

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE HEPARİN
KAPLI OKSİJENATÖR İLE HEPARİN KAPLI OLMAYAN
OKSİJENATÖRLERİN BÖBREK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NİHAT AYDIN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BEKTAŞ BATTALOĞLU**

MALATYA- 2007

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE HEPARİN
KAPLI OKSİJENATÖR İLE HEPARİN KAPLI
OLMAYAN OKSİJENATÖRLERİN BÖBREK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NİHAT AYDIN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BEKTAŞ BATTALOĞLU**

MALATYA- 2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnflamatuvar Cevap Mekanizması	3
2.2 Kardiyopulmoner Baypas ve İnflamatuvar Yanıt	4
2.3 Kardiyopulmoner Baypas ve Renal Hasar	9
2.4 İnflamasyona Bağlı Postoperatif Komplikasyonlar	12
III- GEREÇ ve YÖNTEM	17
IV- BULGULAR	20
V- TARTIŞMA	27
VI- SONUÇ ve ÖNERİLER	31
VII- ÖZET	32
VIII- SUMMARY	34
IX- KAYNAKLAR	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların klinik verileri

Tablo 2: Operatif ve postoperatif veriler

Tablo 3: Böbrek fonksiyonları için bakılan biyokimyasal parametreler

Tablo 4: Böbrek fonksiyonları için bakılan idrar parametreleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik1: Grupların üre değerleri

Grafik2: Grupların kreatinin değerleri

Grafik3: Grupların idrar klirensi

KISALTMALAR

BUN:	Kan üre azotu
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
PTCA:	Perkütan translüminal koroner anjioplasti
EDP:	Diyastol sonu basınç
LMCA:	Sol ana koroner arter
Na:	Sodyum
K:	Potasyum
Ca:	Kalsiyum
Cl:	Klor
P:	Fosfor
MI:	Myokard infarktüsü
VSD:	Ventriküler septal defekt
İABP:	İntraaortik balon pompası
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
KBP:	Kardiyopulmoner bypass
ABY:	Akut böbrek yetmezlik
ARDS:	Akut respiratuar distres sendromu
TNF:	Tümör nekrotizan faktör
PAF:	Platelet aktive edici faktör
CBAS:	Carmeda BioAktif yüzey
SIRS:	Sistemik inflamatuvar response sendrome
GIT:	Gastrointestinal tract

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisi geçiren hastalarda böbrek hasarı ve takiben akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmesi; kalp cerrahisinin korkulan komplikasyonlarından. Diyaliz tedavisi ve yüksek doz inotrop desteği de dahil uygulanan bütün tedavilere rağmen, ABY yüksek mortalite ve morbidite ile seyrederek. Kalp cerrahisinin ilk yıllarından bugünlere kadar yapılan araştırmalar, hasarlanmış böbreği iyileştirecek veya böbreği kalp cerrahisinin karmaşık problemlerinden en az hasarla kurtarabilecek yöntemi henüz bulmaya muvaffak olamamıştır. Mevcut tedaviler ancak ABY'nin komplikasyonları ile uğraşmaya yöneliktir. Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan ABY'nin risk faktörleri için ise aynı şey söylenemez. Özellikle son on yıl içinde yapılan çok merkezli ve hasta sayılarının binlerle ifade edildiği çalışmalar sayesinde ABY için risk faktörlerinin neler olduğu az çok ortaya konabilmiştir.

Kardiyopulmoner bypas sırasında kanın biyolojik olmayan yüzeylere temasının kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Ekstrakorporeal dolaşım ile komplemanın 3. komponenti gerek klasik gerekse alternatif yolla aktive olur ve C3a, C3b olmak üzere iki komponente ayrılır. C3a dolaşıma katılırken, C3b yüzeye yapışarak reaksiyonun magnifiye olmasına yol açar (1). Kompleman sisteminin aktivasyonu terminal kompleks (TCCC, C5-9) oluşumu ile son bulur. Terminal kompleks oluşumu nötrofil aktivasyonuna neden olur ve pulmoner, renal ve kardiyak fonksiyonların etkilenmesine yol açar.

Kardiyopulmoner bypas (KPB) sistemlerinde kullanılan yüzeylerin biyolojik uyumluluğunu arttırmak amacıyla heparin ile kaplama yöntemi geliştirilmiştir (1, 2). Heparinin C3 konvertaz oluşumunu engelleyerek kompleman aktivasyonunu azalttığı invitro olarak gösterilmiştir. Heparinin kompleman üzerine olan bu etkisine karşın heparin kaplı yüzeylerin kompleman aktivasyonu üzerine olan azaltıcı etkisi net olarak gösterilememiştir (2).

Ekstrakorporeal dolaşımın renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri kompleman aktivasyonu ile en yakından ilişkilidir. Heparin kaplı sistemlerin kompleman aktivasyonu üzerine olan etkileri tam açıklığa kavuşmasa da, bu etkiden bağımsız olarak postoperatif erken dönem böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (3). Bu klinik çalışmada heparin kaplı ve heparin kaplı olmayan oksijenatörlerin renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Cevap Mekanizması

İnflamasyon, vaskularize dokunun değişik hasarlanmalara ilk non spesifik cevabıdır. Vücudun hasarlanmaya neden olan etkeni uzaklaştırma çabasını yansıtır. Ne varki, inflamasyon abartılı bir hale gelerek vücudun bizzat kendisini haraplayabilir. İnflamasyonun lokal kontrolü kaybedildiğinde inflamatuvar mediatörler dolaşıma salınarak vazoaaktif ve kemotaktik etkilere neden olurlar. Buda kliniğe sistemik inflamatuvar cevap olarak yansır. Aslında sistemik inflamatuvar response sendrome (SIRS), orta derecede preksi, taşikardi, takipne yada lökosit artışını içeren geniş spektrumda bir klinik sendrom olarak tanımlanabilir (4). Sendromun şiddeti güçlükle tesbit edilebilenden çoklu organ disfonksiyonuna kadar geniş bir yelpazeyi içerebilir. Bu durum önceleri, girişime gerek gösteren hemostaz sağlanması gibi akut hastalık durumlarında değişmiş organ fonksiyonlarını içeren bir durum olarak tanımlanırdı ve ciddi mortalite ile birlikteliği önemli olarak tarif edilirdi. Çoklu organ disfonksiyonu, sıklıkla sepsis ile birlikte gözüküp, herhangi bir organı etkiliyor olabilir. Çoklu organ yetmezlikli hastalarda, akut akciğer hasarı, miyokardiyal yetmezlik ve böbrek yetmezliği özellikle önemlidir ve morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumludur.

2.2. Kardiyopulmoner Bypass'a İnflamatuar Yanıt

Modern kardiyak cerrahi, 1950 li yıllarda kardiyopulmoner bypass tekniğinin uygulanması ile başlamıştır denebilir. Ancak kardiyopulmoner baypas (KPB) açık kalp ameliyatlarının büyük çoğunluğunda vazgeçilemez bir unsur olmasına rağmen, istenmeyen inflamatuvar cevaplarında nedenidir (5,6,7). Kardiyopulmoner baypas esnasındaki bir çok faktör ya kullanılan materyale (kanın fizyolojik olmayan yüzeylere temasına) bağlıdır yada materyalden bağımsızdır (cerrahi travma, organların iskemi-perfüzyon hasarlanması, vücut ısısındaki değişiklikler, endotoksinlerin salınımı). Kardiyopulmoner baypas nin, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olan lökosit aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri, arakidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit, ve endotelinleri içeren değişik maddelerin üretimini içeren kompleks inflamatuvar cevaba neden olduğu iyi dökümente edilmiştir. Bu inflamatuvar döngü, respiratuvar yetmezlik, renal disfonksiyon, kanama bozuklukları, nörolojik disfonksiyon, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve nihai olarak çoklu organ disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir.

Bütün bunlardan yola çıkarak KPB esnasındaki inflamatuvar cevabı azaltıcı tedbirler üzerine çok çaba sarfedilmiştir. Bu konudaki mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır

Kompleman Aktivasyonu: Kompleman sistemi 20 plazma proteininden oluşur ve vücudun savunma sisteminin bir parçasıdır. Kardiyopulmoner baypas sırasında klasik yada alternatif yolaklardan herhangi birisinin aracılığı ile aktive olur. Ekstrakorporeal yüzeyin kan ile teması neticesinde alternatif yolak aktive olur ve C3a ve C5a oluşumuna yol açar (8,9). Heparinin protamin ile nötralizasyonu ise C4a da artışa neden olarak, klasik yolağı aktive eder. Bu ayrıca C3a seviyelerindeki artışa da bir miktar daha katkıda bulunur. Dolaşıma endotoksin salınımı ise hem klasik hemde alternatif yolakta aktivasyona neden olabilir (10).

Kompleman aktivasyonu çok sayıda yıkım ürününün ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar mast hücrelerinden ve bazofillerden anaflatoksinlerin, C3a ve C5a nın salınımına sebep olan histaminin salınımına neden olurlar. Vasküler geçirgenliği artırır, lökositlerden serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerin de salınımına

neden olurlar. C3a, platelet agregasyonunun patent bir uyarıcısıdır. C5a ise nötrofil agregasyonuna ve endotele yapışmasına neden olur (4). Kardiyopulmoner baypas esnasındaki tipik polimorfonükleer sayısındaki düşüşün büyük orandaki sorumlusu kompleman aktivasyonu ve hemodilüsyondur (11,12).

Araştırma gruplarının büyük çoğunluğu, KPB sırasında yükselmiş C3a seviyelerini tesbit etmişlerdir (9,10,13). Artmış C3a seviyeleri, KPB den sonraki belli bir dönemde de devam etmektedir ve bu yükseklik KPB nin süresi ile ilişkilidir (14). Ancak ekstrakorporeal oksijenatörün uzunluğu ile ilişkili değildir (15). C3a seviyesi KPB kullanılmaksızın yapılan kardiyak operasyonlarda artış göstermemektedir. Nötrofillere çok hızlı bağlanması nedeni ile C5a seviyelerinin tayini daha zordur (10), ancak C5b-9 seviyelerinin arttığı tesbit edilebilmiştir (11,16).

