

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP-DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PROF. DR. HASAN SOLAK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA OLUŞAN
AKCİĞER HASARININ ÖNLENMESİ

108433

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Niyazi GÖRMÜŞ

108433

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN

KONYA-2001

1. GİRİŞ.....	2
2. TARİHÇE.....	4
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. Kalp-akciğer pompası	7
3.2. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan fizyopatolojik değişiklikler ve komplikasyonlar.....	8
3.3. Sistemik inflamasyon	11
3.4. Pulmoner hasarın mekanizması	12
4. MATERİYAL VE METOD	17
4.1. Anestezi ve kardiyopulmoner bypass protokolü.....	17
4.2. Histopatolojik inceleme.....	20
4.3. Biyokimyasal tetkikler.....	20
4.4. İstatistiki değerlendirme	21
5. BULGULAR	22
5.1. Histopatolojik bulgular	22
5.2. Biyokimyasal bulgular.....	27
5.3. Kararlar	29
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
7. ÖZET.....	40
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR.....	43
10. TEŞEKKÜR	46

KISALTMALAR

ARDS: Akut solunum sıkıntısı

Ark.: Arkadaşları

GSH-PX: Glutasyon peroksidaz

IL-1: İnterleukin-1

IL-1 α : İnterleukin-1 alfa

IL-1 β : İnterleukin-1 beta

IL-2: İnterleukin-2

IL-6: İnterleukin-6

IL-8: İnterleukin-8

IL-10: İnterleukin-10

KPB: Kardiyopulmoner bypass

SOR: Serbest oksijen radikalleri

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

1. GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass bugün için kalp cerrahisinde son derece sık kullanılan ve teknik alandaki gelişmeler ile daha güvenilir forma sokulmuş bir prosedürdür. Çalışan kalpte bypass gibi, kardiyopulmoner bypass kullanılmaksızın yapılabilen operasyonlar son yıllarda oldukça artmış olmasına rağmen halen tüm kardiyak operasyonlar göz önüne alındığında kardiyopulmoner bypass en çok tercih edilen yöntem olmayı sürdürmektedir.

Son yıllarda özellikle KPB sırasında gelişebilen organ yetmezlikleri ve bunlara bağlı komplikasyonlar ile ilgili çalışmalar giderek daha çok ilgi görmüştür. Burada en çok dikkat çeken ve tüm olaylardan sorumlu tutulan olay kardiyopulmoner bypass sırasında kan ve kan elemanlarının yabancı bir yüzeye temas etmeleri sonucu oluşan sistemik inflamasyon ve hipotansif-hipotermik periyodu takiben normotansif-normotermik koşulun sağlanması ile gelişen iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Bunları önleyici protokollerin oluşturulması ile açık kalp operasyonlarından sonra gelişen multi-organ yetmezlikleri ile bunlara bağlı mortalite ve morbiditenin en aza indirilebileceği düşünülmüştür.

Gerek anatomik gerek fizyopatolojik yapı olarak kardiyovasküler sistemin ayrılmaz bir parçası olan akciğerlerin açık kalp operasyonlarındaki postoperatif mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi son derece dikkat çekicidir. Kardiyopulmoner bypass sırasında sistemik-pulmoner inflamasyon ve pulmoner iskemi-reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Gerek fizyopatolojik mekanizmalara bağlı olarak, gerekse dış etkenlerle (sigara, kronik obstruktif akciğer hastalığı) kalp hastalarının değişen oranlarda akciğer hastası olduğu da göz önüne alınırsa, özellikle kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan pulmoner hasarın ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Bu nedenlerle kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan pulmoner hasar ayrı bir antite olarak dikkate alınmalı ve preoperatif, peroperatif, ve postoperatif dönemlerde bunu önleyebilmeye yönelik yoğun bir tedavi uygulanmalıdır. Böylece açık kalp operasyonlarında çok sık olarak karşılaşılan pulmoner hasarın önlenmesi

veya en aza indirilmesi ile postoperatif mortalite ve morbiditede önemli bir düşüş elde edilebilecektir. Aynı zamanda bu hastaların postoperatif hastanede kalış süreleri ve postoperatif bakım maliyetleri de büyük oranlarda düşürülebileceğinden son derece önemli bir ekonomik katkı sağlayacaktır.

Bu deneysel, prospektif çalışmada kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan pulmoner hasarın hem histopatolojik hem de biyokimyasal parametrelerle saptanmasına ve bunun önlenmesi ile ilgili uygulaması en uygun ve en kolay yöntemin bulunmasına çalışıldı. Bu sayede yukarıda belirtilen medikal ve ekonomik faydaların elde edilerek bu yöntemlerin günlük hayatta uygulanan açık kalp operasyonlarında rutin olarak kullanılabilmesi amaçlandı.

2. TARİHÇE

Kalp tüm organlar içinde en son müdahale edilen organ olmuştur. Kalbi ruhun malikanesi olarak gösteren, yaşayan ve ölen en son organ olarak ifade eden Ambrose Pare' nin bu sözlerinden tam üç asır sonra bile kalbe müdahale etmek imkansız olarak görülmüştür (1). Kalp cerrahisinin başlaması 20. yüzyılın başlarına kadar gecikmiştir. Kalbin dokunulmaması gereken bir organ olduğu düşünüldüğünden, kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi çok uzun süre hiç uygulanmamış, ve kalp yaralanmalarına bile müdahale edilmemiştir (1).

Kalp-akciğer pompasının yapılması ile intrakardiyak lezyonların tamiri mümkün olmuştur. Geçtiğimiz yüzyılda fizyologlar izole organ perfüzyonu ve buna uygun oksijenlenmiş kan sağlayan bir metod üzerinde durdular. Von Frey ve Gruber 1885' te (2) kanın ince bir film üzerinde silindir şeklinde dönerek gaz değişimini yaptığı bir pompa tanımlamışlardır. 1895' te Jacobi (2) bir hayvanın akciğerlerini dışarı çıkartarak mekanik olarak kanın oksijenlenmesini sağlamıştır. 1926' da Brukhonenko ve Tchetchuline (2) bir hayvan donörden aldıkları akciğerleri oksijenatör olarak kullanarak iki mekanik kan pompası yapmışlardır.

Alexis Carrel ve Charles Lindbergh (2) bir kedide 18 gün boyunca thyroid bezini izole olarak perfüze eden bir cihazı 5 Nisan 1935' de geliştirmiştir. Edwards ve Edwards (2), Carrel ve Lindbergh' in daha sonraki birkaç yılda başka birçok organı perfüze ettiklerini bildirmişlerdir.

Kardiyopulmoner bypassın en önemli ihtiyaçlarından biri de antikoagülasyondur. Heparini, Johns Hopkins hastanesinde fizyolog olan Dr. William Howell' in laboratuvarında çalışan bir tıp öğrencisi olan Jay McLean bulmuştur (2). 1915' te Howell, McLean' e güçlü bir thromboplastin olduğu bilinen beyin dokusu üzerinde çalışma görevini vermiştir. McLean koagülasyonu başlatan bir maddenin bu dokuda bulunduğunu saptamıştır. Howell

ve Holt (2) heparin üzerindeki çalışmalarını 1918' de rapor etmişlerdir. 1920' lerde yapılan hayvan deneylerinde heparinin etkili bir antikoagülan olduğu saptanmıştır (2).

John Gibbon (2) kalp-akciğer pompası cihazının yapılmasına herkesten daha çok katkı sağlamıştır. Gibbon 20 yıldan daha uzun bir süre Massachusetts General Hospital' da kalp-akciğer pompası üzerinde çalışmıştır. 1937' de ilk defa başarılı bir kalp-akciğer pompası ile doğal kalp-akciğer fonksiyonunu yürütebilecek bir cihaz geliştirdiğini rapor etmiştir (2).

Gibbon' ın çalışmaları II. Dünya savaşı nedeni ile duraklamış, savaştan sonra da Gibbon ile birlikte değişik merkezlerde pek çok araştırmacı kalp-akciğer pompası üzerinde çalışmışlardır.

İlk açık kalp cerrahisi girişimini Clarence Dennis (2) 6 yaşındaki son dönem kalp hastalığı olan bir kız çocuğunda yapmıştır. Operasyonda Dennis ve ark. nın yaptığı kalp-akciğer pompası başarılı bir şekilde kullanılarak atrial septal defekt kapatılmıştır. 1951' de Mario Digliotti, daha sonra Forrest Dorr kalp-akciğer pompasını kullanmışlardır (2). Daha sonra 1952' de Dorr ve ark. (2) 16 yaşındaki konjenital pulmoner stenozu olan bir erkek çocukta ilk defa başarılı bir sağ kalp bypassı uygulamışlardır.

Bigelow ve ark. 1950' de (2) hayvanlarda hipotermi ile sirkulatuvar arrest oluşturmuşlardır. 1953' de Lewis ve Taufic cerrahi olarak atrial septal defekt oluşturdukları 26 köpekte hipotermi altında defektleri kapattıklarını rapor etmişlerdir.

İkinci Dünya Savaşı' ndan sonra John Gibbon, IBM (International Business Machine)' in patronu Thomas Watson' dan yardım sözü almış ve IBM' in altı mühendisi ile birlikte çalışarak modifiye DeBakey pompasını yapmıştır. Gibbon, bu pompayı başarılı bir şekilde küçük köpeklerin intrakardiyak operasyonlarında kullanmış, ancak hastalar için bu kan oksijenatörü çok küçük gelmiştir. Bunun üzerine daha büyük bir makine yapmışlardır (2).

C. Walton Lillehei ve ark. (2) 1955 yılında kontrollü cross klemp ve dolaşım tekniğini tanımlamışlardır. Lillehei ve ark., Dr Dewall ve Lillehei tarafından geliştirilen bubble oksijenatörü kullanmışlardır.

1955' te John W. Kirklin ve ark. (2), Gibbon-IBM pompasına benzeyen bir kalp-akciğer pompası ile açık kalp operasyonu yaptıklarını rapor etmişlerdir.

1956 yılı sonundan itibaren dünyada pek çok merkezde açık kalp operasyonları yapılmaya başlanmıştır.



3. GENEL BİLGİLER

Açık kalp operasyonları, operasyonu yapan cerrah, asistan cerrahlar, anesteziist, perfüzyonist ve enstrümante hemşiresinden oluşan bir ekip tarafından yapılan oldukça kapsamlı operasyonlardır. Bu operasyonlarda kalp ve akciğerlerin faaliyetleri belirli bir süre için durdurulmakta ve bu organların görevleri kalp-akciğer pompası tarafından sürdürülmektedir.

3.1. Kalp-Akciğer Pompası

Kardiyopulmoner bypass amacıyla kullanılan cihaz kalp-akciğer pompası olarak bilinmektedir (Resim-1). Kalp-akciğer pompası, hipotermi modülü, oksijenatör, arteriyel filtre ve rezervuar kardiyopulmoner bypassa girebilmek için gerekli olan komponentlerdir. Birçok kalp operasyonunda kullanılan temel perfüzyon sistemidir. Kalp-akciğer pompası kardiyopulmoner bypassa başlamadan 30-60 dk önce kurulur. Genellikle perfüzyonist makineyi hazırlar ve steril koşullardaki tubing setin içi başlangıç solüsyonu ile doldurulur. Genellikle 2 lt kadar dengeli tuz solüsyonları, bazen de 500 ml besleme solüsyonu eklenir. Pahalı olduğundan albumin ve plazma nadiren kullanılır. Hasta anemik olmadıkça sisteme kan ilave edilmez. Sistem bu solüsyon ile doldurulup bir süre perfüze edilerek hava kabarcıkları çıkartılır. Böylece sistem KPB için kurulmuş olur.

