

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**KÖTÜ SOL VENTRİKÜLLÜ KORONER ARTER HASTALARINDA
KARDİYOPULMONER BAYPASIN SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT VE
ORGAN İŞLEV BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ÖZER

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Tülün ÖZTÜRK

MANİSA 2010

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında tüm birikimi ve emeğiyle yanımda olan değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Tülün ÖZTÜRK' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mert ÖZER

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
III. GEREÇ VE YÖNTEM	20
IV. BULGULAR	24
V. TARTIŞMA	32
VI. SONUÇ	36
VII. ÖZET	37
VIII. SUMMARY	39
IX. KAYNAKLAR	41

I.GİRİŞ

Kalp cerrahisinde kardiyopulmoner baypas ile kansız ve hareketsiz ortam sağlanarak güvenli bir cerrahiye izin verilmektedir. Ancak, kardiyak cerrahi sırasında, kardiyopulmoner baypasın kendisi, iskemi-reperfüzyon hasarı ve vücut ısı değişiklikleri, sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Bu sistemik inflamatuvar yanıt; kardiyak, pulmoner, hepatik, nörolojik, renal sistemleri ve koagülasyon fonksiyonlarını içeren çoklu organ işlev bozukluklarına neden olarak kardiyopulmoner baypas sonrası morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (1-4).

Kardiyopulmoner baypas sırasında, kanın vücut dışında dolaşım sürecinde çeşitli yabancı elemanlar ile teması sonucu, koagülasyon, fibrinolitik ve kallikrein sistemleri aktive olmakta, kompleman, trombosit ve nötrofil aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde artış olmaktadır (4-6). Özellikle tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10) ve interferon-gama (IFN- γ) gibi sitokinlerin, açık kalp cerrahisi sonrası gelişen organ işlev bozukluklarından primer sorumlu olduğu bildirilmiştir (2, 7-10).

Kötü sol ventriküllü olguların kardiyopulmoner baypas sonrasında daha yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip oldukları (2,11) ve kötü sol ventriküllü olgularda, normal ventrikül fonksiyonlu kalplere göre sitokin yanıtlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Literatürde kötü sol ventriküllü olgularda, kardiyopulmoner baypasın neden olduğu çoklu organ işlev bozuklukları ve bunların sitokin yanıtlarla ilişkisini belirten sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Bu klinik çalışmanın amacı, koroner revaskülarizasyon uygulanacak kötü sol ventriküllü olgularda, kardiyopulmoner baypasın sistemik inflamatuvar yanıt ve organ işlev bozuklukları üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. KARDİYOPULMONER BAYPAS

II.1.1. Kardiyopulmoner Baypasın Tanımı

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi, genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerektirir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza “kalp akciğer makinesi” adı verilir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinesi ile sürdürüldüğü bu duruma “ekstrakorporeal dolaşım”, yapılan işleme ise “kardiyopulmoner baypas (KPB)” denir (12).

II.1.2. Kardiyopulmoner Baypasın Tarihçesi

1858 yılında Brown-Sequard’ın ampute edilmiş ekstremitenin oksijenlenmiş kanla canlılığını koruduğunu göstermesi ilk açık kalp makinası için ilham kaynağı olmuştur. İlk suni kalp akciğer makinesi Von Frey ve Gruber tarafından 1885’te, kalp akciğer makinesi kullanılarak, kardiyopulmoner baypas ile ilk başarılı açık kalp operasyonu 1953 yılında John Gibbon tarafından gerçekleştirilmiştir. Aynı yılda Melrose dönen disk oksijenatörleri geliştirmiştir. KPB ile açık kalp cerrahisinin yaygınlaşması ise 1960’ lardan sonra olmuştur (12).

II.1.3. Kardiyopulmoner Baypasın Komponentleri

KPB' da ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir.

Kalp akciğer makinesinin temel komponentleri; kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller, cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem (suction), kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (vent), venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar, kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör, kanın soğutulup ısınmasını sağlayan ısı değiştirici bir makine (heat exchanger), kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa, sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre sistemi, oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller, sistemin işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitörden oluşur.

Kalp akciğer makinesi bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistemleri de kapsar. Sistemden kan örnekleri alınabilmesi ve bazı ilaçların verilebilmesini sağlayan çeşitli hatlar mevcuttur. Birçok merkezde kalbin durdurulması için gerekli olan kardiyopleji solüsyonu kalp akciğer makinesi ile verilmektedir. Ayrıca cerrahi sahadan çekilen dilüe kandaki kan elemanlarının yıkanıp konsantre edilmesi ve bir filtreden geçirilerek hastaya geri verilmesini sağlayan bazı sistemler (cell saver sistemi) de kalp akciğer makinesi bileşenleri arasında sayılabilir.

Bu sistem ve bileşenleri günümüzde genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi düşük olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyellerden imal edilmektedir. Bu sayede, kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz ve kanda oluşturduğu kimyasal etkilerin en aza indirilmesi hedeflenmektedir.

II.2. KARDİYOPULMONER BAYPASIN ORGAN SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

II.2.1. Kalp

Mevcut olan kardiyak hasar, yapılan cerrahi işlemler ve iskemi periyodundan sonra sağlanan perfüzyon hasarı; KPB sonrası kardiyak işlev bozukluğunun nedenleridir. Bu işlev bozukluğu nedenleri genellikle birbirinden ayrılamaz. KPB etkisi ile miyokard ödemi görülür. Bunun birçok nedeni vardır: KPB' in uzun olması, ventrikül fibrilasyonu, ventrikülün aşırı gerilmesi, plazma onkotik basınçta azalma, yüksek koroner basıncı gibi. Baypas sırasında salgılanan Endotelin-1 koroner vazokonstrüksiyon, C3a negatif inotrop ve güçlü kemotaktik etkiye sahiptir. Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak MAC-1 adhezyon reseptörleri (CD11b/CD18, CR3 veya Mo-1) vasıtasıyla kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine yapışırlar. Böylece kardiyak işlev bozukluğu ve miyokard ödemi görülür (13). Kardiyak işlev bozukluğunda kullanılan iki terim "hibernasyon" ve "stunning"dir. Hibernasyon uzun süreli azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül işlev bozukluğudur. Eğer hiberne myokardın oksijen sunum-gereksinim dengesi yeniden sağlanabilirse işlev bozukluğu geri dönüşlü olabilir. Stunning ise iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanması sonrasında hücre ölümü olmaksızın myokardiyal işlev bozukluğu olmasıdır. Stunning nedenleri olarak; Serbest oksijen radikallerinin salınımı, sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu, mitokondrilerde yetersiz enerji üretimi, miyofilamanların kalsiyuma azalmış duyarlılığı, kalsiyum artışı, ekstrasellüler kollajen matriks hasarı sayılabilir (14).

II.2.2. Santral Sinir Sistemi

KPB ile iskemiye en duyarlı bölge olan santral sinir sistemi komplikasyonları %1-6 arasında görülmektedir (15). Bunlar inme, ölüm, konuşma ve anlamada güçlük, hafıza kaybı ve kişilik değişiklikleri gibi geniş

bir yelpazede karşımıza çıkar. Nörolojik komplikasyonlar ileri yaşta karotis arter hastalığı gibi altta yatan serebrovasküler bir hastalık ve asendan aortada aterosklerotik plakların varlığında daha yüksek oranda görülür (16). Ayrıca diyabet ve hipertansiyon da riski artırır (17). KPB sırasında düşük arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) ve yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), beyinde vazokonstrüksiyona neden olarak zarar verir. KPB sırasında beynin kanlanmasıdaki uygunsuzluğa bağlı gelişen global iskemi ile postoperatif konfüzyon, ajitasyon, deliryum, uzamış uyku hali veya geçici parkinsonizm ortaya çıkabilir. İnme; embolik, iskemik, trombotik ve hemorajik nedenlere bağlı olabilir. Embolik nedenler en sık görülür. KPB' a bağlı hemoraji ise nadirdir. Dilate kardiyomiyopati, akinezi veya diskinezi yaratan trombüs kaynağı olan sol ventrikül infarktları, dilate sol atriyum, patent foramen ovale, kapak vejetasyonları ve ülsere karotid plaklar mevcudiyetinde inme insidansı artar (16).

II.2.3. Akciğer

1960'lı yıllarda KPB sonrası ölen hastalarda % 70 oranında pulmoner konjesyon saptanmışken, günümüzde KPB sonrası akciğer komplikasyonları % 1'in altındadır (18). Ancak yine de KPB' dan en çok etkilenen organın akciğerler olduğu söylenebilir. KPB' ın akciğerlere yaptığı etki septik şok ve endotoksemiye benzer. Bu yüzden bu akciğerlere "Şok Akciğeri" denmektedir. Özellikle KPB süresi 150 dakikayı aştığında akciğer hasarı belirginleşir (19). İntersitisyel ve intraalveolar ödem, hemoraji, vasküler konjesyon; mitokondriyal ve endoplazmik retikulum hasarı yanında tip I-II pnömosit vakuolizasyonu görülür.

KPB'ın yarattığı akciğer hasarı mikroatelektaziden, akut respiratuar disstres sendromuna (ARDS) kadar geniş bir yelpazededir. KPB sonrası, ARDS görülme sıklığı %1'in altında olmasına karşın mortalitesi %50 civarındadır (19).

Akciğer hasarında günümüzde kabul gören patoloji iki yönde incelenebilir. Bunlardan birincisi kanın ekstrakorporeal dolaşıma maruz kalması sonucunda humoral ve hücrel mediyatör salınımı ile ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıttır. Bu yanıtla koagülasyon, kallikrein, fibrinolitik ve kompleman sistemleri aktive olur. Hücrel yanıtta lökosit ve trombositler önemli rol oynamaktadır. Nötrofillerden salgılanan proteolitik enzimler, pulmoner makrofaj ve monositlerden salgılanan proinflamatuvar sitokinler ile trombositlerdeki adhezyon bozuklukları doku hasarında önemlidir. Ayrıca ortaya çıkan vazoaktif maddelerin de yardımıyla kapiller permeabilite artar, pulmoner ödem ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Alat ve ark. (20) bronkoalveolar lavaj (BAL) ile yaptıkları araştırmada, KPB etkisi ile alveolar makrofaj viabilitesinde anlamlı kayıp saptamışlardır. İkinci patoloji ise akciğerlerin hipotermik kan ile korunamaması ve serbest oksijen radikalleri, lökotrien ve elastaz gibi toksik ajanlarla oluşan reperfüzyon hasarıdır (18-20).

KPB' in akciğerlerde yarattığı değişiklikler: bozulmuş oksijenizasyon, alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artış, pulmoner intersitisyel ödem, pulmoner hipertansiyona eğilim, pulmoner vasküler rezistans artışı, fizyolojik şant, bronkospazma ve atelektaziye eğilim olarak özetlenebilir.

II.2.4. Böbrek

KPB sonrası böbreklerin etkilenmesi beklenen bir durumdur. Çünkü böbrekler normalde kandan filtrasyon işlemini yapmakta ve kardiyak outputun % 25 gibi büyük bir kısmını almaktadır. KPB' a giren hastaların % 30 'unda böbrek fonksiyonlarında değişme saptanmıştır (21). KPB'a bağlı komplikasyonlar geçici olup çok azı (%0.7-5) diyaliz gerektirmektedir (22). Preoperatif renal bozukluğu bulunanlarda postoperatif yetmezlik daha sıktır. Akut böbrek yetmezliği gelişen kişilerde mortalite (%28-63) oldukça yüksektir (23). Yaş, kardiyak debi, peroperatif sıvı dengesi, toksik medikasyonlar, aşırı transfüzyon, mikroemboliler ve iskemi renal hasarı belirleyen faktörlerdir.

KPB' da düşük perfüzyon, hastanın belli bir süre hipotansiyonda kalması, non-pulsatil akım ve ortaya çıkan mediyatörlerle böbrek kan akımı azalır. Kan akımının azalması ile renin salınımı ve anjiotensin II yapımı artar. Aldosteron ve vazopressin salınarak su ve sodyum rezorpsiyonunu sağlarlar. KPB sırasında renal vasküler rezistans artışı ile böbrek kan akımında %30 oranında azalma olur. Böbrek kan akımındaki bozulma glomerüler ve tübüler fonksiyonları da bozar (24).

