taze heparinli donör kanı, ringer laktat ve reomakrodeks kullanılan grupta ise (Grup II) hematokritteki azalma oranı % 11.8 oranında bulunmuştur. Bu grupta da PGE₂ benzeri aktivite 30 cu dakikada yükselmiş (P < 0.05) ve daha sonra PGE₂ aktivitesi düzeyinde bir düzlük gözlenmiş, fakat perfüzyon sonunda PGE₂ benzeri aktivite düzeyinde azalma tesbit edilmemiştir (Şekil VII).

Oksijenatörde yine belirli oranda taze heparinli donör kanı ve ringer laktat kullanılan III cü grupta ise hematokritteki azalma oranı % 11 olarak tesbit edilmiştir.

Bu grupta PGE₂ benzeri aktivitede artma en fazla perfüzyonun sonunda tesbit edilmiştir (P < 0.05) (Şekil VII).

Yaptığımız bu klinik araştırmada, hemodilüsyon oranı yüksek olan vaka gurubumuzda, PGE₂ benzeri aktivitedeki artma, yüksek oranda hemodilüsyon uygulanan deneysel çalışmalardaki sonuçlara uymaktadır.

Ancak hemodilüsyon oranı az olan vaka gurubumuzda (Grup II) PGE₂ benzeri aktivite düzeyinin perfüzyon sonunda da yüksek kalması deneysel çalışmaların sonuçlarına uymamaktadır.

Yine araştırmamızda önemli bazı gözlemlerde bulunulmuştur :

Birinci grupta PGE₂ benzeri aktivite düzeyleri, perfüzyondan hemen evvelki değere göre, perfüzyonun 30 cu dakikasında en yüksek noktasına erişmiş ve takiben progresif olarak düşmeye başlamıştır. Genellikle bu grupta PGE₂ benzeri aktivite düzeyleri düşük olarak seyretmiştir. Bu düşüklüğün nedeni muhtemelen dokulardan PG düzeyini artıracak kinin peptitler gibi vazoaaktif hümorale mediatörlerin ve renin anjiotensin sisteminin eksikliği ile açıklanabilir. Ayrıca, PGE₂ benzeri aktivite düzeyinin düşük olmasında; eritrosit ve trombosit harabiyetini önleyen düşük moleküllü dekstranın da (reomakrodeks) etkisi olabilir.

Belirli oranda kan, reomakrodeks ve ringer laktat kullanılarak hafif hemodilüsyon yapılan ikinci grupta perfüzyonun 30 cu dakikasında yükselen PGE₂ benzeri aktivite düzeyleri, perfüzyondan sonra da bir artma göstermektedir. Bu şekildeki seyir ve yükselmenin nedeni birinci grupta açıklanan faktörlerin kısmen de olsa dolaşımında yeterli miktarda bulunmasına bağlı olabilir.

Akciğer dolaşımı devreye girdikten sonra bu grupta, birinci guruba göre PGE_2 benzeri aktivitedeki düşüş olmamasının sebebi ise çeşitli şekillerde izah edilebilir : Akciğerdeki 15-hidroksi prostaglandin dehidrogenaz aktivitesinin günümüzde izah edilemeyen herhangi bir nedenle düşmesinde rol oynayabileceği gibi, bu vakalarda kandan izole edilen PG lerin akciğerde inaktive olmıyan PGI_2 (Prostasiklin) veya prostaglandin A_2 tipi olması ile de açıklanabilir. Nitekim, organik bir materyel herhangi bir şekilde suni ortama ilave edildiği zaman bahsedilen ve akciğerde inaktive olmıyan PG düzeylerinin daha da artabileceği yayınlanmıştır (105).