Yapılan bir çok deneysel çalışma ile kalp-akciğer pompası ve dolayısı ile kardiyopulmoner bypassa bağlı yan etkiler günümüzde en aza indirilmeye çalışılmıştır. Ancak halen %100 güvenilir bir yöntem olmadığından araştırmalar ve deneysel çalışmalar devam etmektedir.



Resim-1: Kalp-akciğer pompası (COBE Precision Blood Pump, COBE Perfusion Systems, Serial Number 1103R, Lakewood, USA), ve hipotermi cihazı (COBE Normo-Hypothermia Module, COBE Perfusion Systems, S/N M/108, Lakewood, USA).

3.2. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oluşan Fizyopatolojik Değişiklikler ve Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass başladıktan sonra hastanın hematokriti %20-25 arasında tutulur. Bazı cerrahlar düşük ısılardaki perfüzyonlarda daha düşük hematokritler isterler. Perfüzyon sırasında sistemi güvenli olarak çalıştırmak için ilave perfüzyon solüsyonuna ihtiyaç duyulabilir. İlave edilecek solüsyonun tipine hemoglobin konsantrasyonuna göre karar verilir. Hematokriti KPB sırasında düşürmenin pek çok avantajları vardır. Daha az kana ihtiyaç duyulur ve hepatit gibi viral kökenli patojenlerin geçişi önlenir, kan hücre ve proteinlerinin travmatize olması önlenir, kan daha az visköz olduğundan parsiyel olarak obstrükte olmuş damarlarda ve küçük çaplı arteriollerde ve kapillerlerde hipotermi sırasındaki perfüzyon korunmuş olur, idrar akımını ve sodyum-potasyum, kreatinin klerensini artırır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında vücutta ve sistem içinde kanın pıhtılaşmaması için heparinizasyon uygulanır. Çünkü KPB ve cerrahi ortam güçlü bir trombotik uyarı yaratır. Heparin KPB için gereklidir, ancak ideal bir antikoagülan değildir. Heparin koagülasyon kaskadının son basamağında etkilidir ve KPB sırasında oluşan birçok güçlü serin proteazların üretimini baskılamaz.

Tüm açık kalp operasyonları göz önüne alındığında halen kalp cerrahisinde en çok kullanılan teknik olan kardiyopulmoner bypass aslında oldukça ciddi komplikasyonları olan bir yöntemdir (Tablo-1).

Serebral komplikasyonlar, heparin kullanımına bağlı hemorajik veya embolik (hava embolisi, tromboemboliler, aterom plaklarının embolisi gibi) karakterde olabilir. Bu komplikasyonun postoperatif morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve artan maliyet ile çok yakın ilişkisi vardır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan ve kan ürünlerinin yabancı bir yüzeyle temas etmeleri sonucu sistemik bir inflamasyon oluşmaktadır. Bu sistemik inflamasyondan kaynaklanan sitokinler çeşitli derecelerdeki multi-organ disfonksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanında hemodilüzyon sonucu kemik iliğinde de hemopoezi uyarıcı yönde bir etki oluşmaktadır. Kardiyopulmoner bypassın pulsatil olmayan düşük basıncında organlarda değişen derecelerde iskemi, kalbin çalışması ve kan basıncının yükselmesi ile de reperfüzyon meydana gelmektedir. Her iki dönemde de belirli oranlarda doku hasarı gelişmekte ve buna da iskemi reperfüzyon hasarı denilmektedir. Bu da, çeşitli derecelerde görülebilen multi-organ yetmezliklerinden sorumlu tutulmaktadır.

Açık kalp operasyonları sırasında kullanılan kan ve kan ürünleri de alt grup uyumsuzluklarına bağlı olarak değişik derecelerde izlenebilen reaksiyonlara ve içerdikleri elektrolit konsantrasyonlarına bağlı olarak da elektrolit imbalanslarına yol açabilmektedirler.

Tablo-1: Kardiyopulmoner bypassa bağlı komplikasyonlar.

1. Kardiyak komplikasyonlar
 - a. Düşük kardiyak output
 - b. Ritm bozuklukları
 - c. Kalp yetmezliği
2. Serebrovasküler olaylar
 - a. Hemorajik
 - b. Tromboembolik
3. Akciğer hasarı
 - a. Atelektazi
 - b. ARDS
4. Multi-organ yetmezlikleri
5. Kan reaksiyonları
6. Gastrointestinal komplikasyonlar
7. Akut renal yetmezlik
8. Sistemik embolizasyon
9. Anemi
10. Trombositopeni
11. Mekanik komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyonlar içerisinde en sık karşılaşılanı postoperatif atelektazilerdir. Bu konu üzerinde ilerleyen bölümlerde daha çok durulacaktır. Ancak sonuç olarak, akut solunum sıkıntısı gibi ciddi bir tablonun gelişebilmesi bu komplikasyonun da ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Sistemik inflamasyona bağlı çeşitli organ yetmezlikleri gelişebilir. Bunlar da postoperatif morbidite ve mortaliteyi artırır.

Kan reaksiyonları, hemorajik olaylar, kemik iliği baskılanmasına bağlı olaylar ile tromboembolik fenomenler diğer ciddi komplikasyonlardır.

3.3. Sistemik İnflamasyon

Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan sistemik inflamasyon, postoperatif dönemde komplikasyonlara yol ačan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterizedir. Sitokinler, immunoendokrin etkileşimlere katılan kimyasal mediatörlerdir ve septik şokun ve kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar (3). Tüm sitokinler zarar verici değildir; örneğin transforme edici büyüme faktörü- β 'nın sitoprotektif özellikleri vardır (3). Son zamanlarda, operasyonlara metabolik, immunolojik ve endokrin cevap olarak salgılanan sitokinler üzerindeki ilgi artmıştır. Kardiyopulmoner bypass kullanılan kalp operasyonlarında ve sonrasında belirli sitokinlerin arttığı, diğer bir kısım sitokinlerin de baskılandığı saptanmıştır (4). Kan ve kan ürünlerinin, oksijenatörün ve KPB'ın diğer komponentlerinin yabancı yüzeyleri ile karşılaşması sonucu sitokinler salgılanır (5). Çekirdeęi olan her hücre sitokin salgılayabilir, ancak bu olay esas olarak makrofajlarda ve monosit serisindeki hücrelerde olmaktadır. İnterleukin-1 alfa, İnterleukin-1 beta, tumor nekrozis faktör alfa, interleukin-6 ve interleukin-8 proinflamatuvar sitokinlerdir ve özellikle plazmada oranları yükseldiğinde potansiyel zarar verici mediatörlerdir. IL-6 kardiyak operasyonlardan sonra asıl salgılanan sitokindir ve immun cevabı ve hemopoezi düzenler. IL-6'nın plazma seviyesi cerrahi travmanın derecesi ile orantılıdır ve doku hasarı için sensitiftir (3).

IL-1 ve TNF- α ölçülemeyecek seviyelerde bir çok hücreyi uyararak IL-8 salgılamasına neden olurlar. Bu kardiyak cerrahiye değil iskemi reperfüzyon hasarına veya anoksi hipoksi hasarına bağlıdır (3).

IL-8 son derece güçlü bir nötrofil çekici sitokindir ve nötrofilleri superoksit üretimi için uyarır. IL-6' ya paralel olarak operasyonda IL-8 de yükselir. Muhtemelen akciğerdeki asıl üretim yeri alveol makrofajlarıdır. Kardiyopulmoner bypasstan sonra bronkoalveoler lavajda yüksek IL-8 seviyeleri bulunduğu bildirilmiştir (6).

İnal ve ark. kardiyopulmoner bypassa giren hastalarda süperoksit dismutaz aktivitesinin önemli derecede arttığını rapor etmişlerdir (7). Aynı çalışmada glutatyon peroksidaz seviyesinin de hafifçe arttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, serbest oksijen radikal üretiminin intrasellüler antioksidan kapasiteyi aştığını göstermektedir.

3.4. Pulmoner Hasarın Mekanizması

Pulmoner disfonksiyon kardiyopulmoner bypassın çok iyi bilinen bir komplikasyonudur. Kardiyopulmoner bypassın başlangıcında ilk olarak alternatif yoldan komplemanı aktive edecek olan C3a ve C5a salınırlar. Bunlar pulmoner disfonksiyondan asıl sorumlu tutulan sitokinlerdir. Alveolar-kapiller permeabilitenin artışı ile KPB, makromoleküllerin ve sıvıların pulmoner interstisyuma ve alveollerin içine geçmesine neden olur. Bu değişik tiplerdeki pulmoner disfonksiyondan sorumlu olabilir ve ilerleyerek respiratuvar distress sendromuna neden olabilir (8). Kardiyopulmoner bypasstan sonra oluşan pulmoner disfonksiyonun derecesi ve süresi ile ilgili değişik raporlar literatürde sunulmuştur. Operasyondan sonraki ilk iki hafta içinde akciğer hacimlerinde, diffüzyon kapasitesinde ve oksijenizasyonda çok ciddi azalmalar meydana gelmekte ve bunlar ancak 4 ay sonra parsiyel olarak düzelebilmektedir (8).

Kardiyak operasyonlarda en çok tercih edilen ve sağladığı ekspozur ile standart teknik olan median sternotominin en önemli dezavantajı pulmoner fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisidir. Bu etki, toraks duvarı anatomisinde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlıdır. Shapira ve ark. (9) median sternotominin postoperatif pulmoner fonksiyonlar üzerinde geçici bir kötü etki yarattığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, açık kalp

operasyonu uygulanan hastalarda peak ekspiratuvar akım hızının ekstübasyondan hemen sonra %65' e ve taburcu olurken de %35' e düştüğünü rapor etmişlerdir. Bu amaçla, sınırlı akciğer kapasitesi olan hastalara operasyondan önce yapılacak kısa dönem pulmoner rehabilitasyon programlarının cerrahi mortaliteyi düşürdüğü, mekanik ventilasyon süresini ve hastanede kalış süresini kısalttığı ortaya konmuştur (10).