Aşırı hemoliz ile birlikte hemoglobin silendirleri renal tübüllerde tıkanma meydana getirir. Akut tübüler nekroz (ATN) denilen tablonun meydana gelmesi durumunda prognoz kötüdür (25). Hemodilüzyon ise özellikle dış kortekste olmak üzere renal kan akımını artırır. Ayrıca kreatinin klirensini, glomerüler filtrasyonu ve idrar miktarını da artırır. Fakat aşırı hemodilüzyon da kendi başına böbrek yetmezliğini artırıcı bir faktördür (26).

II.2.5. Gastrointestinal Sistem

Açık kalp cerrahisi yapılan vakalarda % 0,3-1 oranında gastrointestinal sistem komplikasyonları görülür (27). Bunlar postoperatif dönemde görülen hafif karaciğer enzim yükselmesi veya karın bölgesinde görülen rahatsızlıktan ölümcül olabilen pankreatite kadar geniş bir yelpazededir. En sık patolojik mekanizma, düşük kardiyak output ve bunun yarattığı sempatik vazokonstriksiyon sonucu gelişen splanknik perfüzyonun bozulmasıdır. Böylece intestinal mukozada ödem, atrofi ve fokal nekrozlar oluşur. Mukoza bariyerinin bozulması ile bakteriyel translokasyon, sepsis ve çoklu organ yetmezliğine kadar gidebilir. İleri yaş, hastanın enteral alımının yetersiz olması, KPB' in uzun sürmesi, vazopressör ajanlar ve intraaortik balon pompası riski artırır (27).

Gastrik veya duodenum ülserleri KPB etkisinden ziyade strese bağlı olarak gelişir (28). Çoğu medikal tedavi ile iyileşir. Açık kalp cerrahisi geçiren olgularda karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme olabilir. Hastaların % 10-20' sinde görülen sarılık başta hemoliz olmak üzere hepatik konjesyona

bağlıdır. Karın ağrısı, barsaklarda peristaltizmin kaybı, lökositoz, metabolik asidoz ile klinik veren mezenterik iskemi de karşılaşılmak istenmeyen bir durumdur. Neden ateroemboli ve mezenter trombozundan ziyade düşük kardiyak output ve KPB' daki hipoperfüzyona bağlı nonoklüziv nedenlerdir (29).

II.2.6. Endokrin Sistem

KPB' in endokrin sisteme yaptığı etkiyi anestezi, cerrahinin yarattığı stres, hemodilüsyon ve hipotermi gibi birçok etkenin varlığı nedeniyle tam olarak ortaya koymak zordur. Ayrıca endokrin organlar birbirlerinin salgılanımlarını da etkilemektedirler. Endokrin organlarda adrenal bezler, tiroid ve paratiroid bezler, pankreas ile hipofiz bezinin sekresyonları KPB ile değişir.

KPB başında hemodilüsyona bağlı olarak azalmasına karşın hipotermi ile adrenal ve noradrenalin düzeyleri preoperatif düzeylere göre artış gösterir. KPB sırasında artmış adrenal düzeylerine bağlı oluşan vazokonstriksiyon, kan basıncında artmaya, kardiyak outputta azalmaya ve renal fonksiyonlarda bozulmalara neden olur (30).

Tiroidden salgılanan tiroksin (T4) ve triiodotironin sarkoplazmik retikulum metabolizmasını etkileyerek miyokardiyal kontraktileti etkiler. Vücut ısısı ve metabolik fonksiyonlar da bu hormonlar tarafından etkilenmektedir. Ayrıca T3 iskemi sonrası reperfüzyonda kalsiyum alımını engelleyerek hasarı önler. KPB' a cevap olarak T3 seviyeleri düşer (31).

Glikozun hücre içine taşınmasını sağlayan insüline KPB esnasında cevap azalır ve glikoz düzeyi yükselir. Bu da metabolik asidoza neden olabilir. Isınma esnasında ise insülin cevabı artmaktadır. Ancak hiperglisemi baypas sonlandırıldıktan sonra 1-2 saat daha sürer.

II.2.7. Hematolojik Sistem

KPB' ın hematolojik sistem üzerine yarattığı en önemli sonuç hemolizdir. Hemolizde eritrositlerin membranları parçalanır, hemoglobin açığa çıkararak serbest plazma hemoglobini artırır, potasyum artışı bu tabloya eşlik eder. Hemoliz KPB hatlarından geçerken kanın maruz kaldığı travma ve perikard bölgesinden plazminojen içeren kanın aspire edilmesi ile oluşur. Fakat negatif aspirasyona bağlı hemoliz daha etkilidir. Hatlardaki akımın fizyolojik laminer akım şeklinde olması hemolizi azaltır (32).

Heparine rağmen KPB sırasında koagülasyon mekanizması da aktive olur. KPB sırasında kanın yabancı yüzey ile teması intrinsek koagülasyon mekanizmasını harekete geçirirken, cerrahi işlem ekstrinsek yolu harekete geçirir. Böylece KPB sonunda tüketim, hemodilüsyon, pompa devrelerinde birikim ve denatürasyondan dolayı koagülasyon faktörlerinde bir miktar azalma olur . Kanın şekilli elemanlarından trombositler de eritrositler gibi aynı nedenlerle etkilenecek sayılarında azalma ve fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir. KPB sırasında fibrinolitik sistem de aktive olur. Postoperatif kanamalarda bu fibrinolitik aktivasyonun da rolü vardır (33).

Hipotermi, kompleman ve serotonin gibi maddeler trombositleri aktive eder. Aktive trombositlerden güçlü bir vasokonstriktör ajan ve trombosit agonisti olan tromboksan A2 (TxA2) salınır. TxA2 trombosit hemostazında ve sistemik inflamatuvar yanıtta rol alır (34).

KPB'da hemodilüsyona bağlı olarak önce lökosit sayısında bir azalma ve sonrasında da orta dereceli bir artış görülür. C5a, C5b, kallikrein, İnterlökin-1, Faktör XIIa KPB sırasında nötrofilleri aktive eder. Nötrofiller de elastaz, miyeloperoksidaz, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit gibi bir çok enzim ve sitotoksik ürün salgılar. Bu maddeler kapiller permeabilite ve intersitisyel ödemde artışa neden olurlar.

Monositlerin KPB' da aktivasyonu diğer kan elemanlarınınkinden daha yavaştır. Kompleman sistemi, endotoksin, biyomateryaller monosit aktivasyonunda rol oynar. Monositler trombositlerle konjugatlar oluşturur.

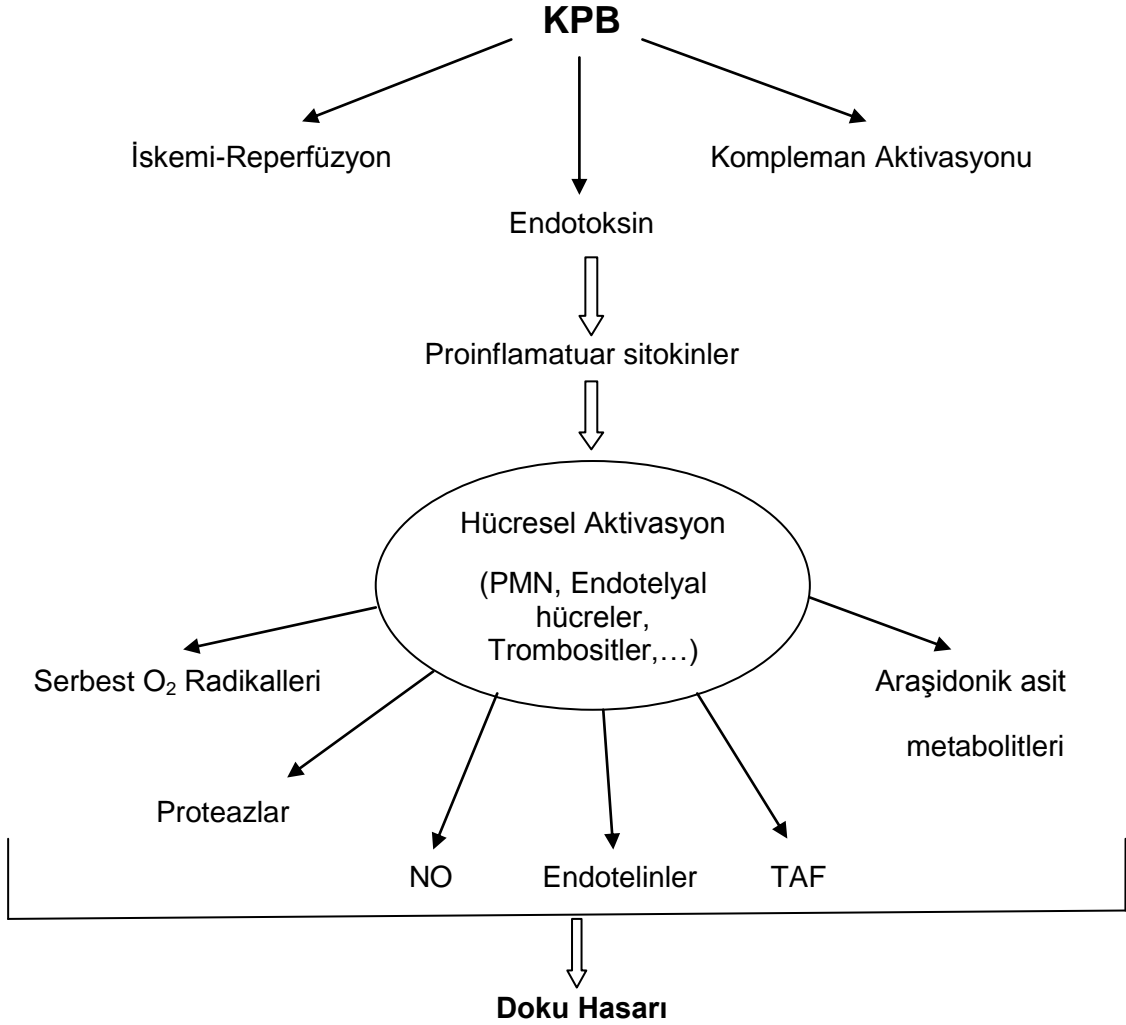
Ayrıca monositlerden IL-6, IL-8 gibi sitokinler oluşur. KPB ile monositlerin antijen sunma, interlökin sentezleme ve mitojenlere yanıtı azalır. TNF- α konsantrasyonları ise değişmez veya ılımlı artış gösterir (1,2).

II.3. ÇOKLU ORGAN İŞLEV BOZUKLUĞU

II.3.1. Tanımı

İnflamatuar yanıt vücudun, yabancı olarak algıladığı enfeksiyon, antijenik uyarı veya doku hasarına karşı oluşturduğu yanıttır. Başlangıçta hasar oluşturan etkene karşı gelişen inflammatuar yanıt (enfeksiyöz, non- enfeksiyöz inflammatuar koşullar, travma, yanık, iskemi, toksinlere maruz kalma), hasar alanında lokalize kalarak, kendi kendini sınırlamaya çalışsa da, suda eriyen inflammatuar mediyatörlerin üretimi ve sistemik dolaşıma salınımı sistemik inflammatuar yanıt sendromuna (SIRS) neden olur (35-39). Eğer kontrol dışı bir durum ortaya çıkarsa çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS) ile sonuçlanabilir. MODS; iki veya daha fazla organ sisteminde akut veya subakut olarak meydana gelen ve tedavi edilmediği takdirde sistemik homeostazisi bozan ilerleyici işlev bozukluğudur (40). MODS' da organ işlev bozukluğunun derecesi sendromun dinamik yapısı nedeni ile sürekli değişebilir. Göreceli organ işlev bozukluğundan mutlak yani yetmezliğe kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde dağılıbilir. MODS, iyi bilinen ve konağa zarar veren bir olaydan, örneğin doku travması veya doku hipoksisinden hemen sonra erken dönemde, doğrudan hasar veren olaya bağlı olarak gelişirse "primer MODS" adını alır. "Sekonder MODS" ise organizmaya hasar veren spesifik bir olaya doğrudan yanıt olmaktan çok konağın çeşitli uyarılara anormal sistemik yanıtına sekonder olarak gelişir ve SIRS' a bağlı geliştiği düşünülür (40).