Ancak bazı çalışma grupları ise kompleman sistemi aktivasyonu ile akut akciğer ödemi yada olumsuz hemodinamik cevaplar arasında bir ilişki gösterememişlerdir (13,17). Seghaye ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (18), KPB sonrası çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda C3 düzeylerinin, çoklu organ yetmezliği gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Ancak yenidoğanlarda böyle bir korelasyon ortaya konamamıştır. Bu farklılık belkide inflamatuvar sistemin kompleks yapısından kaynaklanıyor olabilir. Kompleman sistem birbiriyle ilgili birçok faktörün bir parçası olarak işlev görüyor olabilir.

Lökosit ve Adhezyon Molekülleri: KPB esnasında nötrofil aktivasyonu, C3a, C5a, PAF ve lökotrien B4 ü içeren birçok mediatör tarafından aktive edilir. Endotel hücrelerine nötrofil yapışması, doku hasarında ilk önemli adımdır ve hasarlayıcı ajanların salınımına neden olur. Bu yapışma ajanları spesifik adhezyon molekülleri tarafından yönetilir ve polimorfonükleer hücre yüzeylerinde eksprese edilir. Bunların en çok çalışılanları ise CD11b/CD18 dir. Bunların artmış düzeyleri deneysel ve klinik olarak bazı gruplarca ortaya konmuştur. Ayrıca E-selektin, intraselüler adhezyon molekülü-1, ve P-selektin de KPB sırasındaki bu kompleks reaksiyonda görev alıyor olabilir.

Hayvan çalışmalarında adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun ardından aktive olan nötrofillerin pulmoner hasardan büyük oranda sorumlu olduğu gösterilmiştir (19,20,21). Bu mekanizma aynı zamanda myokard iskemi-reperfüzyon

hasarındanda sorumlu olan mekanizmadır (22). CD18 e karşı monoklonal antikorlar ile yapılan ön tedavi pulmoner iskemi ve reperfüzyon sonrası gelişebilen pulmoner ödemi önlemede etkili olabilir (23). Byrne ve arkadaşları, tavşan kalp transplantasyonlu modellerde yaptıkları çalışmalarda reperfüzyondan önce nötrofil adhezyon moleküllerinin bloke edilmesi ile miyokardiyal hasarın azaltılabileceğini göstermişlerdir. Elektif KPB esnasında her ne kadar adhezyon moleküllerinin dolaşımdaki düzeyi anlamlı artmasada KPB nin başlamasından hemen sonra lökositler üzerinde CR3 ekspresyonu artar ve aortik kros klempin kaldırılmasını müteakip tepe değerine ulaşır (24). Her ne kadar nötrofil adhezyonunun önlenmesi enfeksiyon riskini beraberinde getirir, KPB nin olumsuz etkilerine karşı pratik yararları olabilir.

Serbest Oksijen Radikalleri: Lökosit aktivasyonu; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, ve tek oksijeni içeren çok miktarda serbest oksijen radikallerinin salınmasına neden olur. Bütün bu bahsedilen ajanlar hücre membran lipitleri üzerine etki göstererek geçirgenliği artırır, kardiyak ve pulmoner fonksiyonları anlamlı şekilde bozabilir (25,26). Serbest oksijen radikallerinin in vivo ölçümü zordur ancak KPB sırasında ve sonrasında yapılan indirekt ölçümlerde KPB sırasında ve sonrasında serbest oksijen radikallerinin miktarında artma olduğu tesbit edilmiştir (27,28).

Prasad ve arkadaşları, membran lipitlerine olan hasarın bir indikatörü olan ve serbest radikaller tarafından yönetilen malondialdehit miktarının kanda artmış olduğunu tesbit etmişlerdir. Diğer bazı araştırmacılar da MDA ve diğer serbest radikal reaksiyon ürünlerinin ve hidrojen peroksit seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca lipit peroksidasyonu ile kompleman aktivasyon derecesi arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (29).

Davies ve arkadaşları membran oksijenatörlere göre buble oksijenatörlerin daha fazla lipit peroksidasyonu ve dien konjügasyonuna neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Buna ilave olarak, KPB esnasında, KPB nin bizzat kendisinin de serbest oksijen radikalleri üretimine neden olarak kalp-akciğer iskemi-reperfüzyon hasarına neden olduğu gösterilmiştir (30). Sıcaklık gibi bazı diğer faktörlerde serbest oksijen radikallerinin üretiminde etkili olabilmektedir. Örneğin, %100 oksijen solutulması ile orta hipotermi de akciğer korunması, 1 derecede oda havası ile yapılan korumaya göre daha ciddi hasara neden olabilmektedir (31).

Araşidonik Asit Metabolitleri: Değişik birçok kaynaktan araşidonik asit salınımı prostanooidlerin ve lökotrienlerin salınımına neden olur. Bunlar içerisinde en önemli olanları ise tromboksanA2 ve prostoglandinlerdir (32). KPB esnasında hücre membranı tromboksan ve prostosiklin için primer kaynak olsada plevral sıvısında bundaki katkısı önemlidir (33). Tromboksan A2 güçlü bir vazokonstriktördür ve aynı zamanda platelet agregasyonu na neden olur. Her ne kadar tromboksan A2 klinik olarak KPB den sonra azalsada, hayvan modellerinde yapılmış çalışmalarda KPB yi takiben tromboksan A2 üretiminin myokardiyal disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyonda etkili olduğu ortaya konmuş bir gerçektir (34). Tromboksan A2 reseptörlerinin blokajı yada tromboksan sentezinin inhibisyonu sonuç olarak pulmoner hasarı azaltmada ve sağ ventrikül fonksiyonlarının korunmasında etkili olabilecek bir uygulamadır.

Prostoglandin E1, E2 ve prostosiklin I2 gibi bazı prostoglandinler KPB esnasında salınımına verilir (35,36). Bu maddelerin vazodilatasyon ve antiagregan etkileri tromboksan A2 nin etkilerini dengelemeye çalışır. Bu nedenle bu gibi maddeler kalp ve akciğer üzerinde koruyucu etkilere sahiptir. Son dönemlerde PGI2 nin tromboksan A2 salınımı üzerine negatif etkileri olduğu yönünde sonuçlar rapor edilmiştir (37). Myokardiyal toparlanma anlamında PGE1 ve PGE2 ye göre prostosiklin daha potent pozitif etkilere sahiptir (35).

KPB nedeniyle oluşan pulmoner hipertansiyonun tedavisinde PGE1 verilmesi kullanışlı bir tercih olabilir (38).

Lökotrienler kemoatraktandır ve damar geçirgenliğini artırıcı etkileri vardır. Gadaleta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KPB esnasında lökotrien salınımında artış olduğu gösterilmiş ve bu artışın postoperatif hastanede kalış süreleri ile korele olduğu rapor edilmiştir. Lökotrien üretimi ARDS ve çoklu organ yetmezliğinde önemli bir role sahiptir (39). Lökotrien salınımını azaltıcı 21-aminosteroid benzeri ilaçlar kardiyak koruyucu etkiye sahip olabilir (40).

Endotoksinler: Endotoksin inflamatuvar kaskadın kuvvetli bir aktivatörüdür. KPB sırasında KPB nin hemen sonrasında dolaşımda endotoksin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (41). Muhtemelen analitik tekniklerin farklılığına bağlı olarak değişik çalışmalarda endotoksin düzeylerinin yükseklik boyutu farklı farklı rapor

edilmiştir. Bu farklılık tabiki farklı hasta popülasyonundan ve KPB esnasındaki hemodinamik yönetimin çeşidinden de etkileniyor olabilir.

KPB sırasında yükselen endotoksinin birçok muhtemel kaynağı olabilir ancak GIT belki de en önemli olanıdır (42,43). KPB sırasındaki splanknik vazokonstriksiyon GIT ta mukozal iskemiye yol açarak barsak geçirgenliğinde değişikliklere neden olur (44) ve endotoksin dolaşıma karışır. Ne varki bu fenomenin açıklaması klinik olarak zordur. Anderson ve arkadaşları hem endotoksin düzeylerinin arttığını hemde gastrik intramukozal pH nın düştüğünü göstermişlerdir, ancak bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Sinclair ve arkadaşları düşük pH ile artmış pulmoner vasküler ve intestinal geçirgenlik arasında bir korelasyon tariflemişlerdir.

Riddington ve arkadaşları KPB sırasında intestinal permeabilite ve endotoksin düzeylerinde artış tesbit etmişlerdir. Fakat bu iki olay arasında açık bir ilişki kuramamışlardır. Onların çalışmasında, KPB den sonra pH düşmemiştir ve bu durum iskeminin barsak permeabilitesindeki artışın primer nedeni olmadığını gösterir (43). Ohri ve arkadaşları GIT geçirgenliğindeki artışın KPB süresi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (44). Fakat bu çalışma diğerlerinininki ile desteklenmemiştir. Bazı diğer araştırmacılar tarafından ise endotoksin tepe değerinin hem KPB süresi hemde aortik kross klemp süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Endotoksinin varlığı kısmen alternatif yolak aracılığı ile kompleman sistemin aktivasyonundan kısmen de tümör nekroze edici faktöründe içine alan sitokinlerin salınımından sorumlu olabilir (45). KPB den sonra dolaşımdaki yüksek endotoksin düzeyleri postoperatif dönemde artmış oksijen kullanımı ile de korreledir (46). KPB de kullanılan akım tipi de önemlidir. Pulsatil akım kullanıldığında pulsatil olmayan akıma göre endotoksin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni pulsatil akımda GIT iskemisinin daha az olması olabilir (47).

