



T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DEVAMLIL DÜŞÜK TİDAL VOLÜM İLE AKCİĞER VENTİLASYONU
YAPILAN, TOTAL VE PARSİYEL BYPASS UYGULANAN
HASTALARIN POSTOPERATİF PULMONER FONKSİYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

İsmail Olgun AKKAYA

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Necmettin ÇOLAK

Ankara-2014

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede, başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

İsmail Olgun AKKAYA

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
Dr İsmail Olgun AKKAYA'nın 14.03.2014 TARİHLİ
TEZ DEĞERLENDİRME SINAV TUTANAĞI

Anabilim Dalımız, Araştırma Görevlisi Dr. İsmail Olgun AKKAYA'nın "Devamlı Düşük Tidal Volüm ile Akciğer Ventilasyonu Yapılan, Total ve Parsiyel Bypass Uygulanan Hastaların, Postoperatif Pulmoner Fonksiyonlarının Karşılatırılması " isimli tez çalışması jürimizce değerlendirilmiştir. Bahse konu tezin, mevcut halinin YETERLİ olduğu görülmüş ve konunun uygun görüşle Dekanlık Makamına arz edilmesine karar verilmiştir.

Yrd.Doç.Dr. Necmettin ÇOLAK
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yrd.Doç. Dr. Yunus NAZLI
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ömer ÇAKIR
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

ÖNSÖZ

Kalp cerrahisi uygulamalarında önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan pulmoner fonksiyon bozukluğu, günümüzde halen araştırılan bir konudur. Pulmoner fonksiyonların korunmasında operasyon esnasında düşük tidal volüm ile devamlı akciğer ventilasyonu faydalı bir yöntem olarak görülmektedir. Bu yöntemin akciğer perfüzyonu ile ilişkisini ortaya koymak için total ve parsiyel bypass tekniklerinde karşılaştırdık. Sonuçta iki bypass yönteminin devamlı ventilasyon varlığında birbirine üstünlüğünü ortaya koymaya çalıştık.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Ömer ÇAKIR'a, çalışmamda bilgi ve deneyimini benden hiç esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Necmettin ÇOLAK ve Yrd. Doç. Dr. Yunus NAZLI'ya, Doç. Dr. Bünyamin MUSLU'ya şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı çalışanlarına yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Açık kalp cerrahisi günümüzde birçok merkezde başarıyla uygulanmaktadır. Koroner bypass, kalp akciğer makinası kullanılarak yapılabildiği gibi atan kalpte de yapılabilmektedir. Kalp-akciğer makinası fizyolojik bir akım oluşturmamakta ve kalp ve diğer birçok organda hasarlar ortaya çıkabilmektedir. Oksidatif stres ürünleri, inflamatuvar olaylar ve kardiyak enzimlerde artışlar görülmektedir.

Biz bu çalışmada total ve parsiyel kardiyopulmoner bypass ile yapılan açık kalp cerrahisi sırasında akciğerin düşük tidal volüm ile ventilasyonunun postoperatif dönemde akciğer fonksiyonları üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık. Koroner bypass cerrahisinde akciğer fonksiyonlarının korunması hastaların yoğun bakımda ve hastanede kalış sürelerini kısaltmaktadır.

Bu amaçla kliniğimizde yapılan açık kalp cerrahisi hastalarına total KPB (n_1 :10) ve parsiyel KPB (n_2 :10) uyulması sırasında düşük tidal volüm ile (2-3ml/kg/dk) devamlı ventilasyon uygulandı. Hastalardan preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemde kan gazı, solunum fonksiyon testi, akciğer grafisi, santral venöz basınç, sıvı dengesi parametreleri elde edildi. Bu parametrelerden dinamik akciğer kompliyansı, pulmoner şant oranı, alveoloarteriel oksijen gradiyenti, akciğer grafisi skorlaması hesaplanarak karşılaştırıldı.

Total KPB (n_1 :10) ve parsiyel KPB (n_2 :10) gruplarının her ikisinde de akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir koruma sağlanamadı. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadı. Sadece akciğer grafisi skorlamasının T2 (postoperatif 24. saat) ve T4 (postoperatif 4-6. hafta) değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak, parsiyel KPB grubu lehine anlamlı fark vardı. Ancak grupların kendi içinde preoperatif değerler ile anlamlı fark yoktu.

Bizim çalışmamıza göre düşük tidal volüm ile devamlı ventilasyon, açık kalp cerrahisi hastalarında, özellikle postoperatif akciğer ödemi ve atelektazi yönünden

kısmen fayda sağlamaktadır. Ancak bu fayda, total ve parsiyel KPB yapılan hastalar arasında anlamlı bir fark oluşturmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Total Bypass, Parsiyel Bypass, Ventilasyon

ABSTRACT

Nowadays, open cardiac surgeries can be executed successfully at many centers. Coronary by-pass can be executed with heart-lung machine as well as on beating heart. Heart-lung machine doesn't create a physiological flow, so defects can come into being at heart and many organs. Increases can be observed on oxidative stress products, inflammatory events and cardiac enzymes.

In this study, we aimed to compare the effects of low tidal volume ventilation on lung functions at post-operation term for open cardiac surgeries which are made total and partial cardiopulmonary by-pass. Protection of lung functions during coronary by-pass surgeries would shorten intensive care and hospitalization intervals.

For this purpose; in our clinic, low tidal volume (2-3ml/kg/min) ventilation applied on patients which are undergone to open cardiac surgery with total CPB ($n_1:10$) and partial CPB ($n_2:10$). Blood gas, respiration function test, chest x-ray, central venous pressure and liquid balance data collected from the patients at preoperative, preoperative and postoperative terms. Dynamic lung compliance, pulmonary shunt ratio, alveoloarterial oxygen gradient and chest x-ray score calculated with these parameters and compared with each others.

Statistically significant protection on lung functions couldn't be observed between total CPB ($n_1:10$) and partial CPB ($n_2:10$) groups. When groups are compared with each other, significant difference isn't observed. Only on T2 (postoperative 24 hours) and T4 (postoperative 4-6 weeks) values of chest x-ray score difference is statistically significant in favor of partial CPB group. However, there isn't a significant difference on preoperative values within themselves.

According to our study, especially about postoperative pulmonary edema and atelectasis parameters of open cardiac surgery patients, ventilation of low tidal volume benefits partially. However this benefit didn't create a significant difference at total and partial CPB patients.

Key Words: Total By-pass, Partial By-pass, Ventilation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KARDİYOPULMONER BYPASS.....	2
2.1.1.Kardiyopulmoner bypass'ın tanımı.....	2
2.1.2.Ekstrakorporal dolaşımın bileşenleri.....	2
2.1.3.Kardiyopulmoner bypass teknikleri.....	3
2.2.AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI PULMONER DİSFONKSİYON GELİŞİMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.2.1.Ekstra korporal dolaşımın etkisi.....	4
2.2.1.1.Akciğer-İskemi hipotezi.....	5
2.2.1.2.Sistemik inflamatuvar cevap hipotezi.....	6
2.2.2.Anestezi tekniğinin etkisi.....	9
2.2.3.Cerrahi tekniğin etkisi.....	10
2.2.4.Hipotermiminin etkisi.....	10
2.3.KARDİYOPULMONER BYPASS SONRASI PULMONER DİSFONKSİYON GELİŞİMİNİ ÖNLEME METODLARI VE STRATEJİLER....	11
2.3.1.Off-Pomp operasyon tekniği.....	11
2.3.2.Heparin kaplı sirkülasyon hatlarının kullanımı.....	12
2.3.3.Lökosit filtreleme.....	13

2.3.4.Ultrafiltrasyon.....	14
2.3.5.Hemodilüsyon.....	15
2.3.6.Kardiyotomi aspirasyonu.....	15
2.3.7.Farmakolojik müdahaleler.....	16
2.3.8.Düşük tidal volüme devamlı ventilasyon.....	16
2.3.9.Pulmoner arter perfüzyon.....	17
2.3.9.1.Biventriküler bypass.....	17
2.3.9.2.Ek pulmoner perfüzyon.....	17
2.3.9.3.Devamlı pulmoner perfüzyon.....	18
2.3.9.4.Tek veya daha fazla dozda koruyucu solüsyon uygulamaları.....	18
MATERYAL VE METOD.....	20
3.1.ÇALIŞMA GRUBU.....	20
3.2.ÇALIŞMA TEKNİĞİ.....	20
3.2.1.Anestezi.....	20
3.2.2.KPB Ve Cerrahi Teknik.....	20
3.2.3.Ventilasyon Stratejisi.....	21
3.3.ÖRNEKLEME VE ÖLÇÜMLER.....	21
3.3.1.Kan Gazı Ölçümleri.....	21
3.3.2.Solunum Fonksiyon Testi Ölçümleri ve Akciğer Grafileri.....	22
3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	22
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	29
KAYNAKLAR.....	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

KPB.....	Kardiyopulmoner bypass
OPKPB.....	Off-pomp kardiyopulmoner bypass
CABG.....	Coronary artery bypass graft
OPCAB.....	Off-pomp Coronary artery bypass
ALI.....	Akut lung injury
ARDS.....	Akut respiratuar distress sendrom
SIRS.....	Sistemik inflamatuvar response sendrom
LİMA.....	Left internal mammarian artery
P(A-a)O ₂	Alveolo-arterial oksijen basınç farkı
FiO ₂	Oksijen akımı(%)
TNF.....	Tümör nekroz faktör
IL.....	İnterlökin
TGF.....	Tümör growt faktör
TxB ₂	Tromboksan B 2
t-PA.....	Tissue plazminojen aktivatörü
CPAP.....	Continuous positive airway pressure
DLC.....	Dynamic lung compliance
CVP.....	Central venous pressure

TABLolar

Tablo 1. KPB'nin akciğer bölümlerine etkisi ve klinik sonuçları

Tablo 2. Hasta gruplarının Demografik Verileri

Tablo 3. Dinamik akciğer kompliyansı(DLC)

Tablo 4. Santral venöz basınç (CVP)

Tablo 5. Alveoloarteryal oksijen gradiyenti [P(A-a)O₂]

Tablo 6. İlk 24 saatlik sıvı dengesi

Tablo 7. Solunum fonksiyon testi değişimi (%)

Tablo 8. P-A akciğer grafisi skorlaması

Tablo 9. Pulmoner Şant Oranları (‰)

ŞEKİLLER

Şekil 1. KPB'nin sistemik inflamatuvar yanıt oluşumuna etkisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) ve postoperatif yoğun bakım şartlarındaki ilerlemeye rağmen bozulmuş pulmoner fonksiyonlar, KPB'nin mortalite ve morbidite ile sonuçlanan iyi araştırılmış bir komplilasyonudur (1,2,3). Buna rağmen KPB'nin kendisinin postoperatif pulmoner disfonksiyondan direkt sorumlu olup olmadığı konusu tartışmalıdır.

Bazı çalışmalarda indirekt olarak, inflamatuar yanıt daha az olduğu için, off-pump KPB'ı (OPKPB) önermişlerdir. Ancak pulmoner disfonksiyonu derecesi konvensiyonel KPB ile OPKPB'ta eşittir. Şöyleki KPB postoperatif pulmoner disfonksiyonu artıran tek faktör değildir. Ancak diğer faktörler açık kalp cerrahisi ile ilişkilidir, bunlar anestezi, geçici kardiyak disfonksiyon, katekolamin infüzyonu, toraksın mekaniğinin değişmesi, vs. olarak sıralanabilir. Açık kalp cerrahisi sonrası erken pulmoner disfonksiyon ile rapor edilen mortalite ve morbidite artışı mekanik ventilasyon süresi, nörolojik, renal ve infeksiyöz komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ile ilişkili olabilir. Komplikasyonsuz KPB sonrası gelişen pulmoner disfonksiyon iyi araştırılmış olmasına rağmen efektif önlemler ve ideal tedavi stratejileri halen tartışma konusudur (4).

Açık kalp cerrahisinin solunum sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinde inflamatuar reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Pulmoner inflamasyonun önlenmesinde bazı anestezi ve cerrahi teknikler denenmiş olup ideal metod halen tartışmalıdır. Bu metodlar arasında en dikkat çekici olanlar ise pulmoner arter perfüzyonu ve KPB sırasında akciğer ventilasyonunun devam ettirilmesidir. Her iki müdahale ile pulmoner inflamasyonun azaltılması ve postoperative pulmoner fonksiyonların daha iyi korunması amaçlanmıştır.

