



Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Açığa Çıkan Mediatorler ve Bunların Solunum Fonksiyonlarına Etkisi

During Cardiopulmonary Bypass Release of Mediators and Their Effect on Pulmonary Function

Seçil SARI¹, Hakan KESKİN², Makbule ERGİN², Saadet GÜMÜŞLÜ³, Mehmet ŞAHİN³, Gizem Esra GENÇ³, Cemal KEMALOĞLU⁴, Abdullah ERDOĞAN²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Hakan KESKİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

E-posta:

opdrhakankeskin@hotmail.com.tr

ÖZ

Amaç: Kalp-akciğer makinesi, kalp cerrahisinin gelişiminde son derece önemli bir rol oynamakla beraber özellikle akciğerler üzerindeki olumsuz etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Ortaya çıkan post-perfüzyon sendromu ya da tüm vücut inflamatuvar cevabı uzun süre yoğun bakım desteği gerektirmektedir. Bazı olgularda, bu durum çoklu organ yetmezliklerine ve hatta ölüme bile neden olabilmektedir. Bu inflamatuvar cevabın araştırılması ve nedenlerinin ortaya koyulması koroner arter bypass greftlemesi (KABG) yapılan olgularda en önemli noktalardan birisidir.

Gereç ve Yöntemler: Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde, kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulanarak KABG yapılan 25 hasta kontrol grubuna, KPB uygulanmadan KABG operasyonu yapılan 10 hasta ise çalışma grubuna dahil edildi. Hastalarda plazmada vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve elastaz seviyeleri ölçüldü. Solunum fonksiyon testi ile FEV1, FVC değerleri preoperatif ve postoperatif dönemlerde değerlendirildi. Böylece KPB'nin akciğerler ve solunum fonksiyonları üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: KPB yapılan hastalarda anlamlı şekilde daha fazla olmak üzere postoperatif dönemde pompa kalış süresi ve aort klemp süresi uzun olan hastalarda elastaz düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Aynı inflamatuvar yanıtta görevli VEGF değerinde ise anlamlı bir artış izlenmemiştir. FEV1 ve FVC değerlerinin ise tüm gruplarda düştüğü ve istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür.

Sonuç: Postoperatif elastaz düzeyindeki artış torasik komplikasyonların görülme olasılığını artıracığından dolayı, pompada kalış süresi, KPB süresi ve aort klemp süresinin kısa tutulması olabildiğince kısa tutulması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kalp akciğer makinesi, Kardiyopulmoner bypass, Vasküler endotelial growth faktör, Elastaz

ABSTRACT

Objective: The heart-lung machine, while playing an extremely important role in the development of cardiac surgery in particular restricts the use of negative effects on the lungs. The resulting post-perfusion syndrome or inflammatory response of the body requires a long period of intensive care. In some cases, this may even lead to multiple organ failure or even death. This inflammatory response causes the investigation and to manifest coronary artery bypass grafting (CABG) is one of the most important points made in the case.

Material and Methods: In the Cardiovascular Surgery Clinic, cardiopulmonary bypass (CPB) is applied to a control group of 25 patients CABG, coronary artery bypass surgery without CPB implementation of the 10 patients were enrolled into the study. Patients, plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) and elastase levels were measured. Pulmonary function test with FEV1, FVC

Geliş tarihi \ Received : 12.04.2017

Kabul tarihi \ Accepted : 23.06.2017

DOI: 10.17954/amj.2017.91

values were evaluated preoperatively and postoperatively. Thus, we investigated the effects of CPB on the lungs and respiratory function.

Results: CPB significantly more in patients, including patients with longer duration pump and postoperative aortic clamp time was observed a significant increase in elastase levels. a significant increase in the official value of VEGF in the same inflammatory response was observed. If the FEV1 and FVC values decreased in all groups and was found to be statistically significant.

Conclusion: Postoperative increase in elastase levels, because it will increase the incidence of thoracic complications, duration of pump Shorter duration of CPB and aortic clamp time should be kept as short as possible.

Key Words: Heart lung machine, Cardiopulmonary bypass, Vascular endothelial growth factor, Elastase

GİRİŞ

Kalp-Akciğer makinesi kalp ve akciğerin normal fonksiyonu olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak yapan aygıtlardır. Kan akımı, gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı nonendotelial yüzey ile etkileşimi ve sonuçta retiküloendotelial sistem fonksiyonlarında oluşturduğu etkiler nedeniyle kısmen veya tamamen insan fizyolojisinde değişikliklere yol açar. Böylece dolaşımdaki hücrel, vazoaktif ve sitotoksik inflamatuvar yanıt mediatörleri akciğerlere ulaşır (1).

Kalp-akciğer makinesi, kalp cerrahisinin gelişmesine yardımcı olmakla birlikte vücutta bazı sistemler üzerine olumsuz etkilerinin tespit edilmesi nedeniyle günümüzde hâlâ kullanımı sınırlıdır. Ortaya çıkan post-perfüzyon sendromu ya da tüm vücut inflamatuvar cevabı uzun süre yoğun bakım desteği gerektirebilir. Bazı olgularda, bu durum çoklu organ yetmezliklerine ve hatta ölüme bile neden olabilmektedir. Bu cevabın biyolojisinin anlaşılması süregelen kalp cerrahisi araştırmalarının en önemli odak noktasıdır.