Kardiyopulmoner baypas sırasında, pek çok faktör güçlü olarak sepsisle benzeyen inflamatuvar ve anti-inflamatuvar kaskadı başlatarak, kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, hematolojik ve nörolojik fonksiyon bozukluklarını içine alan MODS gelişimine neden olabilmektedir (1) (Bkz Şekil 1).



ÇOKLU ORGAN İŞLEV BOZUKLUĞU

Şekil 1. Kardiyopulmoner baypasla inflamatuvar yanıtın meydana gelişi ve çoklu organ işlev bozukluğuna gidiş

II.3.2. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Skorlaması

Olguların, organ işlevlerini, işlev bozukluğunun veya yetmezliğinin derecesini değerlendirmek ve standartize etmek amacı ile geliştirilmiştir (36). Olguların, kardiyak (kalp atım hızı ile uyumlu basınç değerleri), pulmoner (Pa O₂/FiO₂), renal (Kreatinin düzeyi), hepatik (bilirubin), hematolojik (trombosit sayısı) ve nörolojik işlevlerini (özellikle davranış bozukluğu), 0-4 arası skala ile değerlendiren bir skorelama sistemidir. Maksimum skor 24 dür. Skor 0; % 5 den daha az mortaliteyi, ve normal veya minimal bozulmuş organ işlevlerini belirtir, skor 4 ise; % 50 ve üzeri mortaliteyi ve belirgin olarak bozulmuş organ işlevini belirtir. Mortalite oranı, 9 -12 puanda %25, 13-16 puanda % 50, 17-20 puanda % 75 ve 20 puan üzerinde % 100 olarak bildirilmiştir. (41). Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Skoru tablosu Tablo 1. de verilmiştir.

Tablo 1. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Skoru (MODS).

ORGAN SİSTEM	0	1	2	3	4
Pulmoner (PO ₂ /FiO ₂ oranı)	>300	226-300	151-225	76-150	<75
Renal (Serum Kreatinin,µmol/L)	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Hepatik (Serum Bilirubin,µmol/L)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Kardiyovasküler (BKH* = KHxAtrB/OAB)	≤10	10-15	15.1-20	20.1-30	>30
Hematolojik (Trombosit Sayısı/mL10 ³)	>120	81-120	51-80	50-21	≤20
Nörolojik (Glaskow Koma Skalası)	15	13-14	10-12	7-9	≤6

* Basınç ayarlanmış kalp hızı (BKH), sağ atriyal basıncın (AtrB) ortalama arteriyel basınca (OAB) oranı ile kalp hızının (KH) çarpımı olarak tanımlanmıştır.

II.4. KARDİYOPULMONER BAYPASLA ORTAYA ÇIKAN İNFLAMATUAR YANIT

II.4.1. Kontakt Aktivasyon

Ekstrakorporeal devrenin fizyolojik olmayan yüzeylerine kanın teması sonucu hücrel ve humoral mediyatörler kontakt protein kaskadını aktive eder. Kontakt aktivasyon kaskadında 4 protein görev alır: Faktör XII (Hageman faktör), faktör XI, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK). Kan ekstrakorporeal devreye temas edince prekallikrein ve HMWK varlığında F XII aktif formuna döner (XIIa). FXIIa, FXI' i aktive eder, intrinsek koagülasyon kaskadı süreci sonunda trombin oluşumu gerçekleşir, prekallikrein de kallikreine dönüşür. Kallikrein FXII' nin aktivasyonu artırır, HMWK' dan bradikinin oluşumunu artırır ve plazminojenin plazmine dönmesini sağlar (42).

II.4.2. Kompleman Aktivasyonu

C3a seviyeleri KPB' ın ilk 10 dakikasında artar ve KPB' ın sonuna doğru pik yapar. C5a da KPB esnasında üretilir ancak nötrofil reseptörlerine bağlandığı için seviyeleri tam olarak gösterilemez (43). Endotoksinler KPB esnasında komplemanı alternatif yoldan aktive ederler (44,45). Kompleman aktivasyonunun yaygınlığı KPB süresi ile ve hastanın yaşının ileri olması ile bağlantılıdır (46). C3a ve C5a monositleri uyararak mRNA transkripsiyonunu başlatır bu da TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamasyonda önemli yer tutan sitokinlerin yapımını uyarır (47-50).

II.4.3. Sitokinler

İmmun sistem hücreleri arasında birçok kritik etkileşim sitokin adı verilen çözünebilir mediyatörlerle kontrol edilir. Sitokinler hücreler arası sinyal proteinleridir. Lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevap yanında yara iyileşmesi, hematopoez ve diğer biyolojik olayları düzenler. Günümüze kadar 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır. Çoğu peptid ve glikoprotein yapıdadır. Molekül ağırlıkları 6.000 ila 60.000 arasında değişir. 10^{-9} - 10^{-15} molar

konsantrasyonda aktivite gösterecek potansiyele sahiptirler ve hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderek oradaki hücrelere etki ettiklerinden, hormonlara benzerler (51). Ancak, farklı olarak özelleşmiş bezler tarafından salgılanmazlar, etkileri daha geniştir ve dış uyaranlara yanıt olarak salınırlar. TNF ve diğer birçok interlökin vücutta inflamasyon sürecinde önemli rol alırlar (52). Lenfositlerden salınanlar “lenfokin”; monosit ve makrofajlardan salınanlar “monokin” adını alır. Trombosit büyüme faktörü alfa (TGF- α , eritropoetin, stem cell faktör, monosit koloni stimüle edici faktör (MCSF) gibi bir kısım sitokinler sadece kanda saptanabilir ve uzak hedef hücrelerine etki edebilirler. Bunun dışında çoğu parakrin ve otokrin etki şeklinde lokal olarak yakın bölgelere etki yaparlar (53,54). Her sitokin belirli hücre grubundan uyarana yanıt olarak salınır. Hedef hücrelerin, fonksiyonunu, diferansiasyonunu, motilitesini ve büyümesini etkiler. Sitokin ya tek başına ya da diğer sitokinlerle koordine olarak salınır. Sitokinler diğer sitokin ve mediyatörlerin salınımını indükleyebilir ve biyolojik etki kaskadını başlatabilir. Sitokinlerin bir kısmı interlökin olarak adlandırılır, bir kısmı ise bilinen isimleriyle anılmaktadır.

II.4.4. Sitokinlerin Gruplandırılması

II.4.4.1. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α)

TNF- α ve lenfotoksin- α (diğer adıyla TNF- β) olmak üzere 2 formu mevcuttur. TNF- α öncelikli olarak aktive makrofajlardan salınır. TNF- β ise primer olarak aktive T lenfositlerin ürünüdür. TNF- α ve TNF- β aynı reseptörlere bağlanır. TNF- α ve TNF- β 'nin etkileri birbirlerinden farklıdır (55).

TNF- α , KPB'ın başlangıcından sonra, 2-18 saat arasında pik yapar, 24 saat dolaşımda kalır (56).

II.4.4.2. İnterlökin 1 (IL-1)

2 moleküler formu vardır. IL-1 α ve IL-1 β . Peptid yapıda olan bu iki subgrup 159 ve 153 aminoaside sahiptir. IL-1 üretimi sitokinlerin üretiminin modeli olarak düşünülmektedir. Deride, amniotik sıvıda, terde, idrarda önemli miktarda bulunur. Makrofajlar ise eksternal stimulusa cevaben IL-1 salgırlar. Antijen sunumu işlemi boyunca IL-1 üretimi hücre teması ile tetiklenir ve TNF- α 'ya cevaben daha da yükselir (57).

KPB' in sonlandırılmasından sonra 24. saatte pik yapar (56).

IL-1 ve TNF- α yapısal olarak farklıdır ve değişik hücresele reseptörlere bağlanırlar. Ancak biyolojik etkileri birbirlerine benzerdir. T helper (TH) ve antijen sunucu hücrelerin (APC) aktivasyonlarını azaltırlar. IL-1 ve TNF- α , APC' lerin TH hücre ve antijen ile karşılaşmalarının sonucunda APC' ler tarafından sentezlenir ve T hücre aktivasyonunu artırıcı sinyaller üretirler. IL-1 ve TNF- α , TH hücreleri üzerine parakrin etki yapar, IL-2 sekresyonu ve IL-2 ile İnterferon gama (INF- γ) yüzey reseptörü ekspresyonu yapar. IL-1 ve TNF- α humoral ve hücresele immun cevabı artırırlar. Bu iki sitokin ayrıca IL-6 ile birlikte sinerjistik etki göstererek birbirlerinin etkilerini belirgin artırırlar. B hücre farklılaşmasını sağlar, nötrofil ve makrofajları aktive ederler, hematopoezi stimule ederler.

TNF- α ve IL-1 akut faz cevabının en önemli komponentleridir; bunlar endotel hücrelerini aktive edebilir ve nötrofillerin inflamasyon sahasına göç etmesine neden olur. Hipotalamustan salınan endojen pirojenlerin yapımını indüklerler. ACTH yapımını ve böylece adrenal bezden glukokortikoid yapımını artırır. Bu aktivasyon antienflamatuar etkilidir, böylece glukokortikoidler IL-1 ve TNF- α üretimini süprese eder. Lipopolisakkarit (LPS) makrofajlardan TNF- α salınımına neden olur ve TNF- α da endotel hücrelerini stimule ederek IL-6, prostaglandinler, prokoagulasyon faktörlerinin ortaya çıkmasına ve pıhtılaşma kaskadının başlamasına yol açar. Lokal pıhtılaşma ve inflamatuvar etki de kan akımını bloke eder, böylece TNF- α 'nın en önemli etkisi olan doku nekrozu oluşur. Eğer lipopolisakkarit verilirse dissemine intravasküler koagulasyon tablosu oluşur. Bu sistemik etki ciddi bakteriyel sepsisi taklit eder ve büyük çoğunlukla TNF- α mediyatörlüğünde gerçekleşir.

II.4.4.3. İnterlökin (IL-6)

Birçok hücre üzerine etki gösteren bir sitokindir. Majör etkisi IL-1 ve TNF- α ile sinerji içinde çalışarak T hücrelerini stimüle etmek, akut faz cevabı başlatmak, hipotalamik ateş merkezini indüklemek, B hücre replikasyonunu, diferansiasyonunu arttırmak, hematopoez ve trombopoezi desteklemektir. IL-6 geni 7. kromozomda lokalizedir. Moleküler ağırlığı 22000 ile 30000 D arasında değişir. T ve B lenfositler, monositler, endotel hücreleri, epitelyum hücreleri ve fibroblastlar gibi bir çok hücre tarafından salınabilir. Ekspresyonu, TNF- α , IL-1, platelet derived growth faktör (PDGF) ve T ve B lenfositlerini aktive eden ajanlarca indüklenir.

IL-6 hepatic akut faz cevabının en önemli indükleyicisidir. IL-6; IL-1 ve TNF- α ile T helper üzerine sinerjistik etki göstererek mitojenik etkilerini artırır.

IL-6 genellikle, KPB başladıktan 30 dk-2 saat sonra plazmada ortaya çıkar, 4-6 saat sonra pik yapar ve 3-5 gün plazmada kalır, akut faz proteinlerindeki yükselmeden önce plazmada görülür (56).

II.4.4.4. İnterlökin 8 (IL-8)

Lökositleri ortama çekici özellikleri (kemoatraktan) ile kemokin olarak adlandırılırlar. Moleküler ağırlıkları 8000 ila 16.000 D arasında değişir ve 10^{-8} ve 10^{-11} molarda aktiftirler. Kemokinler hedef hücrelerin büyümesinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku hasarı ve inflamasyonun olduğu bölgeye spesifik hücreleri çekerler. Çok çeşitli hücrelerce üretilirler (daha çok aktive monosit, makrofaj ve endotel hücrelerince) ve çeşitli hücelere etki ederler. Kemokinler; nötrofilleri, monositleri, T lenfositlerini, eozinofil, bazofil ve Natural Killer (NK) hücrelerini çeker. Yeni tanımlanan bir kemokin olan C kemokin ise T hücrelerini ortama çeker. Grup olarak kemokinler tüm lökosit gruplarını inflamasyon sahasına çekebilir. Lökosit integrinlerinin yüzey ekspresyonunu ve bağlanma aktivitelerini indükleyerek endotel ve dokuya invazyonu artırır. Endotel hücrelerinden kemokin salınımı lökositlerin damar duvarından migrasyonunu artırır (58).