Biz bu çalışmamızda pulmoner arter pasif perfüzyonu(parsiyel KPB) ve düşük tidal volüm ile akciğer ventilasyonunun kombine kullanımının sağlayabileceği faydaları araştırdık. Yaptığımız klinik çalışmada hastaların preoperatif, peroperatif, ve postoperative dönemde pulmoner fonksiyonlarını değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

2.1.KARDİYOPULMONER BYPASS

Açık kalp cerrahisinde kalp-akciğer makinasının ilham kaynağı, 1858 yılında Brox-Sequard'ın (5) ampute bir üst ekstremitenin canlılığını oksijenlenmiş kan ile devam ettirebilindiğini göstermesi olmuştur. İlk kalp-akciğer makinası ise 1885'te Von Frey ve Gruber (6) tarafından yapılmış, Jacobi tarafından 1895'te ilk hayvan deneyleri yapılmıştır. Ancak derin hipotermi ile geçici dolaşım durdurulması fikri ise 1934 yılına kadar ortaya atılamamıştır. Günümüzde olduğu gibi kalp-akciğer makinası kullanılarak derin hipotermi ile intrakardiyak cerrahi uygulaması ise ilk kez 1951'de Dennis ve ark. (7) tarafından tarif edilmiştir. İlk başarılı sağ kalım ile sonuçlanan operasyon ise 1953 tarihinde J.Gibbon tarafından gerçekleştirilmiştir (8). İlk başarılı seri ise J.Kirklin tarafından 1955te bildirilmiştir (9).

2.1.1.Kardiyopulmoner Bypass'ın Tanımı

Kardiyopulmoner bypass, dolaşım ve solunum sistemlerinin 'bypass' edilerek bu fonksiyonların bir makine tarafından yerine getirilmesi işlemidir. 'Ekstrakorporal dolaşım' denilen bu sistemde vücut kanı makine tarafından oksijenlenerek tekrar hastaya verilmektedir.

2.1.2.Ekstrakorporal dolaşımın bileşenleri

Bu sistemin en önemli bileşeni olan 'heparin' bolusu ile pıhtılaşma engellenerek, kan sentetik hatlar vasıtası ile ekstrakorporal dolaşıma alınmaktadır. Alınan kan iki tip oksijenatör yardımı ile oksijenlenir, bunlar hava kabarcıklı (bubble) ve membran oksijenatörlerdir. Kanın bu oksijenatörlere alınması yer çekimi etkisi ile venöz hatlar sayesinde olurken, hastaya geri verilmesi 'pompa' yardımı ile olur. Pompalar iki çeşittir, bunlar roller ve sentrifugal pompa olarak isimlendirilir.

2.1.3.Kardiyopulmoner Bypass Teknikleri

Kardiyopulmoner bypassta esas olan kalp ile vazküler sistem bağlantısının bloke edilmesidir. Asendan aortaya konulan klempin hemen ardından soğuk kardiyopleji ile kalp durdurulur ve operasyo için uygun ortam elde edilmiş olur. Bu süre boyunca kalp ve akciğerlerin işini kalp-akciğer makinası yapar. Eğer aort klempini pulmoner arteride içine alırsa buna ‘total kardiyopulmoner bypass’ denir. Böylece sistemik venöz kanın akciğerlere gitmesi engellenir. Total KPB, bikaval venöz kanülasyon ile de oluşturulur. Sadece aorta klemplenirse ‘parsiyel kardiyopulmoner bypass’ adını alır. Bu şekilde sistemik venöz kanın bir kısmı sağ atriyumdan sağ ventrile ve oradan da pulmoner artere giderek sol atriyuma dönebilir.

2.2.AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI OLUŞAN PULMONER DİSFONKSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Postoperatif respiratuar disfonksiyon, kalp operasyonlarının iyi bilinen bir komplikasyonudur. Bu komplikasyonun gelişmesinde birçok etken rol oynamaktadır. KPB dışında anestezi, sternotomi, plevral hasa; KPB dahilinde ise hipotermi, kanın ekstrakorporal materyaller ile teması, heparin-protamin kullanımı, kardiyopulmoner iskemi, pulmoner perfüzyon ve ventilasyon arresti olarak sayılabilir (10,11). Diğer önemli sorun ise KPB sırasında oluşan kompleman, lökosit, endotel hücre aktivasyonu ve sitokinler ile diğer inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artmasıdır (12). İleri kardiyak yetmezliği olmayan %25 kadar hastada operasyondan en az 1 hafta sonrasına kadar önemli respiratuar disfonksiyon rapor edilmiştir (13). Bu pulmoner değişim akciğer mekaniği ve anormal gaz değişimi ile olur. Akciğerdeki değişim oranı ise cerrahi faktörlere dayanır (14). Bununla birlikte bu değişimin en önemli nedeni CPBdir. CPB genellikle aşırı pulmoner ödeme neden olarak sonrasında gaz değişimini bozar. ‘Post-bypass akciğer’ artmış pulmoner şantlar, P(A-a)O₂ gradiyentinde artış, atelektazi, artmış akciğer ödemi ve kompliyansın azalması ile karakterizedir. Açık kalp cerrahisi sırasında major problemler pulmoner kan akımının azalması veya tamamen durması ile plevral boşluğun bütünlüğünün bozulmasıdır (12,15). CPB sonrası şiddetli inflamasyon ve akut pulmoner hasar ile birlikte anormal gaz değişimi (ör: PaO₂/FiO₂ < 300); sonrasında ateş ve produktif öksürükten, uzamış mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği ve hatta akut pulmoner hasar

(akut lung injury:ALI) veya sonunda akut respiratuar distrest sendromu (ARDS) gelişmesine kadar sıralanan çeşitli klinik semptomlar doğurur.

ALI; PaO₂/FiO₂: 200-300 arasında olması, bilateral pulmoner infiltrasyon ve nonkardiyak pulmoner ödem ile normal pulmoner kapiller uç basıncı triadı ile tanımlanır (16). Diğer taraftan ARDSnin tek farkı PaO₂/FiO₂ < 200 olmasıdır (16,17).

Kalp cerrahisi hastalarının sadece %2-3ünde gelişir fakat %15-20 oranında mortalite ile ilişkilidir (16). KPB ve yoğun bakımdaki gelişmelere rağmen klinik ve deneysel çalışmalar ile iyi incelenmiş bir komplikasyon olan pulmoner fonksiyon bozukluğu, mortalite ve morbiditeyi artırır (2,18). Bununla birlikte,KPB'ın kendisinin postoperatif pulmoner disfonksiyonun tamamından sorumlu olduğu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda OPCAB ile azalmış inflamatuvar cevap olması, konvensiyonel CABG ile postoperatif pulmoner disfonksiyon birlikteliğini akla getirmektedir (19,20). Yani KPB, postoperatif pulmoner disfonksiyon için tek faktör değildir; fakat kalp cerrahisine bağlı diğer faktörler, örneğin anestezi,geçici kardiyak disfonksiyon, katekolamin infüzyonu, göğüs kafesinin mekaniğinin değişmesi gibi, önemli rol oynayabilir (13,21,22). Pulmoner fonksiyonların açık kalp cerrahisi sonrası bozulmasında birçok faktör etyolojide rol almaktadır. Bu faktörlerden üç tanesi ana sorumlular olarak öne sürülmektedir: Ekstrakorporal dolaşım, anestezi tekniği, cerrahi teknik.

2.2.1.Ekstrakorporal Dolaşımın Etkisi

Peroperatif pulmoner disfonksiyona olan etkisine büyük ilgi duyulmaktadır. Akciğerleri hasarlanmaya elverişli hale getiren anatomic ve fizyolojik faktörler vardır. Bunlar (14,23);

a) Akciğerler venöz sistemin filtresidir. Bu nedenle KPB sırasında oluşan tüm aktif veya aktive olmuş maddeler ve hücreler pulmoner dolaşımdan geçer.

b) Pulmoner kapillerlerin çapı sistemik kapillerlerinkinden daha küçük olduğu için burada agregasyon olur.

c) Akciğerler önemli bir nötrofil havuzudur (2,24). Yaygın klinik ve deneysel çalışmalarda bu ilişkiler incelenmiştir. Fakat günümüzde küçük bir kısmının ilişkisi bilinebilmektedir.

2.2.1.1.Akciğer-İskemi hipotezi:

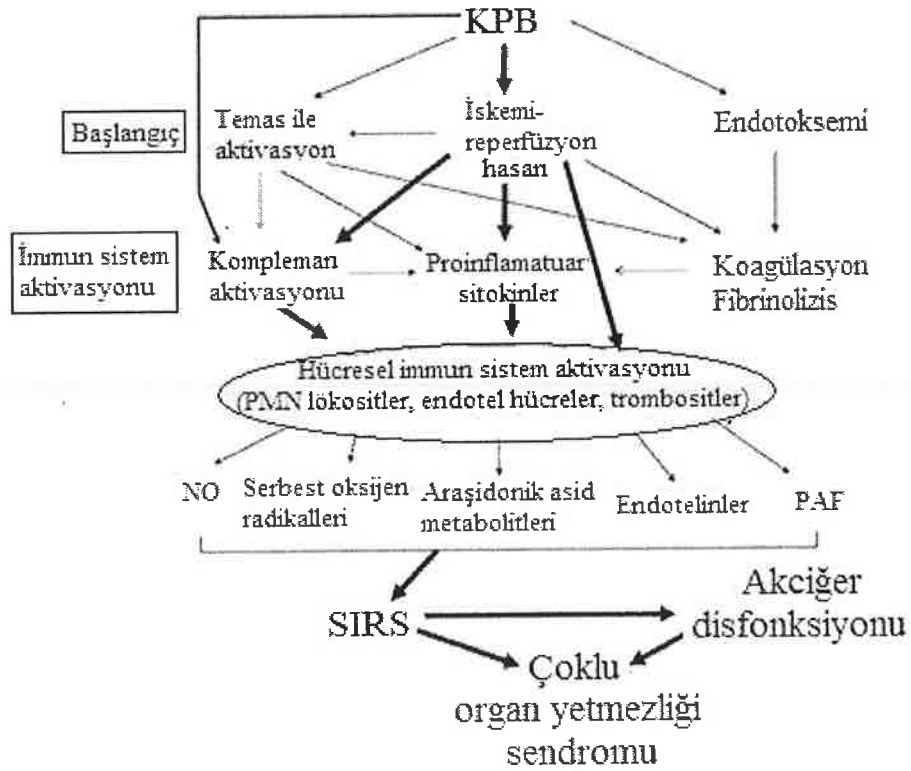
KPB'ın akciğerler üzerine olan etkisi konusunda ilginç hipotezlerden birisidir. Bu hipoteze göre KPB sırasında akciğerler sistemik dolaşımdan hemen hemen tamamen dışlanır ve kan akciğerlerde hemen hemen stabil halde kalır (25,26). Bu nedenle genellikle ortalama 2 saat süren ekstrakorporal dolaşım sırasında akciğerler metabolic gereksinimleri için, bronşial arterlerin sunduğu oksijene tamamen bağımlıdırlar (20). Normal koşullarda bronşial arterler, total akciğer kanlanmasının %3-5i gibi, küçük bir kısmını sağlarlar (20,26). Deneysel çalışmalarda bronşial arter kan akımının KPB sırasında 10 kata kadar düştüğünde ispatlanmıştır (26). Ek olarak Gasparovic ve ark.(28), KPB uygulanan 40 hastada postoperatif ilk 6 saatte kayda değer bir pulmoner laktat salınımı ve benzer şekilde sistemik arteryel laktat seviyesinin yükselişini gösterdiler. Ayrıca akciğerler KPB sırasında hipotermik koşulda tüm vücut O₂ alımının %5inin sağlamak için bronşial arterlere bağımlıdırlar (28). Serraf ve ark. (29) Deneysel bir çalışmada , 90 dakikalık CPB koşulları altında iken akciğerin hipoksik ve iskemik kaldığını; KPB sonrasında pulmoner iskemi-reperfüzyonunun inflamatuvar tepkiyi ağırlaştırdığını; akciğer endotelyumunun lökositte bağlı hasara yatkınlaştığını gösterdiler. Aynı grup, KPB sırasında akciğerin ATPsinin KPB sırasında yavaş yavaş azaldığını gösterdiler (30). KPB uygulanan infantlarda pulmoner arter perfüzyon grubunda, control grubuna göre daha iyi korunmuş akciğer fonksiyonları olduğu gözlenmiştir (31). Liu ve ark. (32), KPB sırasında pulmoner arter dolaşımını korumanın, pulmoner arter perfüzyonu için hipotermik antiinflamatuvar solüsyon kullanmanın pulmoner hasarı önlemede yardımcı olabileceğini gösterdiler. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında KPB sonrası daha iyi pulmoner histoloji ve akciğer fonksiyonları, aynı zamanda daha düşük plazma malondialdehit düzeyi ile ölçüldü.