Sitokinler: Sitokinlerin salınımı birçok faktör tarafından uyarılabilir. Bunlardan bazıları; iskemi-reperfüzyon, kompleman aktivasyonu, endotoksin salınımı ve diğer sitokinlerin etkileridir (48). KPB sırasında ve sonrasında TNF-a nın artmış düzeyi birçok çalışmada gösterilmiştir (49). KPB aynı zamanda interlökin-6 ve IL-8 üretiminde neden olur. Tüm bu proinflatuar sitokinlerin düzeyi KPB sırasındaki kardiyak iskemi süresi ile ilişkilidir (50). TNF-a nın KPB sonrası myokardiyal

disfonksiyon ve hemodinamik instabilite ile ilişkili olduğu yönünde görüşler vardır (51,52). IL-6'nın artmış düzeyleri KPB sonrası kardiyak disfonksiyondan belirli bir oranda sorumludur denebilir. Ancak direkt hemodinamik etkileri şüphelidir (53). IL-8 ise nötrofiller için kemoatraktan bir ajandır ve pulmoner lökosit sekestrasyonu aracılığı ile ortaya çıkan akciğer hasarından sorumludur. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı multiorgan yetmezliğinin gelişiminde önemli rol oynar (54).

Ne varki KPB sırasında anti inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un salgılanması ilginçtir ve bu ajan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak koruyucu etki yapar (55). Anti-İnflamatuvar ve proinflamatuvar reaksiyonların dengesi, inflamatuvar cevabın boyutunu ve klinik gidişi tayin eder. Sitokinlerin organ kaynağında oldukça ilginçtir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, myokardın TNF-a, IL-6 ve IL-8 için majör kaynak olduğunu ortaya koymuştur. Ancak IL-10 primer olarak karaciğer orijinlidir (56).

Platelet Aktive Edici Faktör: PAF, plateletleri, vasküler endotel hücreleri ve hatta myokard hücrelerini içine alan birçok hücre tarafından üretilen bir fosfolipittir (57). Bu şekilde isimlendirilmesinin nedeni de platelet agrege edici ve platelet aktive edici özelliklerinin ilk önce tanımlanmış olmasıdır. Fakat PAF reseptörleri sadece plateletler üzerinde değil aynı zamanda nötrofil, monosit ve endotel hücreleri üzerinde de bulunur. PAF potent bir nötrofil kemoatraktanı, aktivatör ve agregandır. PAF miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında en önemli rolü oynayan ajanlardan biridir (57,58). PAF kardiyak ve hemodinamik olumsuz etkilere sebep te olabilir ve deneysel çalışmalar PAF'ın KPB sonrası miyokardiyal ve pulmoner hasarda önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (59,60). KPB sonrası PAF inhibisyonu morbiditeyi azaltmada önemli terapötik seçeneklerden birisi olarak kabul görmektedir (60).

2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Renal Hasar

KPB sonrası renal hasar spektrumu subklinik hasardan diyaliz gerektiren tanımlanmış böbrek yetmezliğine kadar genişdir. Anestetik tekniklerdeki ve kardiyak cerrahi hastaların perioperatif yönetimindeki ilerlemelere rağmen akut böbrek yetmezliği kardiyak cerrahinin sık ve ciddi bir komplikasyonu olarak kalmaya devam etmektedir. ABY insidansı tanımlanmasına göre değişir ve %1-5 civarındadır (40,6162).

Çoğu hastada, konservatif tedavi ile toparlayabilecek geçici bir durum olarak tarif edilebilse, perioperatif morbidite ve mortaliteye katkısı yadsınmaz. Kardiyak cerrahi sonrası diyaliz gerektiren ABY ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görülür (63). Chertow ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada preoperatif risk faktörleri düzeltilmesi yapıldıktan sonra diyaliz gerektiren ABY li hastaların mortalite odd's oranı 7.9 olarak bulunmuştur.

Buna ek olarak, preoperatif hafif renal disfonksiyon, hastane mortalitesi, morbiditesi ve orta ve uzun dönem yaşam üzerinde bağımsız belirleyicidir (64,65,66). Postoperatif renal fonksiyonun bozulması aynı zamanda uzamış hastane kalım süresi ve artmış hastane masrafı ile koreledir.

Patofizyoloji: Renal hasarın patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Perioperatif hipoperfüzyon, endojen ve ekzojen nefrotoksinlerin varlığı ve mikroemboliler ile ilgilidir. Tüm bunlar özellikle preoperatif renal hastalık, diyabet, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları, ileri yaş gibi komorbid nedenlerin varlığında glomerüller ve tübüler hasar ile sonlanır. (67,68). Bu nedenle organ hasarı, bir çok patofizyolojik mekanizmanın birbiriyle ilişkisi sonucudur denebilir. Bu mekanizmalar; hasta ile ilişkili faktörleri, KPB nin kullanılıp kullanılmamasını, sistemik inflamatuvar cevap sendromunu ve mikroembolizasyonu içerir. Diğer bazı faktörler ise pulsatil olmayan akım ve KPB nin süresi, hipotermi ve serbest hemoglobin salınımıdır (14).

KPB sonrası subklinik renal hasar kaçınılmazdır. Hemen hemen her hastada renal hasarın markerları geçici bir süre tesbit edilebilir. Mutlaka KPB inflamatuvar bir yanıt başlatır. Bu da hücrel ve sitotoksik bir hasara neden olur. Bu olay kompleman sistem, nötrofil, monosit ve endotel aktivasyonunu içerir. Nötrofil CD11b reseptörlerinin ekspresyonu ve artmış nötrofil sayısı postop ABY ile yakından ilişkilidir (15). Proteolitik enzimler ve serbest oksijen radikalleri gibi vazoaktif ve sitotoksik ajanların salınımı end organ hasarı ile sonuçlanır (15,69,70).

Böbrek aynı zamanda perioperatif iskemi-reperfüzyon hasarındanda etkilenir. Bu genellikle kardiyak debideki düşüş ve/veya hipovolemi ile ilgilidir. Hipovolemi ve hipoperfüzyon anjiotensin I ve renin salınımına neden olur. Bu da renal kan akımının ve perfüzyonunun dahada bozulması ile sonuçlanır. Bütün bunlara ilave olarak

dolaşımdaki endojen ve ekzojen nefrotoksik ajanlar glomerüler ve tübüler hasara katkıda bulunur.

Gaz ve partikül materyalinin mikroembolizasyonu da renal hasar nedenlerindedir. Partikül embolisinin nedeni eğer antikoagülasyon yeterli değilse kalp ve bypass döngüsüdür. Kolesterol mikroembolileri ise aterosklerotik aortanın manipülasyonudur (71). Aynı zamanda KPB sırasında kardiyotomi aspiratörünün kullanımı ve proteinlerin denatürasyonu da lipit mikroembolizasyonunun nedenidir. Bundan başka KPB sırasında platelet ve kan hücre agregasyonu da mikroembolik yüklenmeye katkıda bulunur.

Özetle KPB kullanımı inflamatuvar cevap, mikroembolizasyon ve hipoperfüzyon aracılığı ile böbrek hasarına neden olan mekanizmaların merkezinde yer alır.

Predispoze faktörler: Genellikle, renal hasar, gizli renal iskemiye neden olan durumlar ile ilişkilidir. Kalp cerrahisi sonrası renal bozulmanın riskini belirlemede birtakım faktörler tayin edilmeye çalışılmıştır (72,73). ABY ile ilişkili preoperatif durumlar, ileri yaş, bazal renal disfonksiyon, bozulmuş sol ventrikül fonksiyon varlığı, kadın cinsiyet, diyabet ve periferik arter hastalığı olarak sayılabilir. İntraoperatif durumlar ise, cerrahinin süresi, cerrahinin aciliyeti, KPB, aort kros klemp zamanı, intraaortik balon pompası kullanılıp kullanılmaması, redo cerrahi ve koraoner arter cerrahisi ile kapak cerrahisinin birlikte uygulanmış olması sayılabilir (74).

Renal hasara predispozan faktörlerin bilinmesi postopertaif renal bozulmayı tahminde işe yarayabilir ve artmış risk grubundaki hastaları tanımlayıp koruyucu tedbirler alınmasında işe yarayabilir.

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi: Renal fonksiyonların en iyi göstergesi glomerüler filtrasyon hızının tayinidir. Bu da belirli bir zaman periyodunda biriktirilmesi gereken idrara ihtiyaç gösterir. Bu nedenle klinik kullanımda pratik değildir. Serum kreatinin ve kreatinin klirensi klinik kullanımda en sık kullanılan ve pratik olan yöntemdir. Serum kreatinin ölçümü spesifik ancak sensitif değildir. Glomerüler filtrasyon hızı %50 azalmadıkça anlamlı serum kreatinin yüksekliği oluşmaz (75). Bundan başka serum kreatinin düzeyi birçok başka faktörden de etkilenir. Bunlar arasında kas kitlesi, diyet, tübüler sekresyondaki değişiklikler, birçok ilacın etkileşimi ve endojen maddeler sayılabilir

Mikroalbümin ve N-asetil-glukozaminidazın idrar düzeyleri, renal glomerüler ve tübüler hasarın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (76). Renal hasarın en önemli belirleyicileri, sistatin-C dir ve bu tüm çekirdekli hücrelerden salınan bir sistein proteaz inhibitörüdür. Non-glikolize, düşük molekül ağırlıklı bir plazma proteindir (77). Glomerüler filtrasyon sistatin-C nin tek eliminasyon yoludur. Birçok klinik ve deneysel çalışmada sistatin-C nin serum düzeyi glomerüler filtrasyonu değerlendirmede kullanılmıştır. Sistatin-C spot idrarda çalışılabilir ve kreatin klerensinde olduğu gibi dikkatli bir idrar toplamaya gereksinim göstermez. Yine sistatin-C nin labaratuarda değerlendirilmesi kreatin klirensinde olduğu gibi metodolojik farklılıklardan daha az etkilenir (78).