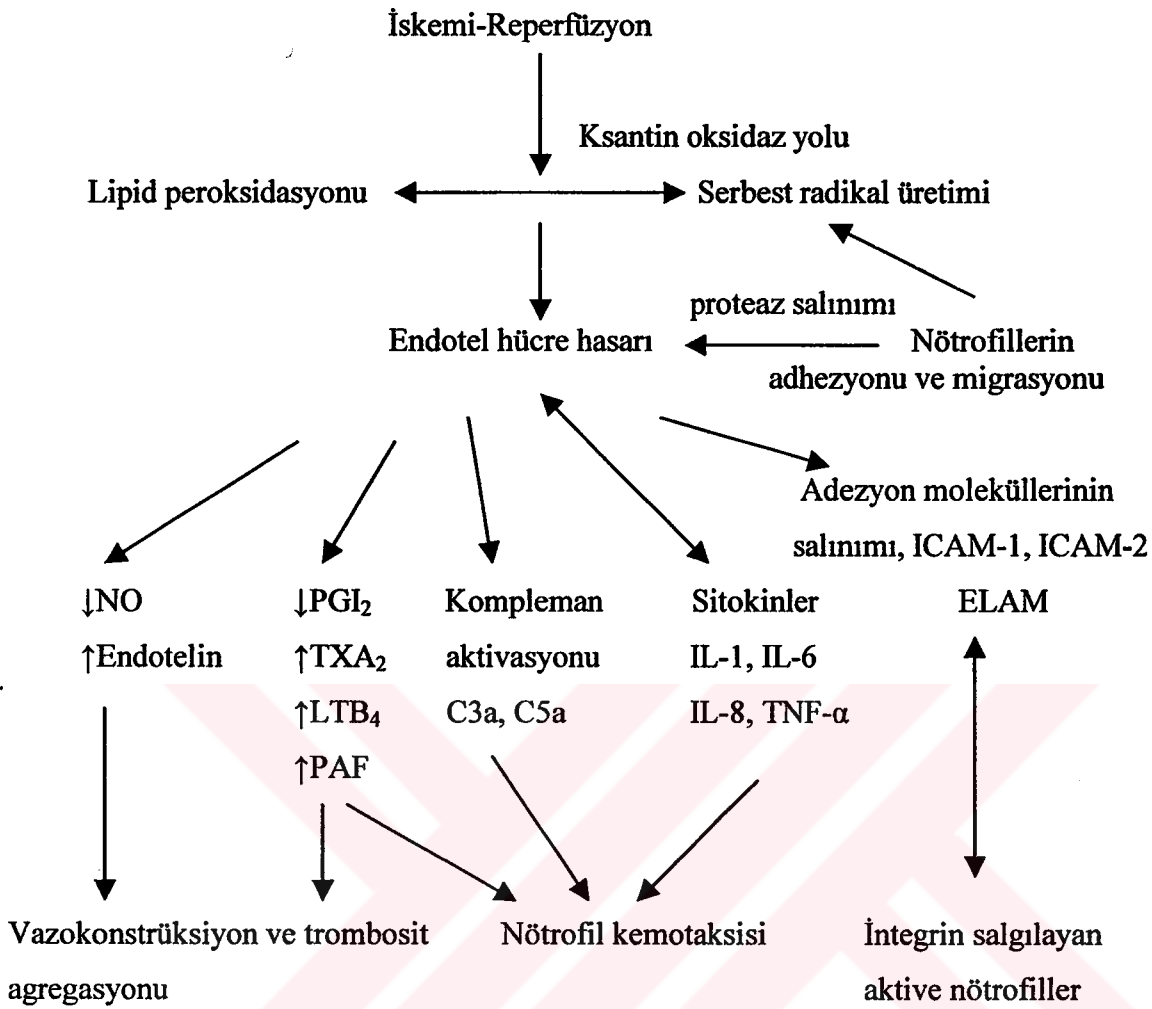
Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan pulmoner disfonksiyonun bir başka sebebi de iskemi/reperfüzyon hasarıdır. Bir organın veya sistemin iskemisi, arteriyel kan akımının beslediği alana ve süresine bağlı olarak değişen oranlarda doku hasarına neden olur. Bunun yanında, bazı organlar diğerlerinden daha hassas olduğundan, dokunun iskemiyeye olan hassasiyeti de bu hasarın derecesindeki bir başka belirleyici faktördür (11). İskemi sırasında hücre tüm enerjisini iyonik gradientleri ve homeostazisini korumaya harcar. Eğer yaşam devam edecekse iskeminin ardından gelen periyod reperfüzyon periyodudur. Bununla birlikte, reperfüzyon hasarının iskemiden bağımsız olarak doku hasarına neden olduğu kanıtlanmıştır (12). Bu hasar lokal olarak kalmayıp sistemik olarak da yayılabilir ve multi-organ yetmezliklerine neden olabilir (11). Reperfüzyon hasarı esas olarak reaktif oksijen metabolitleri, endotel ve nötrofillerin etkileşimi ile oluşur. Ksantin oksidaz metabolizması, aktive nötrofiller, katekolamin oksidasyonu, endotel hücreleri ve prostaglandinler reaktif oksijen metabolitlerini açığa çıkarabilirler (11, 12, 13). İskemi reperfüzyon hasarında vasküler endotel önemli rol oynamaktadır (11). Vasküler endotel, damarların lümenini örten yarı geçirgen bir membran olmasının yanında, önemli metabolik ve endokrin görevleri de olan bir organdır (11). Araşidonik asit metabolitleri, nitrik oksit, endotelinler, kompleman aktivasyonu, sitokinler ve adhezyon moleküllerinin hepsi iskemireperfüzyon hasarına katılırlar. Nötrofiller hem lokal hem de sistemik hasardan sorumludurlar ve dolaşımda artan nötrofiller etkin olarak permeabilite artışına ve ödem oluşmasına neden olurlar (11) (Şekil-1).

Kardiyopulmoner bypass sırasında pulmoner arter kan akımının durdurulması ile gelişen akut iskeminin ardından perfüzyonun yeniden sağlanması ile iskemik dokuda, serbest oksijen radikallerinin (SOR) açığa çıktığı ve çeşitli derecelerde doku yaralanmalarına neden olduğu bilinmektedir. SOR' nin aşırı miktarda üretilmesi veya antioksidan kapasitenin bozulmasıyla oksidatif hasar meydana gelebilir. İskemi sırasında hücre biyomembranı bütünlüğünü koruyamamakta ve radikaller oluşmaktadır. Doku hasarı, iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde meydana gelen hasarın toplamıdır. Birçok endojen mekanizma iskemi-reperfüzyon hasarından korunmak için devreye girer ve birçok ilacın da bu hasardan koruyucu olduğu bulunmuştur (11) (Tablo-2).

İskemi reperfüzyon hasarıyla serbest radikaller arasındaki ilişki; antioksidan enzimler, lipid peroksidasyon ürünleri ve doku hasar ürünleri tayin edilerek ortaya konulabilir.



Şekil-1: İskemi-reperfüzyon hasarı.



NO: nitrik oksid; PGI₂: prostasiklin; TXA₂: tromboksan; LTB₄: leukotriene B₄ ; PAF: trombosit aktive edici faktör; IL: interleukin; TNF: tümör nekrozing faktör; ICAM: intrasellüler adezyon molekülü; ELAM: endotelyal lökosit adezyon molekülü.

Tablo-2: İskemi-reperfüzyon hasarını önleyici olarak çalışan endojen savunma mekanizmaları.

A. Serbest oksijen radikallerini yok edenler

Katalaz

Süperoksid dismutaz

Histidin

B. Antioksidanlar

A vitamini (α -tokoferol)

C vitamini

C. Nötrofil inhibitörleri

Adenozin

Transforming growth faktör- β

4. MATERYAL VE METOD

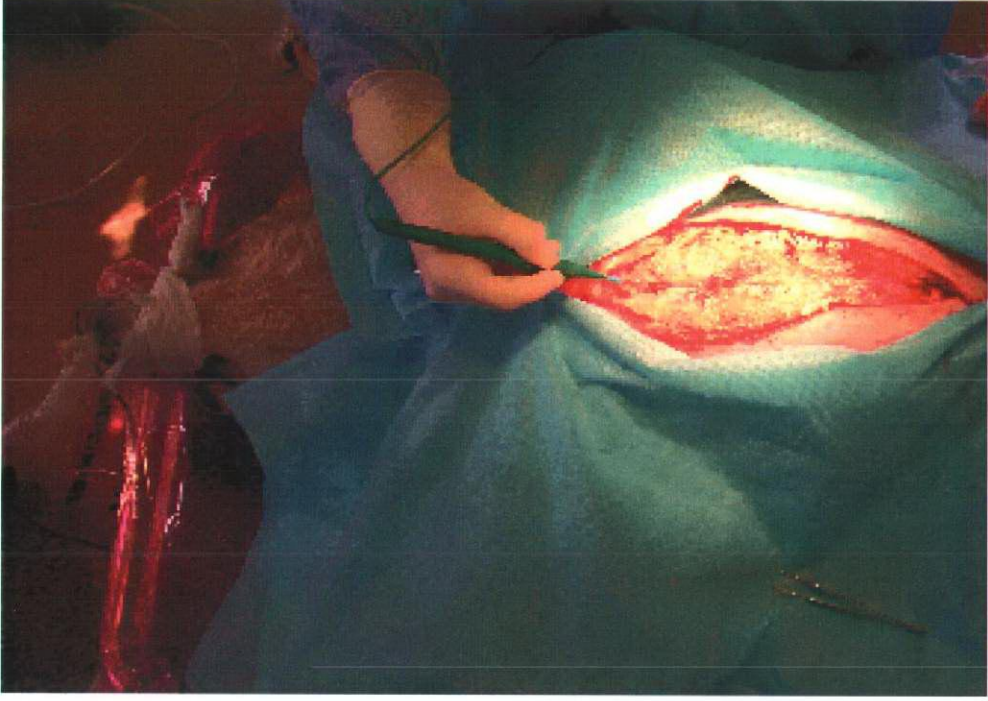
Bu deneysel çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kombassan Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada 18 adet sağlıklı olduğu bilinen köpek kullanıldı. Deneklerin ortalama ağırlıkları 13 kg (12 ile 14 kg arasında) olarak saptandı. 6 denek dişi, 12 denek ise erkek idi. Bu denekler, herbiri 6 köpekten oluşan üç ayrı gruba ayrıldılar. Grup I kontrol grubu (n=6), grup II pentoksifilin grubu (n=6), grup III aprotinin grubu (n=6) olarak adlandırıldı. Tüm gruplarda median sternotomiye takiben standart kardiyopulmoner bypassa girildi. Grup II' de (n=6) preoperatif üç gün boyunca günlük 300 mg pentoksifilin i.m. olarak uygulandı. İntraoperatif dönemde bu gruba 600 mg pentoksifilin başlangıç (prime) solüsyonunun içine konularak pompa yoluyla uygulandı. Grup III' deki deneklere (n=6) ise intraoperatif dönemde kardiyopulmoner bypassa girmeden önce, endotrakeal tüp ile genel anesteziden hemen sonra santral juguler kateterden 500,000 IU aprotinin uygulanırken, pompaya da kardiyopulmoner bypassa başlamadan hemen önce 1,000,000 IU aprotinin konuldu. Tüm deneklerde kardiyopulmoner bypasstan hemen önce sağ superior pulmoner venden biyokimyasal inceleme için preoperatif kan örneği ve sağ akciğer üst lobundan histopatolojik inceleme için preoperatif doku örneği alındı. Tüm deneklerde 40 dk standart KPB süresinin sonunda kalp çalıştırılıp, kardiyopulmoner bypasstan çıkıldı. Kanüller çekilip protamin uygulandıktan sonra, hasta normotermik iken aynı bölgelerden postoperatif kan ve doku örnekleri alındı. Kan örnekleri santrafüj edilerek serumlarına ayrıldılar ve derin dondurucuda saklandılar. Akciğer biopsileri ise %10' luk formol solüsyonu içine konularak saklandı.

4.1. Anestezi ve kardiyopulmoner bypass protokolü

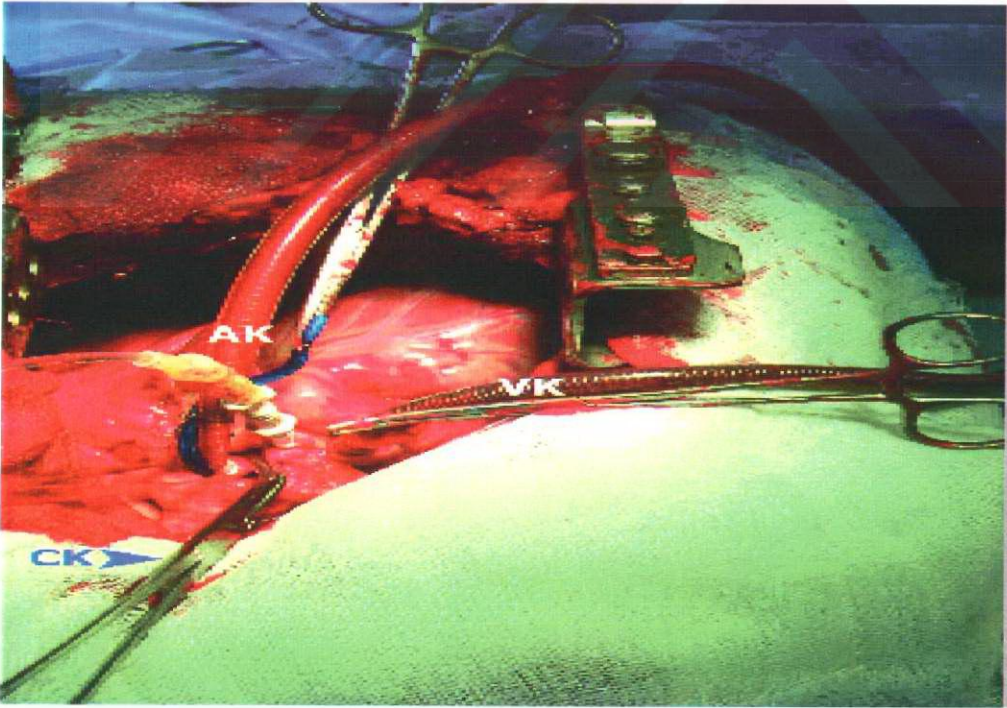
Tüm deneklerde endotrakeal tüp ile genel anestezi kullanıldı. Denekleri genel anestezide sokmak için ve genel anestezinin idamesi için 100 mg/kg dozunda ketamin

(Ketalar, Parke Davis, Detroit, MI) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Catter Laboratories, Shawnee, KS) intramüsküler olarak uygulandı.