Yukarıda tarif edilen kaskadların etkilerine paralel olarak; pulmoner vasküler iskemi ve reperfüzyonun yan etkileri ile birlikte doku hipoksi ve reoksijenasyonu (KPB sırasında akciğerler södürülür) sonra hasarlanmada önemli rol oynadığı düşünülen serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar (23). Serbest oksijen radikalleri oluşumu, inflamatuvar mekanizmalar ve active inflamatuvar hücreler (nötrofiller, makrofajlar, endotelyal hücreler gibi) tümü iskemi-reperfüzyon veya hipoksi-reoksijenasyon stresine maruz kalma sonucunda başlatılır (20,33). Bu hipotezin bir çelişkisi akciğer tansplantasyonunda sunulmaktadır; bronşial arterler belirgin bir

pulmoner disfonksiyon olmadan feda edilebilir. Erken pulmoner ödem ve grafitin disfonksiyonu, bu nedene atfedilebilir görünmemektedir (34).

2.2.1.2.Sistemik inflamatuvar cevap hipotezi:

KPB sonrası gelişen pulmoner disfonksiyon için diğer bir hipotezde KPB'ta kullanılan hatlar nedeni ile gelişen inflamatuvar reaksiyona bağlı pulmoner disfonksiyondur. Genelde olanın aksine, nonspesifik bir inflamatuvar hasar olan SIRS (systemic inflammatory response syndrome), reaksiyonun başlangıcını atrif etmek için önerilmektedir. Bu reaksiyonlar genellikle normakpostoperatif fizyolojik reaksiyonlarla çakışmaktadır (35,36) (Şekil-1). Sitokinler bu humoral ve hücresele reaksiyonlarda, proinflamatuvar(TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve endotoksin) veya anti-inflamatuvar(IL-10, IL-1ra, TNFsrl ve 2, TGF) olarak önemli rol oynarlar (36,37). Bunlar immün sistemde parakrin haberciler rolü oynarlar ve çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenirler; aktive monositler, doku makrofajları, lemfositler, çeşitli endotel hücreleri gibi (36,38).



Şekil 1. Kardiyopulmoner bypassın, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), akciğer disfonksiyonu ve çoklu organ yetmezliği sendromu oluşmasına katkısı. PMN: Polimorfo nükleer, NO: nitrik oksit, PAF: platelet aktive edici faktör

Bu güne kadar çeşitli faktörlerin inflamatuvar cevabın insidansı, ağırlığı ve klinik yansımaları etkilediği tarif edilmiştir. Ancak ilk sorulması gereken bazı hastalarda hayatı tehdit eden komplikasyonlar olurken diğerlerinde olmuyor (36). Yeni çalışmalarda iki gen polimorfizmi ortaya konmuştur (39,40). Bunlar TNF- β ve TNF- β ile apolipoproteinE4 kombinasyonu ile ilgilidir. Yüksek plazma proinflamatuvar sitokinler(TNF- α , IL-6, IL-8) ile ilişkileri gösterilmiştir. Bu ilişki ile postoperatif pulmoner fonksiyon bozukluğu ve uzamış entübasyon arasında sıkı bir ilişki vardır (39,40). KPB sırasında oluşan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin arasında olması gereken dengenin bozulması, pulmoner hasarın oluşmasında önemlidir (37,41). Kompleman sisteminin klasik ve alternatif yollardan aktivasyonu sonucunda aktive polimorfonükleer lökositler sentezlenir ve pulmoner kapiller duvarına tutunurlar (19,42,43,44) (şekil 1). Sonrasında endotel hasarı, ardından plazma ve protein ekstravazasyonu, proteolitik

enzimlerin salınımı, en sonunda da alveollerde plazma, eritrosit, inflamatuvar debrislerin konjesyonu gerçekleşir (1,43) (Tablo 1).

Tablo 1. Kardiyopulmoner bypassın akciğerin yapısal kısımlarındaki hasarı ve klinik sonuçları (114)

Hasar Bölgesi	Patolojik Bulgular	Parametrik değişiklikler	Klinik sonuçlar
Alveol	Plazma proteinleri, lökositler ve eritrositlerin toplanması Pnömositlerin şişmesi Nekrotik ve inflamatuvar debrisler	P(A-a)O ₂ gradienti artışı PO ₂ düşüşü FRC düşüşü V/Q dengesizliği Şant artışı Respiratuvar direnç artışı	Hipoksemi Atelektazi Solunum mekaniklerinin bozulması Sekresyon artışı Bronkospazm Hava yolu ve toraks direnci artışı Enfeksiyonlar
Kapillerler	Endotelyal şişme ve nekrotik lökosit lokalizasyonu		
Bronşial epitel	Epitelyal şişme ve duvar ödemi		
İnterstisyel doku	Ödem		
Bronşial duvar	Ödem		

Drew-Anderson olarak isimlendirilen teknik ile oksijenatör kullanılmadan, hastanın kendi akciğerinin sistemik ve pulmoner sirkülasyon yolu ile oksijenasyonu sağlaması sonucunda, daha iyi pulmoner fonksiyonlar, pulmoner lökosit nsekestrasyonunda ve kompleman aktivasyonunda azalma sağlanmıştır (45,46). Richter ve ark. (25) konvensiyonel KPB ile hastanın kendi akciğerlerinin oksijenatör olduğu grupları karşılaştırdılar (17). IL6 ve 8 seviyelerinde anlamlı değişiklik görülmedi; KPB sonlanmasından 4 saat sonra ise konvensiyonel KPB grubunda 3 kat daha yüksek IL6 ve 8 seviyeleri görülmüş. Sadece konvensiyonel KPB grubunda 6-8 saat daha

yüksek seviyeler devam etti, ancak bu noktadan sonra yavaş yavaş düşmeye başlayarak 24 saatte normale döndü.

KPB'nin diğer bir katkısında lökosit aktivasyonu ve çeşitli inflamatuvar yollarla kapiller permeabilitede artış olmaktadır. Kompleman sisteminin aktivasyonu ve araziidonik asit metabolizması ile endotelial bütünlük bozulmuş ve interstisyel sıvı birikimi artmıştır. Bu durum kapiller permeabilitede değişim fikrini desteklemektedir (1,47,48,49,50). Boldt ve ark. (51) ekstrasvasküler pulmoner sıvı hacminin KPB sonrasında %35-40 arttığını göstermişlerdir. Bronkoalveolar lavaj örnekleme ile protein içeriğinin 3-4 kat fazla olduğu ölçülmüştür.

2.2.2. Anestezi Tekniğinin Etkisi

Genel anestezi uygulaması herçeşit operasyonda değişik derecelerde pulmoner hasara neden olabilmektedir. Bunu için hastanın anesteziden hızla çıkarılması ve ekstübe edilmesi ilk alınacak önlemdir. Ayrıca KPB sırasında bobble oksijenatörlere göre membran oksijenatörlerin daha iyi olduğu gösterilmiştir (52). Birçok anestezi madde, genelde anti-inflamatuvar olmakla birlikte immun modülatör etkilere sahiptir.

Propofol, IL-10 ve IL-1ra yapımını artırırken aynı zamanda nötrofil IL-8 sekresyonunu, benzodiazepin analogu olan midazolam gibi, azaltmaktadır (5,54). Ketaminin IL-6 konsantrasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (55). Barbitüratlar, nötrofil polarizasyonunu, fagositozunu ve öldürme yeteneğini inhibe ederken (56,57); volatil anestetikler(isofluran, sevofluran..), alveolar makrofajların fagositoz ve mikrobisidal yeteneklerini azaltırlar (58), ek olarak proinflamatuvar sitokinler IL-8,IL-1 β , TNF- α seviyelerini azaltırlar ve serbest radikallerin miyokard hasarından korurlar (59,60). Morfinin vücudun antikor üretimini baskılayarak makrofaj, granüositler ve lenfositlerini 'down regule' ettiği bulunmuştur (61). Kullanılan anestezi maddelerin yanında hastanın operasyon sırasındaki pozisyonunda postoperatif pulmoner fonksiyonlara etki edebilmektedir (62). Supin pozisyonunda artan hava yolu basıncı ve diyafram elevasyonu daha sonra alveolar kollapsı artırabilmektedir. Babik ve ark CABG yapılan, dopamin infüzyonu altında CABG yapılan ve OPCAB yapılan hastaları karşılaştırmışlar ve sonuçta hava yolu basıncı CABG grubunda artmış, OPCAB grubunda değişmemiş ve dopamin infüzyonu alan CABG grubunda ise düşük bulunmuştur (50). Postoperatif karşılaşılabilecek

hemodinamik instabilite durumları tüm organlarda olduğu gibi akciğerlerde de hasara yol açmaktadır. Splenik, intestinal, pulmoner, serebral ve diğer sistem iskemileri postoperatif iyi bir yoğun bakım stratejisi ve medikasyon ile önlenmektedir. Hemodinamik stabilitenin devamlılığı ile SIRS alevlenmesi, pulmoner disfonksiyon ve sonuç olarak çoklu organ yetmezliği sendromunun gelişmesi önlenir (63).

2.2.3.Cerrahi Tekniğin Etkisi

Özellikle üst abdominal bölge ve torakal kavite operasyonlarının akciğerler üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Genel anestezi alan her hastada (1) ve KPB uygulanan hastalarda (52) değişik derecelerde atelettazi ve pulmoner ödem oluşmaktadır. Diğer bir mekanik sorunda açık kalp cerrahisi sırasında plevral boşluğun açılarak negatif basınç işlevinin ortadan kalkmasıdır. Vargas ve ark (21) bu durumu sadece safen ven kullanılan ve safen ven ile LİMA grefti de kullanılan iki grup hastada karşılaştırdılar. Sonuçta LİMA hazırlanması sırasında oluşan plevral hasarın pulmoner fonksiyonların bozulmasına katkı sağladığı sonucuna vardılar. Diğer bazı çalışmalarda açık kalp cerrahisi sırasında plevral kaviteye girmenin pulmoner fonksiyonlara olan olumsuz etkilerini gösterdiler (22,64,65).

2.2.4.Hipotermiminin Etkisi

Kalp cerrahisinde yaygın bir uygulama olan hipotermimin, çeşitli çalışmalarda pro-inflamatuar faktörlerin oluşumunu, normotermik KPB'a göre düşürdüğü gösterilmiştir (66,67). Ranucci ve ark (68) hipotermik ve normotermik KPB karşılaştırdıkları çalışmalarında, normotermik grupta intrapulmoner şant oluşumunun anlamlı oranda düştüğünü gösterdiler. Bazı çalışmalar normotermik KPB sonrasında ekstübasyon süresinin daha kısa olduğunu rapor ettiler (69,70,71). Vazopressör ajan kullanımı, muhtemelen endotelial endotelin-1 salınımı azalması veya nitrik oksit yapımının artması nedeni ile, normotermik KPB sonrasında daha fazla olmaktadır (13,30,72). Nötrofilia ve sonrasında plazma elastaz seviyesinde artış olarak ifade edilen, hipotermide KPB'a selüler yanıt önemli ölçüde gecikmiştir.

2.3.AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI PULMONER DİSFONKSİYON ÖNLEMEK İÇİN METODOLOJİ VE STRATEJİLER

KPB'a inflamatuvar cevabın klinik sekellerini azaltmak için multifaktöriyel ve kombine tedavi yaklaşımları uygulanmıştır. OPKPB teknikler ile KPB'ı ortadan kaldırmak bir yandan bir çok vakada mümkün olamamakta diğer yandan bu teknikler postoperatif pulmoner disfonksiyonu tamamen ortadan kaldıracak gibi görünmemektedir. KPB ile ilgili diğer modifikasyonlar ise heparin kaplı malzemeler, ultrafiltrasyon teknikleri kullanmak veya Drew Anderson tekniği uygulama olabilir. Bu şekilde SIRS gelişimi azaltılmaya çalışılır veya çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin temizlenmesi sağlanabilir (4).

2.3.1.Off-Pump Operasyon Tekniği

KPB, kalp cerrahisi sonrası postoperatif gaz değişimi anormalliklerine majör katkıyı yapmayabilir, akciğerin mekanik rahatsızlıklarını artırır. KPB sırasında hipotermiye bağlı olarak daha fazla miyokardiyal hasar olduğuna dair bir fenomen vardır. Deneysel ve klinik çalışmalar ile OPKPB kardiyak fonksiyonları etkilenmiş hastalara önerilmektedir (73,74,75). Ek olarak, hipotermik KPB sonrası yüksek laktat seviyesi, OPKPB ile karşılaştırıldığında daha yüksek doku oksijen ihtiyacı olduğunu düşündürmektedir (76). İlk yapılan çalışmalarda OPKPB teknikleri ile sistemik inflamasyon ve postoperatif pulmoner komplikasyonların daha az olduğu savunulmasına rağmen, OPKAB ile konvensiyonel KAB kıyaslandığında KPB'ın akciğer fonksiyonları üzerine belirgin negatif etkisi kesin olarak gösterilememiştir. Esas olarak bazı klinik çalışmalar her iki teknikte de benzer PaO₂ düşüdü ve P(A-a)O₂ artışı olduğunu, fakat KPB'ta daha yüksek oranda pulmoner şant oluştuğunu göstermiştir (52,74,77). Bununla birlikte Staton ve ark. sıvı giriş ve çıkışı, hemodinami, arter kan gazı, göğüs radyografisi, sipirometri, akciğer komplikasyonları ve ekstübasyon zamanında içeren, OPKAB ve konvensiyonel KAB kıyaslayan randomize bir çalışma yaptılar. Paradoksal olarak OPKAB yapılan grupta postoperatif akciğer kompliyansı daha fazla düştü ve sıvı dengesi bu grupta anlamlı olarak daha yüksekti. OPKAB grubunda postoperatif PaO₂ önemli oranda yüksek ve ekstübasyon süresi kısaydı. Postoperatif toraks radyografi skorları, spirometri, mortalite, tekrar entübasyon, pulmoner komplikasyonlar için tekrar müdahale oranlarında önemli farklar yoktu (78). Sonuç olarak bütün kalp operasyonları

KPB olmaksızın yapılamamakta, bu varsayılan yöntemlede sistemik inflamatuvar reaksiyonu önlemek ve pulmoner fonksiyonların bozulmasını azaltmak tek başına yetersiz kalmaktadır. OPKPB teknikleri ile KPB'nin akciğerler üzerine olumsuz etkileri azaltılır, fakat oluşan proinflamatuvar faktörlerin tamamen azalması sağlanamamaktadır. sonuç olarak ise postoperatif pulmoner bozukluklar daha az boyutlarda olmaktadır.