2.4. İnflamasyona Bağlı Postoperatif Komplikasyonlar

Splanik hipoperfüzyon endotoksemi yolu ile pulmoner, renal, kardiyak ve vasküler sistemde zararlı etkilere neden olur. Endotoksin hem koagülasyon sistemini hem de antihemostatik sistemi etkiler, bu da kanamayı ve protrombotik durumu açıklamaktadır. Protrombotik etkiler postoperatif strok, derin ven trombozu, pulmoner emboli durumlarını ve nörolojik hasarın nedenini açıklamaktadır. KPB geçiren hastalarda ciddi gastrointestinal komplikasyonlara (yani; perforasyon, bağırsak nekrozu, ciddi gastrointestinal kanama) %0.78 oranında rastlanmaktadır. Bu durumun da klinikte splanik hipoperfüzyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

İnflamasyona bağlı komplikasyonların önlenmesinde etkili tedaviler: Yirmibeş kardiyak cerrahi hastanın katıldığı çift-kör randomize bir çalışmada, deksametazon kullanımının (anestezi indüksiyonunda 1 mg/kg) TNF'deki artışı önlediği gibi postoperatif hipotermi ve hipotansiyonu da önlediği belirlenmiştir (79). Yine, glukokortikoid kullanımının hem plazma endotoksini hem de IL-6 düzeylerindeki intraoperatif artışları azalttığı gösterilmiştir, ancak postoperatif dönemdeki sonuçlara ait bir gelişme bildirilmemiştir (80).

Heparinle kaplı kardiyopulmoner baypas devrelerin pek çok avantajı olmasına rağmen, kardiyak cerrahide klinik olarak anlamlı yan etkilere neden olduğuna dair az sayıda kanıt mevcuttur. Steinberg ve arkadaşları, heparinle veya geleneksel yöntemle KPB'ye giren hastalarda, sitokin düzeyleri ve kompleman belirleyicilerinin aktivasyonu arasında bir fark saptamamışlardır (81). Bunun aksine, heparin kaplı devrelerle KPB'ye

giren hastalarda miyeloperoksidaz ve laktoferrin (inflamasyonun belirleyicisi) plazma sitokin ve/veya nötrofil proteaz düzeylerinde düşme gözlemlenmiştir (82). Kardiyak hastalarda kullanılan sentrifugal akımlı kan pompa sistemi, standart roller kan pompa sistemi ile kıyaslandığında, kompleman ve nötrofil aktivasyonunda olduğu kadar hemolizde de azalmaya neden olabilir. Bu baypas tekniğine göre randomize edilen 17 çocuk hastada, sentrifugal pompanın sitokin artışını belirgin şekilde önlemediği saptanmıştır (83). Onbeş hastalık randomize bir çalışmada, pulsatil akımlı KPB'nin nonpulsatil akımlı KPB'den daha az endotoksemi ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Levine ve arkadaşları, pulsatile karşı nonpulsatil akımlı KPB'ye giren 20 hastayı randomize etmişler ve pulsatil akımlı perfüze olan hastalarda vazopressin (bir endojen vazokonstrüktör) seviyesindeki artışın daha az olduğunu gözlemişlerdir (84). Nonpulsatil akım ya da pulsatil akımlı KPB'ye giren hastalar kıyasladıklarında endojen vazokonstrüktör olan anjiyotensin II seviyesinde artış olduğu belirtilmiştir. Pulsatil akım için randomize edilmiş olan hastalarda tromboksan A2 ve prostasiklin düzeylerinin çok az artış gösterdiğini gözlemişlerdir. Pulsatil akımı değerlendiren bu çalışmalar splanik perfüzyonun, endojen kaynaklı vazokonstrüksiyonun az olması nedeni ile, pulsatil akımda daha iyi korunabildiğini iddia etmişlerdir (85).

Sistemik inflamasyona bağlı komplikasyonları azalttığı düşünülen membran oksijenatörlerinin fonksiyonları hala tartışmalıdır. Membran oksijenatörleri kullanıldığında daha az kompleman aktivasyonu olduğu gözlenmiştir; buna rağmen, diğer çalışmalarda bununla ilgili bir fark bulunmamıştır. Membranlı oksijenatörlerin kullanılması, havalı oksijenatör kullanımı ile karşılaştırıldığında daha iyi pulmoner fonksiyonlarla karşılaşmıştır; buna rağmen, gözlenen farklılığın protokol grubunda sistemik inflamasyonu azalttığına dair bir açıklık yoktur. Membranlı oksijenatörlerin kullanılması konak savunmasını daha iyi kontrol edebilir (86).

Heparin kaplı KPB döngülerinin organ fonksiyonları üzerine etkisi: KPB esnasında kanın suni yüzeylerle teması, post-travmatik şok benzeri bir patofizyolojik cevaba neden olur. Post perfüzyon sendromu olarak isimlendirilen bu proses, sistemik inflamatuvar cevap sendromu, erişkin respiratuar distres sendromu, sepsis yada multiorgan yetmezliğine yol açabilir. Biokompetibilitiyi iyileştirmek için suni yüzeyler, değişik materyaller ile beraber heparin ile muamele edilerek doğal endotelial yüzeye benzetilmeye çalışılmaktadır (87).

Heparin kaplı suni yüzeyler ilk olarak gott tarafından kullanılmaya başlanmıştır (88). 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 (89,90). Halihazırda kullanımda olan heparin kaplı döngülerin daha düşük oranlarda SIRS, düşük nötrofil, monosit, eozinofil, platelet ve kompleman sistemi aktivasyonu ile sonuçlandığı ve sitokin salınımının daha sınırlı olduğu, koagülasyon sistemi uyarımının daha az olduğu gösterilmiştir (91,92). Ne varki tam sistemik heparinizasyon ile beraber kullanıldığında heparin kaplı yüzeylerin klinik faydalarını açıklamak zor olmuştur (89,92,93)

KPB ye inflamatuvar cevabı başlatıcı en can alıcı faktör kanın yabancı bir yüzeyle teması nedeniyle kullanılan materyal ile ilgilidir. Hemen hemen otuz yıldır yapay yüzeylere heparin bağlanmasının trombüs oluşumunu azalttığı öne sürülmektedir (94). Son zamanlarda artan deliller KPB döngüsünün heparin kaplanarak kullanılmasının yararlı olacağı yönündedir.

Heparin kaplı KPB döngüsü kullanıldığında sistemik heparin dozu azaltılmalı mı cevap bekleyen çok önemli sorulardan biridir. Heparin kaplı KPB döngüleri sistemik heparin kullanmadan yada düşük doz sistemik heparin kullanarak güvenle kullanılabilir (95). Düşük doz sistemik heparin kullanımı postop dönemde daha az kanamaya neden olacağından transfüzyon gereksinimini azaltarak transfüzyonun negatif etkilerinden uzak durmak gibi bir katkı sağlayabilir (96). Ancak bu farklılık çok açık olarak ortaya konabilmiş değildir.

Heparin kaplı döngülerde kullanılan düşük doz sistemik heparinin kompleman aktivasyonunu ve granülosit aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (97). Tüm bu etkilerin “iyileştirilmiş biyokompetibilite”nin belirleyicileri olduğuna inanılır. Ancak yine son zamanlarda yapılan çalışmalar, KPB sırasında tam sistemik heparinizasyonun önemli olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni sadece heparin kaplı döngünün antikoagülan etkisinin az olması değildir. Aynı zamanda heparin nötrofil adezyon molekülü CD11b nin up-regülasyonunu ve 1-selektinin down-regülasyonunu uyarır ve bu değişiklikler heparin dozu ile ters orantılıdır (98).

Bundan başka KPB döngüsündeki nötrofil aktivasyonu, kompleman sistemden bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Yinede heparin kaplı döngülerin “biyokompetibilite” sinin; in vitro ve in vivo kompleman aktivasyonunu alternatif ve terminal yolak vasıtasıyla azaltma etkisinden, granüosit aktivasyonunu azaltma etkisinden, platelet adezyonunu azaltıcı ve platelet fonksiyonlarını iyileştirici etkisinden ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-6, IL-8 ve TNF reseptörleri) salınımını inhibe edici etkisinden kaynaklandığı söylenebilir (99).

Ancak ne varki, hala bu etkilerin klinik sonuçlar üzerinde olumlu sonuçları olup olmadığı açıklığa kavuşmuş değildir. Her ne kadar, hem deneysel hemde klinik çalışmalar, pulmoner fonksiyonlar üzerinde heparin kaplı döngülerin koruyucu etkileri olduğunu ileri sürse de, rutin KPB sonrası pulmoner nötrofil sekestrasyonu ve retinal mikroembolizm (100), kan gaz değişimi (101), entübasyon zamanı, yoğun bakımda kalım zamanı, postoperatif kanama miktarı (102), laktat üretimi yada hemodinamik performans (103) anlamında kayda değer yararlar ortaya konabilmiş değildir.

Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Jansen ve arkadaşları, sıvı dengesi, entübasyon zamanı, ve rektal ısı ve deri ısınısını 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. Aynı ekip aprotinin ile prime’lanmış heparin kaplı döngüler kullanarak, yaptıkları çalışmada miyokard enfarktüsü, kanama nedeniyle revizyon, ritim bozukluğu, respiratuvar yetmezlik ve nörolojik disfonksiyon anlamında daha az post-op morbidite sonuçları vermişlerdir (104).

Aldea ve arkadaşları da primer KABG ameliyatlarında heparin kaplı döngü ile beraber düşük doz sistemik heparinizasyon kullanıldığında benzer yararlı sonuçlara ulaşmışlardır. Ancak KABG ya da kapak reoperasyonlarında, son dönemlerde Cleveland klinikten yapılan çalışmalarda standart sistemik heparin dozu verilen heparin kaplı döngülerin biyokimyasal yararlılık (trombin formasyonu, platelet aktivasyonu, lökosit aktivasyonu) ya da klinik sonuçlar (kanama miktarı ve transfüzyon ihtiyacı, ekstübasyon zamanı, yoğun bakımda kalım zamanı, mortalite) üzerine olumlu katkılar anlamında başarısız kaldığı rapor edilmiştir (105).

