

**KORONER BY-PASS OPERASYONLARINDA KULLANILAN
FARKLI 3 PERFÜZYON TEKNİĞİNİN İNFLAMATUAR SİSTEM,
NÖROLOJİK SİSTEM VE SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin BAYRAM

**UZMANLIK TEZİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANKARA-2007

**KORONER BY-PASS OPERASYONLARINDA KULLANILAN
FARKLI 3 PERFÜZYON TEKNİĞİNİN İNFLAMATUAR SİSTEM,
NÖROLOJİK SİSTEM VE SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin BAYRAM

**UZMANLIK TEZİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Mehmet Emin ÖZDOĞAN**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANKARA-2007

**KORONER BY-PASS OPERASYONLARINDA KULLANILAN FARKLI 3
PERFÜZYON TEKNİĞİNİN İNFLAMATUAR SİSTEM, NÖROLOJİK SİSTEM VE
SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin BAYRAM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

Ankara, Türkiye.

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda atan kalpte koroner arter bypass greftleme (KABG), pompada pulsatil KABG ve pompada pulsatil olmayan KABG tekniklerinin inflamatuvar, santral sinir sistemi ve solunum sistemine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Çalışmaya elektif KABG operasyonu planlanan toplam 32 hasta alındı. Hastaların preoperatif, postoperatif 0., 6., ve 24. saat interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve S100beta (S100 β), preoperatif, postoperatif 0., 6. saatlerde karbonil düzeylerine bakıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif 24. saat ve postoperatif 5. gün oksijensiz arteriel kan gazlarına bakıldı. Preoperatif ve postoperatif 5. gün solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı.

BULGULAR: IL-6, IL-8 ve karbonil düzeylerindeki postoperatif artış atan kalpte KABG grubunda diğer 2 gruba göre belirgin ölçüde düşük olup ($p<0.05$), TNF- α düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır. Serebral hasarın göstergesi olan S100 β 'nin postoperatif düzeyi atan kalpte KABG grubunda diğer 2 gruba göre düşüktür ($p<0.05$). Her 3 grubun solunum sistemi üzerine olan etkileri incelendiğinde postoperatif dönemde atan kalpte KABG grubunda diğer 2 gruba göre arteriel parsiyel oksijen basıncı (PO₂), 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve 1. saniye zorlu ekspiratuvar volümün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC) değerleri belirgin olarak yüksektir ($p<0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızda atan kalpte KABG'nin, pompada pulsatil KABG ve pompada pulsatil olmayan KABG'e göre inflamatuvar, santral sinir sistemi ve solunum sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinin daha az olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Koroner bypass, inflamasyon, S100 β , solunum sistemi,

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof Dr. M. Emin ÖZDOĞAN'a, Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Halim SONCUL'a, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof Dr.Ali YENER, Prof Dr.Levent GÖKGÖZ, Prof Dr.Volkan SİNCİ'ye, üniversitemiz Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı eski öğretim üyelerinden Prof. Dr. Velit HALİT'e, Yrd. Doç. Dr. Levent OKTAR, Yrd. Doç. Dr. Yıldırım İMREN, Öğr. Grv. Dr. Erkan İRİZ, Uzm. Dr. Dilek ERER'e, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve beraber çalıştığım tüm değerli insanlara, her zaman yanımda olan anneme ve ablalarım Satı ve Zehra'ya, hayatını ve bilgeliğini bana adayan hayat arkadaşım, eşim Dr. Nihal AKAR BAYRAM'a ilgi ve desteklerinden ötürü **teşekkür ederim.**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki İnflamatuvar Yanıt	6
2.2. Solunum Fizyolojisi	10
2.2.1. Akciğer Hacimleri.....	13
2.2.2. Akciğer Kapasiteleri	14
2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri	14
2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Akciğer	15
2.4. Santral Sinir Sistemi.....	17
3. MATERYAL-METOD	25
3.1. Hastalar ve Metod	25
3.1.1. Preoperatif değerlendirme	26
3.1.2. Premedikasyon ve anestezi.....	26
3.1.3. Atan Kalpte Operasyon Tekniği	27
3.1.4. Pompada Pulsatil Akımda Operasyon Tekniği.....	27
3.1.5. Pompada Pulsatil Olmayan Akımda Operasyon Tekniği	27
3.1.6. Postoperatif izlem.....	28
3.1.7. Örneklerinin Toplanması	28
3.2. İstatistik Değerlendirme	28
4. BULGULAR.....	30
4.1. İnflamatuvar Markerlar	31
4.2. Oksidatif Stress	37
4.3. Santral Sinir Sistemi Etkileri.....	39
4.4. Solunum Sistemi Etkileri	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
KAYNAKLAR	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	Hasta gruplarının bazal karakteristik özellikleri	30
Tablo 4.2.	Hasta gruplarının IL-6 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	32
Tablo 4.3.	Hasta gruplarında IL-8 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	35
Tablo 4.4.	Hasta gruplarında TNF- α değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	36
Tablo 4.5.	Hasta gruplarında karbonil değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	38
Tablo 4.6.	Hasta gruplarında değerlerine S-100 β proteinine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	40
Tablo 4.7.	Hasta gruplarında PO ₂ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	43
Tablo 4.8.	Hasta gruplarında PCO ₂ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	44
Tablo 4.9.	Hasta gruplarında SO ₂ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	45
Tablo 4.10.	Hasta gruplarında FEV değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 4.11.	Hasta gruplarında FVC değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 4.12.	Hasta gruplarında FEV ₁ /FVC değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Klasik ve alternatif yoldan kopmlema sistem aktivasyonu ve MAK oluşumu.....	8
Şekil 4.1. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının IL-6 değerlerinin zamana göre değişimi	33
Şekil 4.2.. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan CABG gruplarının IL-8 değerlerinin zamana göre değişimi	35
Şekil 4.3. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının TNF- α değerlerinin zamana göre değişimi	37
Şekil 4.4. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının karbonil değerlerinin zamana göre değişimi	39
Şekil 4.5. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının S-100 β proteini değerlerinin zamana göre değişimi	41