Kardiyopulmoner bypass için COBE Precision Blood Pump (COBE Perfusion Systems, Serial Number 1103R, Lakewood, USA) model kalp-akciğer pompası, COBE Normo-Hypothermia Module (COBE Perfusion Systems, S/N M/108, Lakewood, USA) model hipotermi cihazı, Bıçakçılar pediatrik ekstrakorporeal tubing seti (300 0793 1, TÜRKİYE) ve Dideco pediatrik membran oksijenatör (D 705 MIDIFLO, ITALY) kullanıldı. Tüm deneklerde median sternotomiyi takiben perikard açıldı ve denekler heparinize edildi (heparin sülfat, Liquemin, 300 U/kg) (Resim-2). Sağ superior pulmoner venden preoperatif kan örneği ve sağ akciğer üst lobundan preoperatif akciğer doku örneği alındı. Tüm deneklerde sağ internal juguler venden santral kateter konuldu (Intro-Flex 6F, Baxter, USA). Tüm deneklerde femoral arterden konulan arter kanülleri ile invaziv kan basıncı ve kan gazları takibi yapıldı. Aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) 480'nin üzerinde tutuldu. Ascendan aorta tape ile dönüldü. Ascendan aortaya truncus brachiocephalicustan hemen önce 4/0 ti-cron ile iki adet çevre sütürü konuldu ve tunica adventitia serbestleştirilerek aort kanülü konuldu (Stockert A212-38, 3,8 mm, USA). Aort kanülü arter hattına konnekte edildi ve içerisindeki hava partikülleri musluktan çıkartıldı. Takiben sağ atrial appendikse 4/0 ti-cron ile çevre sütürü konuldu. Sağ atrial appendiks açılarak two-stage basket kanül konuldu (CalMed RV-10020, USA). Bu işlemler yapıldıktan sonra özefagustan yerleştirilen ısı probu ile vücut ısısı takip edilerek kardiyopulmoner bypassa geçildi. Tüm denekler 30° C' ye kadar soğutulup kalp durduktan sonra cross-klemp konuldu ve ascendan aortadan soğuk kristaloid kardiyopleji solüsyonu 15-20 cc/kg verildi (St. Thomas II kardiyopleji solüsyonu, Plegisol) (Resim-3). Kardiyopulmoner bypass sırasında tüm deneklerde 20 dakikalık süre bitiminde aynı dozda kardiyopleji solüsyonu tekrar verilerek 20 dk daha kardiyopulmoner bypassa devam edildi.



Resim-2: Endotrakeal tüp ile genel anestezi altında açık kalp operasyonu uygulanacak denekte median sternotomi öncesi görünüm.



Resim-3: Kardiyopulmoner bypass sırasında ascendan aortadan konulan aort kanülü (AK), sağ atrium apendiksinden konulan venöz kanül (VK) ve cross-klempin (CK) görüntüsü. Ascendan aortadan soğuk kristaloid kardiyopleji uygulanışı ve durdurulan kalbin görüntüsü izlenmekte.

Kardiyopulmoner bypass sırasında femoral arterden konulan arter kanüllerinde tansiyon arteriyel 50-70 mm Hg (ortalama 60 mm Hg) arasında tutulurken pompa akım hızı 2,4 l/m² olarak sağlandı. İkinci kristaloid kardiyopleji süresi dolduktan sonra ısınmaya geçildi. Ortalama 32° C' de (31 ile 33° C arasında) kalpte kaba fibrilasyon başladıktan sonra 20 joule ile defibrile edildi. Kalp çalıştırıldıktan sonra 20 dakika pompa desteği uygulandı. Pompa desteği azaltılarak sonlandırıldı. Heparini nötralize etmek için protamin (her 100 ünite heparin için 1 mg) infüzyonu uygulandı. Tüm kanüller çekildi. Sağ superior pulmoner venden postoperatif kan örneği ve sağ akciğer üst lobundan postoperatif doku örneği alındı.

4.2. Histopatolojik inceleme

Histopatolojik incelemeler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Histopatolojik incelemede, formaldehitlerde bekleyen akciğer biopsilerinden uygun doku örnekleri alınıp, ototeknikon takibine (Shandon Citadel 2000, S/N CL272012T, England) tutuldu. Daha sonra parafin içerisine gömüldü. Mikroton yardımı ile 0,9 µm' lik kesitleri lam üzerine alındı. Otoklavda deparafinize edildikten sonra hematoxilen eozin (HE) ile histokimyasal olarak boyandı. Daha sonra ksilen ile şeffaflaştırılan lamaların üzerine entellan ile lamel yapıştırıldı. Işık mikroskopunda incelendi. Fotomikroskop (Olympus CH-2, S/N 2B0084, Japan) ile görüntülendi.

Preparatların incelenmesinde, iltihabi hücre infiltrasyonu, alveolar septal defekt ve bazal membran kalınlaşması dikkate alındı. Her preparatta 20 alan incelendi. Bunların yorumlanmasında, izlenen olayın şiddetine göre sınıflamalar yapıldı. (-): hiç yok, (+): az miktarda, (++) : orta derecede, (+++) : belirgin, (++++): ileri derecede, şeklinde yorumlandı.

4.3. Biyokimyasal tetkikler

Tüm deneklerde median sternotomiye takiben sağ superior pulmoner venden 10 cc kan örneği (preoperatif kan örneği) alındı. Kardiyopulmoner bypasstan çıkıldıktan ve protamin

uygulandıktan sonra yine sağ superior pulmoner venden 10 cc kan örneği (postoperatif kan örneği) alındı. Alınan kan örnekleri santrafuj edildikten sonra serumlarına ayrıldı ve derin dondurucuda saklandılar. Bu serumlarda interleukin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve glutasyon peroksidaz (GSH-PX) çalışıldı. Biyokimyasal tetkiklerden IL-6 ve TNF- α ve GSH-PX Tekno-Med biyokimya laboratuvarında (İstanbul) çalışıldı. Tüm çalışmalarda TK1 ELISA Analizör kullanıldı. Kan numunelerinde IL-6 incelemesinde CLB PeliKine-compact human IL-6 ELISA kit ve CLB PeliKine-compact human soluble IL-6 receptor ELISA kit, TNF- α incelemesinde CLB PeliKine-compact human TNF- α ELISA kit ve GSH-PX incelemesinde ise CLB PeliKine GSH-PX ELISA kiti kullanıldı.

4.4. İstatistiki değerlendirme

Histopatolojik inceleme sonucunda elde edilen değerler sayısal değerlere transfer edildi. (-) için 0, (+) için 1, (++) için 2, (+++) için 3, (++++) için 4 sayısal değeri verildi. Bu bilgiler gruplara göre kodlanarak SPSS 10.0 Windows programında istatistiki değerlendirme için bilgisayar ortamına aktarıldı. Buna göre elde edilen sonuçların çoklu gruplar içindeki karşılaştırılmasında non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Biyokimyasal sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Biyokimyasal sonuçlar gruplar içinde normal dağılmadığından parametrik test uygulanamadı. Çoklu gruplar için Kruskal-Wallis ve ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Elde edilen tüm histopatolojik ve biyokimyasal sonuçların istatistiki değerlendirilmesi yapıldı. Gruplar öncelikle kendi içlerinde preoperatif-postoperatif olarak ve daha sonra da gruplar arasında postoperatif sonuçlar yönünden kıyaslandı.

5.1. Histopatolojik bulgular

Tüm deneklerde histopatolojik incelemelerde preoperatif kesitler normal olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda (grup I, n=6), postoperatif alınan örneklerde iltihabi hücre infiltrasyonu, alveolar septal defekt ve bazal membranda kalınlaşma izlendi (Tablo-3). Kontrol grubu içindeki pre-postoperatif sonuçların istatistiki değerlendirilmesinde iltihabi hücre infiltrasyonu ($p<0,05$), alveolar septal defekt ($p<0,05$) ve bazal membran kalınlaşması ($p<0,05$) açısından anlamlı fark bulunduğu saptandı. Bu sonuç, preoperatif normal olarak incelenen bu parametrelerin postoperatif dönemde ciddi hasar gördüğünü kanıtlamaktadır.

Pentoksifilin grubundaki (grup II) pre-postoperatif sonuçların istatistiki karşılaştırılmasında ise iltihabi hücre infiltrasyonu ($p<0,05$) ve alveolar septal defekt ($p<0,05$) açısından anlamlı fark bulundu. Bazal membran kalınlaşması ($p>0,05$) için anlamlı fark bulunmadı. Buna göre, pentoksifilin uygulanmasına rağmen preoperatif döneme göre postoperatif dönemde iltihabi hücre infiltrasyonu ve alveolar septal defekte anlamlı bir artış olduğu, bazal membran kalınlaşmasında ise azalma olduğu sonucuna varıldı.

Aprotinin uygulanan gruptaki (grup III) pre-postoperatif sonuçların karşılaştırılmasında iltihabi hücre infiltrasyonu ($p>0,05$), alveolar septal defekt ($p>0,05$) ve bazal membran kalınlaşması ($p>0,05$) açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu da aprotinin ile her üç parametrenin postoperatif dönemde de normal olarak korunabildiğini kanıtladı.

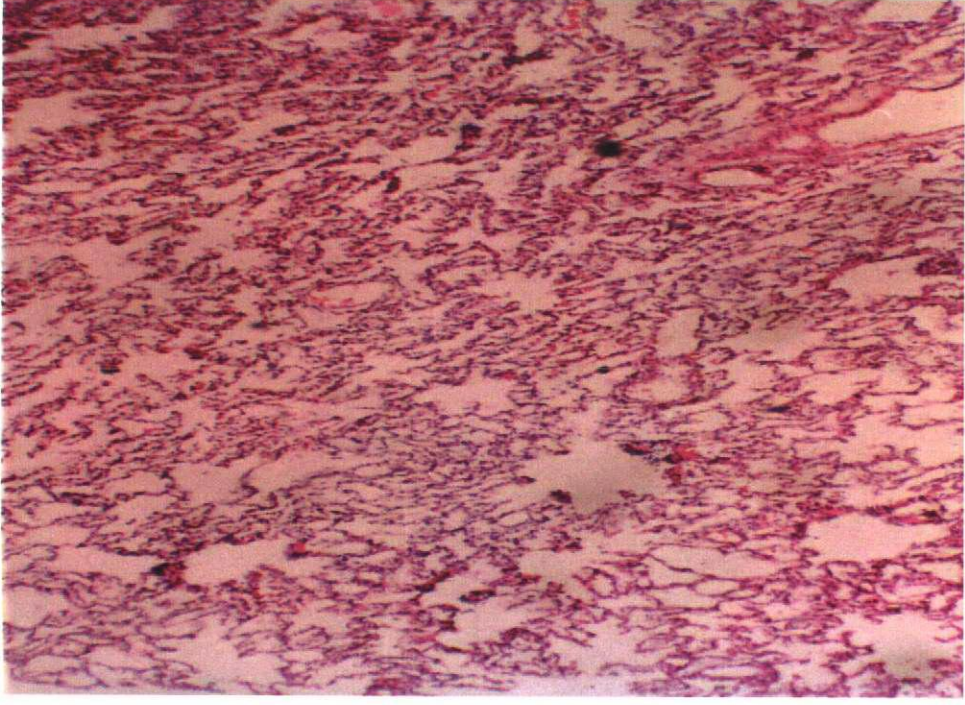
Tüm deneklerde preoperatif histopatolojik bulgular normal olarak değerlendirildiğinden grupların ikili karşılaştırılmasında ise postoperatif sonuçlar dikkate alındı. Kontrol grubu (grup I) pentoksifilin grubu (grup II) ile karşılaştırıldığında her üç parametre açısından da istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Buna göre pentoksifilin uygulamasının histopatolojik olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir yarar sağlamadığı sonucuna varıldı.