Diğer guruplara göre düşük oranda hemodilüsyon yapılan ve düşük moleküllü dekstran (reomakrodeks) kullanılmayan III grupta ise PGE_2 benzeri aktivite düzeyleri, perfüzyonun 30 dakikasından itibaren artmakta, en yüksek değerine perfüzyonun sonunda erişmekte ve akciğerler dolaşıma dahil olduktan sonra hızla azalmaktadır. Perfüzyon sırasında PGE_2 benzeri aktivite düzeyindeki bu yükseklik, dokularda prostaglandin teşekkülüne sebep olan bütün aktif mediatörlerin dolaşımında mevcut bulunması ve eritrosit ve trombosit harabiyetini önleyen düşük moleküllü dekstranın bu grupta kullanılmaması ile izah edilebilir. Perfüzyondan sonra PGE_2 benzeri aktivite düzeyinde süratle azalmanın nedeni ise ikinci grupta bahsedilen ve prostaglandinlerin yıkımına neden olan akciğerin 15-hidroksi prostaglandin dehidrogenaz aktivitesinin oldukça yüksek düzeyde kalması ve bu grupta izole edilen prostaglandinlerin akciğerlerde süratle yıkılan E gurubu prostaglandinler olması ile izah edilebilir.

Bütün vakalarımızda gözlenen PGE_2 benzeri aktivite düzeyindeki değişimler, doku üzerine yapılan değişik mekanik irritasyonlar ile izah edilebilir. Deneysel araştırmalar bir dokuya çok ufak mekanik sitümlasyonun dahi PG düzeylerinin anlamlı bir şekilde değişmesine sebep olduğunu göstermiştir (29).

S O N U Ç

Araştırmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir :

I- Vakaların hepsi dikkate alındığında, EKD esnasında perfüzyondan önceki değerine göre PGE_2 benzeri aktivitede yükselme gözlenmiştir (Şekil VI). Bu yükselmenin EKD sırasında oluşan hemodinamik değişikliklerden sorumlu olabileceği kanısına varılmıştır.

II- Oksijenatörde, ringer laktat ve reomakrodeks kullanılan grupta (Grup I) ortalama perfüzyon süresi 59.1 dakika ve hematokritteki azalma da % 31.4 olarak tesbit edilmiştir ($P < 0.001$). Bu grupta PGE_2 benzeri aktivitede 30 cu dakikada hem perfüzyondan evvelki, hem de perfüzyonun başındaki değere göre artış gözlenmiştir ($P < 0.05$). Ayrıca PGE_2 benzeri aktivitedeki yükselme düzeyi EKD süresince genellikle düşük olarak seyretmiştir (Şekil VII). Bu düşüklük, dokulardan PG düzeyini artıracak diğer muhtemel vazoaaktif mediatörlerin (örneğin; bradikinin, renin-anjiotensin, v.b.) eksikliğine veya eritrosit ve trombosit harabiyetini önleyen düşük moleküllü dekstanın (reomakrodeks) oksijenatörde başlangıç sıvısı olarak kullanılmasına bağlı olabilir.

III- Oksijenatörde belirli oranda heparinli donör kanı, ringer laktat ve reomakrodeks kullanılan grupta (Grup II), perfüzyon süresi 53.1 dakika ve hematokritteki azalma % 11.8 olarak saptanmıştır ($P < 0.001$).

Bu grupta PGE benzeri aktivitede 30 cu dakikada, perfüzyondan önceki değerine göre anlamlı bir yükseklik bulunmuştur ($P < 0.05$). Perfüzyonun sonunda da perfüzyondan önceki değere göre bir yükseklik gözlenmiştir (Şekil VII).

Bu gruptaki PGE₂ benzeri aktivitedeki değişiklikler, 1 ci grupta izah edilen muhtemel faktörlerin dolaşımında bulunmasına bağlanmış ve perfüzyondan sonra görülen yükseklik ise akciğerdeki 15-hidroksi PG dehidrogenaz aktivitesinin şu anda bilemediğimiz bir nedenle düşmesine ve bu vakalarda izole edilen PG'lerin akciğerde inaktive olmayan PGI₂ veya PGA₂ olabileceği varsayımı ile izah edilmeye çalışılmıştır.

IV- Oksijenatöre belirli oranda kan ve ringer laktat konulan grupta (Grup III) ortalama perfüzyon süresi 78.2 dakika ve hematokritteki azalma % 11 oranında bulunmuştur ($P < 0.01$).