Akciğerler kardiyopulmoner by-passtan etkilenmekte ve postoperatif dönemde akciğer ödemi, atelektazi, pulmoner fonksiyonlarda gerileme gibi istenmeyen etkilerin ortaya çıktığı görülmektedir (1).

Kardiyopulmoner bypass (KPB) yöntemi sırasında oluşan yeni fizyolojik durumda, başta akciğerler olmak üzere tüm organlar etkilenmekte ve bazı oksidan, antioksidan maddeler veya mediatörler açığa çıkarak dolaşımda bulunmaktadır. Literatürde KPB sırasındaki vasküler endotelial growth faktör (VEGF), elastaz mediatörlerinin kandaki seviyelerinin ölçülmesine ve akciğer fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılmasına yönelik az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu projedeki amacımız, kanda VEGF ve elastaz seviyeleri ölçülerek preoperatif dönemdeki ve kardiyopulmoner bypass uygulanmadan açık kalp cerrahisi operasyonu yapılan hastalarda normal fizyolojik durumdaki değerler ile karşılaştırılması ve bu mediatörlerin akciğerler ve solunum fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Kalp-Damar Cerrahisi yoğun bakım ve servisinde takip edilen KPB uygulanmış 25 hasta (on-pump grubu) ve KPB uygulanmamış 10 hasta (off-pump grubu) prospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı. Hastalarda okuduğunu anlayabilecek derecede bir eğitim düzeyi ve çalışmaya gönüllü katılım arandı. Hastalara gerekli açıklamalar yapıp onayları alındıktan sonra onam formu imzalatılarak araştırmaya dâhil edildi. Her iki gruba da mediansternotomi ile açık kalp cerrahisi uygulandı. Hastaların tümüne aynı anestezi şekli, aynı medikal tedavi ve aynı analjezi protokolü uygulandı. Postoperatif dönemde ilk 48 saat içinde ekstübe olamayan ve herhangi bir komplikasyon gelişmiş olan hastalar ile preoperatif ve postoperatif dönemde normal fizyolojik durumu etkileyebilecek hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Hastalar preoperatif dönemden itibaren taburcu olana kadar izlendi. Hastalara preoperatif dönemde ve postoperatif dönemde 4. ve 24. saatte olmak üzere 3 kere solunum fonksiyon testi (MIR spirometrik, 2010, USA) standart yöntemle yapıldı, FEV1 ve FVC değerleri ölçüldü. Kan örneklerinde VEGF ve elastaz değerlerine bakıldı, numuneler preoperatif dönemde alınmaya başlandı, hasta ameliyata alındıktan sonra ise aşağıda belirtilen protokole uygun olarak kan örnekleri alındı.

Hasta ameliyata alındıktan sonra çalışma grubu için:

1. Kardiyopulmoner bypass başlangıç zamanı (on-pump1)
2. Kardiyopulmoner bypass bitiminde (45. dakika) (on-pump2)
3. Ekstübasyon sonrasında (on-pump3)
4. Ekstübasyonun 24. saati (on-pump4)

Hasta ameliyata alındıktan sonra kontrol grubu için:

1. Operasyon başlangıcında (off-pump1)
2. Operasyon bitiminde (off-pump2)
3. Ekstübasyon sonrasında (off-pump3)
4. Ekstübasyonun 24. saati (off-pump4) kan örnekleri alındı.

Alınan kan örnekleri 5.000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra ependorf tüplere serum ve plazma olarak ayrıldı,-80 derecede saklandı. Tüm veriler toplandıktan sonra serum ve plazmalarda VEGF ve Elastaz mediatörleri çalışıldı, on-pump ve off-pump gruplarında anlatıldığı şekilde 1.2.3 ve 4. gruplar olarak değerler kaydedildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel hesaplamaları SPSS 15.0 yazılımı ile yapıldı. Wilcoxon Signed Ranks Test, Friedman Test, Mann-Whitney U Test, Chi-square testleri kullanıldı. P<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sperman Twotail missing ile nonparametrik korelasyon hesaplandı.