Aprotinin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, postoperatif iltihabi hücre infiltrasyonu ($p<0,05$) ve alveolar septal defekt ($p<0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptandı. Postoperatif bazal membran kalınlaşması açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

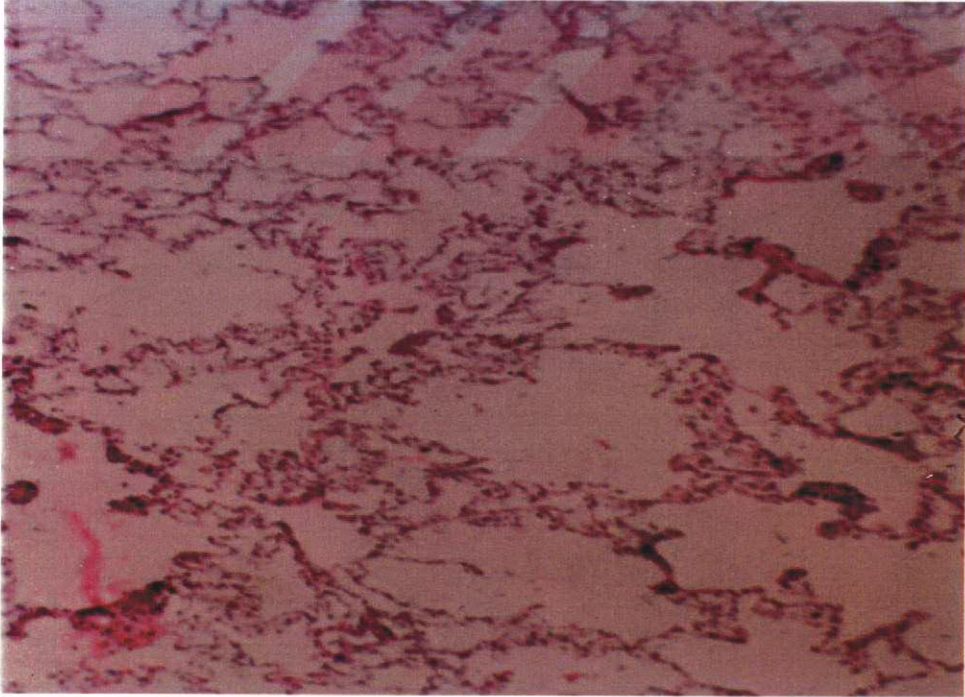
Aprotinin grubunun pentoksifilin grubu ile karşılaştırılmasında ise postoperatif iltihabi hücre infiltrasyonu ($p<0,05$) ve alveolar septal defekt ($p<0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, postoperatif bazal membran kalınlaşması açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Buna göre aprotinin uygulaması ile KPB sırasında gelişen iltihabi hücre infiltrasyonu ve alveolar septal defekt gibi akciğer hasarının önemli göstergeleri olan parametrelerin pentoksifiline göre daha başarılı bir şekilde baskılandığı sonucuna varıldı.

Tablo-3: Gruplara göre histopatolojik inceleme sonuçlarını gösteren tablo.

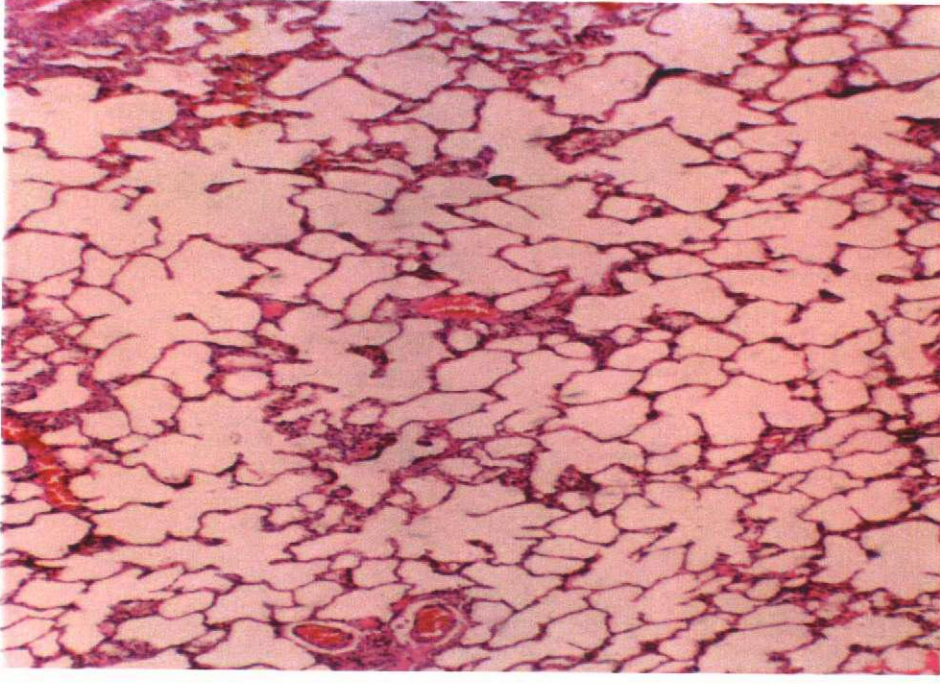
		Postoperatif İltihabi Hücre İnfiltrasyonu		Postoperatif Septal Defekt		Postoperatif Bazal Membran Kalınlaşması	
Gruplar	Değerler	Frekans	Oran (%)	Frekans	Oran (%)	Frekans	Oran (%)
I (Kontrol)	0,00	1	16,7	0	0	1	16,7
	1,00	0	0	1	16,7	2	33,3
	2,00	1	16,7	4	66,7	3	50,0
	3,00	3	50,0	1	16,7	0	0
	4,00	1	16,7	0	0	0	0
	Toplam	6	100,0	6	100,0	6	100,0
II (Pentoksifilin)	0,00	1	16,7	1	16,7	2	33,3
	1,00	2	33,3	4	66,7	3	50,0
	2,00	2	33,3	0	0	0	0
	3,00	1	16,7	1	16,7	1	16,7
	4,00	0	0	0	0	0	0
	Toplam	6	100,0	6	100,0	6	100,0
III (Aprotinin)	0,00	6	100,0	5	83,3	4	66,7
	1,00	0	0	1	16,7	1	16,7
	2,00	0	0	0	0	1	16,7
	3,00	0	0	0	0	0	0
	4,00	0	0	0	0	0	0
	Toplam	6	100,0	6	100,0	6	100,0



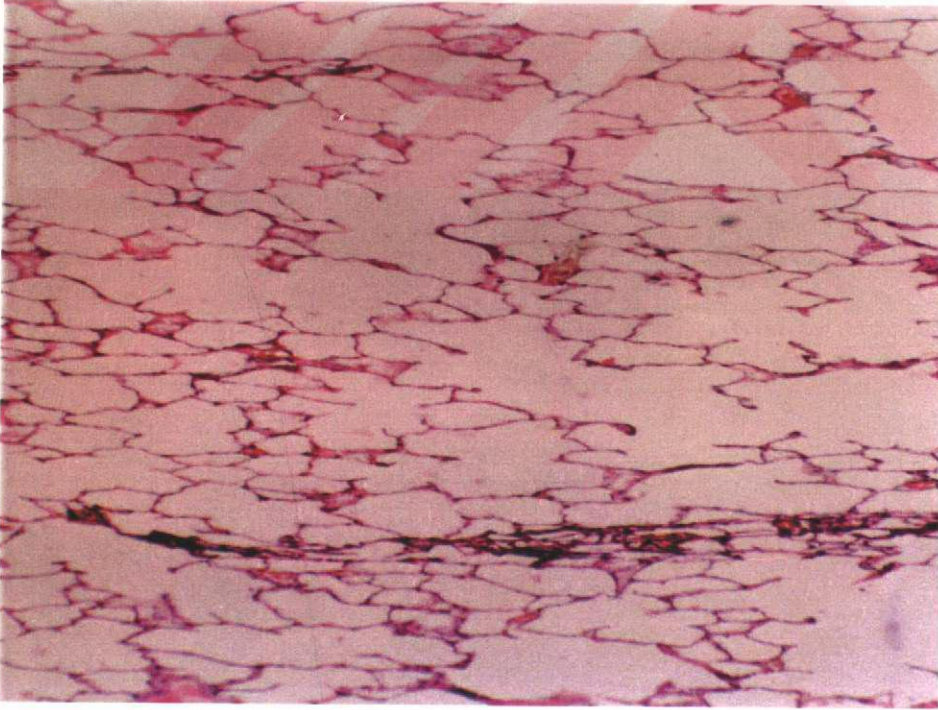
Resim-4: Kontrol grubundaki bir deneğin postoperatif alınan akciğer kesitinde bazal membran kalınlaşması ve iltihabi hücre infiltrasyonu (++) izlenmekte (x4).



Resim-5: Kontrol grubundaki bir denekte postoperatif dönemde alınan akciğer kesitinin histopatolojik incelenmesinde septal defekt açık olarak izlenmekte (x10).



Resim-6: Pentoksifilin uygulanan gruptaki bir denekte postoperatif dönemde alınan akciğer kesitinde iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmekte (x10).



Resim-7: Aprotinin uygulanan gruptaki bir deneğe ait postoperatif akciğer kesiti. Burada herhangi bir iltihabi hücre infiltrasyonu ve bazal membran kalınlaşması görülmemektedir (x10).

5.2. Biyokimyasal bulgular

Preoperatif ve postoperatif dönemlerde alınan kan örneklerinde çalışılan IL-6, TNF- α ve GSH-PX sonuçlarının hepsinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo-4). Bu değerlere göre grupların önce kendi içlerinde sonra gruplar arasında postoperatif sonuçlara göre karşılaştırmaları yapıldı.

Kontrol grubunda yapılan pre-postoperatif sonuçların karşılaştırılmasında IL-6, TNF- α ve GSH-PX' in anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$). Pentoksifilin ve aprotinin gruplarında da pre-postoperatif IL-6, TNF- α ve GSH-PX sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Postoperatif sonuçlara göre, kontrol grubu pentoksifilin grubu ile kıyaslandığında IL-6 açısından pentoksifilin grubunda anlamlı bir düşme olduğu saptandı ($p<0,05$). TNF- α açısından ise, anlamsız kabul edilmeke beraber sınırda bir değer elde edildi ($p=0,055$). Bu sonuç vaka sayısının az olmasına bağlı olabilir, eğer vaka sayısı daha fazla olsaydı sonucun anlamlı olacağı kabul edildi. GSH-PX değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Kontrol grubu postoperatif sonuçları, aprotinin grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında IL-6' nın aprotinin grubunda anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0,05$). TNF- α ' ya göre aradaki karşılaştırma anlamsız kabul edildi, ancak sınırda bir değer elde edildi ($p=0,055$). Buna göre, eğer daha fazla denek olsaydı istatistiki olarak anlamlı olacağı sonucuna varıldı. GSH-PX açısından yapılan karşılaştırmada ise istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Pentoksifilin grubu postoperatif sonuçları, aprotinin grubu ile karşılaştırıldığında, IL-6, TNF- α ve GSH-PX sonuçları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptandı ($p>0,05$, $p>0,05$, $p>0,05$).