Bu grupta PGE₂ benzeri aktivitede perfüzyondan evvelki değerlere göre perfüzyonun 30 cu dakikasından itibaren artma saptanmıştır, en yüksek değer ise perfüzyonun sonunda görülmüştür ($P < 0.05$). Perfüzyon bitiminden sonra ise ani bir azalma saptanmıştır (Şekil VII).

PGE₂ benzeri aktivitesindeki yükselmeler, dokularda PG teşekkülüne sebep olan bütün aktif mediatörlerin dokularda bulunması ve kısmen de düşük moleküllü dekstran (reomakrodeks) kullanılmaması ile açıklanabilir. Perfüzyondan sonra görülen ani azalma ise, akciğerin 15-hidroksi PG dehidrogenaz aktivitesinin, oldukça yüksek düzeyde kalması ile veya bu koşullarda dokularda oluşan PG'lerin akciğerlerle süratle yıkılan E serisi PG'ler olduğu şeklinde izah edilebilir.

Ö Z E T

Deneysel olarak EKD esnasında hemodinamik değişikliklere yol açtığı öne sürülen PG'lerin insanlarda EKD esnasındaki düzeyleri araştırılmıştır. Bu amaçla 32 hastada EKD sırasında, PG değer tayini, hemodilüsyonun ve perfüzyon süresinin tesbiti ve PG değerleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Sonuçta ;

1. Açık kalp cerrahisine alınan bu 32 hastada, EKD esnasında PGE₂ benzeri aktivite perfüzyondan önceki değerine göre, perfüzyon esnasında genel olarak yüksek bulunmuştur.

2. Oksijenatörde yalnız ringer laktat ve reomakrodeks kullanılan grupta PGE₂ benzeri aktivite, perfüzyondan önceki değerine göre en fazla 30 cu dakikada yükselmiş (P < 0.05), daha sonra bu yükselme düzeyi düşük olarak seyretmiştir. Bu grupta PGE₂ benzeri aktivitedeki değişikliğin hemodilüsyon oranına ve kısmen düşük moleküllü dekstran (reomakrodeks) kullanılmasına bağlı olabileceği kanısına varılmıştır.

3. Oksijenatörde belirli oranda heparinize donör kanı, ringer laktat ve reomakrodeks kullanılan grupta PGE₂ benzeri aktivite, perfüzyondan önceki değerine göre en fazla 30 cu dakikada yükselmiş (P < 0.05), fakat perfüzyondan sonra da bu yüksekliğin devam ettiği gözlenmiştir.

PGE₂ benzeri aktivitedeki bu değişiklikler, hemodilüsyona, oksijenatörde düşük moleküllü dekstran (reomakrodeks) kullanımına ve perfüzyon sonunda görülen değişiklikte, PG'lerin akciğerde inaktive olmamasına bağlı olabilir.

4. Oksijenatörde belirli oranda heparinize donör kanı ve ringer laktat kullanılan grupta, PGE₂ benzeri aktivitede perfüzyondan önceki değere göre 30 cu dakikadan itibaren bir yükselme gözlenmiş ve en yüksek değerine perfüzyonun sonunda erişilmiştir (P < 0.05). Perfüzyon bittikten sonra da PGE₂ benzeri aktivitede ani bir azalma gözlenmiştir.

Bu gruptaki PGE₂ benzeri aktivitedeki yükselme, bütün aktif mediatörlerin dokularda bulunmasına, düşük moleküllü dekstran (reomakrodeks) kullanılmamasına ve perfüzyon sonunda PGE₂ aktivitesinde görülen ani düşüklük ise bu gruptaki PG'lerin akciğerlerde daha süratle yıkımına bağlı olabilir.