Sonuç olarak, çalışmalardaki bazı farklı sonuçların nedeninin kaplama tekniklerindeki farklılıklar olduğunu söyleyebiliriz. Hem Duraflo II (Baxter Healthcare Corp; Irvine, Calif) hemde Carmeda BioActive yüzey (CBAS; Medtronic Cardiopulmonary Division; Anaheim, Calif) heparin kaplı döngüler halen klinik kullanımdadır. Heparin kaplı (Duraflo II) ya da heparin kaplı olmayan ve aynı zamanda tam sistemik heparinizasyon uygulanan hastalarda yapılan çalışmada Duraflo II döngüsü kullanılanlarda plazma heparin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (106).

Her ne kadar her iki tür heparin kaplama tekniğide kompleman ve nötrofil aktivasyonunu azaltsa da CBAS sisteminin Duraflo II ye göre daha efektif olduğu gözlenmiştir (107). Ovrum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da düşük doz sistemik heparin alan hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. CBAS grupta Duraflo II ye göre daha yüksek doz heparin ihtiyacı olmasına rağmen birinci grupta aktif edilmiş pıhtılaşma zamanı daha düşüktür(108). Bütün bu bulgulardan yola çıkarak kompleman sistemin aktivasyonu üzerine en önemli etkinin KPB döngüsünün dizaynı olduğunu söyleyebiliriz.

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma, 09/02/2006 tarihli 2006/16 protokol numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde mart 2006 ile eylül 2006 tarihleri arasında koroner bypass ameliyatı yapılan 50 hastaya ait veriler prospektif olarak toplanarak düzenlendi. Hastalar heparin kaplı oksijenatör kullanılan (grup 1; n=25) ve heparin kaplı olmayan oksijenatör kullanılan (Grup 2; n=25) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastadan kan ve idrar alan ve bunu laboratuarda çalışan kişilerin hastaların hangi gruba dahil oldukları hakkında bilgileri yoktu.

Preoperatif dönemde son dönem böbrek yetmezliği olan, post MI VSD, Sol ventrikül anevrizması, Kapak patolojileri gibi ek kardiyak patolojisi olan, postop düşük debiye giren, Postoperatif dönemde inotrop alan ve İABP takılan hastalar, ileri derecede sol ventrikül disfonksiyonu olanlar (EF<%40), acil operasyona alınan hastalar ve reoperasyonlar çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi: Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Anestezi indüksiyonu 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0.2-0.3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O₂) solutuldu, sinir-kas kavşağı monitorizasyonuna (TOF-Watch®SX, Organon) göre tam

kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mmHg (Oksijen akım oranı %45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya).

Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0.1-0.3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı. Operasyon süresince standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

Kardiyopulmoner Baypas (KPB) ve miyokardiyal koruma: KPB için roller pompa (Cobe Cardiovascular Inc., Avrada, USA), 25 hastaya hollow-fiber heparin kaplı olmayan oksijenatör (Jostra Quadrox HMO, Maquet, Hirrlingen, Germany), diğer 25 hastaya ise plasma resistans fiber heparin kaplı oksijenatör (Medtronic Trillium™ Affinity® NT, Minneapolis, USA) kullanıldı, polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül, Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g seftizoksim ve 2500 IU heparin ile sağlandı.

Hafif sistemik hipotermi (32-33 °C) ve 2.0-2.4 L/dk/m² non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. KPB boyunca, hematokrit % 22-25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg arasında (gerekirse sodyum nitroprussid kullanıldı) sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB' nin başlamasından hemen önce ve aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde sıgır akciğerinden elde edilen heparin ile sağlandı.

Miyokard aortik kros klemp takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş antegrat ve retrograt soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal ve proksimal anastomozlar kros-klemp boyunca yapıldı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. KPB'nin sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1.3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokrit düzeyi KPB boyunca % 20 ve postoperatif periyotta % 25'ten az olması durumunda kan transfüzyonu uygulandı. KPB boyunca anestezi gereksinim 0.1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg vekuronyum ile sağlandı.

Cerrahi teknik: Tüm olgularda median sternotomi ile operasyonlar gerçekleştirildi. Bütün operasyonlarda distal anastomozlar krossklemp altında 8.0 veya 7.0 prolen dikiş kullanılarak yapıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce retrograd sıcak

kan kardioplejisi verildi. Proksimal anastomozlar 6.0 prolent dikiş kullanarak proksimal aortaya aortik kros klemp altında yapıldı. Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda uygun vakalarda tek ve/veya bilateral radyal arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

Radial arter kullanılan olgularda preoperative dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede her iki kolun kollateral dolaşımı pulse oximetri ile tekrar değerlendirildi ve 10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya puls oksimetri ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radial arter çıkarılmadı.

Renal fonksiyonların takibi: Hastalarda renal fonksiyonların takibi BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, idrarda protein, idrar klirensi, idrarda sodyum, idrarda kalsiyum ve idrarda klor düzeylerine bakılarak değerlendirildi, bunlar baz değeri açısından bir kez preoperatif, üç kezde (postop 1. saat, 24. saat ve 4. gün) postoperatif dönemde toplam dört kez bakıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programında yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde değerler olarak verildi. niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, ikili grup ortalamaları karşılaştırılmasında independent Samples t testi uygulandı. Renal fonksiyonları değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin preoperatif ve Postoperatif dönemlerindeki değişimleri değerlendirmede paired samples t testi uygulandı. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1' de verilmektedir. Grup 2'de KOAH insidansı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Grup1'de periferik arter hastalığı anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Hastaların demografik özelliklerinden yaş, geçirilmiş Mİ, sol ana koroner hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, geçirilmiş serebral olay, sigara içiciliği, aile öyküsü, hiperkolesterolemi, karotis arter hastalığı, geçirilmiş PTCA, sol ventrikül ejeksiyonfraksiyonu, EDP, kararsız anjina, obezite, koroner arter hastalığı sıklığı açısından her iki grup benzerdi.

Olguların operatif ve postoperatif verileri incelendiğinde Grup1'de ortalama distal bypass sayısı anlamlı yüksekti. Ortalama krossklemp zamanı, perfüzyon zamanı, ventilasyon zamanı, yoğun bakım kalış süresi, kanama nedeniyle revizyon, atrial fibrilasyon, hastanede kalış süresi bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Çalışmada bakılan parametrelerde BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, idrarda protein, idrar klirensi, idrarda sodyum, idrarda kalsiyum,

İdrarda klor baz değerleri açısından preoperatif ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Grup1'de postop 1. saatte bakılan BUN değeri baz alınan değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup 2'de grup 1'e göre 24. saatte bakılan BUN değeri yüksek bulundu bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine BUN değerinde postop 4. günde her iki grupta artış mevcuttu bu artışlar her iki grup karşılaştırıldığında grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3) (Grafik 1). Grup 1'de 24. saat kreatinin değerlerinde grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, yine 4. günde kreatinin grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 3) (Grafik 2).

Postop 1.saatte ve 24.saatte bakılan kalsiyum değerlerinde her grupta istatistiksel anlamlı düşüş görüldü ancak her iki grup karşılaştırıldığında düşüş oranları istatistiksel olarak aynı idi, 4. günde ise sadece grup 1'de düşüş mevcuttu. Bakılan klor değerlerinde grup1'de postop 1. saatte yükselme, grup 2'de ise 24. saatte düşme vardı ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı idi. Fosforda ise grup 1'de 1. saatte anlamlı bir düşüş mevcuttu (Tablo 3).

İdrarda protein miktarlarında ise her iki grupta da preoperatif değerlerine göre 24. saatte ve 4. günde istatistiksel olarak anlamlı yükselme mevcuttu. Ancak her iki grup incelendiğinde idrarda protein değerlerinde yükselme açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 4).

İdrar klirensinde her iki grupta da postoperatif dönemde preoperatif baz değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 4) (Grafik 3).

İdrarda sodyum değerlerinde grup 2'de postop 24. saatte ve 4. günde anlamlı düşüş mevcuttu. Diğer grupta belirgin bir değişiklik gözlenmedi. İdrarda kalsiyum değerlerinde grup 1'de 24. saat ve 4. günde anlamlı düşüş mevcut iken grup'de sadece 4. günde düşüş mevcuttu. İdrarda klor değerlerinde ise her iki grupta da 24. saatte ve 4. günde istatistiksel olarak anlamlı yükselme mevcuttu. Her iki grup karşılaştırıldığında idrardaki klor düzeyinin yükselmesi açısından her iki grup arasında fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 1: Hastaların Demografik Klinik Verileri

	Grup 1	Grup 2	P değeri
N (Hasta Sayısı)	25	25	
Yaş (ortalama)	62±10,9 ⁻	60,7±10,4	0,665
Kadın cinsiyet	8 (%32)	8 (%32)	1,000
Geçirilmiş MI	17(%68)	17(%68)	1,000
Damar hastalığı sayısı			
Tek damar	1 (%4)	6 (%24)	0.098
İki damar	9 (%36)	9 (%36)	1.000
Üç damar	15 (%60)	10 (%40)	0.258
LMCA	-	1(%4)	0,312
Diabetes Mellitus	5(%20)	7(%28)	0,742
Hipertansiyon	10(%40)	10(%40)	1,000
Geçirilmiş serebral olay	3(%12)	2(%8)	0,637
Sigara içiciliği	12(%48)	17(%68)	0,252
Aile öyküsü	6(%24)	7(%28)	1,000
KOAH	2(%8)	8(%32)	0,040*
Hiperkolesterolemi	6(%24)	7(%28)	0,813
Periferik arter hastalığı	4(%16)	-	0,037*
Karotis arter hastalığı ≥ %20	8(%32)	4(%16)	0,196
Geçirilmiş PTCA	2(%8)	1(%4)	0,552
SV Ejeksiyon fraksiyonu	46,3±10,3	45,5±9,8	0,876
EDP	13,6±4,3	13,5±4,5	0,898
Kararsız anjina	2(%8)	6(%24)	0,123
Obesite	3(%12)	2(%8)	0,637

EDP: diyastol sonu basınç, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, LMCA: sol ana koroner arter hastalığı, MI: miyokard enfarktüsü, PTCA: perkutan transluminal koroner anjioplasti, SV: sol ventrikül