BULGULAR

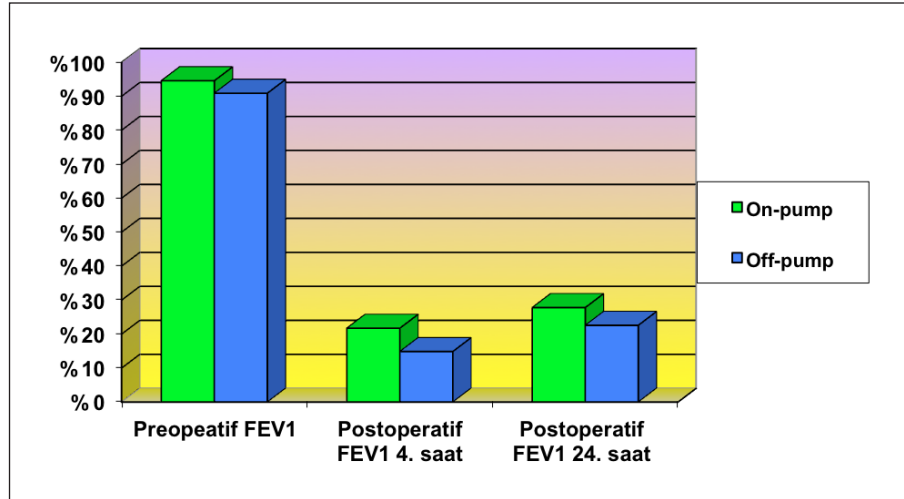
On-pump grubunda 17 (%68) erkek, 8(%32) kadın, off-pump grubunda 4(%40) erkek, 6(%60) kadın hasta vardı. On-pump grubunun yaş ortalaması $50,84 \pm 2,34$ olup off-pump grubunun ise $55,29 \pm 4,29$ dur. Diyabetes mellitus (DM) on-pump grubunda 8 hastada (%32) off-pump grubunda ise 2 hastada (%20) mevcuttu. Hipertansiyon (HT) ise on-pump grubunda 10 hastada (%40) off-pump grubunda ise 4 hastada (%40) mevcuttu ancak hiçbirisinde sonuçları etkileyebilecek kadar ciddi düzeyde değildi.

Preoperatif dönemde yapılan ekoda hastaların ejeksiyon fraksiyonu (EF) on-pump grubunda ortalama değer $58,68 \pm 1,96$, off-pump grubunda ise $60,0 \pm 5,35$ idi. On-pump ve off-pump grubundaki hastalar yaş, kilo, cinsiyet, boy, sigara kullanımı, ameliyat süresi, ekstübasyon süresi, EF, DM, HT değerleri incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Tüm hastaların preoperatif dönemde ve postoperatif 4 ve 24. saatteki FEV1 (Şekil 1) ve FVC (Şekil 2) değerleri ölçüldü, bu hastalarda da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

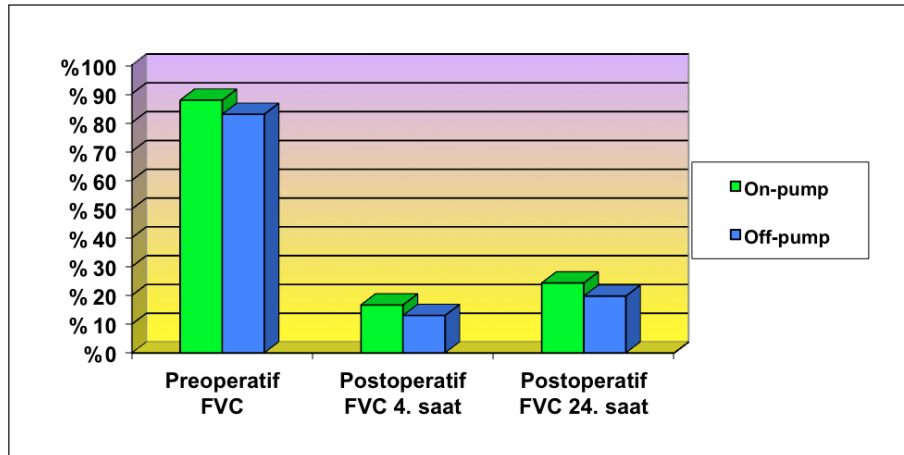
Elastaz

Elastaz değerleri Şekil 3'te belirtilmiştir. Diğer gruplarda anlamlı bir farklılık saptanmazken on-pump grubundaki elastaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği görüldü ($p < 0.05$). Elastaz2 (on-pump2, off-pump2) değerleri karşılaştırıldığında on-pump grubunda ortalama değer $1262,68 \pm 128,63$ off-pump grubundaki ortalama değer $252,74 \pm 48,54$ olarak bulundu.

Ortalama aort klemp süreleri ($73,72 \pm 5,56$) ile postoperatif elastaz değerleri karşılaştırıldığında postoperatif elastaz 2 ve postoperatif elastaz 3 değerleri ile aort kros klemp süreleri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptandı. Süre arttıkça



Şekil 1: On-pump ve off-pump grubunda FEV1 değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 2: On-pump ve off-pump grubunda FVC değerlerinin karşılaştırılması.

postoperatif elastaz 2 ve 3 değerlerinin de artmış olduğu görüldü ($P<0.05$).

Ortalama KPB süresi ($108,40\pm 6,6$) ile postoperatif elastaz değerleri arasındaki ilişki incelendi. KPB süresi arttıkça postoperatif elastaz 2 ve postoperatif elastaz 3 değerleri de anlamlı olarak artmış olarak bulundu ($p<0.05$).

VEGF

VEGF değerleri her iki grupta da karşılaştırıldı. Preoperatif dönemde ve 24. saatte alınan kan örneklerinde off-pump grubunda belirgin bir yükseklik olmasına rağmen VEGF değerlerindeki bu artış anlamlı değildi (Şekil 4).