K A Y N A K L A R

1. Addonizio, V.P. Jr., Straus III, J.F., Macarak, E.J., Colman, R.W.,
Edmunds, H.L. Jr. : Preservation of platelet number and function
with prostaglandin E_2 during total cardiopulmonary bypass in
rhesus monkeys. *Surgery* 83: 619, 1978.
2. Addonizio, V.P. Jr., Straus III, J.F., Colman, R.W., Edmunds, L.H. Jr :
Effects of prostaglandin E_2 on platelet loss during in vivo and
in vitro extracorporeal circulation with a bubble oxygenator.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 71: 119, 1979.
3. Albert, B.J., Lewis, J.M., Rowland, D.W., Grant, M.J., Olley, D.M.,
Soldin, S.J., Swyer, P.R., Coceani, F., Rove, R.D. : Plasma indo-
methacin levels in preterm newborn infants with symptomatic patent
ductus arteriosus - clinical and echocardiographic assesment of
response. *J. Pediatr.* 94: 578, 1979.
4. Andersen, M.N., Senning, A. : Studies in oxygen consumption during
extracorporeal circulation with a pump oxygenator. *Ann. Surg.* 148:
59, 1958.
5. Armstrong, J.M., Chapple, D.J., Dusting, G.J., Hughes, R., Moncada, S.,
Vane, J.R. : Cardiovascular actions of prostacylin (PGI_2) in
chloralose anaesthetized dogs. *Br. J. Pharmacol.* 61: 136P, 1978.

6. Armstrong, J.M., Boura, A.L.A., Hamberg, M. : A comparison of the vasomotor depressor effects of the cyclic endoperoxides PGG₂ and PGH₂ with those of PGD₂ and PGE₂ in the hypertensive and normotensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 39: 251, 1976.
7. Barlet, R.H., Gazzaniga, A.B. : Extracorporeal circulation for cardiopulmonary failure. "Hemodynamics" Currents Problems In Surgery. Year Book Medical Publisher Inc., Chicago, London, 15: 27, 1978.
8. Bergström, J., Duner, M., Euler, U.S. Von., Pernow, B., Sjovall, J. : Observations on the effects of infusion of prostaglandins E in man. *Acta Physiol. Scand.*, 45: 145, 1959.
9. Berkowitz, H.D., Shetty, S. : Renin release and renal cortical ischemia following aortic cross clamping. *Arch. Surg.*, 109: 612, 1974.
10. Bernhard, W.F., Carral, S.E., Schwarz, H.F., Gross, R.E. : Metabolic alteration associated with profound hypothermia and extracorporeal circulation in the dog on man. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 42: 793, 1961.
11. Bozer, A.Y. : Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. "Perfüzyon hemodinamiği". H.Ü. Yayınları B-4. s. 57, 1973.
12. Bozer, A.Y. : Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. "Kan akımının muhtelif organlara dağılımı". H.Ü. Yayınları B-4, s: 60, 1973.
13. Bozer, A.Y. : Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. "Tarihce". H.Ü. Yayınları B-4, s: 1, 1973.
14. Bozer, A.Y. : Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. "Hemodilüsyon". H.Ü. Yayınları B-4, s: 40, 1973.

15. Bozer, A.Y. : Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. "Metabolik Değişiklikler ve Fizyopatolojik Bulgular". H.Ü. Yayınları B-4, s: 61, 1973.
16. Carlson, L.A., Oro, L. : Effect of prostaglandin E_1 on blood pressure and heart rate in the dog. *Acta Physiol. Scand.*, 67: 89, 1966.
17. Cedro, A., Herbaczynska-Cedro, K. : Increased blood level of prostaglandin-like material substances during cardiopulmonary bypass in dog. *Cardiovasc. Res.*, 12: 516, 1978.
18. Clowes, G.H.A.J. : Bypass of the heart and lung with an extracorporeal circulation : in. *Surgery of the Chest*, Ed. Gibbon, J.H. Jr., Sabiston, D.C., Spencer, F.C., W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, s: 610, 1969.
19. Coceani, F., Pace-Asciak, C., Volta, F., Wolfe, L.S. : Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. *Am. J. Physiol.*, 213: 1056, 1967.
20. Collier, J.G., Herman, A.G., Vane, J.R. : Appearance of prostaglandins in renal venous blood of dog in response to acute systemic hypotension produced by bleeding or endotoxin. *J. Physiol.*, 230: 19P, 1973.
21. Curtis-Prior, P.B. : Prostaglandins. "History and nomenclature" North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, s.1, 1976.
22. Curtis-Prior, P.B. : Prostaglandins. "Catabolism of prostaglandins" North-Holland Publishing Company, Amsterdam, New York, Oxford, s.21, 1976.
23. Curtis-Prior, P.B. : Prostaglandins. "Interaction of Prostaglandins and cyclic nucleotides". North-Holland Publishing Company. Amsterdam, New York, Oxford, s.77, 1976.