Tablo II: Operatif ve Postoperatif Veriler

	Grup 1	Grup 2	P değeri
LIMA kullanımı	25(%100)	25(%100)	1.000
Radial arter kullanımı	1 (%4)	1 (%4)	1,000
Ortalama distal bypass sayısı	2,9±0,8	2,4±0,9	0,043
Krossklemp zamanı (dak)	73,9±17,3	68,3±21,7	0,311
Perfüzyon zamanı (dak)	85,9±18,4	80,8±22,4	0,385
İnotrop ihtiyacı	-	-	
IABP	-	-	
Ventilasyon zamanı (saat)	8,8±2,9	9,6±3,7	0,361
YB kalış süresi (gün)	2,2±0,5	2,2±0,5	0,773
Kanama nedeniyle revizyon	1(%4)	-	0,312
Atrial fibrilasyon	1(%4)	2(%8)	0,552
Hastane kalış süresi (gün)	6,6±0,7	6,9±2,8	0,627
Post-op serebral olay	-	-	
Renal disfonksiyon	-	-	
GIS komplikasyonları	-	-	

IABP: İntroaortik Balon Pompası, LIMA: Sol İnternal Mamariyan arter, YB: Yoğun Bakım, GIS: Gastrointestinal Sistem

Tablo 3:Böbrek fonksiyonları için bakılan biokimyasal parametreler

	Preoperatif		Postoperatif 1. saat		Postoperatif 24. saat		Postoperatif 4. gün	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
BUN	18,2±4,9	19,4±5,6	15,7±4,9	17,4±4,9	20,9±6,5	23,8±6,0	24,9±7,6	20,8±4,4
Cre	0,92±0,1	1,02±0,2	0,95±0,2	0,97±0,2	1,15±0,3	1,23±0,4	1,24±0,3	1,36±1,3
Na	139,4±2,2	136,5±7,7	138,9±2,4	136,0±2,3	140,2±3,8	137,3±3,1	139,7±2,1	138,5±1,9
K	4,2±0,5	4,4±0,5	4,3±0,6	4,4±0,5	4,8±0,4	4,7±0,4	4,4±0,3	4,5±0,3
Ca	9,0±0,5	9,3±0,6	8,2±0,6	8,3±0,6	8,3±0,3	8,8±0,4	8,7±0,3	9,2±0,4
Cl	104,0±4,9	103,9±3,2	108,5±4,2	105,2±3,2	105,2±4,1	102,0±3,0	104,7±3,3	103,0±2,1
P	3,1±0,7	3,8±0,7	2,8±0,6	3,7±1,1	3,3±0,8	4,2±1,1	3,3±0,6	3,9±0,7

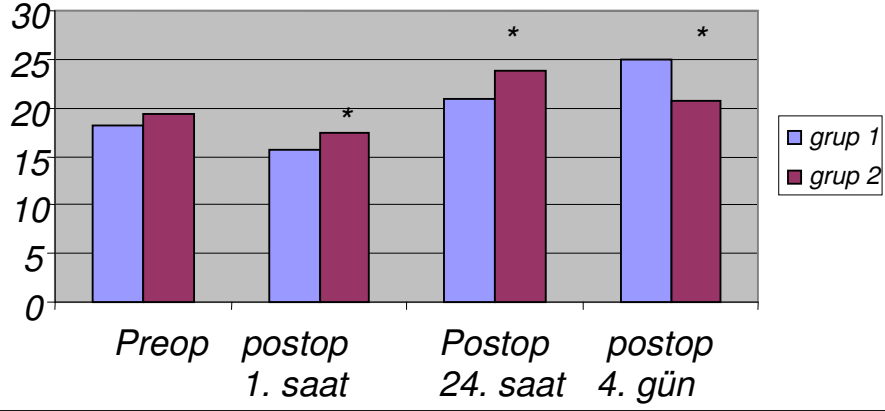
BUN: Kan üre azotu, Cre: Serum kreatinini, Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, Cl: Klor, P: Fosfor

Tablo 4: Böbrek fonksiyonları için bakılan idrar parametreleri

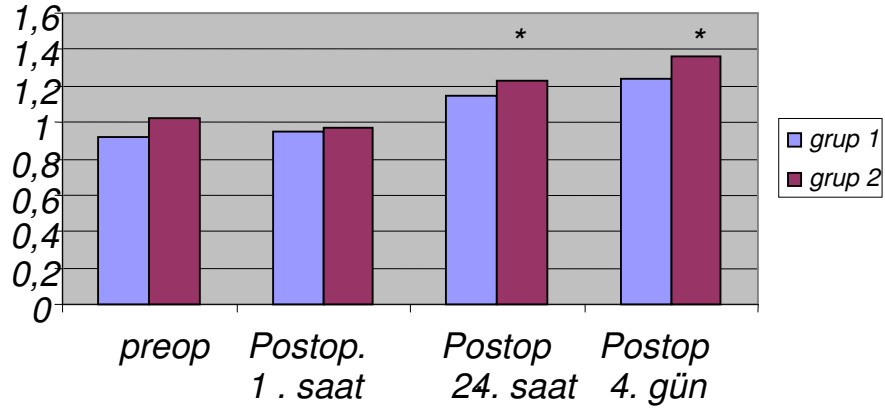
	Preoperatif		Postoperatif 24. saat		Postoperatif 4. gün	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
İdrarda protein	14,6±7,4	15,8±15,3	23,7±14,6	27,3±31,5	29,4±16,4	24,9±22,7
İdrar klirensi	77,1±29,7	88,9±89,7	101,7±70,7	86,2±45,4	110,8±63,6	70,9±28,5
İdrarda Na	79,8±29,7	89,7±39,8	77,1±37,2	65,9±29,1	83,7±19,3	73,4±27,1
İdrarda Ca	12,4±9,4	7±5,6	4,4±4,4	4,4±5,5	8,8±5,6	5,7±3,6
İdrarda Cl	36,4±24,4	53,6±41,2	57,9±38,9	83,9±37,5	47,2±20,5	69,3±33,3

Na: Sodyum, Ca: Kalsiyum, Cl: Klor

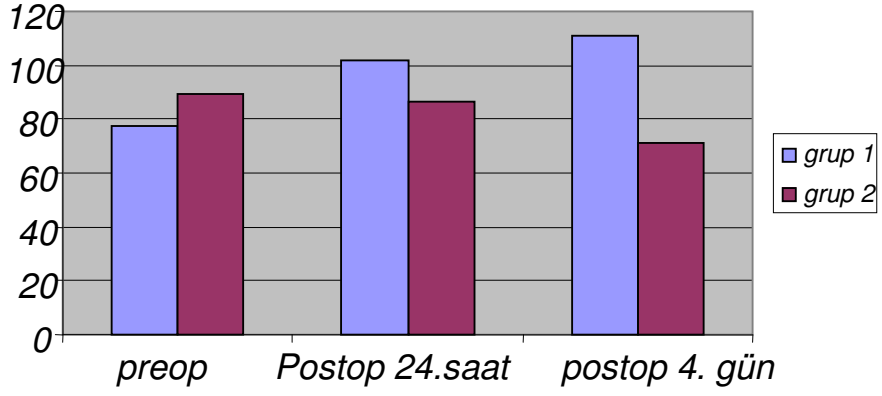
Grafik 1: Grupların Üre değerleri; *p<0.05



Grafik 2: Grupların Kreatinin değerleri; *p<0.05



Grafik 3: Grupların idrar klirensi



V.TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass (KPB) açık kalp ameliyatlarının büyük çoğunluğunda vazgeçilemez bir unsur olmasına rağmen, istenmeyen enflamatuvar cevaplarında nedenidir (5-7). KPB esnasındaki bir çok faktör ya kullanılan materyale (kanın fizyolojik olmayan yüzeylere temasına) bağlıdır yada materyalden bağımsızdır (cerrahi travma, organların iskemi- perfüzyon hasarlanması, vücut ısısındaki değişiklikler, endotoksinlerin salınımı). KPB nin, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olan lökosit aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri, arakidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit, ve endotelinleri içeren değişik maddelerin üretimini içeren kompleks enflamatuvar cevaba neden olduğu iyi dökümanate edilmiştir. Bu enflamatuvar döngü, respiratuvar yetmezlik, renal disfonksiyon, kanama bozuklukları, nörolojik disfonksiyon, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve nihai olarak çoklu organ disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir.

Bütün bunlardan yola çıkarak KPB esnasındaki enflamatuvar cevabı azaltıcı tedbirler üzerine çok çaba sarfedilmiştir.

Kalp cerrahisinin ilk yıllarından bugünlere kadar yapılan araştırmalar, hasarlanmış böbreği iyileştirmek veya böbreği kalp cerrahisinin karmaşık problemlerinden en az hasarla kurtarabilecek yöntemi henüz bulmaya muvaffak olamamıştır. Mevcut tedaviler ancak ABY'nin komplikasyonları ile uğraşmaya yöneliktir. Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan ABY'nin risk faktörleri için ise aynı şey söylenemez. Özellikle son on yıl içinde yapılan çok merkezli ve hasta sayılarının binlerle ifade edildiği çalışmalar sayesinde ABY için risk faktörlerinin neler olduğu az çok ortaya konabilmiştir.

Bizde çalışmamızda heparin kaplı oksijenatör kullanmakla heparin kaplı olmaya oksijenatör kullanmanın böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırdık

KPB sonrası renal hasar spektrumu subklinik hasardan diyaliz gerektiren tanımlanmış böbrek yetmezliğine kadar geniştir. Anestetik tekniklerdeki ve kardiyak cerrahi hastaların perioperatif yönetimindeki ilerlemelere rağmen akut böbrek yetmezliği kardiyak cerrahinin sık ve ciddi bir komplikasyonu olarak kalmaya devam etmektedir. ABY insidansı tanımlanmasına göre değişir ve %1-5 civarındadır (40,61,62).

Çoğu hastada, konservatif tedavi ile toparlayabilecek geçici bir durum olarak tarif edilebilse de, perioperatif morbidite ve mortaliteye katkısı yadsınamaz. Kardiyak cerrahi sonrası diyaliz gerektiren ABY ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görür (63).