KPB' da, yeniden ısınma sırasında ortaya çıkar, 1-3 saat sonra pik yapar ve 24 saat dolaşımında kalır (56).

II.4.4.5. İnterlökin 10 (IL-10)

IL-10 moleküler ağırlığı 18.000 D olan bir proteindir. TH 2, CD8 (suppressor/cytotoxic) T hücresi, monositler, keratinositler ve aktive B hücrelerince üretilir. "Sitokin sentezi inhibitör faktörü" olarak adlandırılmaktadır (59). Aktive T lenfositlerin sitokin üretimini inhibe eder. IL-10, IL-2 ve INF- γ ' nın TH 1 hücrelerince yapımını inhibe eder ve immun dengeyi TH 2 lehine kaydırır (60). Natural killer ve makrofajların sitokin yapımını inhibe eder. IL-10 makrofajları deaktive ederek reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksit ve adezyon moleküllerinin yapımını baskılar. Diğer taraftan IL-10 mast hücreleri, T hücreleri, B hücreleri üzerine mitojenik etki gösterir ve antikor üretimini artırır.

KPB' ın sonlandırılmasından 1 saat sonra plazmada pik yapar, birkaç saat kalır (56).

II.4.5. İnflamatuar Yanıtın Hücresel Komponentleri

II.4.5.1 Eritrositler

KPB' da shear strese bağlı olarak eritrositlerde hasar oluşur. Yine kompleman sistemi de eritrosit membranlarında hasar oluşturur. Hemoglobinin otooksidasyonu sonucu, sitotoksik serbest oksijen radikalleri salınır. Eritrosit parçalanması sonucu salınan Adenozin difosfat (ADP), trombosit fonksiyonlarını değiştirebilir.

II.4.5.2. Nötrofiller ve Damar Endoteli

Nötrofiller inflamatuvar yanıtta major rol oynayan hücrelerdir. Nötrofil kaynaklı hasarda önemli rol oynayan kompleman ve endotel adezyonuyla birlikte, nötrofil kaynaklı proteazların da KPB' da dolaşımında arttığı gösterilmiştir. Bu proteazlar ekstrasellüler yapıları ve matriksi parçalayarak kapiller kaçışa neden olduğundan, ekstrasellüler sıvı yüklenmesi ve elektrolit dengesizliği meydana gelir.

II.4.5.3. Trombositler

Trombositler özellikle postoperatif dönemdeki homeostazda önemli rol oynar. KPB trombosit sayı ve fonksiyonlarında bozukluklara yol açarak postoperatif homeostazı da olumsuz etkiler. Trombositlerden salınan TxA2 de vazokonstrüksiyon ile olumsuz etkilere yol açar (61).

II.4.6. Serbest Oksijen Radikalleri

İskemik bölgeye oksijen ulaşması sonucu burada oluşan toksik maddelerin en önemlileri serbest oksijen radikalleridir. Normal aerobik metabolizma sonucu çok az miktarda serbest oksijen radikalleri meydana gelir ve vücut savunma sistemlerince yok edilir. İskemi sonrası reperfüzyon döneminde meydana gelen serbest oksijen radikalleri düzeyi vücut savunma sistemlerini aştığında lokal ve sistemik etkiler meydana gelir; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, singlet oksijen gibi serbest oksijen radikalleri membran lipidlerini etkileyerek permeabilite artışına yol açar ve bunun sonucunda da organ işlev bozuklukları meydana gelir.

Hipoksi daha da devam ederse hücre içi asidoz meydana gelir ve sodyum pompasındaki yetmezlik sonucu membran geçirgenliğinde değişiklik meydana gelir, hücre içi kalsiyum miktarı artar. Bu etkiler iskemi sırasında miyokardiyal hasarı artırır ve reperfüzyon sonrasında kardiyak kontraktiletiyi

baskılar (62). Reperfüzyonla oluşan bu hasarın derecesi, iskeminin süre ve şiddeti ile ilişkilidir.

II.4.7. Endotoksin

Endotoksin inflamatuvar yanıtın oldukça güçlü bir aktivatörüdür ve KPB sırasında endotoksin seviyelerinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. KPB dolaşımı, pulmoner arter kateteri, intravenöz sıvılar ve banka kanlarının endotoksemide rolü olabileceği belirtilmektedir (63,64).

KPB' da meydana gelen splanknik vazokonstrüksiyon ile bağırsak mukozasında gelişen iskemi, permeabilite artışına yol açar ve endotoksinlerin dolaşıma geçişini hızlandırır. Dolaşımda endotoksin varlığı TNF- α oluşumu, komplemanın alternatif yolunun aktivasyonu ve bazı sitokinlerin salınımına neden olur (63,64).

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik tez çalışması Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul'unun onayı ile Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Koroner arter tıkanıklığı nedeni ile elektif olarak koroner revaskülarizasyon uygulanacak, 45 yaşın üzerinde, ventrikülografi ve/veya ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq % 35 olan (kötü sol ventrikül) 30 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olgular çalışmayla ilgili bilgilendirilerek hasta onam belgeleri alındı. Çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi.(Proje No: 2008/093)

Neoplastik veya kronik inflamatuvar hastalıklı, immunoterapi alan ve aprotinin, koagüloterapi ve non-steroid antiinflamatuvar tedavisi alan olgular çalışmaya alınmadı. Başlangıç biyokimyasal sitokin değerleri yüksek bulunan 3 olgu çalışmadan çıkarıldı.

III.1. Anestezi yöntemi

Olgular operasyondan önce 10 mg oral diazepam ile premedike edildiler. Uygulanan anestezi yönetimi tüm olgularda aynıydı. Olgularda, 2 mg. IV midazolam, 3-5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. IV fentanil ile etomidat titre edilerek anestezi indüksiyonu sağlandı. Kas gevşemesi 0.1 mg.kg^{-1} vekuronyum ile sağlandı. İdame, 5- 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.saat⁻¹ .İV fentanil infüzyonu, aralıklı 0.03 mg.kg^{-1} .İV mizadolam ve % 50 O₂ + hava içerisinde % 0.5-2 konsantrasyonda solutulan sevofluran ile sürdürüldü. Olgulara rutin monitörizasyon (elektrokardiyogram, pulse oksimetre, end-tidal karbondioksit takibi) uygulanarak radyal arter kateteri, oral ısı probu ve idrar kateteri yerleştirildi. Anestezi indüksiyonu sonrası, sağ internal jugular ven aracılığıyla 8F İntroducer (Arrow Corporation) ve 7F termodilüsyon pulmoner arter kateteri (Baxter Healthcare

Corporation, Irvine ,CA) yerleştirildi. Kateter yerinin doğruluğu spesifik dalga formu özellikleri ile doğrulandı.

III.2. Kardiyopulmoner Baypasın Yönetimi

KPB, orta derecede hipotermi (32-34 °C) ve roller pompalı sürekli flow membran oksijenatör kullanılarak gerçekleştirildi. Aortaya kros klemp (KK) konulduktan sonra, 10 ml.kg⁻¹ dozda antegrad olarak verilen soğuk kan kardiyoplejisi ile miyokard korunması sağlandı. Kardiyopleji solüsyonu, kros klemp boyunca, 20 dakika aralıklarla 5 ml .kg⁻¹ dozda boluslarla idame ettirildi. Ayrıca topikal hipotermi uygulandı.

KPB sırasında ortalama arter basıncı 60-80 mmHg arasında tutuldu. Ortalama arter basıncı (OAB) ≤ 60 mmHg olduğunda, efedrin 5 mg dozda pompaya uygulanarak istenen OAB sağlandı. OAB' nin 80 mmHg nin üzerinde olması durumunda, anestezi derinliği artırıldı ve nitrogliserin infüzyonuna (0.1 µg.kg⁻¹.dk⁻¹, pompaya) başlandı. Kros klemp kaldırılmadan hemen önce (3-5 dakika önce), kliniğin protokolüne uygun olarak, uygun tüm olgularda 2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ dozda dopamin infüzyonu başlandı. Aynı anda, hemodinamik ölçümlerinde kardiyak İndeksi 1,5 L/dk/m² den az olan tüm olgulara 12 µg .kg⁻¹ dozda levosimendan 10 dk. süreli bolus olarak verildi. Bunu takiben 0.1 µg .kg⁻¹.dk⁻¹ hızda idame infüzyona başlandı. KPB'den ayrılıştta, yeterli reperfüzyon süresi içinde OAB ≤60 mmHg, pulmoner kapiller wedge basıncı (PKWB) ≥18 mmHg ve santral venöz basınç (SVB) >15 mmHg ise dobutamin ve adrenalin infüzyonu eklendi.

Olgularda kros klempin kaldırılmasıyla birlikte rutin olarak 100 mg lidokain intravenöz bolus olarak verildi. Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gelişen olgularda 50 mg dozlarla iki kez tekrarlandı. Dirençli taşiaritmilerde 300 mg yüklemeyi takiben 8 mg. kg⁻¹.saat⁻¹ dozda 24 saatlik amiodaron infüzyonuna başlandı. Postoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlandığında inotropik ajanların dozları azaltılarak kesildi.

III.3. Hemodinamik ölçümler

Olguların yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı (BSA), preoperatif özellikleri, ejeksiyon fraksiyonları, operasyon süresi (insizyondan cilt kapanana kadar

geçen süre), kros klemp süresi (konması ve kalkması arasındaki süre) ve KPB süresi (pompa giriş ve pompa çıkış süresi), kullanılan greft sayısı, KPB' den ayrılma sırasında kullanılan antiaritmik ve inotropik ajanların miktarı kaydedildi. Olgulardan periferik kan örnekleri alınma aralıkları; indüksiyon sonrası (T0), kardiyopulmoner baypasa girilme sonrası 30. dakika (T1), pompa çıkışından sonra 1. saat (T2), 3. saat (T3), 6. saat (T4) ve 24. saat (T5) idi. Tüpler (düz kan tüpü), zamana uygun işaretlenerek TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerine bakılması amacı ile biyokimya laboratuvarına yollandı. Aynı zaman aralıklarında, olguların hemodinamik verileri; ortalama arter basıncı (OAB), santral venöz basınç (SVB), sol ventrikül diastol sonu basıncı (LVEDB) kaydedildi ve kardiyak index (CI) değerleri termodilüsyon yöntemi kullanılarak ölçüldü, kaydedildi.

III.4. Biyokimyasal Analiz

Çalışma programına uygun şekilde alınan hasta kan örnekleri, 3500 rpm'de 10 dakika +4⁰C'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Kanlardan ayrılan serum örnekleri -20⁰C'de dondurularak tüm analizler toplu olarak çalışıldı.

IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α enzim linked immuno assay yöntemiyle (ELİSA) yöntemiyle ticari kitler ile (DIACLONE HUMAN ELISA KIT, Besancon Cedex France) üretici firmanın önerdiği prosedüre göre analiz edildi. IL-6 kitinin intra-assay varyasyon katsayısı (CV) 1 % 4,2 iken inter-assay varyasyon katsayısı CV % 7,7 olarak saptanmıştır. IL-8 kitinin intra-assay varyasyon katsayısı (CV) % 3,1 iken inter-assay varyasyon katsayısı CV % 9,7 olarak saptanmıştır. IL-10 kitinin intra-assay varyasyon katsayısı (CV) % 3,2 iken inter-assay varyasyon katsayısı CV % 7,3 olarak saptanmıştır. TNF- α kitinin intra-assay varyasyon katsayısı (CV) % 3,3 iken inter-assay varyasyon katsayısı CV % 9 olarak saptanmıştır.

III.5. Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Skorunun (MODS)

Kaydedilmesi

Olguların operasyon sonrası üç gün, günlük organ işlev bozukluğu skorları, multiple organ dysfunction score (MODS) kullanılarak, her gün aynı saatte değerlendirildi. Bu skora sisteminde, olguların kardiyak fonksiyonları (kalp atım hızı ile uyumlu basınç değerleri), pulmoner performansları (PaO_2/FiO_2), renal fonksiyonları (kreatinin düzeyi), hepatik fonksiyonları (bilirubin), hematolojik fonksiyonları (trombosit sayısı), nörolojik fonksiyonları (Glaskow koma skalası), 0-4 arası değerlerle skorlandı.