2.3.2.Heparin Kaplı Hatlar Ve Yeni Teknolojiler

Ekstrakorporal dolaşım hatlarının yüzeyi, inflamatuvar reaksiyonlar için majör faktördür. Son yıllarda bu dolaşım hatlarının üretimi ve klinik kullanımında biyo-uyumlu kaplamalar sayesinde önemli gelişmeler gözlenmiştir. Heparin (19,25,79), poli-2-metoksietil akrilat (80), sentetik protein (81) ve fosforilkolin (82) kaplı materyaller kullanıldı. yapılan ilk çalışmalar heparin kaplı hatlar üzerine olmuştur. Bu şekilde heparin sülfat içeren kaplamalarla endotel yüzeyi taklit edilmeye çalışılmıştır (2). Bu yolla heparin kaplı hatlar iki şekilde fayda sağlar:

1- Komleman aktivasyonunun %25-45 arasında azalması (özellikle C5a) (83,84)

2- İnflamatuvar reaksiyonun azalması, bunu da kompleman aktivasyonunun azalması ve fosfolipaza2 bağlanması ile yaptığı düşünülmektedir (85).

Heparin özellikle platelet, lökosit ve endotel hücreleri ile ilgili inflamatuvar cevabı azaltır. Bu etki IL-6,IL-8, E-selektin, laktoferrin, myeloperoksidaz, integrin, selektin, platelet-beta-tromboglobülin sentezinde ve serbest oksijen radikali oluşumunda azalma ile olmaktadır (85,86). Kısaca heparin kaplı hatların kullanımı klinik sonuçlarda faydalı olmuştur. Yapılan bir çalışma ile ekstübasyon zamanı ve yoğun bakımda kalış süresini etkilememesine rağmen gelişmiş respiratuvar indeks (PaO_2/FiO_2) ve azalmış pulmoner şant olduğu gösterilmiştir (87). Başka bir çalışmada entübasyon süresi, postoperatif sıvı dengesi, santral-periferel ısı farkı ve KAB'ın çeşitli ters etkilerinden oluşan bir skorlama sistemi kullanılarak, özellikle X-klemp süresi 60 dakikadan uzun olan hastalarda heparin kaplı hatların kullanılmasının olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (88). De Vroege ve ark. (85, 89) yaptıkları çalışma ile heparin kaplı hatlar kullanılan hastalarda pulmoner şant oranı, pulmoner vasküler rezistans, PaO_2/FiO_2 oranı, çeşitli inflamatuvar belirteçler, kompleman aktivitesinin postoperatif farklarının daha iyi olduğunu ispatlamışlardır. Ek olarak pulmoner kapiller endotel hücrelerinin aktivasyonun aynı grupta daha düşük olduğunu buldular, bu da heparin kaplı hatların pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğunu

akla getirdi. Başka bir çalışmada normal hatlar ile heparin kaplı hatlar pulmoner kompliyans, pulmoner vasküler rezistans, pulmoner şant üzerine etkileri açısından karşılaştırılmış ve heparin kaplı hatları faydalı bulmuştur. Bununla birlikte birçok klinik çalışmada bu faydaların entübasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresine de olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (85, 90, 91). Ayrıca, buna göre ilk beklenti, thrombin generation ve fibrinolitik system aktivitesinin heparin kaplı devreler kullanımı ile azalmadığı şeklindedir (92). Speekenbrink ve ark. (14) akciğer ve diğer organ disfonksiyonlarını azaltmak, inflamasyonu ve hastanın homeostazis dengesizliğini düşürmek amacı ile minyatürize edilmiş bir KPB sistemi önerdiler. Bu sistemin başka otörler tarafından da tanımlanan (93, 94, 95) prensipleri:

- 1) 800-2000ml arasında düşük bir başlangıç volümü kullanılması
- 2) Bütün hatlar heparin ile kaplı ve aprotinin ile astarlanmış olması
- 3) Ek bir venöz pompa kullanımı
- 4) Ek kontrollü aspiratör veya cell-saving sistem kullanımı
- 5) Kan ile endotelize olmayan yüzey temasının minimize edilmesi olarak belirtilmiştir.

2.3.3.Lökosit Azaltılması

KPB sırasında kullanılan lökosit filtreleme işlemi ile yapılan bazı çalışmalar KPB'tan sonar pulmoner fonksiyonların daha iyi korunduğunu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunun azaldığını gösterdiler, pO₂'deki iyileşme ile ifade edilen (96,97). Diğer bazı çalışmalarda ise IL-8 yapımında herhangi bir fark olmadığı gösterildi (98, 99). Bazı çalışmalarda arterial hatta lökosit ayırma filtresi konularak lökositler dolaşımdan uzaklaştırıldığında sistemik nötrofil miktarı düşebilir (99, 100) veya azalmayabilir (101). Yapılan bir randomize çalışmada konvensiyonel KPB'ta lökosit filtresi ile yaygın olarak kullanılan arterial filtre etkisi karşılaştırılmış. Bu çalışmada lökosit filtresi kullanılan grupta daha iyi oksijenasyon, düşük pulmoner ödem skoru, daha az postoperative ventilasyon süresi olduğu gösterildi (102). Ek olarak KPB süresi 90 dakikadan daha kısa olan vakalarda lökosit filtresi pulmoner fonksiyonlarda önemli bir koruma sunmaktadır. Warren ve arkadaşları (103) yaptıkları kapsamlı derleme çalışmada kalp cerrahisinde lökosit filtresi kullanımının etkilerini incelediler. Sonuç olarak a) lökosit filtrelemeye rağmen kayda değer bir lökosit miktarında azalma olmaz, filtre active olmuş

lökositleri tercih eder; b) pulmoner fonksiyonlarda küçük bir iyileşme erken postoperative dönemde belirgindir, fakat bu mortalitede azalma ve daha iyi klinik sonuçlar doğurmaz; c) hücre düzeyinde reperfüzyon hasarı azalır fakat önemli klinik düzelmeye sağlamaz d) kalp cerrahisinde rutin kullanımını destekleyen yeterli delil yoktur.

2.3.4. Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon kardiyak cerrahide kullanılan prime (başlangıç) volümünü operasyon bitiminde hastadan uzaklaştırmış olmak, postoperatif dönemde ödem ve total vücut suyunu azaltmak için kullanılır, fakat aynı zamanda postoperatif dönemde daha iyi oksijenasyon gibi pulmoner sonuçları olmuştur (70, 71). Bu fonksiyonunun yanında ultrafiltrasyon sirkülasyondan yıkıcı ve inflamatuvar ürünleri, inflamatuvar sitokinleri ve toksinleri uzaklaştırır (104). Aslında çeşitli çalışmalar, ultrafiltrasyon kullanımının IL-6 ve 8 seviyesi, sistemik ödem oluşumu veya pulmoner hipertansiyonun etkin şekilde düşürüldüğünü göstermiştir, pulmoner fonksiyonlarda düzelmeye (alveolo-kapiller oksijen basınç gradiyenti azalması) rapor edilmiştir (104, 105). Çocuk hastalarda yapılmış bir karşılaştırma çalışmasında konvensiyonel ultrafiltrasyon ile statik ve dinamik pulmoner kompliansta, gaz değişim kapasitesi ile birlikte anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Bununla birlikte bu olumlu etki postoperatif ilk 6 saat ile sınırlı kalarak klinik iyileşme (ekstübasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi, hastanede yatış süresi) gözlenmemiştir (69). Benzer bir çalışmada ise:

a) Pulmoner fonksiyonlarda, alveolo-arteriel O₂ gradiyentinde düşüş olarak da gözlemlenen, anlamlı oranda pulmoner kompliansta artış, hava yolu direncinde düşüş ve pulmoner gaz değişiminde iyileşme şeklinde düzelmeye olmuştur.

b) Ultrafiltrasyon yapılan grupta serum IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre daha fazla düşmüştür.

c) TxB₂ ultrafiltrasyon ile anlamlı şekilde dolaşımdan uzaklaştırıldı, böylece pulmoner vasküler permeabilitenin düşürülmesine katkıda bulunmuştur.

d) Ultrafiltrasyon endotelin-1 seviyesi ve aktivitesine etkisi olmamıştır. Sonuç olarak ultrafiltrasyonun asıl avantajı, colloid osmotik basıncı artırması ve ardından pulmoner ödem gelişimini önlemesidir.

2.3.5.Hemodilüsyon

Prime solüsyonu sayesinde KPB'ın başlangıcında ani bir hemodilüsyon olur (98). Doküperfüzyonunu kolaylaştıran bu hemodilüsyon makul seviyededir. Bununla birlikte eğer hemotokrit %23'ün altına inerse vital organlarda interstisyel ödemin oluşmasına sebep olur ve mortaliteyi artırır (106). Bu nedenle prime solüsyonun colloid osmotik basıncının yükseltilmesi ile (kristaloid içeriğin kolloidler ile değiştirilmesi) Jansen ve arkadaşları postoperatif gidişatın ve hastanede kalış süresinin daha iyi olduğunu gösterdiler (107). Başka bir çalışmada prime volümün azaltılması ile arterial basınç, kardiyak index, dammar direncide daha iyi hemodinamik değerler ve yüksek O2 sunumu elde edildiği gösterilmiştir (108). Aşırı hemodilüsyonu önlemede kullanılan kan kardiyopleji veya perioperatif hemofiltrasyon gibi yöntemler ile ilave kan transfüzyonu önlenbilir (14). Sonuç olarak klinik veriler kontrollü hemodilüsyonun interstisyel pulmoner ödemi önlemede katkısı olduğunu ve bu nedenle postoperative pulmoner fonksiyonları iyileştirdiğini akla getirmektedir.

2.3.6.Kardiyotomi aspirasyonu

Çeşitli çalışmalarda KPB kullanılan kalp operasyonlarında perikart kavitesinde toplanan kanın doku plazminojen aktivatör (t-PA) ile aktive edildiği ayrıca pro-koagülan ve platelet faktörleri içerdiği gösterilmiştir (14, 109). Bununla birlikte bu kanın kısmen aktive olmuş fibinojen veya fibrin yıkım ürünleri içerdiği ve retransfüzyonunun plateletlerle etkileşip istenmeyen kompleksler oluşturduğu ve hemostazisi bozduğu anlamına gelmez (14). Aslında çeşitli klinik çalışmalarda perikardiyal kanın retransfüze edilmesinin doz bağımlı olarak inflamatuvar yanıtı indüklediği, hemostazise zarar verdiği, çeşitli inflamatuvar reaksiyonları artırdığı ve aynı zamanda postoperatif pulmoner fonksiyonları bozduğu doğrulanmıştır (110, 111). Bu etkilerin önlenmesi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. İlk olarak kan ile perikardiyumun temas süresini kısaltarak sonuçta oluşacak inflamatuvar yanıtı azaltılması araştırılmıştır (14, 112). İkicisi kontrollü aspiratör kullanmaktır.

2.3.7.Farmokolojik müdahale

En iyi tedavi CPBtan önce yapılacak steroid uygulamasıdır. Böylece kompleman aktivasyonuna çok etkisi olmasına rağmen, IL-6,IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı azaltılabilir (11, 113, 114, 115).