Buna ek olarak, preoperatif hafif renal disfonksiyon, hastane mortalitesi, morbiditesi ve orta ve uzun dönem yaşam üzerinde bağımsız belirleyicidir (64,65,66). Postoperatif renal fonksiyonun bozulması aynı zamanda uzamış hastane kalım süresi ve artmış hastane masrafı ile koreledir.

Renal hasarın patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Perioperatif hipoperfüzyon, endojen ve ekzojen nefrotoksinlerin varlığı ve mikroemboliler ile ilgilidir. Tüm bunlar özellikle preoperatif renal hastalık, diyabet, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları, ileri yaş gibi komorbid nedenlerin varlığında glomerüller ve tübüler hasar ile sonlanır. (67,68). Bu nedenle organ hasarı, birçok patofizyolojik mekanizmanın birbiriyle ilişkisi sonucudur denebilir. Bu mekanizmalar; hasta ile ilişkili faktörleri, KPB nin kullanılıp kullanılmamasını, sistemik inflamatuvar cevap sendromunu ve mikroembolizasyonu

içerir. Diğer bazı faktörler ise pulsatil olmayan akım ve KPB nin süresi, hipotermi ve serbest hemoglobin salınımıdır (14).

Özetle KPB kullanımı inflamatuvar cevap, mikroembolizasyon ve hipoperfüzyon aracılığı ile böbrek hasarına neden olan mekanizmaların merkezinde yer alır.

Genellikle, renal hasar, gizli renal iskemiye neden olan durumlar ile ilişkilidir. Kalp cerrahisi sonrası renal bozulmanın riskini belirlemede birtakım faktörler tayin edilmeye çalışılmıştır (72,73). ABY ile ilişkili preoperatif durumlar, ileri yaş, bazal renal disfonksiyon, bozulmuş sol ventrikül fonksiyon varlığı, kadın cinsiyet, diyabet ve periferik arter hastalığı olarak sayılabilir. İntraoperatif durumlar ise, cerrahinin süresi, cerrahinin aciliyeti, KPB, aort kros klemp zamanı, intraaortik balon pompası kullanılıp kullanılmaması, redo cerrahi ve koraoner arter cerrahisi ile kapak cerrahisinin birlikte uygulanmış olması sayılabilir (74).

Renal hasara predispozan faktörlerin bilinmesi postopertaif renal bozulmayı tahminde işe yarayabilir ve artmış risk grubundaki hastaları tanımlayıp koruyucu tedbirler alınmasında işe yarayabilir.

Renal fonksiyonların en iyi göstergesi glomerüler filtrasyon hızının tayinidir. Bu da belirli bir zaman periyodunda biriktirilmesi gereken idrara ihtiyaç gösterir. Bu nedenle klinik kullanımda pratik değildir. Serum kreatinin ve kreatinin klirensi klinik kullanımda en sık kullanılan ve pratik olan yöntemdir. Serum kreatinin ölçümü spesifik ancak sensitif değildir. Glomerüler filtrasyon hızı %50 azalmadıkça anlamlı serum kreatinin yüksekliği oluşmaz (75). Bundan başka serum kreatinin düzeyi birçok başka faktörden de etkilenir. Bunlar arasında kas kitlesi, diyet, tübüler sekresyondaki değişiklikler, bir çok ilacın etkileşimi ve endojen maddeler sayılabilir

Bizde çalışmamızda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, idrarda protein, idrar klirensi, idrarda sodyum, idrarda kalsiyum ve idrarda klor düzeylerine bakılarak değerlendirildi, bunlar baz değeri açısından bir kez preoperatif, üç kezde (postop 1. saat, 24. saat ve 4. gün) postoperatif dönemde toplam dört kez bakıldı.

Çalışmamızda en önemli kriter olarak idrar klirensi ve serum kreatinin düzeylerini kabul ettik. Ayrıca potasyum değerlerine postoperatif dönemde aktif olarak

müdahale edildiği için potasyum değerlerinde çıkan istatistiksel farkları anlamsız kabul ettik.

En önemli kriter olarak değerlendirdiğimiz idrar klirensinde her iki grupta postoperatif dönemde preoperatif baz değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 4) (Grafik 3).

Kreatinin değerleri ise Grup1' de 24. saat kreatinin değerlerinde grup2' ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, yine 4. günde kreatinin grup1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 3) (Grafik 2). Ancak farklılığın tek başına çokda anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde bakılan diğer değerlerde (BUN, sodyum, klor, kalsiyum, fosfor, idrarda sodyum, idrarda kalsiyum, idrarda klor) istatistiksel olarak her iki grup arasında önemli farklılıklar bulunamadı. Bu da bize heparin kaplı oksijenatör kullanılması ile heparin kaplı olmayan oksijenatör kullanılmasının böbrek fonksiyonları açısından önemli bir fark yaratmadığını düşündürdü. Ancak bununla birlikte bizim çalışmamızda sadece oksijenatör heparin kaplı idi hatlar ise heparin kaplı değildi hatlarında heparin ile kaplı olması ile daha farklı bir sonuç ortaya çıkabilirdi. Ayrıca bizim çalışmamızda preoperatif dönemde son dönem böbrek yetmezliği olan, post MI VSD, Sol ventrikül anevrizması, Kapak patolojileri gibi ek kardiyak patolojisi olan, postop düşük debiye giren, Postoperatif dönemde inotrop alan ve İABP takılan hastalar, ileri derecede sol ventrikül disfonksiyonu olanlar (EF<%40), acil operasyona alınan hastalar ve reoperasyonlar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalarda çalışmaya dahil edilmiş olsa yada böyle hastalar üzerinde böyle bir çalışma yapılmış olsa yine dah farklı bir sonuç ortaya çıkabilirdi.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Kalp cerrahisi geçiren hastalarda böbrek hasarı ve takiben ABY gelişmesi; kalp cerrahisinin korkulan komplikasyonlarından. Özellikle son on yıl içinde yapılan çok merkezli ve hasta sayılarının binlerle ifade edildiği çalışmalar sayesinde ABY için risk faktörlerinin neler olduğu az çok ortaya konabilmiştir. Bizim çalışmamızda heparin kaplı olan ve heparin kaplı olmayan oksijenatörlerin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. Çalışmamızda, heparin kaplı olmayan oksijenatör ile ameliyat edilen hastaların postoperatif 24. saat ve 4. gün kan kreatin değerleri heparin kaplı oksijenatör kullanılan hastaların kan düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Bu küçük farklılığa rağmen, böbrek fonksiyonlarını gösteren diğer kan ve idrar parametrelerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Konu ile ilgili iyi planlanmış, daha geniş serileri içeren prospektif randomize kontrollü çalışmalar değerli olabilir.

KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE HEPARİN KAPLI OKSİJENATÖR İLE HEPARİN KAPLI OLMAYAN OKSİJENATÖRLERİN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

VII. ÖZET:

Amaç: Kalp cerrahisi geçiren hastalarda böbrek hasarı ve takiben ABY (akut böbrek yetmezliği) gelişmesi; kalp cerrahisinin korkulan komplikasyonlarından. Özellikle son on yıl içinde yapılan çok merkezli ve hasta sayılarının binlerle ifade edildiği çalışmalar sayesinde ABY için risk faktörlerinin neler olduğu az çok ortaya konabilmiştir. Ekstrakorporeal dolaşımın renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri kompleman aktivasyonu ile en yakından ilişkilidir. Bu klinik çalışmada heparin kaplı ve heparin kaplı olmayan oksijenatölerin renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır.

Metot: Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde Mart 2006 ile Eylül 2006 tarihleri arasında koroner bypass ameliyatı yapılan 50 hastaya ait veriler prospektif olarak toplanarak düzenlendi. Hastalar heparin kaplı oksijenatör kullanılan (n=25) (grup 2) ve heparin kaplı olmayan oksijenatör kullanılan (n=25) (grup 1) olarak 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: İdrar klirensinde her iki grupta da postoperatif dönemde preoperatif baz değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Grup 1’de 24. saat kreatinin değerlerinde grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, yine 4. günde kreatinin grup1’de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışmada bakılan parametrelerde BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, idrarda protein, idrar klirensi, idrarda sodyum, idrarda kalsiyum,

idrarda klor baz değerleri açısından preoperatif ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuçlar: Koroner arter bypass cerrahisi sonrası bizim çalışmamızda heparin kaplı ve heparin kaplı olmayan oksijenatörlerin renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri karşılaştırdık, heparin kaplı oksijenatör kullanmanın renal fonksiyonlara belirgin bir katkıda bulunmadığını gördük.

Anahtar kelimeler: Renal fonksiyonlar, koroner arter bypass cerrahisi, heparin kaplı oksijenatör

COMPARING HEPARIN-COATED AND NON-COATED OXYGENATORS ON RENAL FUNCTIONS IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

VIII. SUMMARY:

Objective: Renal damage and subsequent acute renal failure is one of the most important complications in patients who had cardiac surgery. Multicenter studies with thousands of patients which exposed the risk factors for acute renal failure has been published especially in the last decade. The effects of extracorporeal circulation on renal functions are closely related with complement activation. This study is designed for evaluation of heparin-coated and non-coated oxygenators on the renal functions.

Methods: This study has been performed prospectively with 50 patients who had undergone coronary bypass surgery in İnönü University Turgut Ozal Medical Center cardiovascular surgery clinic from March 2006 to September 2006. The patients have been divided into two groups as heparin-coated oxygenators used and non-coated oxygenators used.

Results: There are no statistical differences in the urine clearance in postoperative and preoperative periods in both groups. In group one creatinin levels were lower than group two at 24 hours after surgery and these differences were statistically important. Also at the fourth day of the surgery creatinin levels were lower. There were no statistical differences between other evaluated parameters like BUN, creatinin, sodium, potassium, calcium, chlor, phosphor, urine protein, urine clearance, urine sodium, urine calcium and urine chlor at preoperative period in both groups.

Conclusion: In this study we compared effects of heparin-coated and non-coated oxygenators on renal functions and we found that heparin coated oxygenators have no additional contribution on renal functions.