0 skor; % 5 den daha az yoğun bakım mortalitesi ile ilgilidir ve normal veya minimal bozulmuş organ işlevlerini belirtmektedir. Skor 4 ise; % 50 ve üzeri yoğun bakım mortalitesini ve belirgin olarak bozulmuş organ işlevini belirtmektedir (41).

Operasyon sonrası ardışık ilk 3 günde kaydedilen MOD skoru değerlerinin aritmetik ortalaması istatistiksel değerlendirmeye alındı.

III.6. İstatistiksel analizler

Veriler Statistica for Windows® v6.0 (StatSoft Inc.,Tulsa, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Normal dağılımlı veriler ortalama \pm SD, diğerleri ise ya sıklık yüzdeleri, ya da ortanca \pm çeyrekler arası aralık olarak verildi. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırmaları, normal dağılımlı veriler için Student-t, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney ve kategorik değişkenler için ise ki-kare testleri ile yapıldı. Değişik zamanlarda ölçülen hemodinamik parametreler ; ANOVA ve dolaşımdaki sitokin değerleri; Friedman, tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki bağıntı analizinde, normal dağılımlı sürekli değişkenler için "Pearson product-moment" yöntemi, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ve kategorik değişkenler için ise "Sperman rank-order" testleri kullanıldı. Tek değişkenli analiz uygulandığında çalışmanın birincil sonucu ile bağıntılı oldukları saptanan değişkenler için, bu bağıntılarının istatistiksel anlamlılıkları daha sonra çoklu regresyon analizi ile test edildi. "p" değerinin istatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 kabul edildi.

IV. BULGULAR

KPB uygulanan 27 hastanın klinik ve demografik özellikleri Tablo 2. de özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların karakteristik ve klinik özellikleri. Veriler Ortalama \pm Standart Deviyasyon (Ortalama \pm SD) olarak verildi.

Klinik Özellikleri	Ortalama \pm SD
Yaş	61,3 \pm 9,8
Cinsiyet (E/K)	(21/6)
BSA	1.9 \pm 0.3
Euro Skor	7.1 \pm 2.1
EF (%)	29.4 \pm 4.0
MI geçirme (n)	5
ACEI kullanımı (n)	12
Beta bloker kullanımı (n)	13
Diyabetes Mellitus (n)	4
Hipertansiyon (n)	7
Anostomoz ortalaması	2.2 \pm 0.5
Operasyon süresi (saat)	227.6 \pm 61.7
KPB süresi (dakika)	80.9 \pm 3.6
Kros Klemp süresi (dakika)	42.9 \pm 11.8
YBÜ' nde kalış süresi (saat)	88.3 \pm 34.8
Tam kan-Eritrosit tüketimi (U)	4.7 \pm 1.7
TDP tüketimi tüketimi (U)	1.6 \pm 0.7
Dopamin kullanımı (n)	27
Dopamin dozu (mg.kg-1)	7.6 \pm 5
Dobutamin kullanımı (n)	26
Dobutamin dozu (mg.kg-1)	7.5 \pm 4.8
Adrenalin kullanımı (n)	11
Adrenalin dozu (mg.kg-1)	0.2 \pm 0.2
Levosimendan kullanımı(n)	14

Olguların KPB öncesi ve sonrası hemodinamik verileri Tablo 3. de verilmiştir. Kalp atım hızı başlangıca göre tüm zamanlarda anlamlı olarak artmıştır ($p<0.001$). Ortalama arter basıncı, kardiyopulmoner baypas sonrası 3. ve 6. saatlerde, başlangıca göre anlamlı olarak düşmüştür ($p<0.05$). Kardiyak indeks, başlangıca göre tüm ölçüm zamanlarında anlamlı olarak yükselmiştir ($p<0.05$). Sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve santral venöz basınç, kardiyopulmoner baypas sonrası 3., 6. ve 24. saatlerde başlangıca göre anlamlı olarak düşmüştür ($p<0.05$).

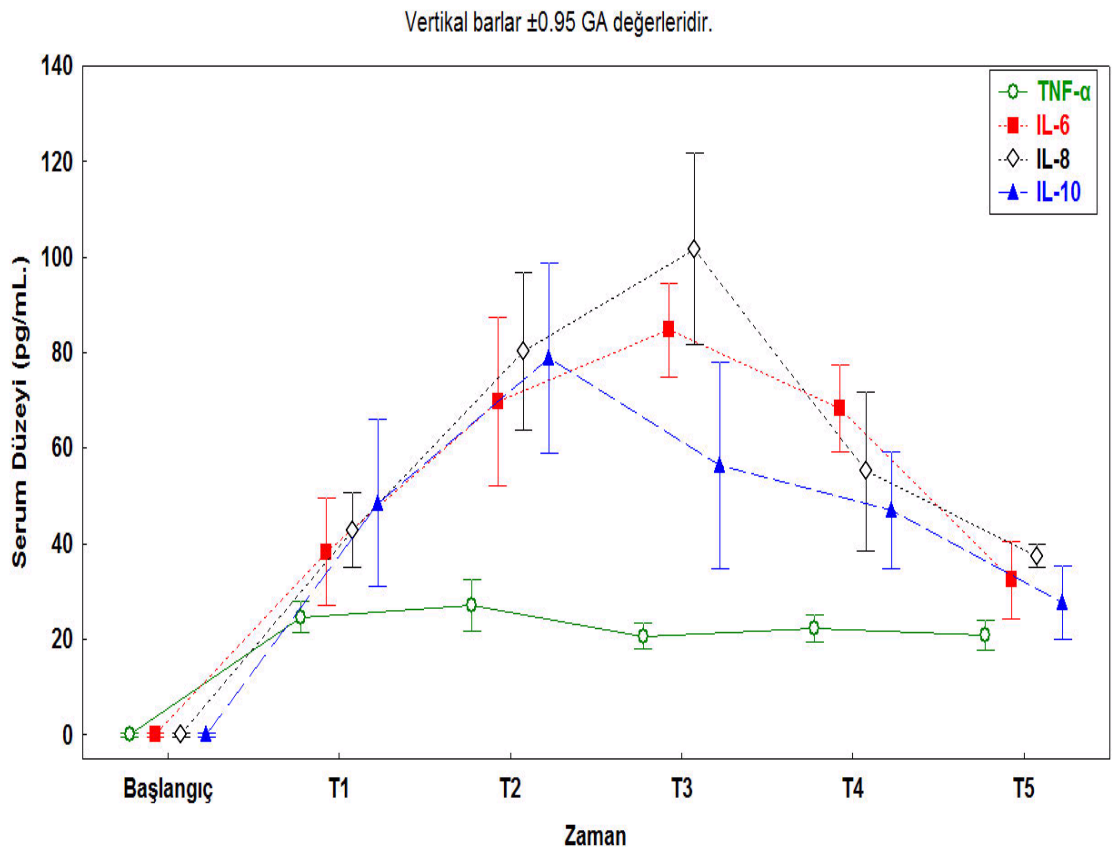
Tablo 3. Olguların kardiyopulmoner baypas öncesi ve sonrasında hemodinamik verileri.

	KAH Atım/dk	OAB mmHg	CI L/dk/m ²	LVEDP mmHg	CVP mmHg
T0	68±8.0	75±10	1.4±0.2	18±6	13±5
T2	106±15*	69±9**	2.2±0.7**	20±7	14±6
T3	114±11*	70±9**	2.7±0.9**	16±5*	11±5**
T4	110±9*	72±6	2.7±0.9**	14±4*	10±3**
T5	107±11*	75±9	2.4± 0.9**	13±3*	9±3**

* $p<0.001$ ** $p< 0.05$, başlangıca göre anlamlılık, tekrarlayan ölçüm varyans analiz (ANOVA).

T0: indüksiyon sonrası, KPB sonrası **T2:** 1. saat, **T3:** 3. saat, **T4:** 6. saat, **T5:** 24. saat. **KAH:** kalp atım hızı, **OAB:** ortalama arter basıncı, **CI:** kardiyak indeks, **LVEDP:** sol ventrikül diyastol sonu basıncı, **CVP:** santral venöz basınç

Çalışma aralıklarında, sitokinlerin düzeyleri Grafik 1’ de toplu olarak gösterilmiştir. Olguların, kitlerin varyans analizlerine göre ayarlanan başlangıç TNF- α (8 pg/mL), IL-6 (2 pg/mL), IL-8 (29 pg/mL) ve IL-10 (5 pg/mL) değerleri grafikte 0 olarak gösterildi. IL-6, IL-8 ve IL-10, tüm olgularda kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasında başlangıca göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.05$). IL-8 ve IL-10, KPB çıkışı 3. saatte maksimum düzeylerine ulaşmıştır. TNF- α , kardiyopulmoner baypas süresince anlamlı değişmemiştir.



Grafik 1. Olguların TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 düzeylerinin çalışma aralıklarında gösterilmesi.

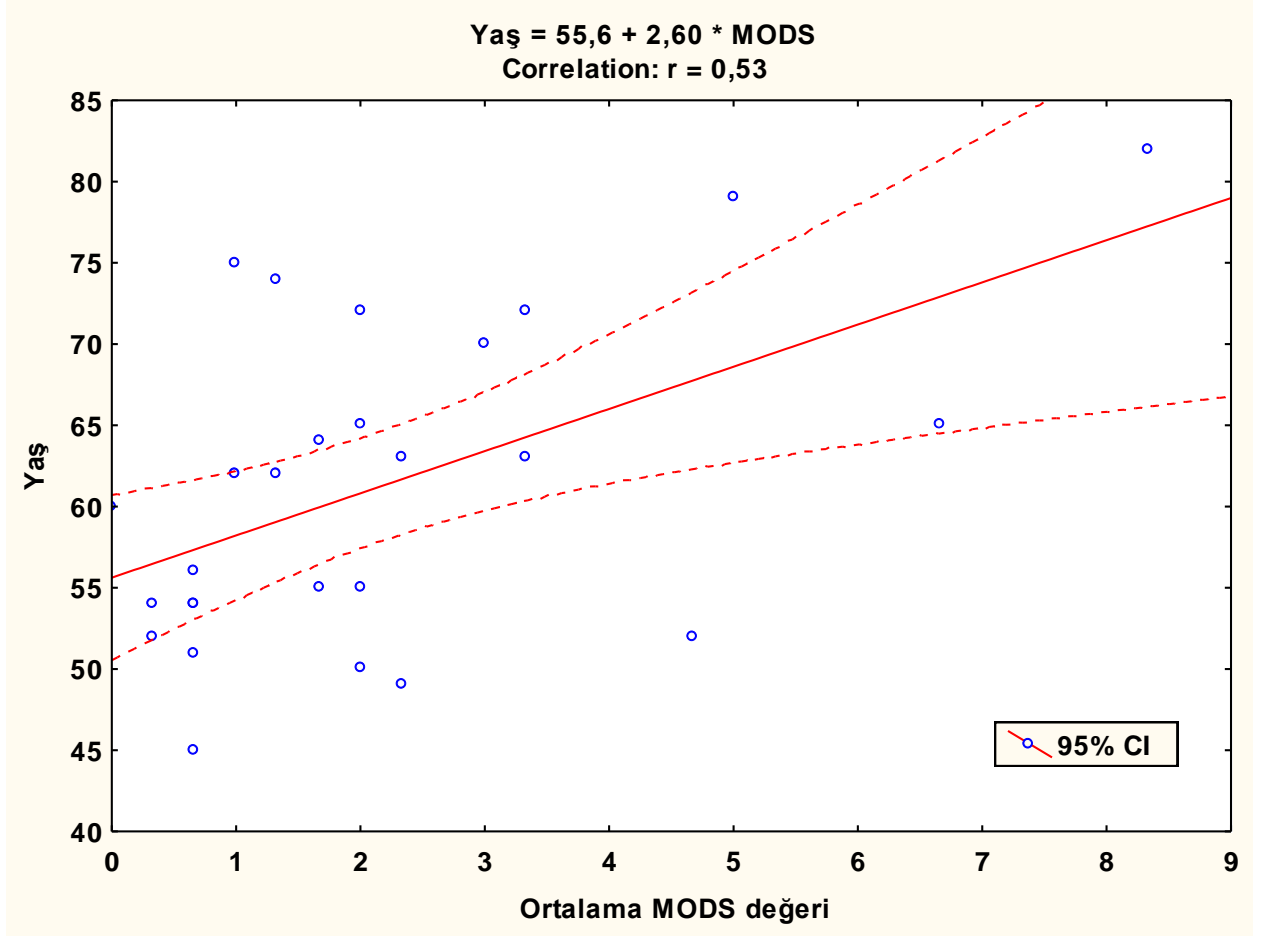
* $p < 0.05$: Tekrarlayan ölçüm varyans analiz ile (Friedman) anlamlılık.