Aort kros klemp süreleri ve KPB süreleri ile postoperatif VEGF değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

DM

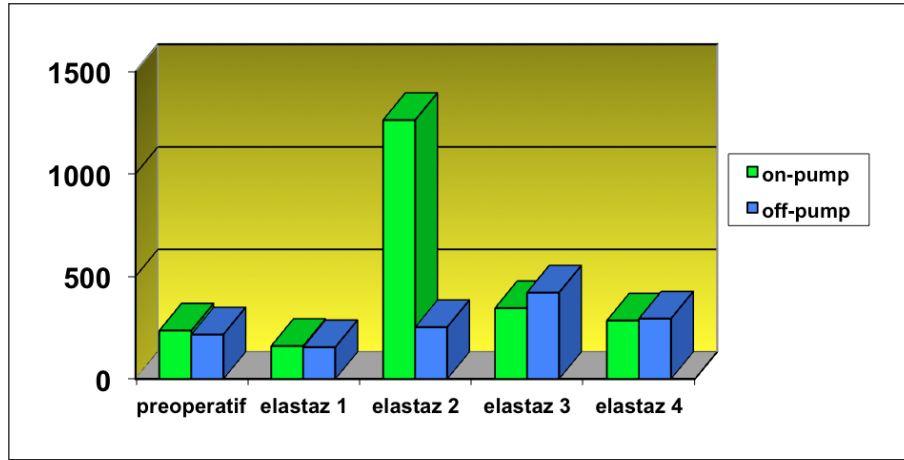
DM ile elastaz değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı. DM ile VEGF değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde yalnızca postoperatif VEGF 1 (on-pump1, off-pump1)'in istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği saptandı ($p<0.05$).

Sigara

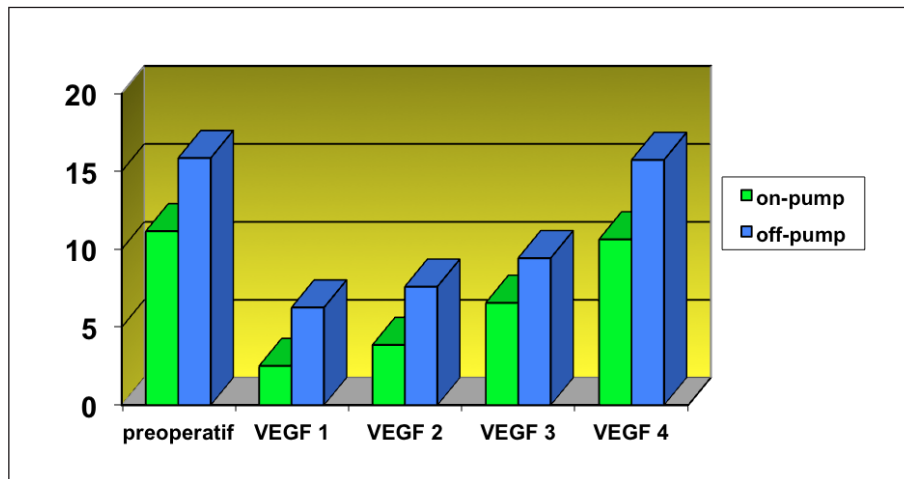
Sigara kullanımı ile elastaz değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sigara kullanımının postoperatif elastaz 2 değeri ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselttiği görüldü. Anlamlı fark saptanmasa da sigara içen hastaların tüm elastaz değerleri içmeyen hastaların değerlerine göre yüksek bulundu. Elastaz 2 değerinde sigara içen grupta ciddi artış olduğu saptandı ($p<0.05$). Sigara kullanımı ile VEGF, FEV1% ve FVC% değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

On-pump grubu

On-pump grubunda bulunan hastaların elastaz değerleri preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırıldı. Preoperatif elastaz ile postoperatif elastaz 2 değerleri karşılaştırıldığında postoperatif elastaz 2 değerinde önemli derecede artış saptandı, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($P<0.05$). Preoperatif elastaz ile postoperatif elastaz 3 (on-pump3) değerleri karşılaştırıldığında postoperatif elastaz 3 değeri artmış olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.05$). Postoperatif elastaz 2 ile karşılaştırılan preoperatif ve postoperatif tüm elastaz değerleri arasında istatistiksel



Şekil 3: On-pump ve off-pump grubunda elastaz değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4: On-pump ve off-pump grubunda VEGF değerlerinin karşılaştırılması.
VEGF: Vasküler endotelial growth faktör.

olarak anlamlılık saptandı. Postoperatif elastaz 2'te ciddi derecede artış görüldü ($P < 0.05$) (Şekil 5).

On-pump grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif VEGF değerleri karşılaştırıldı. Preoperatif VEGF ile tüm postoperatif VEGF 1 değerlerinde preoperatif değere göre düşme saptandı. Bunlardan sadece VEGF 4 değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 6).

On-pump grubundaki hastaların preoperatif FEV1% değeri ile postoperatif FEV 1% 4. saat ve postoperatif FEV1% 24. saat değerleri karşılaştırıldı. Postoperatif değerlerinde preoperatif değere göre ciddi bir düşme olduğu saptandı. İstatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($P < 0.05$).

On-pump grubundaki hastaların preoperatif FVC% değeri ile postoperatif FVC% 4. saat ve postoperatif FVC% 24. saat değerleri karşılaştırıldığında da preoperatif değerine göre postoperatif değerlerde önemli düşüş saptandı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.05$).