24. Davis, H.A., Horton, E.W. : Output of prostaglandins from the rabbit kidney, its increase on renal nerve stimulation and its inhibition by indomethacin. *Br. J. Pharmacol.*, 46: 658, 1972.
25. Deklerk, J., Benzer, Haider, W.J., Pauser, G., Stellwag, F. : Beeinflussung des kininogen-kinin systems durch einen kallikreinhemmer bei operationen am offenen Herzen in extracorporalen zirkulation. *Anaesthesist*, 26: 639, 1977.
26. Dorken, N. : Kalb Cerrahisi. "Ekstrakorporeal dolaşım". *Ist. Univ. Yayınları*, s: 71, 1975.
27. Dow, J.W., Dickson, J.F., Hamer, N.A.J., Gadboys, H.L. : The effects of anaphylactoid shock. from blood exchange on cardiopulmonary bypass in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 39: 457, 1960.
28. Driscoll, D.J., Kugler, J.D., Nihill, M.R, McNamara, D.G. : The use of PGE₁ in a critically ill infant with transposition of the great arteries. *J. Pediatr.*, 95: 259, 1979.
29. Dusting, J.G., Moncada, S., Vane, J.R. : Prostaglandins their intermediates and precursors : Cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 21: 405, 1979.
30. Dusting, G.J., Moncada, S., Vane, J.R. : Vascular actions of arachidonic acid its metabolites in perfused mesenteric and femoral beds of the dog. *Eur. J. Pharmacol.*, 49: 65, 1978.
31. Ellis, E.F., Nies, A.S., Oates, J.A. : Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A₂. *Stroke*, 8: 480, 1977.

32. Ennons, P.R., Hampton, J.R., Harrison, M.J.G., Honour, A.S., Mitchell, J.R.A. : Effect of prostaglandin E_1 on platelet behavior in vitro and in vivo. *Brit. Med. J.*, 2: 468, 1967.
33. Ferreira, S.H., Vane, J.R. : Prostaglandins : Their disappearance from and release into the circulation. *Nature*, 216: 868, 1967.
34. Ferreira, S.H., Moncada, S., Vane, J.R. : Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature (New Biology)*, 231: 237, 1971.
35. Gillis, C.N., Greene, N.M., Cronau, L.H., Hammond, G.L. : Pulmonary extraction of 5-hydroxy tryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man. *Circ. Res.*, 30: 666, 1972.
36. Gilmore, N., Vane, J.R., Wyllie, J.H. : Prostaglandin released by the spleen. *Nature*, 218: 1135, 1968.
37. Glenn, W.W.L., Liebow, A.A., Lindskog, G.E., : Thoracic and cardiovascular surgery with Related Pathology "Cardiopulmonary bypass; hypothermia". *Appleton-Century-Crofts, New York, Third edition*, s: 1163, 1973.
38. Gordon, R.J., Ravin, M., Rawitscher, R.E., Daicoff, G.R. : Changes in atrial pressure viscosity and resistance during cardiopulmonary bypass. *J. Thoac. Cardiovasc. Surg.*, 69: 552, 1975.
39. Graham, T.P. Jr., Atwood, G.F., Boucek, P.J. Jr. : Pharmacologic dilatation of the ductus arteriosus with prostaglandin E_1 in infant with congenital heart disease. *South Med. J.*, 71: 1238, 1978.