T0: indüksiyon sonrası, **T1:** KPB başlangıcından 30 dakika sonra, **T2:** KPB sonrası 1. saat, **T3:** 3. saat, **T4:** 6. saat, **T5:** 24. saat **GA:** güvenli aralık

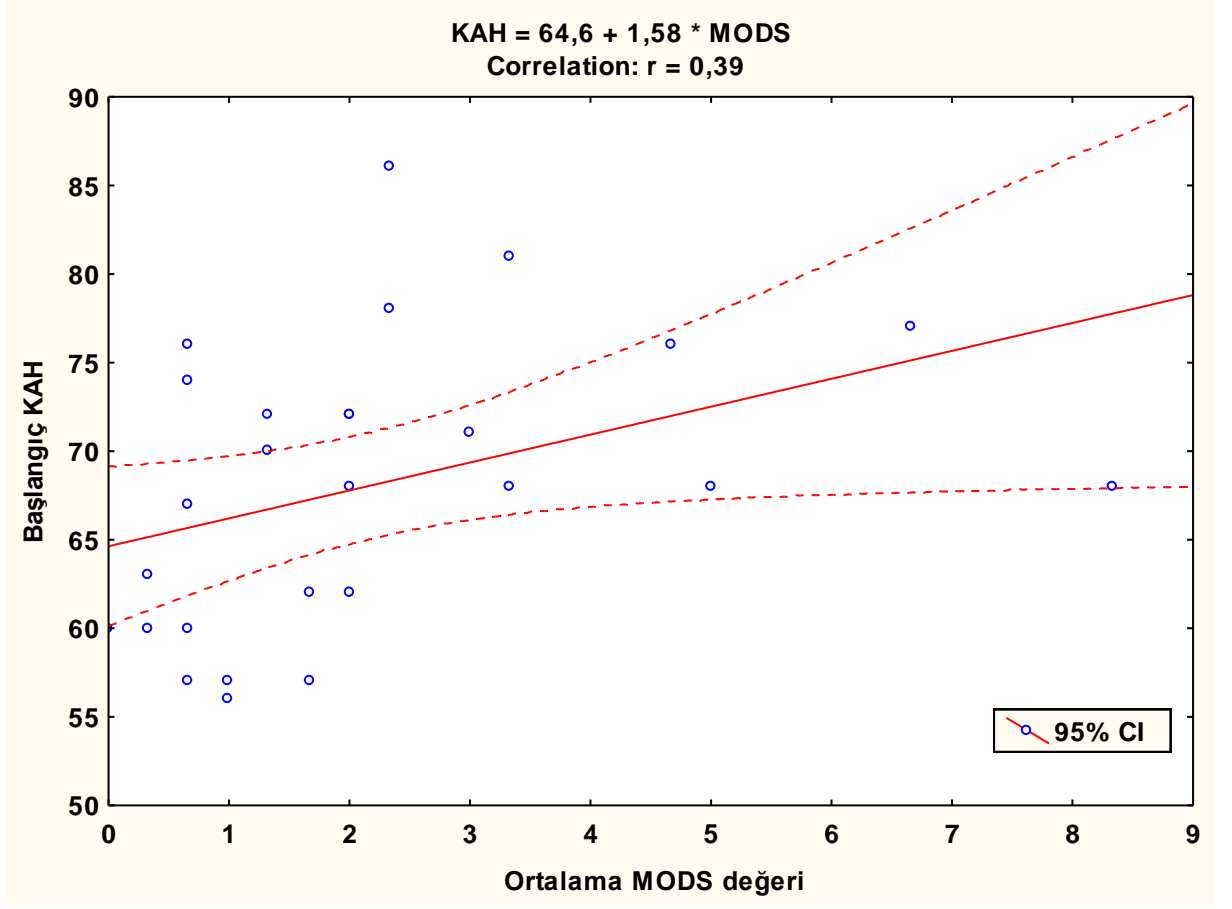
Olguların verilerine uygulanan tek değişkenli analizler sonucunda çoklu organ işlev bozukluğu skorları (MODS) ile, yaş ($r=0.5$, $p=0.005$), kros klemp süresi ($r=0.5$, $p=0.02$), kardiyopulmoner baypas süresi ($r=0.4$, $p=0.03$), tüketilen dopamin dozu ($r=0.4$, $p=0.003$), başlangıç kalp atım hızı ($r=0.4$, $p=0.04$), kardiyopulmoner baypas çıkışı sonrası 3. saatteki kalp atım hızı ($r=0.5$, $p=0.02$), başlangıçtaki santral venöz basınç ($r=0.5$, $p=0.03$) ve kardiyopulmoner baypas çıkışı sonrası 3. ve 6. saatlerdeki IL-6 seviyeleri (sırası ile, $r=0.3$, $p=0.02$, $r=0.4$, $p=0.02$) arasında anlamlı bağıntı (korelasyon) saptandı.

Olguların çoklu organ işlev bozukluğu skorları ile, dopamin dışında olgularda kullanılan diğer inotropik ajanların tüketilen dozları, sol ventrikül diyastol sonu basınç değerleri, kardiyak indeks, hipertansiyon varlığı, diyabetes mellitus varlığı, son 1 ayda geçirilmiş MI öyküsü varlığı, antiaritmik ajan tükemi, kan ve kan ürünlerinin tüketimi ve postoperatif yoğun bakımda kalış süreleri arasında anlamlı bağıntı saptanmadı.

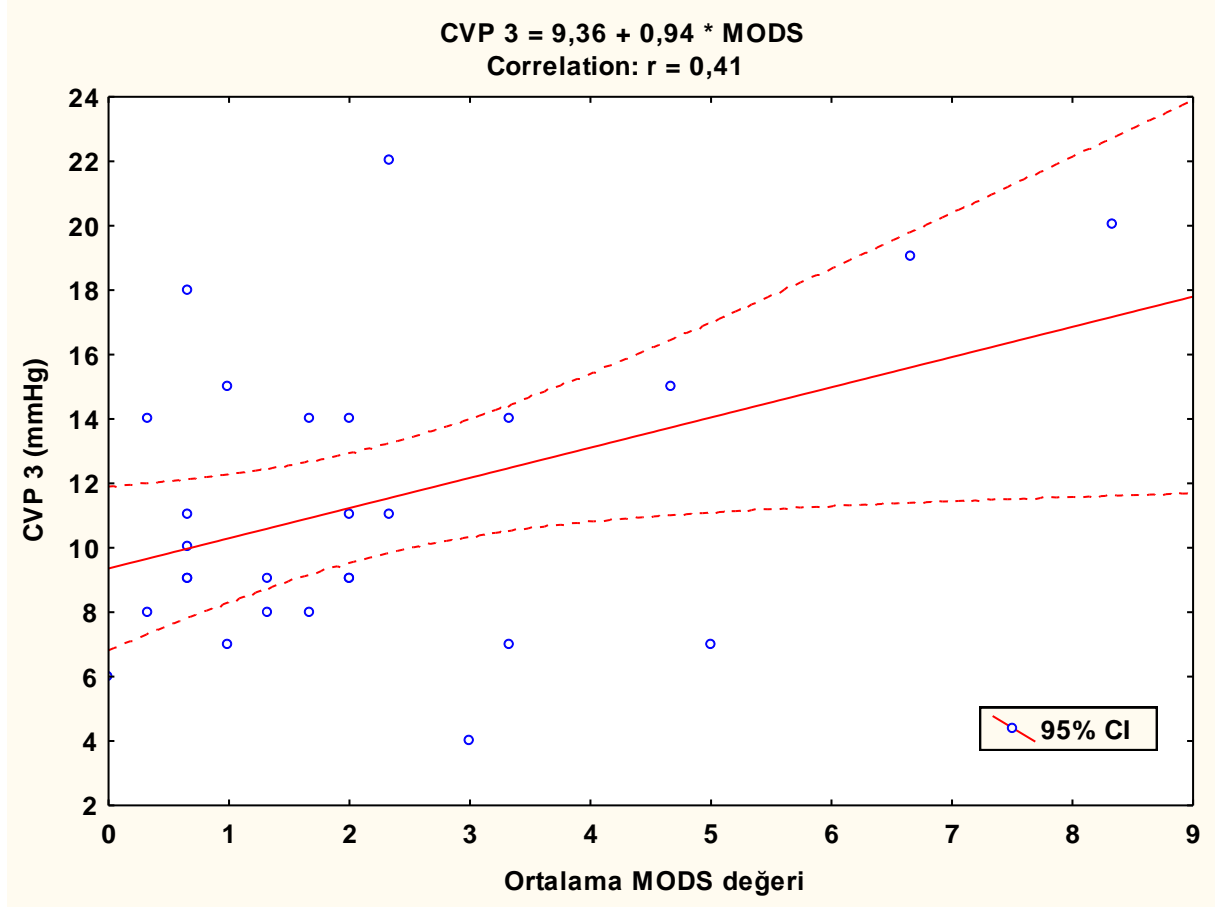
Anlamlı olarak korele bulunan değişkenler “Çok değişkenli analiz” (Multipl Regresyon analizi) ile değerlendirildiğinde ise; sadece yaş ($\beta=0.5$, $p=0.001$), kalp atım hızı ($\beta=0.3$, $p=0.001$) ve başlangıçtaki santral venöz basıncın ($\beta=0.3$, $p=0.01$) MOD ortalama skorları ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu korelasyonlardan, MODS ve yaş korelasyon grafiği Grafik 2’de, MODS ve kalp atım hızı korelasyon grafiği Grafik 3 ‘de, MODS ve santral venöz basınç korelasyon grafiği Grafik 4’te verildi.



Grafik 2. Olguların çoklu organ işlev bozukluğu skorlarının (MODS) yaşları ile ilişkisi. Yaş arttıkça MODS değerleri artmaktadır.



Grafik 3. Olguların çoklu organ işlev bozukluğu skorlarının (MODS) başlangıç kalp atım hızları (KAH) ile ilişkisi. KAH arttıkça MODS değerleri artmaktadır.



Grafik 4. Olguların çoklu organ işlev bozukluğu skorlarının (MODS) santral venöz basınç değerleri ile ilişkisi. Santral venöz basınç arttıkça MODS değerleri artmaktadır. **CVP:** santral venöz basınç

Birkaç organ işlev bozukluğu, farklı zamanlardaki sitokin üretimi ile korele idi: Pulmoner işlev bozukluğu, kardiyopulmoner baypas sonrası 1. ve 3. saatlerdeki IL-6 düzeyi ile ($r= 0.4$, $p=0.04$, $r= 0.4$, $p=0.003$), renal işlev bozukluğu; kardiyopulmoner baypas sonrası 3. saatteki IL-6 ($r= 0.3$, $p= 0.04$) ve 6. saatlerdeki IL 10 ($r=0.5$, $p=0.001$) düzeyleri, hematolojik fonksiyon bozukluğu; kardiyopulmoner baypas sonrası 6. saatte IL-6 ($r=0.3$, $p= 0.03$), 3. saateki IL-8 ($r=0.3$, $p=0.05$) düzeyleri ile anlamlı korele bulunmuştur. Nörolojik işlev bozukluğu ve kardiyak işlev bozukluğu ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Olgularımızdan ikisi operasyon sonrası 24. ve 40. saatlerde kaybedildiler. Her iki hasta da sıvı, inotrop ve intraaortik balon pompası desteğine yanıt vermediler.