Off-Pump Grubu

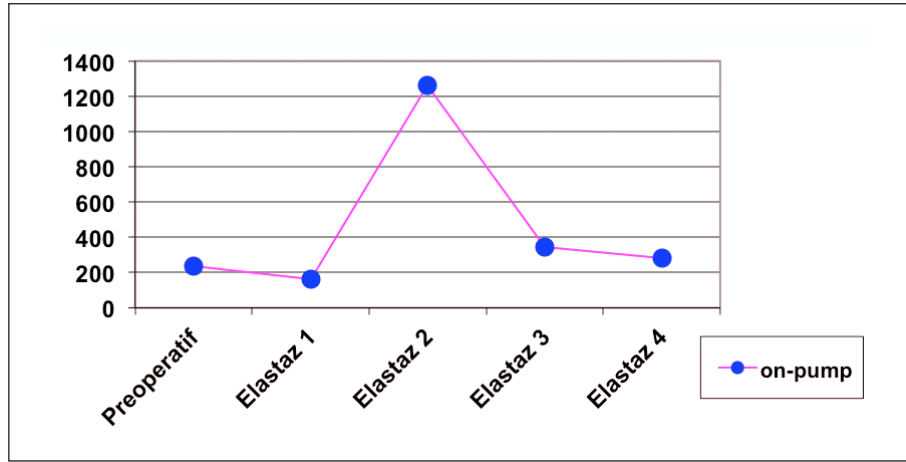
Off-pump grubundaki hastaların preoperatif elastaz değeri ile postoperatif elastaz değerleri karşılaştırıldı. Preoperatif

elastaz ile postoperatif elastaz 3 (off-pump3) değeri karşılaştırıldığında postoperatif elastaz 3 değerinde yükselme saptandı. İstatistiksel anlamlılık bulundu ($P < 0.05$). Preoperatif elastaz ile postoperatif elastaz 4 değeri karşılaştırıldı. Postoperatif elastaz 4 değerinde yükselme saptandı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.05$). Postoperatif elastaz 3 değeri postoperatif elastaz 1, postoperatif elastaz 2 ve postoperatif elastaz4 ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($P < 0.05$) (Şekil 7).

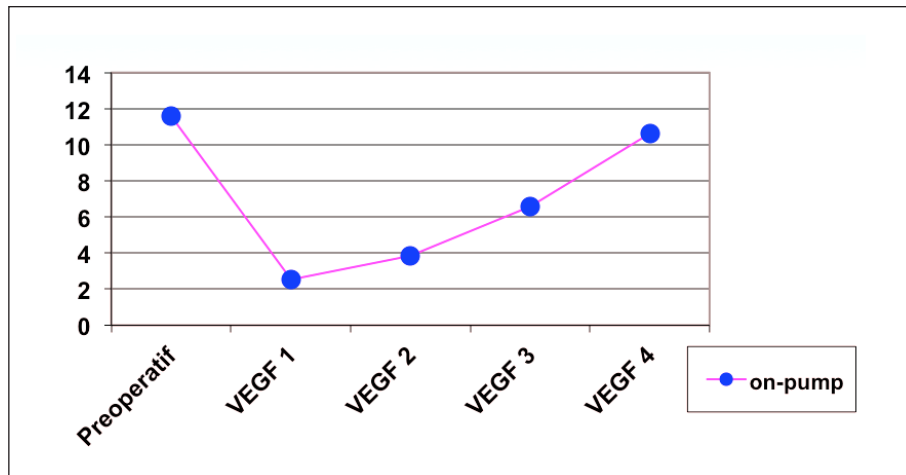
Off-pump grubundaki hastaların preoperatif VEGF değeri ile postoperatif VEGF değerleri karşılaştırıldı. Preoperatif VEGF ile postoperatif VEGF1 değeri ve postoperatif VEGF2 değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($P < 0.05$) (Şekil 8).

Off-pump grubundaki hastaların preoperatif FEV1 % değeri ile postoperatif FEV 1 % 4. saat ve postoperatif FEV 1 % 24. saat değerleri karşılaştırıldı. Preoperatif FEV 1 değerine göre postoperatif her iki FEV 1 değerinde de önemli bir düşme saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı idi.

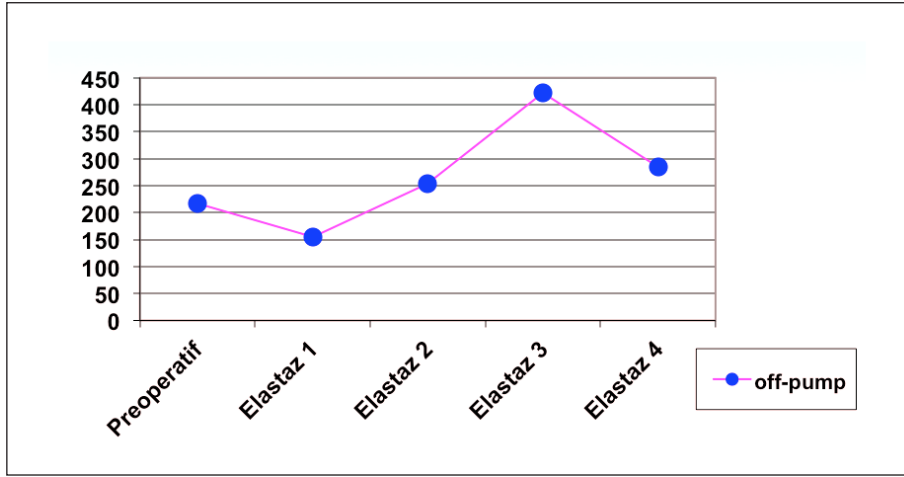
Off-pump grubundaki hastaların preoperatif FVC % değeri ile postoperatif FVC % 4. saat ve postoperatif FVC % 24.