Tablo-4: Gruplardaki biyokimyasal sonuçların ortalama $\pm$ standart sapma değerlerine göre dağılımı.

Grup	Biyokimyasal parametreler	Ortalama değerleri	Standart sapma $\pm$	Denek sayısı (n)
I (Kontrol)	Preoperatif IL-6	212,83	60,52	6
	Postoperatif IL-6	614,83	144,03	6
	Preoperatif TNF- α	378,92	147,14	6
	Postoperatif TNF- α	1233,67	589,58	6
	Preoperatif GSH-PX	321,60	112,78	6
	Postoperatif GSH-PX	685,57	107,46	6
II (Pentoksifilin)	Preoperatif IL-6	114,00	26,55	6
	Postoperatif IL-6	296,70	48,17	6
	Preoperatif TNF- α	200,70	57,03	6
	Postoperatif TNF- α	520,53	112,70	6
	Preoperatif GSH-PX	322,75	43,41	6
	Postoperatif GSH-PX	639,73	154,17	6
III (Aprotinin)	Preoperatif IL-6	108,50	44,13	6
	Postoperatif IL-6	355,32	57,37	6
	Preoperatif TNF- α	258,45	79,62	6
	Postoperatif TNF- α	605,32	79,98	6
	Preoperatif GSH-PX	315,08	65,49	6
	Postoperatif GSH-PX	639,92	118,38	6

5.3. Kararlar

1. Kardiyopulmoner bypass histopatolojik inceleme sonuçlarına göre ciddi bir akciğer hasarı oluşturmaktadır. Burada iltihabi hücre infiltrasyonu, alveolar septal defekt ve bazal membran kalınlaşması dikkat çekmektedir.
2. Preoperatif sonuçlar postoperatif sonuçlarla karşılaştırıldığında pentoksifilin grubunda iltihabi hücre infiltrasyonu ve alveolar septal defekt açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre pentoksifilin bu parametreler açısından başarısızdır. Bazal membran kalınlaşması açısından ise anlamlı bir fark olmadığından pentoksifilin bu parametre açısından başarılıdır.
3. Aprotinin grubundaki pre-postoperatif karşılaştırmada ise her üç parametre açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yani aprotinin preoperatif normal olan ve KPB sırasında hasar görmesi beklenen akciğerleri korumaktadır.
4. Postoperatif sonuçlar açısından, kontrol grubu pentoksifilin grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Buna göre pentoksifilin histopatolojik olarak, kontrol grubuna göre KPB' a bağlı akciğer hasarını önlemede başarısız kabul edildi.
5. Aprotinin grubu kontrol grubu ile postoperatif sonuçlar açısından karşılaştırıldığında, KPB sırasında oluşan alveollerdeki iltihabi hücre infiltrasyonunu ve alveolar septal defekti önlemesi açısından başarılı, bazal membran kalınlaşması açısından da başarısız bulundu.
6. Aprotinin grubu postoperatif sonuçlar açısından pentoksifilin grubu ile karşılaştırıldığında ise, iltihabi hücre infiltrasyonu ve alveolar septal defekt açısından aprotinin başarılı bulundu. Bazal membran kalınlaşması açısından ise fark bulunmadı.

7. Her üç grupta da preoperatif IL-6, TNF- α ve GSH-PX'in, postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı. Ancak IL-6 ve TNF- α 'nın ortalama değerleri göz önüne alındığında, bu artışın pentoksifilin ve aprotinin gruplarında kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmektedir. Eğer denek sayısı daha fazla olsaydı bu sonuçların anlamlı olarak çıkacağı sonucuna varıldı.
8. IL-6 açısından hem pentoksifilin hem de aprotinin postoperatif dönemde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma sağlamışlardır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'daki bu düşme pentoksifilin ve aprotininin KPB sırasında oluşan inflamatuvar cevabı baskıladıklarını göstermektedir.
9. TNF- α 'ın postoperatif sonuçları karşılaştırıldığında aprotinin ve pentoksifilin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sınırda olan, ancak anlamsız kabul edilen bir sonuç elde edilmiştir ($p=0,055$). Çalışmaya alınan denek sayısı daha fazla olsaydı aprotinin ve pentoksifilin TNF- α 'yı da kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltacağı düşünüldü.
10. GSH-PX her iki grubun kendi içlerinde ve kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarında anlamsız bulunmuştur.

6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Konvansiyonel kardiyopulmoner bypass kan ve kan ürünlerinin yabancı bir yüzey ile temas etmesi sonucu sistemik inflamatuvar bir cevap oluşturmaktadır (3-6, 8, 14-31). Bunun yanısıra akciğer kan akımının, ventilasyonun durdurulması ve yeniden başlatılması ile de serbest oksijen radikalleri, nötrofiller, sitokinler ve endotel hücrelerinin neden olduğu iskemi-reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir (4, 6, 8, 15). Tüm bu mekanizmalara, bir de açık kalp cerrahisinde en çok kullanılan insizyon olan median sternotominin toraks duvarı anatomisini bozması ile solunumda yaptığı olumsuz etki de eklenince KPB sonrası hastalarda geniş spektrumlu akciğer hasarı gelişmektedir. Bu spektrum içerisinde en ciddi komplikasyon olan akut solunum sıkıntısı sendromu gelişebilme frekansı %1-2'dir (14).

Reperfüzyon hasarı, geçici bir iskemi periyodundan sonra kan akımının yeniden sağlanması ile gelişen metabolik, fonksiyonel ve yapısal değişikliklerdir. Bu hasarın karakteristik özellikleri; hücre içi kalsiyum birikimi, iskemi sonrası akım ve kompliyansın azalması ile birlikte hücre şişmesi ve yeterli akıma ve oksijene rağmen oksijen kullanımındaki azalmadır.

Önemli oranda yükselen sitokin seviyeleri ve nötrofil enzimleri ile kanıtlandığı gibi kardiyopulmoner bypass çok güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın biyolojik olmayan yüzeyler ile teması sonucu kinin-kallikrein, koagülasyon, fibrinolizis ve kompleman gibi birçok humoral kaskadın aktivasyonu yanısıra nötrofiller, trombositler ve endotelyal hücreler gibi hücreler de aktive olurlar. Koagülopati yanında tüm vücutta bir inflamatuvar yanıt oluşur, ki bu yanıt birçok organ disfonksiyonuna yol açarak morbiditeyi artırır. Sitokinler, vasküler hasarın ve organ disfonksiyonlarının mediatörleridir. Kardiyopulmoner bypass sırasında ve sonrasında, venöz ve arteriyel dolaşımda başlıca artan sitokinlerin TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8

olduğu rapor edilmiştir (3, 4, 6, 8, 15, 22). Bu bilgiler, sitokinlerin kardiyopulmoner bypass ile ilgili inflamatuvar reaksiyonun göstergeleri olduğunu ortaya koymaktadır.

Wasowicz ve ark (14) yaptıkları çalışmada konvansiyonel KPB ile açık kalp operasyonu uygulanan 20 hastada KPB' ın neden olduğu akciğer hasarını histopatolojik olarak incelemişler. Çalışmalarında ışık mikroskopu ve elektron mikroskopu incelemeleri yapmışlar. Işık mikroskopu incelemelerinde postoperatif dönemde solunum yollarının özellikle terminal bölümünde belirgin alveolar ödem, alveolar kapillerlerde konjesyon, damar dışına çıkmış eritrositler ve nötrofiller saptamışlardır. Elektron mikroskobik incelemelerinde ise bu değişikliklerin yanısıra yaygın olarak kan-hava bariyeri hasarı, tip I pnömositlerde ve endotel hücrelerinde nekrotik değişiklikler ve tip II pnömositlerin sitoplazmalarında şişme tespit etmişlerdir. Ayrıca bir çok alveolde pulmoner sürfaktanın, ödem nedeni ile tüm alveolar yüzeyi kaplayamadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızdaki kontrol grubunda ise preoperatif döneme göre postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen iltihabi hücre infiltrasyonu, alveolar septal defekt ve bazal membran kalınlaşması saptandı ($p<0,05$). Aprotinin uygulanan grupta ilk iki parametrenin preoperatif döneme göre postoperatif dönemde normal olduğu, kontrol grubu ile postoperatif sonuçlar karşılaştırıldığında ise anlamlı olarak azalmış oldukları izlendi ($p<0,05$).

Kardiyopulmoner bypass sırasında aktive olan nötrofillerden salgılanan serbest oksijen radikalleri dokuda lipidlerin ve nükleik asitlerin peroksidasyonuna neden olurlar (16). Akciğer hasarının azaltılması nötrofil aktivasyonunun baskılanması ile sağlanabilir. Bu nedenle steroidler, proteaz inhibitörleri ve serbest oksijen radikali yok ediciler organ hasarlarını önlemek için kullanılabilirler. Pentoksifilin de in vitro olarak nötrofil aktivasyonuna, adhezyonuna ve kemotaksisine neden olan oksidanları baskılar.

Pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve akciğer hasarında çok önemli bir rol oynayan lökosit aktivasyonunu inhibe eder. Pentoksifilin iyi bilinen özelliği, eritrositlerin hücre fleksibilesini artırarak, kan viskozitesini azaltarak ve kapiller akımı arttırarak sağladığı kan akımı düzenlemesidir (16). Ayrıca, pentoksifilin polimorfonükleer ve mononükleer lökositlerin sayısını azalttığı da gösterilmiştir. Pentoksifilin süperoksit anyon üretimini ve lökositlerden salınımını azaltır. Pentoksifilin IL-1 ve TNF- α 'nın nötrofillerin inflamatuvar fonksiyonlarını arttırıcı etkilerini baskılar (16). Akut respiratuvar distress sendromu oluşturulan modellerde pentoksifilin verilmesi ile akciğer hasarının önlediği vurgulanmıştır (16). Bu nedenle, pentoksifilin nötrofillerden oksidasyon ürünleri üretimini ve nötrofil bağımlı akciğer hasarını önlediği rapor edilmiştir (16). Lilly ve ark. (17) yaptıkları deneysel çalışmada pentoksifilin TNF'e bağımlı akciğer hasarını önlediğini göstermişlerdir. Deneysel çalışmamızda, pentoksifilin uygulanan denekler postoperatif histopatolojik sonuçlara göre kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Histopatolojik verilere göre pentoksifilin, KPB sırasında oluşan akciğer hasarını önleyememiştir. Ancak postoperatif biyokimyasal sonuçlara bakıldığında, kontrol grubuna göre pentoksifilin kullanımı ile IL-6 üretimi anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). TNF- α 'da ise sınırda bir değer elde edilmiş ve anlamsız kabul edilmiştir ($p=0,055$). Eğer denek sayısı daha fazla olsaydı bu sonucun da anlamlı olacağı kanaatine varılmıştır.

Aprotinin sığır akciğerinden elde edilir ve anafilaksi insidansı 1-3/1000 olarak bildirilmiştir. Aprotinin, bir serin proteaz inhibitörüdür ve açık kalp cerrahisinde intraoperatif kan kaybını ve kan ürünleri transfüzyonunu en aza indirebilmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında aprotinin kardiyopulmoner bypassın tetiklediği inflamatuvar cevabı da azaltmaktadır. Aprotininin kanamayı azaltıcı etkisi trombosit fonksiyonlarını korumasına bağlıdır. Kardiyopulmoner bypassta plazmin

oluşumunun artması trombositleri aktive eder ve trombosit membranındaki glikoprotein Ib' yi değiştirir. Pıhtı oluşumu için gerekli olan von Willebrand faktörünün bağlanabilmesi için glikoprotein Ib' ye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte aprotininin dolaşımdaki trombositlerin sayısını değiştirdiği bulunamamıştır. Bu da aprotininin trombosit disfonksiyonunu azaltmadaki rolünün önemini göstermektedir.