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kardiyopulmoner baypas ile koroner arter baypas greftleme cerrahisi uygulanan kötü sol ventriküllü olgularda literatürle uyumlu olarak kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasındaki erken dönemde, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri anlamlı olarak yükseldi (2-4). TNF- α düzeyleri ise belirgin değişmedi. Literatürde, llen TNF- α düzeyleri kardiyak cerrahi sırasında farklılık göstermektedir. Bunun, rnekleme zamanı ve ölçümde kullanılan kitlerin sensitivitesindeki farklılığa bağlı olabileceği bildirilmiştir (65-73).

Kardiyopulmoner baypas uygulanan olgularda, proinflamatuvar sitokinlerin çoklu organ yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunduğu (1) ve sitokinlerin üretimindeki artışın klinik sonuçları kötüleştirdiği, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis olgularında gösterilmiştir (74). Doku hasarının genişliği ile IL-6 düzeylerinin korele olduğunu (75) ve IL-6 düzeylerindeki artışın, kardiyopulmoner baypas sonrası klinik sonuçları önceden tahmin etmede iyi bir parametre olduğu bildirilmiştir (7,8). Bizim alışmamızda da benzer olarak IL-6 düzeyleri ile çoklu organ işlev bozukluğu gelişimi arasında anlamlı bağıntı saptandı. Wei ve ark. (76) ise farklı olarak, plazma IL-6' nın değil IL-8 düzeylerindeki artışın kardiyak cerrahi olgularında organ işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, kardiyopulmoner baypas sonrası pulmoner fonksiyon bozukluğu gelişimi IL-6 düzeyindeki artış ile korele bulunmuştur. Literatürde, IL-8' in, güçlü nötrofil kemotaksisi etkisi ile pulmoner lökosit sekestrasyonuna neden olarak KPB sonrası gözlenen akciğer hasarından sorumlu olduğu (9,10,74), IL-6' nın ise pulmoner fonksiyon bozukluklarına direkt etkili olmadığı bildirilmiştir (2). Bu çalışmadaki farklılık, olguların özelliklerindeki farklılıktan veya kitler ve örnekleme zaman farklılıklarından kaynaklanıyor

olabilir. IL-6' nın, kardiyak fonksiyonları bozulmuş kötü sol ventriküllü olgularda post operatif pulmoner işlevler üzerine etkisi daha ileri çalışmalarla araştırılabilir.

Renal işlev bozukluklarının, kardiyopulmoner baypas sonrası ilk 24 saatteki IL-6 düzeylerindeki artışla yakından ilişkili olduğu (2) ve anti-inflamatuar özellikteki IL-10 nun da, IL-6 seviyelerindeki artışa paralel olarak arttığı bildirilmiştir. Benzer olarak, bu çalışmada da, renal işlev bozukluğu ile IL-10 düzeylerindeki artış anlamlı olarak korele idi, ancak IL-6 ve diğer sitokinlerdeki artış ile korele değildi. IL-10 artışı, bu çalışma grubu hastalarında, renal harabiyete neden olacak düzeyde sitokin yanıtını önlemiş olabilir. IL-10 , natural killer ve makrofajlarca oluşan sitokin yapımını inhibe ederek IL-2 ve INF- γ ' yapımını inhibe eder ve immun dengeyi TH 2 lehine kaydırır (60).

Literatürde, IL-6 ve TNF- α düzeylerindeki artış ile kardiyopulmoner baypas sonrası gözlenen hemodinamik instabilite, hipotansiyon, miyokard işlev bozukluğu arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. (65-73,77-79), Bu çalışmada ise, spesifik olarak kardiyopulmoner baypas sonrası kardiyak işlev bozukluğu ve nörolojik işlev bozukluğu ile hiçbir sitokin arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

İleri yaşın kardiyopulmoner baypas sonrası görülen komplikasyon sıklığında artış için önemli bir predispozan faktör olduğu bildirilmiştir (80). Bu çalışmada da yaş, çoklu organ işlev bozukluğu gelişiminde risk faktörü olarak saptanmıştır. Olgularımız 45-82 yaş aralığında idiler. Yaşlı hastalar, yandaş hastalıklara sahip olmaları ve inflammatuar yanıtlarının bozulmuş olması nedeni ile, perioperatif morbidite ve mortalite açısından artmış riske sahiptirler. Daha genç hastalar ile karşılaştırıldıklarında, yaşlı hastaların organlarının fonksiyonel adaptasyon rezervleri azalmıştır ve bu hastalarda kardiyopulmoner baypasın inflammatuar etkileri daha az tolere edilmektedir

(80-82). Literatürde, kardiyopulmoner baypas uygulanan hastaların yaşı ile sitokin ve organ sistemlerinin ilişkisi iyi çalışılmamıştır.

Sol ventrikül fonksiyonları sınırlı olgularda, kalp fonksiyonları normal olgulara göre sistemik inflamatuvar yanıtın (IL-6 ve IL-8 yanıtının) daha büyük olduğu bildirilmiştir (11). Benzer olarak bizim sol ventrikül disfonksiyonlu hasta grubumuzda da IL-6 ve IL-8 düzeyleri kardiyopulmoner baypas boyunca ve sonrasında belirgin yüksekti. Olgularımızın ortak özellikleri, başlangıç ortalama kardiyak debilerinin düşük, ortalama sol ventrikül diyastol sonu basınçlarının yüksek olması idi. Bizim çalışmamızda sol ventrikül fonksiyonlar normal olan kontrol grubu bulunmamaktaydı. Bu olgularda, başlangıç sağ kalp dolum basınçlarındaki yükseklik, kardiyopulmoner baypas sonrası çoklu organ işlev bozukluğu gelişmesinde preoperatif risk faktörüdür. Başlangıçta, mevcut ileri derecede ventrikül fonksiyon bozukluğu, organların perfüzyonunu sınırlı hale getirerek, sitokinlerin neden olduğu işlev bozukluklarına ek olarak, organları kardiyopulmoner baypas sonrası işlev bozukluğu gelişmesine yatkın hale getirebilir.

Bu çalışmada, başlangıç kalp atım hızı azaldıkça organ işlev bozukluğu daha az görülmüştür. Bizim hastalarımıza standart premedikasyon uygulandığından, hastalar arasında kalp atım hızlarının farklı olması 13 hastanın, öncesinde beta adrenerjik bloker kullanıyor olmalarına bağlıdır. Beta adrenerjik bloker alan olguların cerrahi ve travmatik hasara yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Beta adrenerjik blokerlerin, makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak, katekolaminlerin neden olduğu hiperinflamatuvar yanıtı düşürdüğü bildirilmiştir (83,84).

Bu çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer olarak, kros klemp süresi ve kardiyopulmoner baypas süresi uzadıkça organ işlev bozukluğu artmıştır. Daha önce literatürde pek çok çalışmada, kros klemp süresi uzadıkça ve toplam baypas süresi uzadıkça inflamatuvar yanıtın arttığı (IL-8 ve IL-6) ve organ fonksiyon bozukluklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (58, 85-87).

Bu çalışmada, intraoperatif ve postoperatif toplam dopamin tüketimi arttıkça çoklu organ işlev bozukluğu artmıştır. Literatürde benzer olarak, katekolaminler ile özellikle akut renal organ işlev bozukluğu arasında bağıntı olduğu bildirilmiştir. Katekolaminlerin daha fazla miktarda veya daha uzun süreli tüketimine gerek duyulmasının nedeni, TNF- α 'nın direkt negatif inotropik ve hemodinamik instabilite oluşturma özelliklerine bağlı hipotansiyon etkisi ile açıklanmıştır (88).

Son yıllarda inotropik özelliği ile öne çıkan, Levosimendanın dekompanse kalp yetmezliğinin başarılı tedavisi sırasında, IL-6 düzeyini ve TNF- α düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (89). Ancak bizim çalışmamızda levosimendan kullanımının sitokin düzeyleri üzerine ve organ işlev bozukluğuna anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Kardiyak cerrahi olgularının mortalitesi hakkında bilgi veren EuroSCORE değerlendirmesine göre (90), çalışmamıza dahil edilen olguların ortalama skoru 7.1 ± 2.1 idi. Buna göre, önceki yapılan çalışmalar göz önüne alındığında beklenen mortalite oranı yaklaşık % 8 idi (90). Çalışmaya dahil edilen 27 olgudan ikisi postoperatif 1. ve 2. günlerde kardiyak komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Böylece bizim çalışmamızda literatürdeki benzer şekilde mortalite oranı % 7,4 olarak bulundu.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada KPB uygulanan kötü sol ventriküllü olgularda, kardiyopulmoner baypas sonrası çoklu organ işlev bozukluğu gelişiminde inflamatuvar yanıtın etkisi gösterilmiştir. Yaşı daha ileri, preoperatif kalp atım hızı ve sağ dolum basınçları yüksek, intraoperatif dopamin tüketimi yüksek, kötü sol ventriküllü olgularda, çoklu organ işlev bozukluğu gelişme olasılığı yüksektir. Bu özellikteki hastaların, postoperatif organ işlev bozuklukları açısından dikkatli takip edilmeleri ve inflamatuvar yanıtı önleyici tedbirlerin alınması gerektiği kanısındayız.

VII. ÖZET

Kardiyak cerrahi sırasında, kardiyopulmoner baypas (KPB) vücutta inflamatuvar yanıt ve çoklu organ işlev bozukluklarına neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (2).

Özellikle TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-gama gibi sitokinlerin açık kalp cerrahisi sonrası gelişen organ fonksiyon bozukluklarından primer olarak sorumlu olduğu bildirilmiştir (4). Literatürde kötü sol ventriküllü olgularda, KPB' in neden olduğu organ fonksiyon bozukluğu ile sitokin yanıtlarının ilişkisini belirten sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, koroner revaskülarizasyon uygulanacak kötü sol ventriküllü olgularda, KPB' in neden olduğu organ fonksiyon bozuklukları ile sitokin yanıtların ilişkisini, ikincil olarak da hemodinamik ve hastanın preoperatif karakteristik özelliklerinin ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq % 35 olan, KABG uygulanacak 30 olgu alındı. Midazolamla sedatize olgulara standart ve invaziv monitorizasyon uygulandı. Fentanil (3-5 mcg/kg) ve etomidat (titre edilerek) ile anestezi indüksiyonu sonrası vekuronyum 0,1 mg/kg IV ile entübe edildiler. Anestezi idamesi midazolam, fentanil, sevofluranla sağlandı.

Olgulardan, TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerine bakılması amacı ile, indüksiyon sonrası (T0), KPB' a girildikten 30 dakika sonra (T1), KPB çıkışından 1 saat (T2), 3 saat (T3), 6 saat (T4) ve 24 saat (T5) sonrasında, periferik kan örnekleri alındı. Aynı zaman aralıklarında, olguların hemodinamik verileri; kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), santral venöz basınç (CVP), sol ventrikül diastol sonu basıncı (LVEDB), kardiyak indeks (CI) değerleri ölçülerek kaydedildi. Postoperatif 3 gün çoklu organ işlev bozukluğu skoru kaydedildi.

3 olgu bazal sitokin düzeyleri yüksek olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular: Olguların verilerine uygulanan tek değişkenli analizler sonucunda çoklu organ disfonksiyonu skorları (MODS) ile, yaş ($r=0.5$, $p=0.005$), kros klemp süresi ($r=0.5$, $p=0.02$), KPB süresi ($r=0.4$, $p=0.03$), tüketilen dopamin dozu ($r=0.4$, $p=0.003$), başlangıç KAH ($r=0.4$, $p=0.04$), KPB çıkışı sonrası 3. saatteki KAH ($r=-0.5$, $p=0.02$), CVP ($r=0.5$, $p=0.03$) ve KPB çıkışı sonrası 3. ve 6. saatlerdeki IL-6 seviyeleri (sırası ile, $r=0.3$, $p=0.02$, $r=0.4$, $p=0.02$) arasında anlamlı bağıntı (korelasyon) saptandı. Bu değişkenler “Çok değişkenli analiz” (Multipl Regresyon analizi) ile değerlendirildiğinde; sadece yaş ($\beta=0.5$ $p=0.001$), KAH ($\beta=0.3$ $p=0.001$) ve KPB çıkışı 3. CVP’ nin ($\beta=0.3$ $p=0.01$) MOD ortalama skorları ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada koroner arter cerrahisi uygulanan kötü sol ventriküllü olgularda, KPB sonrası çoklu organ işlev bozukluğu gelişiminde inflamatuvar yanıtın etkisi gösterilmiştir. Yaşı daha ileri, preoperatif kalp atım hızı ve sağ dolun basınçları yüksek, kötü sol ventriküllü olgularda, çoklu organ işlev bozukluğu gelişme olasılığı yüksektir. Bu özellikteki hastaların, postoperatif organ işlev bozuklukları açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir kanısındayız.