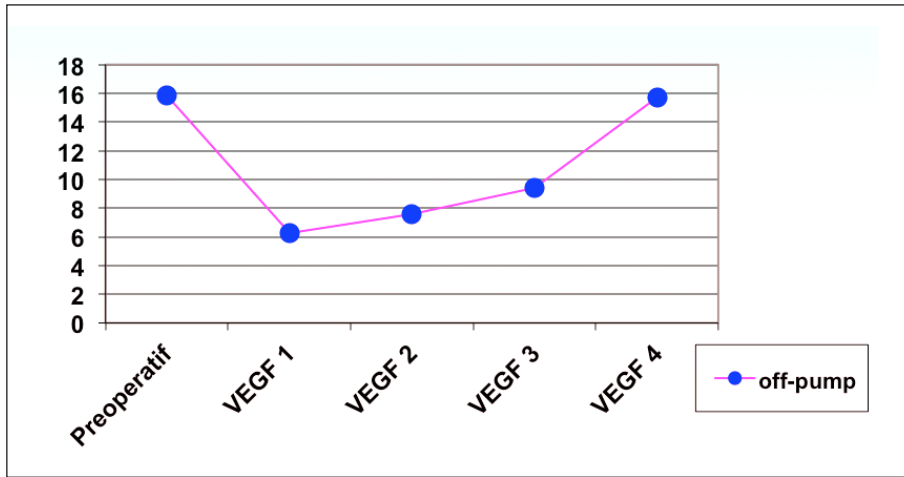
Şekil 5: On-pump grubu içinde elastaz değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 6: On-pump grubunda VEGF değerlerinin karşılaştırılması. **VEGF:** Vasküler endotelial growth faktör.



Şekil 7: Off-pump grubu içinde elastaz değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 8: Off-pump grubu içerisinde VEGF değerlerinin karşılaştırılması.
VEGF: Vasküler endotelial growth faktör.

saat değerleri karşılaştırıldı. Preoperatif FVC değerine göre her iki postoperatif FVC değerinde önemli derecede düşüş saptandı. İstatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

TARTIŞMA

KPB, kardiyovasküler cerrahinin temel yöntemlerinden biridir. Bununla birlikte, KPB esnasında kan yabancı yüzeylere temas ettiğinden inflamatuvar mekanizmalar aktif hale geçer ve bu mekanizmaların sonucunda oluşan ürünler vücudun tüm organlarını olumsuz yönde etkiler. Etkilenen bu organlardan biri de morbidite ve mortalitede büyük rol oynayan akciğerlerdir (2).

Bando ve ark. (3) KPB sonrası akciğerlerin histolojik incelemelerinde intravasküler lökosit agregasyonu, perivasküler hemoraji ve fokal alveol hasarı olduğunu; lökosit filtrasyonu uygulananlarda bunun olmadığını veya minimal düzeyde görüldüğünü tespit etmişlerdir.

Kirklin ve ark. (4) KPB sonrası pulmoner komplikasyon oranını %30 olarak bildirmişler fakat trakeal sekresyon ölçümü gibi nonspesifik metodlar kullanmışlardır.

Kardiyopulmoner by-pass esnasında açığa çıkan ve postoperatif dönemde negatif akciğer fonksiyonlarına

yol açan oksidan ve antioksidan ajanlar ve mediatörlerin belirlenmesi için son zamanlarda birçok deneysel hayvan araştırmalar ve klinik çalışmalar yapılmış ve sonuçları yayınlanmıştır.

Oliver M. ve ark. (5) KPB uygulaman 61 hastada yapmış oldukları bir çalışmada KPB'den 2 saat sonra plazmadaki elastaz seviyesinde artış saptamışlar ve bunun postoperatif akciğer hasarıyla ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde plazma elastaz seviyeleri on-pump2 ve off-pump2 gruplarında önemli derecede artmış olarak bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise on-pump2 değerleri, off-pump2 değerlerine oranla ciddi artış gösterdi ($p < 0.05$). On-pump grubunda KPB süresinin ve aort klemp süresinin artmasıyla postoperatif elastaz seviyelerinin artmış olduğunu bulduk. KPB ve aort klemp sürelerinin hipoksiyi arttırdığı ve hipoksinin elastaz düzeylerini yükselttiği bilinen bir gerçektir.