Key words: Renal function, Coronary artery bypass surgery, heparin-coated oxygenators

KAYNAKLAR

1. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac surg* 1991; 51:529-31.
2. Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:917-22.
3. Jones DR, Hill RC, Vasilakis A, Hollingsed MJ, Graebur GM, Gustafson RA, Cruzzavala JL, Murray GF. Safe use of heparin coated bypass circuits incorporating a pump oxygenator. *Ann Thorac Surg* 1994;57: 815-9.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**: 864–68.2
5. Kirklin JK, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In: Sabiston DC Jr, Spencer FC, eds. *Surgery of the chest*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990; 1107-25
6. Elgebaly SA, Houser SL, El Kerm AF, et al. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:391-96
7. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1714-203
8. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990; 5:177-89
9. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497-503

10. Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:744-483
11. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B. Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:860-66
12. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:370-774
13. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1008-16
14. Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 906-12.20
15. Rinder CS, Fontes M, Mathew JP, Rinder HM, Smith BR. Neutrophil CD11b upregulation during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative renal injury. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 899-905
16. Taylor KM. SIRS _ the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607-608.
17. Wakefield TW, Kirsh MM, Till GO, et al. Absence of complement-mediated events after protamine reversal of heparin anticoagulation. *J Surg Res* 1991; 51:72-76
18. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:978-875
19. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, et al. Neutrophil activation and adhesion molecule expression in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1995; 29:775-81
20. Gillinov AM, Redmond JM, Zehr KJ, et al. Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:126-33
21. Gillinov AM, Redmond JM, Winkelstein JA, et al. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:345-52

22. Youker KA, Hawkins HK, Kukielka GL, et al. Molecular evidence for induction of intracellular adhesion molecule-1 in the viable border zone associated with ischemia-reperfusion injury of the dog heart. *Circulation* 1994; 89:2736-46
23. Horgan MJ, Wright SD, Malik AB. Antibody against leukocyte integrin (CD18) prevents reperfusion-induced lung vascular injury. *Am J Physiol* 1990; 259:L315-19
24. Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW, et al. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:839-436
25. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312:159-63
26. Prasad K, Kalra J, Chaudhary AK, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and cardiac function at organ and cellular level. *Am Heart J* 1990; 119:538-50
27. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, et al. Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *Am Heart J* 1988; 115:307-12
28. Pesonen EJ, Korpela R, Peltola K, et al. Regional generation of free oxygen radicals during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:768-73
29. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986; 74(suppl):III-130-33
30. Toivonen HJ, Ahotupa M. Free radical reaction products and antioxidant capacity in arterial plasma during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:140-47
31. Haniuda M, Dresler CM, Mizuta T, et al. Free radical mediated vascular injury in lungs preserved at moderate hypothermia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1376-817
32. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-43
33. Singh HP, Coleman ET, Hargrove M, et al. Prostacyclin and thromboxane levels in pleural space fluid during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:647-50

34. Cave AC, Manche A, Derias NW, et al. Thromboxane A2 mediates pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in the rabbit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 959-678
35. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-43
36. Faichney A, Davidson KG, Wheatley DJ, et al. Prostacyclin in cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:601-08
37. Feng J, Wu G, Liu R, et al. Prostaglandin E1 (PGE1) reduces cardiac-derived TXA2 release in ischaemic arrest in isolated working rat heart. *Int J Cardiol* 1996; 55:265-70
38. Vincent JL, Carlier E, Pinsky MR, et al. Prostaglandin E1 infusion for right ventricular failure after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:33-399
39. Gadaleta D, Davis JM. Pulmonary failure and the production of leukotrienes. *J Am Coll Surg* 1994; 178:309-1910
40. Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:744-48
41. Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:822-39
42. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-12
43. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: crossvalidation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594-602.
44. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1080-8611
45. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-12

46. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1080-8612
47. te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, et al. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1663-69
48. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PGM, te Velthuis H, et al. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* 1996; 22:294-300
49. Watarida S, Mori A, Onoe M, et al. A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:620-2513
50. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:269-76
51. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:469-77
52. Ohkawa F, Ikeda U, Kanbe T, et al. Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. *Cardiovasc Res* 1995; 30:711-15
53. Menasche P, Haydar S, Peynet J, et al. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: the temperature- dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:293-99
54. Preiser JC, Schmartz D, Van der Linden P, et al. Interleukin- 6 administration has no acute hemodynamic or hematologic effect in the dog. *Cytokine* 1991; 3:1-4
55. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, et al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996; 172:425-3114
56. Eppinger MJ, Ward PA, Bolling SF, et al. Regulatory effects of interleukin-10 on lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1301-06

57. Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, et al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroidpretreated patients. *Am Heart J* 1997; 133:335-3915
58. Ko W, Hawes AS, Lazenby WD, et al. Myocardial reperfusion injury: platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:297-308
59. Raschke P, Becker BF. Adenosine and PAF dependent mechanisms lead to myocardial reperfusion injury by neutrophils after brief ischaemia. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 569-76
60. Sawa Y, Schaper J, Roth M, et al. Platelet-activating factor plays an important role in reperfusion injury in myocardium: efficacy of platelet-activating factor receptor antagonist (CV- 3988) as compared with leukocyte-depleted reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:953-59
61. Zehr KJ, Poston RS, Lee PC, et al. Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:328-3516
62. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL et al . Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.
63. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A et al . Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1489-95.17
64. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104: 343-4818
65. Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, Taylor K, Ratnatunga C. Coronary artery bypass grafting in nondialysis- dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1083-89.
66. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V et al . Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 12: 1270-75.
67. van de Wal RM, van Brussel BL, Voors AA et al . Mild preoperative renal dysfunction as a predictor of longterm clinical outcome after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 330-35.19

68. Hilberman M, Derby GC, Spencer RJ, Stinson EB. Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 838-44.
69. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ. Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 1107-12.
70. Asimakopoulos GJ, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2135-44.
71. Asimakopoulos G, Kohn A, Stefanou DC, Haskard DO, Landis RC, Taylor KM. Leukocyte integrin expression in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 192-97.21
72. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP et al . Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398-402.22
73. Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: crossvalidation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000; 57: 2594-602.
74. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL et al . Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878-84.
75. Bove T, Calabro MG, Landoni G et al . The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 442-45.23
76. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-5324
77. Price RG. Measurement of N-acetyl-beta-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 693-705.
78. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron* 2002; 91: 13-20.
79. Page MK, Bukki J, Luppia P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta* 2000; 297:67-72.25

80. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759.
81. Mythen MG, Webb AR. Intraoperative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased postoperative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994; 20:99.
82. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.
83. Boroweic J, Thellin S, Bagge L. Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:642.
84. Ashraf SS, Tian Y, Cowan D. Proinflammatory cytokine levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:718.
85. Levin FH, Philbin DM, Kono K. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:63.
86. Watkins WD, Peterson MB, Kong DL. Thromboxane and prostacyline changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:250.
87. Byrick RJ, Noble WH. Postperfusion lung syndrome: Comparison of Travenol bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:685-26
88. Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:342-50.27
89. Gott VL, Whiffen JD, Datton RC. Heparin surface bonding on colloidal graphite surface. *Science* 1963;142:1297-8.
90. von Segesser LK. Safety and efficacy of heparin-bonded surfaces in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:200-1.
91. Øvrum E, Tangen G, Øystese R, Ringdal MAL, Istad R. Comparison of two heparin-coated extracorporeal circuits with reduced systemic anticoagulation in routine coronary artery by pass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:324-30.

92. Te Velthuis H, Jansen PGM, Hack CE, Eijnsman L, Wildevuur CRH. Specific complement inhibition with heparin-coated extracorporeal circuits. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1153-7.
93. Øvrum E, Holen EÅ, Tangen G, Ringdal MAL. Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance. *Ann Thorac Surg* 1996;62: 1128–33.
94. Videm V, Mollnes TE, Fosse E, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:794–802.
95. Gott VL, Whiffen JD, Dutton RC. Heparin bonding on colloidal graphite surfaces. *Science* 1963; 142:1297-98
96. von Segesser LK, Weiss BM, Garcia E, et al. Clinical application of heparin-coated perfusion equipment with special emphasis on patients refusing homologous transfusions. *Perfusion* 1991; 6:227-33
97. von Segesser LK, Weiss BM, Garcia E, et al. Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:790-99
98. Fosse E, Moen O, Johnson E, et al. Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:472-77
99. El Habbal MH, Smith L, Elliott MJ, et al. Effect of heparin anticoagulation on neutrophil adhesion molecules and release of IL8: C3 is not essential. *Cardiovasc Res* 1995; 30:676-81
100. Weerwind PW, Maessen JG, van Tits LJH, et al. Influence of Duraflo II heparin treated extracorporeal circuits on the systemic inflammatory response in patients having coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1633-41
101. Pradhan MJ, Fleming JS, Nkere UU, et al. Clinical experience with heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits. *Perfusion* 1991; 6:235-42
102. Shigemitsu O, Hadama T, Takasaki H, et al. Biocompatibility of a heparin-bonded membrane oxygenator (Carmeda Maxima) during the first 90 minutes of cardiopulmonary bypass: clinical comparison with the conventional system. *Artif Organs* 1994; 18:936-41

103. Boonstra PW, Gu YJ, Akkerman C, et al. Heparin coating of an extracorporeal circuit partly improves hemostasis after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:289-92
104. O'Donnell AF, McGovern EM, Carson K, et al. (1) Is oxygen consumption or lactate production altered by heparin-coated circuits during bypass? (2) Do heparin coated bypass circuits improve haemodynamic performance following bypass? [abstracts] *Br J Surg* 1995; 82(suppl 1):21
105. Jansen PGM, Baufreton C, Le Besnerais P, et al. Heparincoated circuits and aprotinin prime for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1363-66
106. Muehrcke DD, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, et al. Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: a randomized, masked clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:472-83
107. Moen O, Fosse E, Brockmeier V, et al. Disparity in blood activation by two different heparin-coated bypass systems. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1317-23
108. Øvrum E, Mollnes TE, Fosse E, et al. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1623-32