2.3.8. Düşük tidal volüm ile devamlı ventilasyon

KPB sırasındaki apne durumu, postoperatif pulmoner disfonksiyon (ALI veya ARDS) gelişimi ile ilişkili olan, pulmoner dolaşımında lizozomal enzim aktivitesini artırdığı düşünülmektedir (116). Bu durumu önlemek için intermitant ventilasyon veya CPAP(continue airway pressure) gibi manevralar KPB sırasında uygulandı (14, 20, 117). Bazı çalışmalarda CPAP uygulamanın etkili yardımcı olduğu rapor edilmiştir (117, 118). Bununla birlikte diğer çalışmalarda bir fark olmadığı veya KPB sırasında 4-8 saate kadar uygulanan CPAP ın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (64, 119, 120). Ventilasyonun devamlılığını sağlama, KPB sırasında pulmoner perfüzyonu ile birlikte operasyon sonrası pulmoner fonksiyonların korunmasında diğer bir opsiyondur. Friedman ve arkadaşları (23) yaptıkları deneysel çalışmalarında, pulmoner arter perfüzyonunun ventilasyon ile birlikte, operasyon sonrası pulmoner fonksiyonları korumada faydalı rol oynayabileceğini; platelet ve nötrofil sekestrasyonunu düşürebileceği, ve TxB2 yanıtını azaltabileceği göstermişlerdir. Buna karşın başka bir deneysel çalışma KPB sırasında devamlı ventilasyonun pulmoner vasküler direnç, respiratuar index, pO₂ değerlerinde faydalı bir gelişme sağlamadığı gösterilmiştir (30). John ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada (121), KPB sırasında 5ml/kg volüm ile devamlı ventilasyonun anlamlı derecede pulmoner ödemin daha az olduğu, ekstübasyon süresinin anlamlı oranda kısaldığı gösterilmiştir. KPB sırasında ventilasyonun devam ettirilmesinin faydası ile ilgili bu güne kadarki kanıtlar yetersiz ve tutarsızdır. Çalışmaların çoğunda pulmoner fonksiyonları korumada bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20, 119). Benzer şekilde pulmoner membrane permeabilitesinde de değişiklik gösterilememiştir (122). Başka bir çalışmada KPB sırasında 10cm-H₂O basınç ile CPAP uygulamanın postoperative pulmoner gaz değişimi üzerine etkisini belirlemiştir. Bu çalışmada hastalar karşılaştırıldığında, çalışma grubunda, KPB tamamlandıktan 4 saat sonra kayda değer şekilde daha yüksek PaO₂ ve daha düşük P(A-a)O₂

değerleri gösterilmiştir. Ekstübasyon anında çalışma grubunun gaz değişimi daha anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur, böylece bu uygulamanın yaygın alveolar kollpsa karşı da önleyici olduğu akla gelmektedir (123).

2.3.9.Pulmoner arter perfüzyonu

Hayvan modellerinde, KPB sırasında pulmoner perfüzyonun olmamasının nalamlı şekilde pulmoner vasküler direnci ve PA-aO₂ farkını yükselttiği, ayrıca akciğer kompliyansını düşürdüğü gösterilmiştir (30). Kuratani ve ark. (124) deneysel bir çalışmalarında total CPBın pulmoner kan akımını %11e düşürdüğünü, bypass öncesine göre akciğer dokusunda ATP miktarını da %50 azalttığını gösterdiler. Parsiyel bypass tekniğinde ise pulmoner kan akımı %41 kadar indi ve ATP miktarında önemli bir değişiklik gözlenmedi. Liu ve ark. (32) pulmoner arter perfüzyonunda hipotermik antiinflamatuvar bir solüsyon kullanmanın pulmoner hasarı önlediğini göstermişlerdir. Richter ve ark. (25) ise bilaterak ekstrakorporal dolaşım(drew-anderson tekniği) ile sitokin salınımının azaldığını ve daha iyi korunmuş akciğer fonksiyonları olduğunu rapor ettiler.

2.3.9.1.Biventriküler bypass

Drew and Anderson (125) 1959'da ilk kez KPB sırasında devamlı pulmoner perfüzyon tekniğini tanımladılar. Hastanın kendi akciğerini oksijenatör olarak kullanıp biventriküler bypass tekniğini geliştirdiler, çünkü henüz yapay bir akciğer görevi görece malzeme o dönemde yoktu. Bu teknik teorik olarak kanın yabancı yüzeylerle temasını azaltma konusunda avantajlıydı.

Glennville ve ark. (126) bu tekniği revize ettiler. '90ların sonuna doğru bu tekniğin KPBın pulmoner hasar üzerine yararlı etkileri birçok araştırmacının dikkatini çekti. Değişik çalışmalarda bu prosedürün sitokin salınımını düşürdüğü ve pulmoner fonksiyonların daha iyi olduğu gösterildi (127).

2.3.9.2.Ek pulmoner perfüzyon

Serraf ve ark. (30) 1997de yavru domuz modellerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada, pulmoner prfüzyon ile KPBın akciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin azaldığını

gösterdiler. Düşük akım ile yapılan devamlı pulmoner perfüzyon ile doku ATP depolarının daha iyi korunduğu ve daha yüksek arter O₂ basıncı olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada bağımsız ayrı bir pompa ile 35ml/dk akımla venöz kan kullanılarak perfüzyon yapıldı. Ortalama 14mmHg basınç korundu. Chai ve ark. (22) deneysel bir modelle yaptıkları çalışmalarında KPB'nin tek başına pulmoner hasar yapmada yeterli olduğunu ve KPB sırasında pulmoner arter akımının kesilmesinin bu hasarı şiddetlendirdiğini gösterdiler. Bu çalışmada pulmoner vazküler direnç, A-a farkı, pulmoner kompliyans, antegrat pulmoner kan akımı yokluğundan anlamlı derecede etkilendiler.

2.3.9.3.Devamlı pulmoner perfüzyon

Bu teknikte KPB sırasında hastalara, 30ml/kg/dk akım ile oksijenize kan ile pulmoner arter perfüzyonu veriliyor. Mekanik ventilasyon ise durdurulup 5cmH₂O basınç ile pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) uygulanıyor. Bu şekilde PaO₂/FiO₂ oranında ve postoperatif mekanik ventilasyon süresinde iyileşme sağlanmıştır (31). Gabriel ve ark. (128) yaptıkları çalışma sonucunda, devamlı pulmoner perfüzyon ile daha düşük ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vazküler direnç(PVR) ile daha iyi korunmuş PaO₂/FiO₂ oranları elde ettiler.

2.3.9.4.Tek veya daha fazla dozda koruyucu solüsyon uygulamaları

Wei ve ark. (129) ek pulmoner perfüzyon için farklı bir metod tarif ettiler. Pnömoopleji dedikleri tek yada daha çok uygulanan pulmoner perfüzyon denediler. Yaptıkları deneysel çalışmada tek doz hipotermik koruyucu solüsyon ile yapılan pulmoner perfüzyon ile daha iyi pulmoner kompliyans, gaz değişimi, düşük vazküler direnç, pulmoner hasarda azalma sağladılar. Aynı grubun yaptıkları klinik çalışma ile fallot tetralojisi olan hastalara uygulanan tekrarlı pulmoner perfüzyon ile pulmoner hasarın daha iyi önlendiği bildirilmiştir (32). Bu çalışmada soğuk solüsyon, 20ml/kg ve 70-80ml/dk olarak tek doz verilmiştir. Aortik klemp süresi 70dk geçtiğinde ise doz tekrarlanmıştır. Solüsyon içeriği dextran (7 to 8 ml/kg), anisodamine (1 mg/kg), L-arginine (0.2 g/kg), aprotinin (50,000 KIU/kg), 5% sodium hydrogen carbonate (1 ml/kg), ve methylprednisolone (30 ml/kg) olarak hazırlanmıştır. Oksijene kan (10 ml/kg) solüsyona eklenmiştir. Alveoloarterial oksijen basıncı farkı bu prosedür uygulanan çocuklarda anlamlı şekilde daha iyi

olmuş. Mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım kalış süresi de daha kısa olmuştur. Sievers ve ark tek doz solüsyon ile yaptıkları pulmoner perfüzyon çalışmasında da daha iyi akciğer fonksiyonları elde etmişler, bu sonuçların ultrafiltrasyon kombinasyonu ile daha da iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (130). Goebel ve ark. (131) pulmoner arter perfüzyonu ile karbon monoksit inhalasyonu kombinasyonunu araştırmışlar. Bu hibrit teknik ile KPB ın uyardığı pulmoner inflamasyonu azaldığını, TNF- α ve IL-6 seviyelerindeki düşüş ile göstermişlerdir. Badellino ve ark. (132) KPB sırasında pulmoner perfüzyon ile ventilasyonun birlikte uygulanmasının pulmoner hasarı engellemede, sadece pulmoner arter perfüzyonuna göre daha iyi sonuçlar verdiğini gösterdiler. Normal şartlarda pulmoner oksijenasyon vasküler perfüzyonun yanında alveolar difüzyon ile olmaktadır. Bu metod ile pulmoner iskemi-reperfüzyon hasarında azalma elde edilmiştir.

Rahman ve ark. (133) pulmoner arter klemplenmesinden sonra aprotinin alan hastalarda pulmoner dokuda malondialdehit seviyesinin daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bu da bize pulmoner arter klemplenmesinin akciğerde iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturduğunu göstermektedir.

Schlensak ve ark. (27) yaptıkları deneysel bir çalışmada KPB sırasında yeterli perfüzyon basıncına rağmen bronşial arter akımının önemli ölçüde düştüğünü ve total KPB sırasında pulmoner iskemi oluştuğunu gösterdiler.

Bütün bu çalışmalar pulmoner arteriyal dolaşımın önemini göstermektedir. KPB sırasında oksijenize kan ile pulmoner arteriyal dolaşımın devam ettirilmesi, akciğer hasarını azaltmaktadır.

MATERYAL VE METODLAR

3.1.ÇALIŞMA GRUBU

İstanbul Fatih Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay ile kardiyopulmoner bypass kullanılarak koroner arter bypass operasyonu yapılan 20 hasta 3 ay süre ile takip altına alındı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formları alındı. Redo veya acil operasyonlar, operasyon öncesi inflamatuvar yada infektif akciğer hastalığı olan hastalar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 0.40'ın altında olanlar, renal yetmezliği yada kronik karaciğer hastalığı olanlar, preoperatif steroid kullanan hastalar çalışmanın dışında tutuldu. Bütün hastalar günün ilk vakası olarak planlandılar ve aynı cerrah tarafından opera edildiler.Hastaların total veya parsiyel kardiyopulmoner bypass ile ekstrakorporeal dolaşıma alınacağı, başka bir araştırmacı tarafından cerraha kapalı bir zarf ile bildirildi. Hastanın klinik takip ve tedavisinde görevli diğer tüm çalışanlar, bypass tekniği konusunda kördü/habersizdi.

3.2.ÇALIŞMATEKNİĞİ

3.2.1.Anestezi

Anestezi uygulamasından önce hastaların hepsinde antimikrobial profilaksi için sefazolin 1g (Deva İlaç,Küçükçekmece,İSTANBUL) intravenöz yoldan verildi. Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Tümhastalar %100 oksijen ile preoksijenize edildikten sonra anestezi indüksiyonu midazolam, fentanyl, propofol, rocuronium ve isoflurane kullanılarak yapıldı. İntraoperatif miyorelaksan olarak vekuronyum kullanıldı. İntraoperatif gelişen hipertansiyona isofluran, gliseroltrinitrat,ve fentanyl bolusu ile müdahale edildi. Hipotansif ataklarda ise adrenalın ve diğer inotropik ajanlar kullanıldı.

3.2.2.KPB Ve Cerrahi Teknik

Bütün hastalarda median sternotminin ardından sol internal mamarian arter (LİMA) hazırlanırken sol plevra açıldı. Standart heparin uygulaması(3mg/kg) ile ACT'nin(active clothing

time) 500 saniye üzerine çıkarılması ile hipotermik kardiyopulmoner bypass(minimum 29°C) uygulandı. Ekstrakorporeal dolaşım elemanları bir roller pompa (Stöckert S3 kalp-akciğer makinesi , Sorin Group, Milano, İtalya) ve membrane oksijenatörden (Dideco Compactflo Evo, Sorin Group, Milano, İtalya) oluşur. Pompa akımı 2,4L/dak/m² olarak, ortalama arterial basıncı 60-70mmHg olacak şekilde ayarlandı. Miyokard koruması, tüm hastalarda 15 dakika ara ile verilen soğuk(4°C) kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Aortik klemp tüm distal ve proksimal anastomozlar bittikten sonra kaldırıldı. KPB sonlandırıldıktan sonra heparin nötralizasyonu için protamin sülfat kullanıldı. Hemodinamik destek gereken hastalarda dopamine, dobutamin, adrenalin ve noradrenalin kullanıldı. Hipertansiyon için gliseril trinitrat kullanıldı.