40. Gryglewski, R.J., Vane, J.R. : The generation from arachidonic acid of rabbit aorta contracting substance (RCS) by a microsomal enzyme preparation which also generates prostaglandins. *Br. J. Pharmacol.*, 46: 449, 1972.
41. Gryglewski, R.J., Szczeklik, A., Mizankowski, R. : Anti-platelet action of intravenous infusion of prostacyclin in man. *Thrombosis Res.*, 13: 153, 1978.
42. Gündoğan, Ü.N., Türker, R.N. : Influence of pulmonary circulation diuretic action of prostaglandin E₂. *Pharmacology*, 11: 278, 1974.
43. Hamberg, M., Svenson, J., Wakabayashi, T. : Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71: 345, 1974.
44. Hamberg, M., Svenson, J., Samuelson, B. : Thromboxanes : A new group of biologically active compound derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72: 2994, 1975.
45. Hammarström, S., Falardeau, P. : Resolution of prostaglandin endoperoxide synthetase and thromboxane synthetase of human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 3691, 1977.
46. Harris, R.H., Ramwell, P.W. : Cellular mechanism of prostaglandin action. *Ann. Rev. Physiol.*, 41: 653, 1979.
47. Hellström, G., Björk, V.O. : Hemodilution with Rheomacrodex during total body perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 45: 395, 1963.
48. Herbaczynska-Cedro, K., Vane, J.R. : Prostaglandins as mediators of reactive hyperaemia in kidney. *Nature*, 247: 492, 1974.

49. Herbaczynska-Cedro, K., Vane, J.R. : Contribution of intrarenal generation of prostaglandin to autoregulation of renal blood flow in the dog. *Circ. Res.*, 33: 428, 1973.
50. Hollenberg, M., Pruett, R., Thal, A. : Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 45: 402, 1963.
51. Horst, H.G., Smidt-Mende, M., Kovacicek, S., Yoshitake, T. : Distributor of extracorporeal blood flow in normothermia and hypothermia. *J. Cardiovasc. Surg.*, 4: 547, 1963.
52. Horton, E.W. : Hypothesis on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.*, 49: 122, 1969.
53. Horton, E.W., : Prostaglandin. "Extraction, Separation, Identification and Estimation". Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, s: 11, 1972.
54. Hufnagel, C.A., Schanno, J.F., Pifaree, R., Conrad, P.W., Hewson, C.: A versatile heat exchanger for use in extracorporeal bypass system. *J. Cardiovasc. Surg.*, 2: 158, 1961.
55. Hyman, A.L., Spannhake, E.W., Kadowitz, P.S. : Prostaglandins and lung. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 117: 111, 1978.
56. İliçin, G., Saylam, A., Bozer, A.Y. : Ekstrakorporeal sirkulasyonun serotonin metabolizmasına etkisi. *A.Ü. Tıp Fak. Mec.*, 24: 614, 1971.
57. İliçin, G., Saylam, A., Bozer, A.Y. : The effect of extracorporeal circulation on serotonin metabolism. *Ann. Thorac. Surg.*, 13: 225, 1972.

58. Kadowitz, P.J., Chapnick, B.M., Feigen, L.P., Hyman, A.L., Nelson, P.K., Spannhake, E.W. : Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin PGI_2 . *J. Appl. Physiol.*, 45: 408, 1978.
59. Kadowitz, P.J., Joiner, P.D., Hyman, A.L. : Physiological and pharmacological roles of prostaglandins. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 15: 285, 1975.
60. Karim, S.M.M. : The prostaglandins. "General introduction and some pharmacological actions of prostaglandins. Wiley-Interscience, A. Division of John Wiley, Sons, Inc., New York. s: 1, 1972.
61. Karim, S.M.M. : The prostaglandins. "The chemistry of the prostaglandins". Wiley-Interscience. A Division of John Wiley, Sons, Inc., New York, s: 293, 1972.
62. Karim, S.M.M. : The prostaglandins. "Cardiovascular and renal action of prostaglandin". Wiley-Interscience. A Division of John Wiley, Sons, Inc., New York, s: 165, 1972.
63. Karim, S.M.M. : The Prostaglandins. "Effects of prostaglandins on platelet function". Wiley-Interscience. New York. A division of John Wiley, Sons, Inc., New York, s: 293, 1972.
64. Kawashima, Y., Yamamoto, Z., Manabe, H. : Safe limits of hemodilution in cardiopulmonary bypass. *Surgery*, 76: 391, 1974.
65. Kilbom, A., Wennmalm, A. : Endogenous prostaglandins as local regulating of blood flow in man : Effect of indomethacin on reactive and functional hyperaemia. *J. Physiol.*, 257: 109, 1977.