Sigara dumanı, akciğerlere alınan organik nitelikli yanmış kimyasal maddelerin en bilinenidir. Sigara içimi ile serbest oksijen radikalleri ve oksidanlar ortaya çıkmakta ve bunlar ciddi doku hasarı, kanser, kalp ve damar hastalıkları, DM, akciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, romatoid artrit,

katarakt ve sinir dokusu hastalıkları gibi birçok hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadırlar. Sigara içimi ile akciğerlerde, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile aktif oksijen metabolitleri açığa çıkmakta, bunlarda amfizem ve kronik bronşit patogeneğinde önemli bir rol almaktadırlar (6,7). Çimen ve ark. (8), sigara içenlerde MDA düzeylerini, Wright ve ark. (9) VEGF değerlerini, Shapiro ve ark. (10) ise elastaz miktarlarını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Ogushi ve ark. (11) çalışmasında sigara kullanan kişilerde alfa1-antitripsin seviyelerinin önemli oranda daha düşük olduğunu saptanmıştır. Elastazın inhibisyonunda önemli rolü olan alfa1-antitripsin'in azalmasının elastaz miktarını artırdığını ve artmış elastazın akciğerlerin elastikiyetini bozarak amfizem gelişimine katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda da sigara kullanımının postoperatif elastaz 2 değerini ciddi ölçüde arttırdığı görüldü. Artmış elastaz seviyelerinin postoperatif dönemdeki akciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri SFT ile gösterildi. Postoperatif ekstübasyon sonrası 4. saatte ve 24. saatte yapılan solunum fonksiyon testlerinde preoperatif dönemde yapılan testlere oranla ciddi düşüş olduğunu tespit edildi. On-pump grubu hastalarda daha fazla düşüş saptandı fakat off-pump hastalarla karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$). On-pump grubu hastalarının entübasyon süresi off-pump grubu hastaların entübasyon sürelerine göre daha uzundu fakat istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Serraf ve ark. (12) 25 yenidoğan domuzda yaptıkları çalışmada kardiyopulmoner bypass anında VEGF'nin artmış olduğunu saptamışlar ve kardiyopulmoner bypass sırasında bir çeşit akciğer iskemisi görüldüğünü ve postoperatif dönemdeki akciğer ödeminden VEGF'in sorumlu olabileceğini bulmuşlardır.

Onorati ve ark. (13) çalışmasında pulsatil ve linear CBP uygulamasında operasyon sırasında bakılan VEGF ve IL-10 değerlerinde önemli artış olduğunu bulmuşlar. Bunun postoperatif dönemde iyileşmenin gecikmesi, entübasyon süresinin uzaması, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin uzamasına sebep olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif VEGF değerleri karşılaştırıldığında postoperatif tüm değerlerde preoperatif değere göre anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Ayrıca KPB süresi ve aort klemp süresi uzadıkça VEGF değerlerinin düştüğü tespit edildi. Gruplararası VEGF değerleri karşılaştırıldığında herhangi bir fark bulunamadı ($p>0.05$). VEGF değerlerinde yükselme olmasını bekliyorduk fakat hasta sayısının yetersiz olması ya da kandaki VEGF düzeyinin uzun sürede artış gösteriyor olması, operasyon sırasında verilmiş olan kan, plazma gibi ürünlerin kanı dilüe etmiş olabileceği bu nedenlerle literatürün aksine verilere ulaşmış olduğumuzu düşünmekteyiz.

Montes ve ark. (14) off-pump ve on-pump hastalarda pulmoner fonksiyonlarını incelemişler ve koroner arter bypass greftlemesinin (KABG) tek başına postoperatif solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemediğini, anestezinin etkisi, ameliyat tekniği, sternotomi ağrısı ve göğüs tüplerinin verdiği ağrı ve rahatsızlığında postoperatif solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak on-pump KABG'nin postpulmoner fonksiyonları azalttığı ve off-pump yönteminin kullanımının daha yararlı olacağı genel görüşü yaygın olsa da off-pump KABG'yi on-pump KABG'ne avantaj sağlamamıştır.

Haefener ve ark. (15) postoperatif pulmoner komplikasyonları inceledikleri çalışmada KABG sonrasında expiratory positive airway pressure (EPAP) kullanarak incentive spirometri uygulamışlardır. Her iki grupta da KABG sonrası pulmoner fonksiyonlarda önemli düşüş saptamışlar, postoperatif 1 hafta sonra gruplararası FEV1, FVC değerlerinde fark yokken, postoperatif 1 ay sonra çalışma grubunun FEV1, FVC değerlerinin daha iyi olduğunu, çalışma grubunun iyileşmesinin daha hızlı olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$). Postoperatif hastanede kalış süresinin kontrol grubunda önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$). Çalışmamızda on-pump ve off-pump gruplarına preoperatif dönemde ve postoperatif dönemde ekstübasyonun 4. saati ve 24. saatinde solunum fonksiyon testleri uyguladık. Preoperatif FEV1 ve FVC değerleri açısından gruplar arasında önemli bir fark saptamadık. Her iki grupta da preoperatif değerlerle karşılaştırdığımızda postoperatif 4. saat ve 24. saat FEV1, FVC değerlerinde ciddi derecede düşme olduğunu bulduk ($p<0.05$) fakat gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında önemli bir fark saptamadık. Postoperatif FEV1, FVC değerlerindeki düşüşün iki grupta da aynı oranlarda olması yalnızca KPB'den kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Postoperatif dönemdeki insizyon yeri ağrısı ve göğüs tüplerinin verdiği rahatsızlık nedeniyle hastaların yeterince solunum fizyoterapisi yapamaması, entübasyon, anestezi maddeler gibi nedenlerle akciğerlerin etkilendiği ve postoperatif dönemde mobilizasyon kısıtlılığı nedeniyle akciğer fonksiyonlarında olumsuz yönde etkilendiği düşünülmektedir.