3.2.3.Ventilasyon Stratejisi

KPB'tan önce ve sonrasında hastaların tamamı %50-60 oksijen konsantrasyonu ile ventile edildi.Oksijen saturasyonunda bir dengesizlik olmadıkça FiO₂ artırılmadı ve PEEP kullanılmadı. KPB öncesi ve sonrasında tidal volüm 5-7mL/kg olarak uygulandı. Solunum sayısı ise 10-12/dk olarak uygulandı. Tidal volüm ve dakika solunum sayısı hastaların arteriyal parsiyel karbondioksit basıncına göre değiştirildi. Hastaların tamamına KPB sırasında 3mL/kg volüm ve 8/dk rate ile devamlı ventilasyon uygulandı. Tüm hastalara yoğun bakım ünitesine normal vücut ısısında, volüm-kontrol ventilasyon modunda, stabil hemodinami ve respiratuar fonksiyonlar altında alındı.

3.3.ÖRNEKLEME VE ÖLÇÜMLER

3.3.1.Kan Gazı Ölçümleri

Radial arterden peripheral arterial kan örnekleri entübasyondan 10 dk sonra(T0),sternotomiden 10 dk sonra(T1), sternal kapamadan 10 dk sonra(T2),KPB'dan çıkıştan 5 dak. sonra(T3),yoğun bakıma çıkıştan 60 dk sonra(T4),postoperatif 24. ve 72. saatlerde alındı.Venöz örnekler ise santral venöz kataterden, arteryel örneklerle eş zamanlı olarak alındı. Alınan örnekler bekletilmeden kan gazı analizi (ABL 800 basic, Radiometer Medical Aps., Denmark) yapılarak kaydedildi.

3.3.2. Solunum Fonksiyon Testi Ölçümleri ve Akciğer Grafileri

Pulmoner fonksiyon testleri preoperatif ve postoperatif 30. gün yapıldı. Akciğer grafisi skoru preoperatif, yoğun bakıma geliş, postoperatif 1. , 3. ve 30. günlerde çekilen P-A akciğer grafileri ile hesaplandı. Perioperatif pulmoner veriler [A-a O²gradient(mmHg), A-V O² farkı (pulmoner şant), Dinamik akciğer komplians (ml/cm H²O)] entübasyondan 10 dk sonra(T0), sternotomiden 10 dk sonra(T1), sternalkapamadan 10dk sonra (T2), KPB'dan çıkıştan 5 dak. sonra (T3), yoğun bakıma çıkıştan 60 dk sonra (T4) ölçülerek kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tüm veriler istatistik very programında (Statistical Package forthe Social Sciences 16.0; SPSS Inc, Chicago, IL) toplanıp analiz edildi. Klinik veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. Klinik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması için bağımsız t test ve x² veya Fisher exact testler kullanıldı. Analizlerde p değerinin 0,05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabuledildi.

BULGULAR

Tablo 2’te çalışma gruplarına ait demografik bilgiler verilmiştir.

Tablo 2. Hasta gruplarının Demografik Verileri

	Total KPB grup	Parsiyel KPB grup	<i>p</i>
Yaş	65,5±8,1	70,7±8,3	0,17
Kilo	81,9±12,6	77,9±13,3	0,50
Boy	163±9,8	159±8,08	0,32
EF	55,5±8,6	51,6±12,8	0,43
ES	1,5±0,9	1,3±1,2	0,69
TCRS	0,9±0,7	1,2±0,78	0,39
Anjina sınıfı	1,7±0,48	2,1±0,73	0,16
Sigara	0,4±0,5	0,4±0,5	1,00
DM	1,5±0,52	1,6±0,51	0,67
HT	1,5±0,52	1,4±0,51	0,67
MI	1,9±0,31	1,5±0,52	0,054
Üre	37,1±6,88	43,5±10,6	0,12
Kreatin	0,83±0,2	1±0,21	0,85
KPB süresi	125,4±21,9	108,1±27,7	0,14
X klemp süresi	104,3±23	92,6±26,6	0,30
Operasyon süresi	280,1±45,2	254,5±55	0,27
İnoperatif verilen sıvı	4770±781,4	4915±776,4	0,68
CABG sayısı	3,4±0,6	3,5±0,9	0,79
Total kan kaybı	590±64,1	737±36,9	0,53
Total kan nakli	1,8±1,9	1,9±1,1	0,89
Ekstübasyon süresi	7,6±2,1	8,1±2,1	0,65
Yoğun bakımda kalış süresi	18,7±2,4	18,3±2,5	0,69
Hastanede yatış süresi	6,6±1,9	9,5±4,6	0,08

Oluşturulan parsiyel ve total bypass yapılan gruplarda demografik veriler açısından herhangi bir fark yoktur. Hastaların postoperatif dönemde yoğun bakımda kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, ekstübe olma süreleri de buna dahildir.

Tablo 3'te çalışma gruplarının peroperatif dinamik akciğer kompliyans değerleri verilmiştir.

Tablo 3. Dinamik akciğer kompliyansı(DLC)

	Total	KPB	Parsiyel KPB	<i>p</i>
grup	grup			
T ₀	29,1±7,58		27,3±2,80	0,84
T ₁	28,8±7,62		27,1±3,60	0,82
T ₂	27,7±3,12		27,2±3,70	0,81
T ₃	27,5±2,18		26,5±2,96	0,70
T ₄	28±3,78		29,7±10	0,82

Dinamik akciğer kompliyansı yönünden karşılaştırıldığında, devamlı düşük tidal volüm ile ventilasyon, gruplar arasında herhangi bir fark oluşturamamıştır.

Tablo 4'te çalışma gruplarının peroperatif dönemde santral venöz basıncı değerleri verilmiştir.

Tablo 4. Santral venöz basınç (CVP)

	Total KPB grup	Parsiyel KPB grup	<i>p</i>
T ₀	4,2±2,09	4,9±2,96	0,54
T ₁	4,9±2,2	5±2,8	0,93
T ₂	4,7±2	4,6±2,5	0,92
T ₃	4,5±2,1	6±3,8	0,29
T ₄	5,6±2	6,2±1,9	0,50

Santral venöz basınçların karşılaştırıldığı bu tabloya göre hasta gruplarında bir fark yoktur. Bu çalışmamızdaki grupların sıvı yüklenmesi veya sıvı açığı oluşması yönünden birbirleri ile benzer olduğunu göstermektedir.

Tablo 5'te çalışma gruplarının alveoloarteriyel oksijen gradiyenti değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti [P(A-a)O₂]

	Total KPB grup	Parsiyel KPB grup	<i>p</i>
Preoperatif P(A-a)O ₂	23,9±10,7	20,69±6,4	0,42
T ₀ P(A-a)O ₂	180,7±78,2	181,1±69,1	0,99
T ₁ P(A-a)O ₂	177,66±34,3	179,66±45,9	0,91
T ₂ P(A-a)O ₂	194,8±55,3	260,37±110,5	0,11
T ₃ P(A-a)O ₂	184,9±65,7	259,1±91,9	0,052
T ₄ P(A-a)O ₂	182,98±70,97	175,29±37,69	0,76
Ekstübasyondan 1 saat sonra P(A-a)O ₂	12±13,8	13,37±13,6	0,83
Postoperatif 24. Saat P(A-a)O ₂	19,39±9,6	27,8±13,12	0,11
Postoperatif 72. Saat P(A-a)O ₂	17,4±6,5	21,57±6,6	0,17

Bu tabloya göre düşük tidal volümle ventilasyonun, iki bypass tekniğinde de kan oksijenlenmesine yaptığı katkı aynıdır.

Tablo 6'da hastaların postoperatif ilk 24 saatlik sıvı dengeleri değerleri verilmiştir.

Tablo 6. İlk 24 saatlik sıvı dengesi

	Total KPB grup	Parsiyel KPB grup	<i>p</i>
İntravenöz sıvı girişi	4125±992,8	3710±474,8	0,25
Total sıvı girişi	4775±1385,8	3730±742,4	0,054
İdrar çıkış	3580±1020	3275±1197	0,54
Total sıvı çıkışı	4240±1300	4080±1180	0,77
Sıvı dengesi	425±509,4	-330±1530	0,16
Yoğun bakım	425±509,4	-330±1530	0,16
Postoperatif 1.gün	-450±830	-1175±2650	0,42
Postoperatif 2.gün	-1835±2016	-1030±1019	0,28
Postoperatif 3.gün	-990±1817	-515±1241	0,50

Bu tabloya göre gruplararası sıvı dengesi yönünden bir fark bulunmamaktadır. Gruplar arasında sıvı yüklenmesi açısından fark olmamıştır.

Tablo 7’de grupların solunum fonksiyon testlerindeki değişik değerleri verilmiştir.

Tablo 7. Solunum fonksiyon testi değişimi (%)

	Total KPB grup	Parsiyel KPB grup	<i>p</i>
FVC	18,7±18,2	17,7±11,1	0,88
FEV1	28,9±19,1	25,3±16,4	0,65
FEV1/FVC	16,5±18,5	10,7±11,3	0,41

Bu verilere göre, her iki grupta postoperatif 4-6 hafta sonraki solunum fonksiyon testi değişiminde anlamlı farklılık yoktur. Aynı zamanda her iki bypass tekniğinde de akciğerlerin uzun dönem fonksiyonları anlamlı olarak etkilenmemektedir. Çünkü genel anestezi sonrası solunum fonksiyon testinde %20’ye kadar olan değişimler normal kabul edilmektedir.

Tablo 8’de grupların akciğer grafipleri skoru değerleri verilmiştir.

Tablo 8.P-A akciğer grafisi skorlaması

	T0	T1	p(T0- T1)	T2	p(T0- T2)	T3	p(T0- T3)	T4	p(T0- T4)
Total	0,6±0,6	3,8±1,8	0,005	4,6±1,2	0,005	3,7±1,4	0,024	1,2±0,9	0,254
KPB grup									
Parsiyel	1±0,6	3,9±1,2	0,007	3,5±0,9	0,007	2,7±0,9	0,011	0,4±0,6	0,023
KPB grup									
p (gruplar arası)	0,20	0,96		0,03		0,08		0,04	

T0:Preoperatif, T1:Yoğun bakıma gelişin 1.saati, T2:Postoperatif 24.saad, T3:Postoperatif 72.saad, T4:Postoperatif 4-6 hafta sonra

Bu tabloya göre grupların T2 ve T4 değerleri arasında istatistiksel olarak parsiyel KPB grubu lehine anlamlı fark vardır. Yani bu grup atalektazi, akciğer ödemi, konsolidasyon yönünden daha iyi korunmuştur. Ayrıca KPB'a giren tüm hastalarda akciğer skoru bozulmuştur. Yani hastaların tamamı bypassstan anlamlı derecede olumsuz etkilenmiştir. Bu etki postoperatif 4-6 hafta sonra total bypass grubunda istatistiksel olarak ortadan kalkmış, parsiyel bypass grubunda ise devam etmiştir.

Tablo 9'da grupların pulmoner şant değerleri verilmiştir.

Tablo 9.Pulmoner Şant Oranları (%)

	Preoperatif	T0	T1	T2	T3	T4	Extübasyon sonrası	24.saad	72.saad
Total KPB grup	26±4	54±20	51±15	55±23	61±23	58±16	49±19	38±9	33±4
Parsiyel KPB grup	29±6	47±21	70±28	63±33	58±19	72±17	54±24	33±9	32±4
p (gruplar arası)	0,15	0,42	0,08	0,55	0,76	0,07	0,65	0,32	0,69

Bu tabloya göre iki grup arasında, KPB sırasında oluşan pulmoner şant oranı yönünden istatistiksel bir fark yoktur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte parsiyel bypass grubunda daha yüksek oranda şant oluştuğu görülmektedir. Preoperatif duruma göre hastalar 24 saat sonra normal değerlerine dönmektedir.

TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinin solunum sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinde inflamatuvar reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Pulmoner inflamasyonun önlenmesinde bazı anestezi ve cerrahi teknikler denenmiş olup ideal metod halen tartışmalıdır. Bu metodlar arasında en dikkat çekici olanlar ise pulmoner arter perfüzyonu ve KPB sırasında akciğer ventilasyonunun devam ettirilmesidir. Her iki müdahale ile pulmoner inflamasyonun azaltılması ve postoperative pulmoner fonksiyonların daha iyi korunması amaçlanmıştır. Açık kalp cerrahisi sonrası erken pulmoner disfonksiyon ile rapor edilen mortalite ve morbidite artışı mekanik ventilasyon süresi, nörolojik, renal ve infeksiyöz komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ile ilişkili olabilir. Komplikasyonsuz KPB sonrası gelişen pulmoner disfonksiyon iyi araştırılmış olmasına rağmen efektif önlemler ve ideal tedavi stratejileri halen tartışma konusudur (4).

KPB sırasında akciğerler sistemik dolaşımdan hemen hemen tamamen dışlanır ve kan akciğerlerde hemen hemen stabil halde kalır (25,26). Bu nedenle ekstrakorporal dolaşım sırasında akciğerler metabolic gereksinimleri için, bronşial arterlerin sunduğu oksijene tamamen bağımlıdırlar (20). Normal koşullarda bronşial arterler, total akciğer kanlanmasının %3-5'i gibi, küçük bir kısmını sağlarlar (20,26). Deneysel çalışmalarda bronşial arter kan akımının KPB sırasında 10 kata kadar düştüğünde ispatlanmıştır (26). Total KPB yapılan hastalarda bu nedenle iskemik bir akciğer hasarı olması beklenmektedir. Değişik çalışmalar bu konuyu destekler nitelikte sonuçlara ulaşmışlardır(28,29,30).