66. Kirkling, J.W., Patrick, R.T., Theye, R.M. : Theory and practice in the use of a pump oxygenator for intracardiac surgery. *Thorax*, 12: 93, 1957.
67. Kot, P.A., Johnson, M., Ramvel, P.W. : Effects of ganglionic and β -adrenergic blockade on cardiovascular responses to the bisenoic prostaglandins and their precursor arachidonic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149: 953, 1975.
68. Lee, S.C., Pong, S.S., Katzen, D. : Distribution of prostaglandin E 9-keto-reductase and types I and II 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase in swine kidney medulla and cortex. *Biochemistry*, 14: 142, 1975.
69. Lefer, A.M., Ogletree, M.L., Smith, J.B., Silver, M.J., Nicolaou, K.C., Barnette, W.E., Gregory, P.G. : Prostacyclin : A potentially valuable agent for preservin myocardial tissue in acute myocardial ischemia. *Science*, 200: 52, 1978.
70. Lilleasen, P., Frøysaker, T., Stokke, O. : Cardiac surgery in extreme haemodilution without donor blood, blood products of artificial macromolecules. *Scan. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 12: 249, 1978.
71. Long, D.M. Jr., Sanches, L., Varco, R.L., Lillehei, C.W. : The use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation. *Surgery*, 50: 12, 1961.
72. Long, D.M. Jr. : The status of plasma expanders in open-heart surgery. *Dis. Chest*, 41: 578, 1962.
73. Longmore, D., Gueirrara, D., Bennet, G., Smith, M., Buting, S., Reed, P., Moncada, S., Read, N.G. : Prostacyclin : A solution to some problems of extracorporeal circulation. *Lancet*, 1: 1002, 1979.

74. Lonigro, A.J., Hskovitz, H.D., Crowshaw, K. : Dependency of renal blood flow an prostaglandin synthesis in the dog. *Circ. Res.*, 32: 712,1973.
75. McGiff, J.C., Terrago, N.A., Malik, K.U. : Release of a prostaglandin E - like substance from canine kidney by bradykinin. *Circ. Res.*, 31: 36, 1972.
76. McGiff, J.C., Crowshaw, K., Terragno, N.A., Malik, K.U., Lonigro, A.: Differential effect of noradrenaline and renal nerve stimulation on vascular resistance in the dog kidney and the release of a prostaglandin-like substance. *Clin. Sci.*, 42: 223, 1972.
77. McGiff, J.C., Crowshaw, K., Terragno, N.A., Lonigro, A.S. : Release of prostaglandin-like substances into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ. Res.* 3(Suppl I): 121, 1970.
78. McGiff, J.C., Malik, K.U., Terragno, N.A. : Prostaglandin as determination of vascular reactivity. *Fed. Proc.*, 35: 2382, 1976.
79. McGoon, D.C., Moffitt, E.A., Theye, R.H., Kirklin, J.W. : Physiologic studied during high flow, normothermic whole body perfusion. *J. Thorac. Surg.*, 39: 275, 1960.
80. Mendelson, D., Kckrell, J.M., McLachlan, M.A., Cross, F.S., Kay, E.B.: Experiences using the pump oxygenator for open cardiac surgery in man. *Anesthesiology*, 18: 223, 1957.
81. Miale, B.J. : *Peripheral blood : Laboratory Medicine - Hematology*, C.V. Mosby Comp., Saint Louis, s: 225, 1958.