VIII. SUMMARY

THE EFFECT OF CARDIOPULMONARY BYPASS ON SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH IMPAIRED LEFT VENTRICULAR FUNCTION UNDERGOING CORONARY SURGERY

Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) causes systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction that lead to increased morbidity and mortality rates. (2)

The release of cytokines including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) and interferon-gamma (IFN- γ) was reported to be the main reason of multiorgan failure after CPB (4). There're limited data that report the association between the cardiopulmonary bypass-induced organ dysfunction and cytokin levels in patients with impaired left ventricular function.

The major aim of the present study was to examine the relationship between cardiopulmonary bypass-induced organ dysfunction and cytokin levels in patients with impaired left ventricular function. The effects of hemodynamic parameters and preoperative demographics of the patients were also observed.

Methods: 30 patients undergoing CABG those who had depressed left ventricular function ($EF \leq \%35$) were included in the study. Anesthesia was performed in accordance with institutional standards. Standard and invasive monitorization was performed under midazolame sedation. After the induction of anesthesia with fentanyl (3-5 $\mu\text{cg/kg}$) and etomidate (titrating for all patients), 0.1 mg/kg vecuronium was administered and patients were intubated. Anesthesia was maintained with midazolame, fentanyl and sevoflurane.

Peripheral blood samples for the assessment of TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 levels were taken immediately after the induction of anesthesia (T₀), 30 minutes (T₁) after the beginning of CPB and on the 1th (T₂), 3rd (T₃), 6th (T₄), 24th (T₅) hours after the CPB. Hemodynamic parameters including mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), central venous pressure (CVP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) and cardiac index (CI) were also recorded in these time interval periods. Multiorgan dysfunction score (MODS) was recorded for 3 days after the surgery.

Three patients was excluded from the study in order that the basal cytokine levels was high at the beginning.

Results: The results of descriptive statistical analyze, Age ($r=0.5$, $p=0.005$), cross clamp duration ($r=0.5$, $p=0.02$), CPB duration ($r=0.4$, $p=0.03$), total dopamin usage ($r=0.4$, $p=0.003$), initial HR ($r=0.4$, $p=0.04$), HR of 3rd hour following CPB ($r=-0.5$, $p=0.02$), CVP ($r=0.5$, $p=0.03$) and IL-6 levels of 3rd and 6th hours following CPB ($r=0.3$, $p=0.02$, $r=0.4$, respectively. $p=0.02$) were significantly correlated with MODS. When these variables were analyzed with multiple regression analysis, only age ($\beta=0.5$ $p=0.001$), HR ($\beta=0.3$ $p=0.001$) and CVP of 3rd hour following CPB ($\beta=0.3$ $p=0.01$) were independently associated with MODS.

Conclusion: In conclusion, the present study on patients with impaired left ventricular function those underwent coronary arter surgery, shows the impact of inflammatory response on multiple organ disfunction following CPB. The patients with older age, higher preoperative heart rate, higher right filling pressures and impaired left ventricular function have increased possibility of multiple organ failure development. We suggest that, these patients should intensively be cared in terms of postoperative organ dysfunction.

IX. KAYNAKLAR

1. Wan S, LeClerc J.L and Vincent J.L. Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. *Chest* 1997;112:676-692.
2. Mendonça-Filho H.T.F, Pereira K.C, Fontes M et al. Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Critical Care* 2006 10:138.
3. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:269-76.
4. Hall R.I, Smith M.S and Rocker G. The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiological, Therapeutic, and Pharmacological Considerations. *Anesth Analg* 1997;85: 766- 782.
5. Samankatiwat P, Samartzis I, Lertsithichai P, et al. Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies. *Perfusion*. 2003;18:95-105.
6. Gol MK, Nisanoglu V, Iscan Z, et al. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2002;43;803-9.
7. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M et al. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlated with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998: 24:481–486.
8. Donati A, Battisti D, Recchioni A, Peoletti P, Conti G, Caporelli S et al. Predictive value of interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and gastric intramucosal pH (pH-1) in major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 1998: 24: 329–335.

9. Tiinz M, Mihaljevic T von Segesser LK, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995;108:1551-6.
10. Finn A, Naik S, Klein N, et al. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:234-41.
11. Karfis EA, Papadopoulos G, Matsagas M. The systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting: what is the role of the very low ejection fraction (EF < or = 30%)? *Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008 Dec;49(6):801-8.
12. Sarıbülbül O. Kalp akciğer makinesi-ekstrakorporeal dolaşım. Duran E, ed; *Kalp ve Damar Cerrahisi (içinde)*. İstanbul. Çapa Tıp Kitabevi, 2004:1047-75.
13. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human Ca anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:886.
14. Marban E. Myokardial stunnig and hibernation. The physiology behind the colloquialism. *Circulation*. 1991;83:681-8.
15. Newman MF, Wolman R, Kanchuger M, et al. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary arter bypass graft surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *Circulation* 1996;94:74-80.
16. Clark RE, Brilmann J, Davis DA, et al. Microemboli during coronary arter bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:249.
17. Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:20-4.
18. Conti VR, Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2001;119:2-4.

19. Macnaughton PD, Braude S, Hunter DN, et al. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1992;20:1289-94.
20. Alat I, Yüksel M, Buket S, et al. The side-effects of cardiopulmonary bypass on the lungs: changes in bronchoalveolar lavage fluids. *Perfusion* 2000;16:121-8.
21. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
22. Weerasinghe A, Hornick P, Smith P, et al. Coronary arter bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1083-89.
23. Cchertow GM, Lazerus JM, Christiansen CI, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878-884.
24. Sivirella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Mannitol, furosemide and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:501-6.
25. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, et al. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1210-16.
26. Swaminnathan M, Philips-Bute BG, Conlon PJ, et al. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary arter bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:784-791.
27. Tsiotos GG, Mullany Cj, Zietlow S. Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg* 1994;167:553-7.
28. Rosen HR, Vlahakes GJ, Rattner DW. Fulminan peptic ulcer disease in cardiac surgical patients: pathogenezis, prevention and management. *Crit Care Med* 1992;20:354-9.

29. Allen KB, Salam AA. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 1992;16:391-5.
30. Reed HL, Chernow B, Lake CR, et al. Alterations in sympathetic nervous system activity with intraoperative hypothermia during coronary arter bypass surgery. *Chest* 1989;95:616-22.
31. Salter DR, Dyke CM, Wechsler AS. Triiodothyronine and cardiovascular therapeutics: a review. *J Card Surg* 1992;7:363-74.
32. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680-97.
33. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008-14.
34. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, et al. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:108-16.
35. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
36. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiorgan dysfunction. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanec PM, eds. *Textbook Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, pp 1249-1258.
37. Baron RM, Baron MJ, Perella MA. Pathobiology of sepsis. Are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;34:pp 129-134.
38. Society of Critical Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.

39. Balk RA. Sepsis and septic shock: severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000;16:172-192.
40. Tulunay M, Sepsis ve çoğul organ işlev bozukluğu. Tüzüner F, ed; Anestezi Yoğun Bakım Ağrı (içinde). Ankara: MN medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2010:1375-1392.
41. Marshall JC, Cook D, Cristou NV, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995, 23:1638-1652.
42. Levy JH. Complement and contact activation, in Levy JH: Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, 1992, pp 51-62.
43. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106: 1008- 1016.
44. Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1992;54:744-748.
45. Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, et al. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 100:777-780, 1990.
46. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:845-857.
47. Schindler R, Gelfand JA, Dinarello CA. Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: Translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. Blood 1990;76: 1631-1638.
48. Cavaillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaillon N. Recombinant C5a enhances interleukin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. Eur J Immunol 1990;20:253-257.

49. Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Laude M, et al. C3a (C3adesArg) induces production and release of interleukin 1 by cultured human monocytes. *J Immunol* 1987;139:794-799.
50. Scholz W, McClurg MR, Cardenas GJ, et al. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;57:297-307.
51. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993;269:1829-1835.
52. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-559.
53. Nicola NA (editor). *Guidebook to Cytokines and their Receptors*. Oxford Univ Pres, 1994.
54. Oppenheim JJ (editors). *Clinical Applications of Cytokines*. Oxford Univ Pres, 1993.
55. Aggarwal B, Vilcek J (editors). *Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action*. Marcel Dekker, 1992, pp 1-624.
56. Franke A, Lante W, Fackeldey V et al. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg*; 2002;74: 363–371.
57. Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood*; 1991;77:1627.
58. Finn A, Naik S, Klein N. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 234–241.
59. Moore KW. IL-10. *Ann Rev Immunol*; 1993;11:165.
60. Mosmann TR, Moore KW. The role of IL 10 in cross-regulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* 1991;12:A49.
61. Iñiguez MA, Cacheiro-Llaguno C, Cuesta N, et al. Prostanoid function and cardiovascular disease. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Jul;114(3):201-9.Review.
62. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury: effects of pharmacologic

- preconditioning and controlled reperfusion. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1252–1258.
63. Larman J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 425–438.
64. Weigand MA, Horner C, Bardeheuer HJ, Bouchon A. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 455-475.
65. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, et al. Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:29-35.
66. Hill GE, Snider S, Galbraith TA, et al. Glucocorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1791-5.
67. Kawamura T, Inada K, Okada H, et al. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:399-403.
68. Kawamura T, Inada K, Akasaka N, et al. Ulinastatin reduces elevation of cytokines and soluble adhesion molecules during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1996;43:456-60.
69. Joumois D, Pouard I, Rolland B, et al. Ultrafiltration allows to reduce cytokine plasma concentrations during pediatric cardiopulmonary bypass. *Contrib Nephrol* 1995;116:86-8.
70. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, et al. Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995;107:1253-9.
71. Wang Ming-J, Chiu I-S, Hsu C-M, et al. Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:651-6.
72. 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.
73. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, et al. Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions. *ASAIO J* 1995;41:M288-91.
74. Bozza M, Satoskar AR, Lin G, et al. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med* 1999; 189:341-346.
75. Oka Y, Murata A, Nishijima J, et al. Circulating interleukin 6 as useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 1992; 4:298–304.
76. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Laboratory Invest* 2001;61:161–6.
77. Deng MC, Dasch B, Erren M, et al. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:184-90.
78. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-35.
79. 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.
80. Body SC. Coagulation and inflammation polymorphism: impact on cardiovascular outcomes. In: Spiess BD, ed. *The relationship between coagulation, inflammation, and endothelium towards outcome. A Society of Cardiovascular Anesthesiology monograph.* Philadelphia: JB Lippincott, 2000:191–223.
81. Veering BT. Management of anaesthesia in the elderly patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:333– 6.

82. Ridely S. Critical care in the elderly: the final challenge. In: Vincent JL, ed. Yearbook of intensive care and emergency medicine 2000. New York: Springer, 2000:837–47.
83. Rough J, Engdahl R, Opperman K, et al. Beta2 Adrenoreceptor blockade attenuates the hyperinflammatory response induced by traumatic injury. *Surgery*. 2009 Feb;145(2):235-42.
84. Tan KS, Nackley AG, Satterfield K, et al. Beta2 adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NF-kappaB-independent mechanisms. *Cell Signal* 2007;19:251-60.
85. Kawamura T, Wakusawa P, Inada K. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 38–42.
86. Ozawa T, Yoshihara K, Koyama N, et al. Clinical efficacy of heparin-bonded bypass circuits related to cytokine responses in children. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 584–590.
87. McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, McMurray TJ. The balance of pro and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. *Cytokine* 1996; 8: 724–729.
88. Gueret G et al. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine* 45 (2009) 92–98.
89. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca²⁺-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug;7(5):882-7.
90. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jul;16(1):9-13.