KPB sırasında apne durumunda kalan akciğerlerde lizozomal enzim aktivitesinin arttığı, bu nedenle postoperatif ALI ve ARDS gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir(116). Bu durumu önlemek için intermitant ventilasyon veya CPAP(continue airway pressure) gibi manevralar KPB sırasında uygulanmıştır (14, 20, 117). Bazı çalışmalarda CPAP uygulamanın etkili yardımcı olduğu rapor edilmiştir (117, 118). Bununla birlikte diğer çalışmalarda bir fark olmadığı veya KPB sırasında 4-8 saate kadar uygulanan CPAP'ın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (64, 119, 120). Bizim yaptığımız çalışmada ise devamlı akciğer ventilasyonunun total yada parsiyel bypass yapılan hastalarda postoperatif akciğer fonksiyonları yönünden bir fark oluşturmadıkları görülmüştür. Hastaların her iki grubun operasyon sonrası ekstübe olma süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastaneden

taburcu olma süreleri açısından fark bulunamamıştır. Sadece hastaların akciğer x-ray görüntüleme skorlarında, T2(postoperatif 24. saat) ve T4(postoperatif 4-6 hafta) değerleri arasında istatistiksel olarak parsiyel KPB grubu lehine anlamlı fark vardır. Yani bu grup atalektazi, akciğer ödemi, konsolidasyon yönünden daha iyi korunmuştur. Ayrıca KPB'a giren tüm hastalarda akciğer skoru bozulmuştur. Yani hastaların tamamı bypasstan anlamlı derecede olumsuz etkilenmiştir. Bu etki postoperatif 4-6 hafta sonra ortadan kalkmaktadır.

Ventilasyonun devamlılığını sağlama, KPB sırasında pulmoner perfüzyonu ile birlikte operasyon sonrası pulmoner fonksiyonların korunmasında diğer bir opsiyondur. Friedman ve arkadaşları (23) yaptıkları deneysel çalışmalarında, pulmoner arter perfüzyonunun ventilasyon ile birlikte, operasyon sonrası pulmoner fonksiyonları korumada faydalı rol oynayabileceğini; platelet ve nötrofil sekestrasyonunu düşürebileceği, ve TxB2 yanıtını azaltabileceği göstermişlerdir. Buna karşın başka bir deneysel çalışma KPB sırasında devamlı ventilasyonun pulmoner vasküler direnç, respiratuar index, pO₂ değerlerinde faydalı bir gelişme sağlamadığı gösterilmiştir (30). Bizim çalışmamızda da devamlı ventilasyonun postoperatif alveoloarteriel oksijen gradiyenti üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Hastaların peroperatif değerlendirilmelerinde KPB'tan önemli derecede etkilendikleri, ancak postoperatif erken dönemde (ilk 72 saat) kan gazı değerlerinin normal veya normale yakın değerlere döndüğü görülmüştür. Üstelik total ve parsiyel bypass tekniklerinin her ikisinde de sonuç benzer çıkmıştır. Yani parsiyel bypass tekniğinin akciğer perfüzyonuna sağlayacağı düşünülen fayda, kan gazı değerlerine yansımamıştır.

John ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada (121), KPB sırasında 5ml/kg volüm ile devamlı ventilasyonun anlamlı derecede pulmoner ödemin daha az olduğu, ekstübasyon süresinin anlamlı oranda kısaltıldığı gösterilmiştir. KPB sırasında ventilasyonun devam ettirilmesinin faydası ile ilgili bu güne kadarki kanıtlar yetersiz ve tutarsızdır. Çalışmaların çoğunda pulmoner fonksiyonları korumada bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (20, 119). Biz de çalışmamıza göre devamlı ventilasyonun akciğer kompliyansı ve solunum fonksiyon testlerine bir etkisini gözlemedik. Ayrıca her iki çalışma grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı bir pulmoner şant oluşumu gelişmemiştir. Anlamlı olmamakla birlikte parsiyel bypass uygulanan grupta daha fazla şant oluşmuştur, ancak bu hastaların pulmoner fonksiyonlarına etkili olmamıştır. Yapılan bir çalışmada da benzer şekilde pulmoner membrane permeabilitesinde de

değişiklik gösterilememiştir (122). Başka bir çalışmada KPB sırasında 10cm-H₂O basınç ile CPAP uygulamanın postoperative pulmoner gaz değişimi üzerine etkisini belirlemiştir. Bu çalışmada hastalar karşılaştırıldığında, çalışma grubunda, KPB tamamlandıktan 4 saat sonra kayda değer şekilde daha yüksek PaO₂ ve daha düşük P(A-a)O₂ değerleri gösterilmiştir. Ekstübasyon anında çalışma grubunun gaz değişimi daha anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur, böylece bu uygulamanın yaygın alveolar kollpsa karşı da önleyici olduğu akla gelmektedir (123).

Ventriküler fonksiyonları normal olan ve operasyon öncesi herhangi bir akciğer problemi olmayan hastalar ile yapılan çalışmada, KPB kullanılarak yada KPB olmadan yapılan CABG sonrasında pulmoner disfonksiyon gelişme olasılığı benzer bulunmuştur(77). Buda kalp cerrahisi sonrası gelişen pulmoner disfonksiyonun KPBtan ziyade anestezi ve cerrahi teknik ile ilgili olduğunu akla getirmektedir (22,77). KPB sırasında aortaya klemp konulduğu andan itibaren pulmoner perfüzyon sadece bronşial arterler aracılığı ile olmakta, ancak bu yetersiz kalarak akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarına yol açmaktadır. Çalışmamıza göre pulmoner arterden pasif perfüzyon olması (parsiyel KPB grubu), sadece bronşial arterden perfüze olan gruba (total KPB) pulmoner fonksiyonlar açısından herhangi bir üstünlük sağlayamamıştır. Ancak biz çalışmamızda inflamatuvar yanıt ve akciğer iskemik değişiklikleri üzerine parametreler çalışmadığımız için bu konuda değerlendirmemiz eksik kalmaktadır.

Ortak düşünce açık kalp operasyonları sonrası pulmoner fonksiyon bozukluklarının kaçınılmaz olduğudur. Pulmoner fonksiyon bozukluğu için halen tam olarak bilinmeyen çeşitli faktörler ve karakterize edilememiş mekanizmalar bulunmaktadır. Bilinen faktörle ise CPB, anestezi, hipotermi, peroperatif hemodinamik bozukluklar, pulmoner iskemi-reperfüzyon hasarı, medikasyonlar, kan transfüzyonları olarak özetlenebilir. CPBın lökosit aktivasyonunda ve çeşitli inflamatuvar faktörlerin oluşmasında kayda değer bir katkısı vardır. Sonuç olarak kapiller permeabilite artışı ile interstisiyel ödem oluşur. Bu zararlı süreçte anahtar konu doku iskemisi olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı nötrofillerin pulmoner kapillerlere tutunmalarına aracılık eder. Ardından gelişen pulmoner endotel hasarı, plazma ve protein ekstravazasyonu, proteolitik enzimlerin salınımı ve alveolar kaviteye eritrosit, inflamatuvar debris, plazma konjesyonu geliştiğini gösteren yayınlar çoğunluktadır. Sonuç olarak masif interstisiyel ödem ve bozulmuş akciğer gaz değişimi ile pulmoner disfonksiyon gelişir. Bu etkilerin engellenmesi için perioperatif hemodinaminin düzgün takibi ve stabilitesinin sağlanması

ile doku iskemisinin en aza indirgenmesi hedeflenmelidir. KPB sırasında akciğerlerin devamlı ventilasyonu ise, özellikle postoperatif akciğer ödemi, atelektaziler ve bunlara bağlı oluşabilecek mortalitesi yüksek peroperatif pnömoni için koruyucu olacaktır.

Diğer bir önlem ise koruyucu solüsyonların pulmoner arter perfüzyonunda kullanılmasıdır. Normalde bronşial arter kan akımı sistemik akımın yaklaşık %8-10u kadardır. Pasif pulmoner arter perfüzyonunun faydası ise tartışmalıdır. Ekolarak perfüzyon uygulamaları tek başına yeterli olmayabilir. Ventilatuvar faktörler (atelektazi, alveolar basınç artışı... vs) pulmoner korumada kritik role sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Menasche P, Edmunds LHJ: The inflammatory response, Cardiac Surgery in the Adult. McGraw HillCohn LH, Edmunds LH , 2 2003, 349-60.
2. Altmay E, Karaca P, Yurtseven N, Ozkul V, Aksoy T, Ozler A, Canik S: Continuous positive airway pressure does not improve lung function after cardiac surgery. Can J Anaesth 2006, 53:919-25.
3. Apostolakis E, Filos K, Koletsis E, Dougenis D: Lung Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass. J Card Surg 2009
4. Apostolakis et al.: Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. Journal of Cardiothoracic Surgery 2010 5:1
5. Brown-Sequard E., Recherches experimentales sur les proprietes physiologiques et les usage du sang rouge et du sang noir et leurs principaux elements gazeus, l'oxygene et l'acide carbonique. J.Physiolo de l'Homme (Paris) 1858;1;95-122,353-67,729-35
6. Von Frey M., Gruber M., Untersuchungen uber den Stoffwechsel isolierter Organe. Ein respirations-apparat fur isolierter organe. Virchow's Arch Physiol 1885;9:519-532
7. Dennis C, Spreng Ds Jr, Nelson Ge,et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. Ann Surg. 1951 Oct;134(4):709-21.
8. Gibbon JH Jr, application of mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. Minn Med 1954;37:17
9. Kirklin JW., Cohen M, Warden HE, et al. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. Surgery 1955;38:11

10. Picone AL, Lutz CJ, Finck C, Carney D, Gatto LA, Paskanik A, et al. Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999;67:978–85. ;
11. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies [Review]. *Chest* 1997;112:676–92.
12. Ege T, Huseyin G, Yalcin O, Us MH, Arar C, Duran E. Importance of pulmonary artery perfusion in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:166–74
13. Taggart DP, el FikyM, Carter R, et al: Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1123-1128
14. Speekenbrink R, van Oeveren W, Wildevuur C: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. In Golstein D, Oz M (eds): *Minimally Invasive Cardiac Surgery*. 2nd ed. Humana Press, Totowa, NJ, 2004, pp. 3-18.
15. Ghia J, Andersen NB. Pulmonary function and cardiopulmonary bypass. *J Am Med Assoc* 1970;212:593–7
16. Milot J, Perron J, Lacasse Y, et al: Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001;119:884- 888
17. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, et al: Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: Incidence and prediction. *Anaesthesia* 1992;47:267-268
18. Menasche P, Edmunds LHJ: The inflammatory response. In: Cohn LH, Edmunds LH (eds): *Cardiac Surgery in the Adult*. 2nd ed. McGraw Hill, New York, 2003, pp. 349-360.

19. Hall RJ, Smith MS, Rocker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-782.

20. Ng CS, Wan S, Yim AP, et al: Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-1277

21. Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, et al: Relationship between pleural changes after myocardial revascularization and pulmonary mechanics. *Chest* 1992;102:1333-1336.

22. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, et al: Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;67:731-735.

23. Friedman M, Sellke FW, Wang SY, et al: Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994;90:II262-II268

24. MacNee W, Selby C: Neutrophil kinetics in the lungs. *Clin Sci (Lond)* 1990;79:97-107

25. Richter JA, Meisner H, Tassani P, et al: Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:77-83.

26. Schlensak C, Doenst T, Beyersdorf F: Lung ischemia during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:337-338.

27. Schlensak C, Doenst T, Preusser S: Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: Assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:326-331.

28. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, et al: Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:882-887.
29. Serraf A, Sellak H, Herve P, et al: Vascular endothelium viability and function after total cardiopulmonary bypass in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:544-551
30. 22. Serraf A, Robotin M, Bonnet N, et al: Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114: 1061-1069.).
31. Suzuki T, Fukuda T, Ito T, et al: Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. *Ann Thorac Surg* 2000;69:602-606
32. Liu Y, Wang Q, Zhu X, et al: Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1402- 1407
33. Partrick DA, Moore EE, Fullerton DA, et al: Cardiopulmonary bypass renders patients at risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophil disability. *J Surg Res* 1999;86:42-49
34. Davis D: Lung transplantation, In Kaiser L, Kron I, Spray T (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2007, pp. 201-202.
35. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655..
36. Davies MG, Hagen PO: Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-935.

37. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-244
38. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-252.
39. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, et al: Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;97:944-949.
40. Grunenfelder J, Umbehr M, Plass A, et al: Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor beta as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:92-97.
41. McBride WT, McBride SJ: The balance of pro- and antiinflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;11:15-22.).
42. Miller BE, Levy JH: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:355-366.
43. Edmunds LH Jr: Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: Strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Adv Card Surg* 1995;6:131-67.
44. Finn A, Naik S, Klein N, et al: Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:234-241
45. Dobell AR, Bailey JS: Charles Drew and the origins of deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1193-1199.
46. Bochenek A, Religa Z, Kokot F: Biocompatibility of extracorporeal circulation with auto oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:397-402.

47. Royston D: The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:341-354.
48. Pavelkova M, Kubala L, Ciz M, et al: Blood phagocyte activation during open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Physiol Res* 2006;55:165-173.
49. Brasil LA, Gomes WJ, Salamao R, et al: Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-59.
50. Babik B, Asztalos T, Petak F, et al: Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96:1280-1287.
51. Griese M, Wilnhammer C, Jansen S, et al: Cardiopulmonary bypass reduces pulmonary surfactant activity in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:237-244
52. Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:31-37
53. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, et al: The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;85:1394-1398.
54. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR: The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998;86:1289-1293.
55. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al: Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998;87:266-271.

56. Frohlich D, Rothe G, Schwall B, et al: Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam, inhibit neutrophil oxidative responses to the bacterial peptide FMLP. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:582-588.

57. Hulse D, Kusel JR, O'Donnell NG, et al: Effects of anaesthetics on membrane mobility and locomotor responses of human neutrophils. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994;8:241-248

58. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al: Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:1125-1132

59. Tanguay M, Blaise G, Dumont L, et al: Beneficial effects of volatile anesthetics on decrease in coronary flow and myocardial contractility induced by oxygen-derived free radicals in isolated rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:863-870.

60. Nakamura T, Kashimoto S, Oguchi T, et al: Hydroxyl radical formation during inhalation anesthesia in the reperfused working rat heart. *Can J Anaesth* 1999;46: 470-475.

61. Bussiere JL, Adler MW, Rogers TJ, et al: Cytokine reversal of morphine-induced suppression of the antibody response. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:591-597

62. Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, et al: Cardiac operations in patients 80 years old and older. *Ann Thorac Surg* 1997;64:606-614

63. Deitch EA, Rutan R, Waymack JP: Trauma, shock, and gut translocation. *New Horiz* 1996;4:289-299

64. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, et al: Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. An experimental study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1133-1138.

65. Boldt J, King D, Scheld HH, Hempelmann G: Lung management during cardiopulmonary bypass: Influence on extravascular lung water. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:73-79.
66. Luster AD: Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-445.
67. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G: Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996;94:1578-1584).
68. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, et al: Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: Effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997;12:309-315
69. Mahmoud AB, Burhani MS, Hannef AA, et al: Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005;128:3447-3453.
70. Huang H, Yao T, Wang W, et al: Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;76:136-140.
71. Keenan HT, Thiagarajan R, Stephens KE, et al: Pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:501-505.
72. Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, et al: Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery—A comparison of three different deep breathing techniques. *J Rehabil Med* 2001;33:79-84

73. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS, Guyton RA: Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125:797-808

74. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S: Pulmonary abnormalities after coronary arterial bypass grafting operation: cardiopulmonary bypass versus mechanical stabilization. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:1466-70.

75. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, Yaku H, Watanabe G, Satoh T, Tagusari O, Nakajima H, Kitamura S: Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005, 112:I338-I343

76. Groeneveld AJ, Jansen EK, Verheij J: Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2007, 2(11):11

77. Cox CM, Ascione R, Cohen AM: Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomised study. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:140-5

78. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, Puskas JD: Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest* 2005, 127:892-901

79. Jansen PG, te VH, Huybregts RA, Paulus R, Bulder ER, Spoel van der HI, Bezemer PD, Slaats EH, Eijnsman L, Wildevuur CR: Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110:829-34

80. Suhara H, Sawa Y, Nishimura M, Oshiyama H, Yokoyama K, Saito N, Matsuda H: Efficacy of a new coating material, PMEA, for cardiopulmonary bypass circuits in a porcine model. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:1603-8

81. Wimmer-Greinecker G, Matheis G, Martens S, Oremek G, Abdel-Rahman U, Moritz A: Synthetic protein treated versus heparin coated cardiopulmonary bypass surfaces: similar clinical results and minor biochemical differences. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999, 16:211-7

82. De Somer F, Francois K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, Van Nooten G: Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 18:602-6

83. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE: Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 103:806-13.

84. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Venge P: Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110:1623-32

85. de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts MA, Hack CE, van Barneveld L, Eijssman L, Wildevuur CR: The impact of heparincoated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004, 98:1586-94

86. Fukutomi M, Kobayashi S, Niwaya K, Hamada Y, Kitamura S: Changes in platelet, granulocyte, and complement activation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated equipment. *Artif Organs* 1996, 20:767-76

87. Ranucci M, Cirri S, Conti D, Ditta A, Boncilli A, Frigiola A, Menicanti L: Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996, 61:76-81.

88. Wildevuur CR, Jansen PG, Bezemer PD, Kuik DJ, Eijnsman L, Bruins P, De Jong AP, Van Hardevelt FW, Biervliet JD, Hasenkam JM, Kure HH, Knudsen L, Bellaiche L, Ahlburg P, Loisançe DY, Baufreton C, Le Besnerais P, Bajan G, Matta A, Van Dyck M, Renotte MT, Ponlot-Lois A, Baele P, McGovern EA, Ahlvin E: Clinical evaluation of Duraflo II heparin treated extracorporeal circulation circuits (2nd version). The European Working Group on heparin coated extracorporeal circulation circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 11:616-23

89. Ranucci M, Cirri S, Conti D, Ditta A, Boncilli A, Frigiola A, Menicanti L: Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996, 61:76-81

90. Wan S, LeClerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL: Heparincoated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:1230-5.

91. te Velthuis H, Baufreton C, Jansen PG, Thijs CM, Hack CE, Sturk A, Wildevuur CR, Loisançe DY: Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 114:117-22

92. Gorman RC, Ziats N, Rao AK, Gikakis N, Sun L, Khan MM, Stenach N, Sapatnekar S, Chouhan V, Gorman JH III, Niewiarowski S, Colman RW, Anderson JM, Edmunds LH Jr: Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 111:1-11

93. Jegger D, Tevæarai HT, Horisberger J, Mueller XM, Boone Y, Pierrel N, Seigneul I, von Segesser LK: Augmented venous return for minimally invasive open heart surgery with selective caval cannulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999, 16:312-6.

94. Nakanishi K, Shichijo T, Shinkawa Y, Takeuchi S, Nakai M, Kato G, Oba O: Usefulness of vacuum-assisted cardiopulmonary bypass circuit for pediatric open-heart surgery in reducing homologous blood transfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001, 20:233-8.

95. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, Altorki N, Ko W, Hartman GS, Isom OW, Krieger KH: Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998, 115:426-38

96. Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, Reitz BA, Baumgartner WA: Leukocyte depletion ameliorates free radicalmediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990, 99:873-7.

97. Sheppard SV: Mechanisms and technical aspects of leucocyte depletion, Leukocyte Depletion in Cardiac Surgery and Cardiology. Karger Matheis G, Moritz A, Scholz M 2002, 16-32

98. Gu YJ, de Vries AJ, Vos P, Boonstra PW, van Oeveren W: Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999, 67:604-9.

99. Mihaljevic T, Tonz M, von Segesser LK, Pasic M, Grob P, Fehr J, Seifert B, Turina M: The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 109:1138-45

100. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, Mayers I: Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995, 107:1253-9

101. Hachida M, Hanayama N, Okamura T, Akasawa T, Maeda T, Bonkohara Y, Endo M, Hashimoto A, Koyanagi H: The role of leukocyte depletion in reducing injury to myocardium and lung during cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1995, 41:M291-M294

102. Sheppard S, Gipps R, Smith D: Does leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass improve oxygenation indices in patients with mild lung dysfunction?. *Br J Anesth* 2004, 93:789-92.

103. Warren O, Alexiou C, Massey R, Leff D, Purkayastha S, Kinross J, Darzi A, Athanasiou T: The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 31:665-76

104. Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW: Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B2, leukotriene B4, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:1369-7

105. Nagashima M, Shin'oka T, Nollert G, Shum-Tim D, Rader CM, Mayer JE Jr: High-volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 1998, 98:II378-II384

106. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg Northern New England Cardiovascular Disease Study Group* 2001, 71:769-76

107. Jansen P, te Velthuis H, Wildevuur W: Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatine and heparin-coated circuits. *Br J Anesth* 1996, 6:13-9.

108. Takai H, Eishi K, Yamachika S, Hazama S, Nishi K, Ariyoshi T, Nakaji S, Matsumaru I: The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 10:178-82

109. Philippou H, Adami A, Davidson SJ, Pepper JR, Burman JF, Lane DA: Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 2000, 84:124-8

110. de Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, van Oeveren W: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:901-7.

111. Schoenberger J, van Overen W, Bredee J: Systemic blood activation during and after auto-transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994, 57:1256-62

112. Boonstra PW, van Imhoff GW, Eysman L, Kootstra GJ, Heide van der JN, Karliczek GF, Wildevuur CR: Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89:900-6

113. Jansen NJ, van Oeveren W, van Vliet M, Stoutenbeek CP, Eysman L, Wildevuur CR. The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:211-7. 45

114. Boscoe MJ, Yewdall VM, Thompson MA, Cameron JS. Complement activation during cardiopulmonary bypass: quantitative study of effects of methylprednisolone and pulsatile flow. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1747-50. 46

115. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, Brodt JK, Solomkin JS. The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1986;100:134-42

116. Muller H, Hugel W, Reifschneider HJ, Horpacsy G, Hannekum A, Dalichau H: Lysosomal enzyme activity influenced by various types of respiration during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 37:65-71

117. Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, Wernlund J, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G: Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1998, 88:134-42.

118. Ishikawa S, Ohtaki A, Takahashi T, Sakata K, Koyano T, Kano M, Ohki S, Kawashima O, Hamada Y, Morishita Y: PEEP therapy for patients with pleurotomy during coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2000, 15:175-8

119. Berry CB, Butler PJ, Myles PS: Lung management during cardiopulmonary bypass: is continuous positive airways pressure beneficial?. *Br J Anaesth* 1993, 71:864-8.

120. Stanley TH, Liu WS, Gentry S: Effects of ventilatory techniques during cardiopulmonary bypass on post-bypass and postoperative pulmonary compliance and shunt. *Anesthesiology* 1977, 46:391-5

121. John L, Ervine I: A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008, 7:14-17

122. Keavey PM, Hasan A, Au J, Dark JH: The use of ⁹⁹Tcm-DTPA aerosol and caesium iodide mini-scintillation detectors in the assessment of lung injury during cardiopulmonary bypass surgery. *Nucl Med Commun* 1997, 18:38-43

123. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg* 2000;91:522-7

124. Kuratani T, Matsuda H, Sawa Y, Kaneko M, Nakano S, et al. Experimental study in a rabbit model of ischemiareperfusion lung injury during cardiopulmonary bypass

125. Drew CE, Anderson IM. Profound hypothermia in cardiac surgery. Report of three cases. *Lancet* 1959; 1: 748-50

126. Glenville B, Ross D. Coronary artery surgery with patient's lungs as oxygenator. *Lancet* 1986; 2: 1005-6

127. Mendler N, Heimisch W, Schad H. Pulmonary function after biventricular bypass for autologous lung oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 325-30

128. Gabriel EA, Locali RF, Matsuoka PK, Almeida LS, Silva IG, et al. Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 1089-95

129. Wei B, Liu Y, Wang Q, Yu Cuntao, Long Cun Chang Y, et al. Lung perfusion with protective solution relieves lung injury in corrections o Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 918-24

130. Sievers H, Freund-Kaas C, Eleftheriadis S, Fischer T, Kuppe H, et al. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated perfusion: Preliminary results of a novel perfusion strategy. *Ann Thorac Surg* *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 16, No. 3 (2010) 155 2002; **74**: 1167–72

131. Goebel U, Siepe M, Mecklenburg A, Doenst T, Beyersdorf F, et al. Reduced pulmonary inflammatory response during cardiopulmonary bypass: effects of combined pulmonary perfusion and carbon monoxide inhalation. *Eur Cardiothorac Surg* 2008; **34**: 1165–1172

132. Badellino MM, Morganroth ML, Grum CM, Lynch MJ, Bolling SF, et al. Hypothermia or continuous ventilation decreases ischemia-reperfusion injury in an ex vivo rat lung model. *Surgery* 1989; **105**: 752–60

133. Rahman A, Ustünda B, Burma O, Ozercan IH, Cekirdekçi A, Bayar MK. Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; **18**: 583–8

134. Apostolakis E, Kriton S, Filos, Koletsis E, Dougenis D. Lung Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass. *J Card. Surg* 2010; **25**: 47-55