82. Moncada, S., Needleman, P., Bunting, J., Vane, J.R. : An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263: 666, 1976.
83. Moncada, S., Vane, J.R. : Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelet and blood-vessels walls. *New Engl. J. Med.*, 300: 1142, 1979.
84. Nagaoka, H., Katori, M. : Inhibition of kinin formation by a kallikrein inhibitor during extracorporeal circulation in open-heart surgery. *Circulation*, 52: 325, 1975.
85. Needleman, P., Kaley, G. : Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *New Engl. J. Med.*, 298: 1122, 1978.
86. Philbin, D.M., Wilson, C.H., Sokoloski, S. : Antidiuretic hormone levels during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73: 145, 1977.
87. Philbin, D.M., Coggins, C.H. : Plasma vasopressin levels during cardiopulmonary bypass with and without profound haemodilution. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 25: 282, 1978.
88. Piper, P.J., Vane, J.R. : Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by antiinflammatory drugs. *Nature*, 223: 29, 1969.
89. Piper, P.J., Vane, J.R. : The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 180: 360, 1971.
90. Richards, J.B. : Effects of altered acid-base balance on adrenocortical function in anesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, 188: 7, 1957.

91. Robinson, B.F., Collier, J.G., Karim, S.M.M. : Effects of prostaglandin A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on forearm arterial bed and superficial hand veins in man. *Clin. Sci.*, 44: 367, 1973.
92. Roe, B.B., Swenson, E.E., Nepps, S.A., Bruns, D.L. : Total body perfusion in cardiac operation. *Arch. Surg.*, 88: 128, 1964.
93. Sanger, P.W., Robicsek, F., Taylor, F.H., Rees, T.T., Stam, R.E., Charlotte, N.L. : Vasomotor regulation during extracorporeal circulation and open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 40: 355, 1960.
94. Sarajas, H.S.S., Kristofferson, R., Frick, M.H. : Release of 5-hydroxy tryptamine and adenosine triphosphate in extracorporeal circulatory systems as a result of corpuscular blood trauma. *Am. J. Physiol.*, 197: 1195, 1959.
95. Saunders, C.R., Rittenhouse, E.A., Jaffe, B.M., Doty, D.B. : Prostaglandin E biosynthesis during cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.*, 24: 188, 1978.
96. Smith, J.B., Ingerman, C., Silver, M.J. : Persistence of thromboxane A_2 - like material and platelet release-inducing activity in plasma. *J. Clin. Invest.*, 58: 1119, 1976.
97. Smith, J.B., Willis, A.I. : Formation and release of prostaglandins by platelets in response to trombin. *Brit. J. Pharmacol.*, 40: 545, 1970.
98. Smith, J.B., Ingerman, C., Kossis, S.S., Silver, M.J. : Formation of prostaglandins during the aggregation of human blood platelets. *J. Clin. Invest.*, 52: 965, 1973.

99. Sümbüloğlu, K. : Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. "Parametrik önemlilik testleri." Matis Yayınları - 3.
s: 118, 1978.
100. Sümbüloğlu, K. : Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. "Parametrik olmayan önemlilik testleri". Matis Yayınları-3.
s: 142, 1978.
101. Türker, K.R., Ercan, S.Z. : Effect of prostaglandin E₂ on the pressor response to periarterial stimulation and norepinephrine of the isolated perfused rabbit kidney. Prostaglandin, 9 : 965, 1975.
102. Welch, K.M.A., Spira, P.I., Knowless, J. : Effects of prostaglandin on the external and internal carotid blood flow in the monkey. Neurology, 24: 705, 1974.
103. Willis, A.L. : A method for studying release of prostaglandins from superfused strip of isolated. Brit. J. Pharmacol., 38: 470, 1970.
104. Vander, A.J. : Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anaesthetized dog. Am. J. Physiol., 214: 218, 1968.
105. Vane, J.R. : The release and fate of vasoactive hormones in the circulation. Brit. J. Pharmacol., 35: 209, 1969.
106. Vane, J.R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (New Biol), 231: 232, 1971.
107. Vane, J.R. : A sensitive method for assay of 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol., 12: 344, 1957.
108. Yoshimoto, T., Yamamoto, S., Okuma, M. : Solubilization and resolution of tromboxane synthesizing system from microsomes of bovine blood platelets. J. Biol. Chem., 52: 5871, 1977.