Son zamanlarda aprotininin çok iyi bilinen trombositler üzerindeki koruyucu ve antifibrinolitik etkileri yanında bir takım anti-inflamatuvar özellikleri olduğu da gösterilmiştir (15, 22). Bu serin proteaz inhibitörü KPB sırasında oluşan TNF- α salınımını inhibe eder (15, 22). Aprotinin ayrıca nötrofillerin adhezyonu ve degranülasyonu için gerekli olan integrin CD11b'nin nötrofillerden salınımını azaltır, plazmada artan proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-8'i baskılar ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un salınımını artırır (15).

Aprotinin kardiyopulmoner bypassın tetiklediği inflamatuvar olayları, kallikrein oluşumunu ve nötrofil aktivasyonunu baskılar. Aprotinin kullanımının kalp, akciğerler ve santral sinir sistemi üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Akciğer ödemi oluşumunu ve pulmoner vasküler direnci azalttığı düşünülmektedir. Kalp koruyucu etkisi artmış koroner kan akımı ve azalmış diastolik disfonksiyon ile karakterizedir. Aprotinin kullanımı ile KPB' ta inmelerin azaldığı rapor edilmiştir.

Rahman ve ark (22) yaptıkları çalışmada aprotininin KPB sırasında oluşturduğu akciğer hasarını önleyip önlemediğini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmışlardır. Sonuç olarak KPB sırasında pompaya konulacak 2,000,000 IU aprotininin akciğer hasarını önlediğini rapor etmişlerdir.

Deneysel çalışmamızda, aprotininin hem histopatolojik hem de biyokimyasal parametreler açısından kontrol grubuna göre KPB' ın tetiklediği akciğer hasarını önlediği saptanmıştır. Pentoksifilin grubunda olduğu gibi, TNF- α ' da sınırda bir değer elde edilmiş

ve anlamsız kabul edilmiştir ($p=0,055$). Yine burada da denek sayısı fazla olabilseydi TNF- α 'nın da anlamlı çıkacağına karar verilmiştir.

Horton ve ark (3) yaptıkları bir çalışmada, KPB sırasında kan ve kan bileşenlerinin yabancı bir yüzeyle temas etmesi sonucu oluşan sistemik inflamasyonu baskılamak için KPB'taki dolaşım yüzeyini albumin ve/veya heparin ile kaplamışlardır. Gerek klinik gerek biyokimyasal sonuçların istatistiki değerlendirmesinde önemli bir fark bulamamışlar, ve her iki ajanın da bu konuda başarısız olduğu sonucuna varmışlardır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konvansiyonel kardiyopulmoner bypass uygulanacak hastalar için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Bu hastalar sternotominin ve kardiyopulmoner bypassın zararlı etkilerinden negatif olarak etkilenirler ve postoperatif dönemde gelişen akciğer komplikasyonlarına maruz kalırlar. Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda oluşan pulmoner fonksiyon bozuklukları ve bunların mekanizması bugün çok açık olarak bilinmektedir. Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak alveolar yapı bozulur, pulmoner mikrovasküler yatakta nötrofil sekestrasyonu olur, serbest oksijen radikalleri oluşur ve alveolar sürfaktanın kompozisyonunu değiştirir (18). Özellikle kardiyopulmoner bypasstan sonraki ilk 48 saat içinde oluşan atelektazi en önemli problemdir. Kardiyopulmoner bypass sonrası vital kapasite, inspiratuvar kapasite, fonksiyonel reziduel kapasite, total akciğer kapasitesi ve pulmoner difüzyon kapasitesi azalır. Tüm bunların preoperatif değerlerine gelmesi yaklaşık 4 ay gibi uzun bir zaman alır. Standart açık kalp operasyonlarının major komponenti olan median sternotominin pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisi yapılan çalışmalarda incelenmiş ve median sternotomi ile göğüs duvarında meydana gelen yapısal değişikliklerin operasyondan haftalar sonra bile devam edebilecek restriktif pulmoner disfonksiyona yol açtığı ortaya konmuştur (19).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve koroner bypass operasyonu uygulanacak hastalarda cerrahi teknik seçiminde çok dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda son zamanlarda oldukça popüler olan ve KPB' ın neden olduğu pulmoner disfonksiyon gibi organ yetmezliklerine yol açmayan çalışan kalpte koroner bypass operasyonu (OPCAB, beating heart) tercih edilebilmektedir. Özellikle proksimal sol ön inen koroner arter (LAD) lezyonlarında median sternotomi veya anterior mini-torakotomi ile çalışan kalpte koroner bypass operasyonları yapılabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass ile kıyaslandığında çalışan kalpte koroner bypass operasyonu uygulanan hastalarda daha erken bir iyileşme, daha iyi bir postoperatif pulmoner fonksiyon, daha iyi bir hasta konforu ve daha erken hastaneden taburcu olabilme gibi önemli avantajlar elde edilebilmektedir (10). Bununla birlikte bazı lezyonlar çalışan kalpte bypass için uygun olmayabilir.

Kardiyopulmoner bypass ısısının pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Ranucci ve ark (20) normotermik perfüzyonun pulmoner fonksiyonlar üzerinde daha iyi etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Buna karşın Birdi ve arkadaşlarının (21) yaptığı bir başka çalışmada da KPB ısısının erken postoperatif dönemde alveolar/arteriyel parsiyel oksijen gradiyentini etkilemediği bulunmuştur.

Han ve ark. (23) yaptıkları deneysel bir çalışmada, modifiye ultrafiltrasyonun kardiyopulmoner bypass sırasında aktive edilen lökositlere bağlı akciğer hasarına etkilerini incelemişlerdir. Modifiye ultrafiltrasyon uyguladıkları grupta kan hemoglobin ve serum protein değerlerinde KPB' tan sonra efektif bir düzelme ve pulmoner doku ödeminde de çok kuvvetli bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak bu konu oldukça tartışmalı ve araştırmaya ihtiyaç olan bir konu olarak görünmektedir. Çünkü, literatürde ultrafiltrasyonun (hemofiltrasyonun) lökosit kaynaklı sistemik inflamatuvar reaksiyonu ve buna bağlı gelişen multi-organ yetmezliklerini azalttığı ya da hiçbir etkisi olmadığı yönünde ciddi araştırmalar yayınlanmıştır (3, 15).

Tanita ve ark (24) yaptıkları deneysel bir çalışmada nötrofillerin endotel hücrelerinin harabiyetine neden olarak pulmoner vasküler geçirgenliği arttırdığını ortaya koymuşlardır. Uyarılan nötrofillerin, akciğerdeki sekestrasyonlarının parsiyel olarak allopurinol ile bloke edilebileceğini rapor etmişlerdir (24).

Liu ve ark (25) yaptıkları bir çalışmada kardiyopulmoner bypass uygulanan hastaların sağ pulmoner arterlerinden L-arginine, anisodamine, aprotinin, glukoz-insülin-potasyum ve fosfattan oluşan koruyucu solüsyon vermişlerdir. Kontrol grubuna ise +4°C' de ringer laktat vermişler ve postoperatif her iki grubun sol akciğerlerinden ve sağ akciğer orta loblarından biopsi almışlar. Her iki grubun sol akciğer kesitlerinin histopatolojik incelemesinde belirgin alveolar ödem ve aşırı miktarda intraalveolar nötrofil sekestrasyonu saptamışlar. Buna karşın bu bulgular ringer laktat verilen grupta orta derecede iken çalışma grubunda tamamen normal histopatolojik bulgular elde edilmiş. Sonuç olarak kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan akciğer hasarının hipotermik koruyucu solüsyonlarla önlenebileceğini rapor etmişlerdir.

Kochamba ve ark (26) konvansiyonel kardiyopulmoner bypass ile koroner arter bypass graft uygulanan hastaların pulmoner fonksiyonlarını KPB' a girmeksizin koroner arter bypass graft uygulananları ile karşılaştırmışlardır. İkinci grupta postoperatif pulmoner şantın daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Czerny ve ark (27) ise KPB ile elektif yapılan koroner arter bypass graft operasyonlarında sistemik inflamasyonun beklenenden daha az olabileceğini vurgulamışlardır.

Carney ve ark (28) domuzlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada KPB sırasında oluşan akciğer hasarını önlemek için elastaz ve potent matriks metalloproteinaz inhibitörü olan, kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklini (CMT-3) kullanmışlardır. KPB sırasında gelişen akut akciğer hasarına ait tüm patolojik değişikliklerin çalışma grubunda önlendiğini

rapor etmişlerdir. Buna göre ARDS ile mücadelede nötrofillerin hedef alınması gerektiğini vurgulamışlardır.

Akciğer iskemi reperfüzyon hasarında nitrik oksit sentezi, endotelial adhezivite ve pulmoner hemodinamikler çalışılmış ve reperfüzyonda nitrik oksit sentezinin baskılandığı, pulmoner kan akımının önce artıp sonra azaldığı ve oksijenizasyonun bozulduğu ortaya konulmuştur (29).

Halldorsson ve ark (30) iki saatlik iskemiden sonra kontrolsüz olarak uygulanan reperfüzyonun akciğerlerde oldukça ciddi hasar meydana getirdiğini rapor etmişlerdir. Buna göre, reperfüzyon sırasında pulmoner arter basıncının 20-30 mm Hg gibi daha fizyolojik değerlerde olmasının reperfüzyon hasarını önemli oranda azaltacağını vurgulamışlardır.

Richter ve ark (31) standart KPB ile elektif koroner arter bypass operasyonu uyguladıkları hastalarında oksijenatör olarak hastanın kendi akciğerlerini kullandıkları bir sistem (Drew-Anderson tekniği) geliştirmişlerdir. Böylece, KPB sırasında oluşan sistemik inflamasyona bağlı pulmoner ve diğer organ hasarlarının en aza indiğini rapor etmişlerdir. Benzer bir metod ile yapılan bir başka çalışmada oksijenatör kullanılmadan yapılan iki ekstrakorporeal dolaşım ile aorttaki cross-klempi kaldırdıktan sonra pulmoner yatakta meydana gelen inflamatuvar yanıtın azaldığı rapor edilmiştir (32). Ancak bu yöntem ile iki yeni dolaşım hattı ilave olacağından operasyonda karışıklığa ve operasyon sahasında da daralmaya yol açabilecektir.

Asimakopoulou ve ark (33) aprotininin endotel hücre aktivasyonu ve TNF- α 'nın uyarısına cevap olarak salgılanan adhezyon molekülleri salınımına etkilerini araştırmışlardır. Aprotininin intasellüler adhezyon molekül-1' in ve vasküler hücre adhezyon molekülü 1' in endotel hücrelerinden salınımını baskıladığını, ayrıca nötrofillerin trans-endotelial geçişlerini önlediğini saptamışlardır. Buna göre aprotininin, anti-

inflamatuvar etkileri yanısıra spesifik olarak endotel hücresi üzerine de etkileri olduğunu rapor etmişlerdir.

Fung ve ark (34) 5 adet sağlıklı kan donörüne heparin ve monoklonal antikor 166-32 ilave ederek pediatrik kardiyopulmoner bypass setinde pompa ile çevirmişlerdir. Bu anti-faktör D monoklonal antikorunun (166-32) spesifik olarak kompleman kaskadını inhibe edip etmediğini araştırmışlardır. Sirkülasyonun değişik zamanlarında aldıkları kan örneklerinde immunoflorositometrik yöntemler ve ELISA ile kompleman, nötrofil ve trombosit aktivasyonunu ölçmüşlerdir. Monoklonal antikor 166-32' nin kompleman aktivasyonunu, Bb, C3a, sC5b-9 ve C5a üretimini ve proinflamatuvar sitokin olan IL-8 üretimini baskıladığını rapor etmişlerdir. Kompleman kaskadının, KPB sırasında alternatif yoldan tetiklendiği ve anti-faktör D monoklonal antikor 166-32' nin efektif olarak kompleman aktivasyonunu baskıladığı sonucuna varmışlardır.