KPB yöntemi kullanılarak opere edilen hastalarda anlamlı şekilde daha fazla olmak üzere postoperatif dönemde sistemik inflamatuvar yanıtta belirleyici humoral amplifikasyon sisteminde görevli elastaz düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Aynı inflamatuvar yanıtta görevli VEGF değerinde ise anlamlı bir artış izlenmemiştir.

Her iki yöntem kullanılarak opere edilen hastaların tümünde akciğer fonksiyonları açısından bilgi veren FEV1 ve FVC değerlerinde postoperatif dönemde ciddi düşme olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

KPB yöntemi ile opere edilen hastalarda yaş, cinsiyet, obezite ve sigara alışkanlığı ile post op pulmoner inflamatuvar yanıt ve fonksiyon kaybı arasında bir ilişki olmadığı görüldü.

Ancak, açık kalp cerrahisinde, kalp akciğer pompasının solunum fonksiyonları üzerine olan negatif etkilerinin, cerrahi teknik, sternotomi, İMA (internal mamaryan arter) çıkarılması, parietal plevranın açılması, anestezi teknikleri, entübasyon süresi ve torasik komplikasyonların gelişmesinin, postoperatif yoğun bakımda, serviste kalış sürelerine etkileyeceği unutulmamalıdır.

SONUÇ

KPB cerrahisi tek başına inflamatuvar süreci başlatsa da pompaya girmiş hastalarda görülen inflamatuvar yanıt daha fazla olmuştur. İnflamasyonun en güçlü göstergelerinden olan elastaz seviyesindeki artışla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olarak postoperatif solunum fonksiyonlarında düşüş saptanmıştır. İnflamasyonun bir diğer göstergesi olan VEGF'de ise bu oran istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Yaptığımız çalışma da elastaz artışı ile postoperatif akciğer hasarı arasında direkt bir ilişki olduğu saptanmıştır. Elastaz düzeyini artıran her türlü etkenin postoperatif solunum fonksiyonlarına negatif yönde etki edebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Demirkılıç U. Extrakorporal dolaşım. In: Demirkılıç U ed. Kalp ve Damar Cerrahisi. Ankara: Eflaton Yayınevi 2008:122-84.
2. Alat I, Bayındır Ü, Özkısacık E, Taşbakan S, Sarıbülül O, Büket S, Tahir Yağdı T, Yüksel M. Kardiyopulmoner bypass uygulanan olgularda bronkoalveoler lavaj sıvısının pH değişimleri. Toraks Dergisi 2005;6:51-6.
3. Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, Reitz BA, Baumgartner WA. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasculer Surg 1990;99:873-7.
4. Kirklin JK, Westbay S, Blackstone EH, Kirklin JW, Cheoweth DE, Pacifico AD. Coplement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:845-57.
5. Oliver MF, Bühling F, Täger M, Frass H, Ansoerge S, Huth C, Welte T. Antioxidant and antiprotease status in peripheral blood and BAL fluid after cardiopulmonary bypass. Chest 2001;120:1599-608.
6. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J 1984;219:1-14.
7. Till GO, Hatherill JR, Tourtellotte WW, Lutz MJ, Ward PA. Lipid peroxidation and acute lung injury after thermal trauma to skin. Evidence of a role for hydroxyl radical. Am J Pathol 1985;119:376-84.
8. Çimen F, Ulubaş B, Eryılmaz T, Bilgin G. Sigara içenlerde lipid peroksidasyonu, antioksidan aktivite ve solunum fonksiyon testleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 2002;22:292-6.
9. Wright JL, Tai H, Churg A. Cigarette smoke induces persisting increases of vasoactive mediators in pulmonary arteries. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31:501-9.
10. Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM, Kobayashi DK, Kelley D, Belaaouaj A. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. American Journal of Pathology 2003; 163(6): 2329-35.
11. Ogushi F, Hubbard R.C, Vogelmeier C, Fells G.A, Crystal R.G. Risk factors for emphysema. Cigarette smoking is associated with a reduction in the association rate constant of lung alpha 1-antitrypsin for neutrophil elastase. J Clin Invest 1991;87:1060-5.
12. Serraf A, Aznag H, Baudet B, Detruit H, Seccatore F, Mazmanian MG, Planche C. Pulmonary vascular endothelial growth factor and nitric oxide interaction during total cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1050-7.
13. Onorati F, Rubino A.S, Nucera S, Foti D, Sica V, Santini F, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:897-904.
14. Montes FR, Maldonado JD, Paez S, Ariza F. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. J Cardiothorac 2004;18:698-703.
15. Haeffener MP, Ferreira GM, Baretto SSM, Arena R, DalPago P. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure reduces pulmonary complications, improves pulmonary function and 6-minute walk distance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J 2008;156:900.e1-900.e8.