Yapılan deneysel çalışmada da ortaya konulduğu gibi KPB sırasında oldukça önemli bir akciğer hasarı meydana gelmektedir. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada akciğer hasarını önleyebilmek için değişik yöntemler denenmiştir. Ancak bu yöntemler genellikle deneysel aşamadan ileriye gidememiştir. İntra-operatif dönemde son derece kolay bir şekilde uygulanacak aprotinin ile bu hasarın önlenmesi postoperatif morbiditede, mortalitede, hastanede kalış süresinde önemli bir azalma ve maddi kazanç sağlayacaktır.

7. ÖZET

Giriş: Kardiyopulmoner bypass tüm kardiyak cerrahi prosedürleri için en sık kullanılan tekniktir ve kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen akciğer hasarı halen önemli problemlerden biridir. Bu deneysel çalışmada preoperatif ve intra-operatif pentoksifilin ve aprotinin uygulamasının akciğer hasarını azaltmadaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Sağlıklı 18 adet köpek üç eşit gruba ayrıldılar; kontrol grubu (grup I, n=6), pentoksifilin grubu (grup II, n=6) ve aprotinin grubu (grup III, n=6). Tüm deneklere genel anestezi altında standart kardiyopulmoner bypass uygulandı ve preoperatif sağ pulmoner venden kan örneği ve sağ üst akciğer lobundan akciğer dokusu alındı. Kardiyopulmoner bypasstan çıkıldıktan sonra da aynı bölgelerden postoperatif numuneler alındı. Histopatolojik incelemeler, ışık mikroskopunda (x4, x10) yapıldı. Tüm örnekler iltihabi hücre infiltrasyonu, alveolar septal defekt ve bazal membran kalınlaşması yönünden incelendi. Biyokimyasal incelemede ise IL-6, TNF- α ve GSH-PX düzeyleri ölçüldü. Tüm sonuçlar bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 10.0 Windows programında istatistiki değerlendirmeleri yapıldı.

Sonuçlar: Aprotinin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KPB sırasında oluşan iltihabi hücre infiltrasyonunu ve alveolar septal defekti önlemesi açısından aprotinin başarılı bulundu. Kontrol grubu pentoksifilin grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). IL-6 açısından hem pentoksifilin hem de aprotinin postoperatif dönemde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma sağlamışlardır ($p<0,05$).

Kararlar: Histopatolojik ve biyokimyasal incelemelerde aprotininin kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan akciğer hasarını önemli derecede önlediği, pentoksifilin ise sadece biyokimyasal olarak akciğer hasarını baskıladığı saptanmıştır.

8. SUMMARY

PREVENTION OF LUNG INJURY OCCURED DURING CARDIOPULMONARY BYPASS

Background: Cardiopulmonary bypass is the most preferred technique in all cardiac surgery procedures, while cardiopulmonary bypass induced pulmonary injury is still an important problem. In this experimental study we would like to research the effectiveness of pre-operative and intra-operative pentoxifylline and aprotinin administrations to reduce the pulmonary injury.

Material and Methods: Eighteen healthy dogs divided to three equal groups; control group (group I, n=6), pentoxifylline group (group II, n=6), and aprotinin group (group III, n=6). Standard cardiopulmonary bypass was performed to all subjects under general anesthesia. Blood samples and tissue samples were taken from the right upper pulmonary veins, and right upper lobes preoperatively, and after the termination of cardiopulmonary bypass. Histopathological examinations were made under light microscope (x4, x10). Inflammatory cell infiltration, alveolar septal defect, and thickening of the basal membrane were the criteria for histopathologic examination. In biochemical studies IL-6, TNF- α , and GSH-PX levels were measured in the sera of the blood samples. All these results were transferred to computer, and with the aid of SPSS 10.0 Windows the statistical analysis were performed.

Results: Aprotinin successfully reduced the CPB-induced inflammatory cell infiltration and alveolar septal defect when compared with control group. No statistically significant difference was found when pentoxifylline compared with control group ($p>0,05$). Both

aprotinin and pentoxifylline significantly reduced the IL-6 levels when compared with control group ($p<0,05$).

Conclusions: In the aprotinin group cardiopulmonary bypass induced pulmonary injury was seriously reduced both histopathologically and biochemically, while pentoxifylline reduced the pulmonary injury only evident with biochemical results.



9. KAYNAKLAR

1. Solak H. Koroner arter cerrahisi. 1. baskı Konya: Gökçe ofset., 1995:1-5.
2. Edmunds LH, Jr. Cardiac surgery in the adult. 1st. Ed Pennsylvania: McGraw-Hill, 1997:7-28.
3. Horton SB, Butt WW, Mullaly RJ, Thuys CA, O'Connor EB, Byron K, Cochrane AD, Brizard CP, Karl TR. IL-6 and IL-8 levels after cardiopulmonary bypass are not affected by surface coating. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1751-1755.
4. Sablotzki A, Dehne M, Welters I, Menges T, Lehmann N, Gorlach G, Osmer C, Hempelmann G. Alterations of the cytokine network in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1997;12:393-403.
5. Von Segesser LK. Surface coating of cardiopulmonary bypass circuits. *Perfusion* 1996;11:241-245.
6. Jorens P, de Jongh R, de Backer W, Van Damme J, Van Overveld F, Bossaert L, Walter P, Herman AG, Rampart M. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:890-895.
7. Inal M, Alatas O, Kural T, Sevin B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J Cardiovasc Surg* 1994;35(2):147-150.
8. Guler M, Kirali K, Toker ME, Bozbuga N, Omeroglu SN, Akinci E, Yakut C. Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2001;71:152-157.
9. Shapira N, Zabatin SM, Ahmed S, Murphy DM, Sullivan D, Lemole GM. Determinants of pulmonary function in patients undergoing coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1990;50:268-273.
10. Rajendran AJ, Pandurangi UM, Murali R, Gomethi S, Vijayan VK, Cherian KM. Pre-operative short-term pulmonary rehabilitation for patients of chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Indian Heart J* 1998;50:531-534.
11. Aktan AÖ, Yalçın AS. Ischemia-reperfusion injury, reactive oxygen metabolites, and the surgeon. *Turk J Med Sci* 1998;28:1-5.
12. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *Brit. J Surg* 1994;81:637-647.
13. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-163.
14. Wasowicz M, Sobczynski P, Biczysko W, Szulc R. Ultrastructural changes in the lung alveoli after cardiac surgical operations with the use of cardiopulmonary bypass. *Pol J Pathol* 1999;50(2):189-196.

15. Defraigne JO, Pincemail J, Larbuisson R, Blaffart F, Limet R. Cytokine release and neutrophil activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1084-1091.
16. Türköz R, Yörükoğlu K, Akcay A, Yilik L, Baltalarlı A, Karahan N, Adanir T, Sağban M. The effect of pentoxifylline on the lung during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:339-346.
17. Lilly CM, Sandhu JS, Ishizaka A, Harada H, Yonemaru M, Larrick JW, Shi TX, O'Hanley P, Raffin T. Pentoxifylline prevents tumor necrosis factor-induced injury. *Am Rev Resir Dis* 1989;139:1361-1368.
18. McGowan FX, Ikegami M, del Nido PJ, Motoyama EK, Kurland G, Davis PJ, Siewers RD. Cardiopulmonary bypass significantly impairs surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:968-977.
19. Locke TJ, Griffitsch TL, Mould H, Gibson GJ. Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax* 1990;45:465-468.
20. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Candido G, Tambalo S. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997;12:309-315.
21. Birdi I, Regragui IA, Izzat MB, Alonso C, Black AM, Bryan AJ, Angelini GD. Effects of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas exchange after coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:118-123.
22. Rahman A, Ustunda B, Burma O, Ozercan IH, Cekirdekci A, Bayar MK. Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:583-588.
23. Han JJ, Won TH, Park SS. Effects of modified ultrafiltration at cardiopulmonary bypass animal experiment. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;32:874-882.
24. Tanita T, Song C, Kubo H, Hoshikawa Y, Ueda S, Fujimura S. Superoxide possibly produced in endothelial cells mediates the neutrophil-induced lung injury. *Ann Thorac Surg* 2000;69:402-407.
25. Liu Y, Wang Q, Zhu X, Liu D, Pan S, Ruan Y, Li Y. Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69(5):1402-1407.
26. 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;69:1466-1470.
27. Czerny M, Baumer H, Juliane K, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:737-742.

28. Carney DE, Lutz CJ, Picone AL, Gatto LA, Ramamurthy NS, Golub LM, Simon SR, Searles B, Paskanik A, Snyder K, Finck C, Schiller HJ, Nieman GF. Matrix metalloproteinase inhibitor prevents acute lung injury after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999;100:400-406.
29. Vural KM, Oz MC. Endothelial adhesivity, pulmonary hemodynamics and nitric oxide synthesis in ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:348-352.
30. Halldorsson AO, Kronon MT, Allen BS, Rahman S, Wang T. Lowering reperfusion pressure reduces the injury after pulmonary ischemia. *Ann Thorac Surg* 2000;69:198-203.
31. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:77-83.
32. Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BH, Richter JA, Pfaunder M, Lange R, Meisner H. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:729-736.
33. Asimakopoulos G, Lidington EA, Mason J, Haskard DO, Taylor KM, Landis RC. Effect of aprotinin on endothelial cell activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:123-128.
34. Fung M, Loubser PG, Ündar A, Mueller M, Sun C, Sun WN, Vaughn WK, Fraser CD. Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an anti-factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:113-122.

10. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi kurucularından, göğüs kalp damar cerrahisi kliniğini Konya’ da kuran, Anadolu’ da en çok çalışan klinik olmasını sağlayan ve yetişmemde büyük katkıları olan sayın Prof. Dr. Hasan SOLAK hocama en içten teşekkürlerimi sunarım. Hem kliniğimizin gelişmesinde hem de yetişmemde çok büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr. Tahir YÜKSEK, Prof. Dr. Cevat ÖZPINAR, Doç. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN ve Y. Doç. Dr. Kadir DURGUT’ a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve deneysel çalışmalarda destek olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN hocama, patolojik incelemeleri yapan sayın Doç. Dr. Mustafa C. AVUNDUK hocama, deneysel çalışmalarımızda yardımlarını esirgemeyen Kombassan Araştırma Merkezi Sorumlusu sayın Y. Doç. Dr. Abdülkerim K. BALTACI hocama ve burada özveri ile çalışan personele, deneysel çalışmamda kalp-akciğer pompasını kullanan perfüzyonistler Sait ULUKAVAK ve Kenan ÇOBAN’ a teşekkürlerimi sunarım. Histopatolojik ve biyokimyasal sonuçların istatistiki değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Y. Doç. Dr. Olgun K. ARIBAŞ’ a ve Y. Doç. Dr. Fikret KANAT’ a teşekkürlerimi sunarım.

Beni bütün çalışmalarımda destekleyen, yaptığı çevirilerle ve tezimin hatasız hazırlanmasında yaptığı titiz çalışma ile her zaman yardımcı olan sevgili eşim Dr. Işık Z. SOLAK GÖRMÜŞ’ e de çok teşekkür ederim.

Tezimin bilgisayar ile ilgili bölümlerinde titizlikle çalışarak yardımcı olan sayın Erhan KÖSTEKLİ’ ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin basılmasında yardımlarını esirgemeyen Fotokopi 99 çalışanlarına da ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Niyazi GÖRMÜŞ

S. Ü. Tıp Fakültesi

Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