KISALTMALAR

KABG	:	Koroner Arter Bypass Greftleme
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-8	:	İnterlökin-8
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
S100 β	:	S100Beta
PO ₂	:	Parsiyel Oksijen Basıncı
FEV1	:	Zorlu vital kapasite manevrası esnasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarı
FVC	:	Zorlu Vital Kapasite
FEV1/FVC	:	Zorlu vital kapasite manevrası esnasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarının zorlu vital kapasiteye oranı
KPB	:	Kardiyopulmoner Bypass
GIS	:	Gastrointestinal Sistem
OPCAB	:	Off-pump Koroner Arter Bypass
İMA	:	İnternal Mammariyan Arter
LAD	:	Left Anterior Dessending
LİMA	:	Left İnternal Mammarian Arter
C1	:	Kompleman1
MAK	:	Membran Atak Kompleksi
IL-1 β	:	İnterlökin1 Beta
LTB4	:	Lökotrien B4
PAF	:	Trombosit Aktive Edici Faktör
SIRS	:	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
VA	:	Dakikada Alveolar Ventilasyon
VT	:	Soluk Hacmi (Tidal Volüm)
VD	:	Ölü Boşluk Hacmi
PCO ₂	:	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
Q	:	Alveolar Kan Akımı
TV	:	Tidal Volüm
İR	:	İnspirasyon Rezervi
ER	:	Ekspirasyon Rezervi
RV	:	Rezidüel Volüm
FEF	:	Forced Expiratory Flow-Zorlu Ekspiratuvar Akım
PVR	:	Pulmoner Vasküler Rezistans
ARDS	:	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
AC	:	Akciğer

FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
İKB	: intrakraniyal Basınç
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
TXA2	: Tromboksan A2
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ACT	: Activated Clotting Time
Cx	: Sirkumflex Arter
RCA	: Sağ Koroner Arter
EKG	: Elektrokardiyogram
NSAID	: Non-Steroid Antiinflatuar İlaç
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
P _a O ₂	: Arteriel Parsiyel Oksijen Basıncı
P _a CO ₂	: Arteriel Parsiyel Karbondioksit Basıncı
S _a O ₂	: Arteriel Oksijen Saturasyonu
CK-MB	: Kreatinin Kinaz-M Bandı
T3	: Triiyodotironin
fT3	: Serbest Triiyodotironin
ACTH	: Adrenocortikotrophormon
MDA	: Malondialdehyde
HES	: Hidroksietilstarch
RL	: Ringer Laktat
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisi yeni yöntem ve araçların keşfiyle son kırk yılda büyük ilerleme kaydetmiş olmasına rağmen, operasyon esnasındaki ekstrakorporeal dolaşım ile pulmoner ve miyokardiyal reperfüzyon immün sistem parametrelerinde değişikliğe neden olarak postoperatif komplikasyonları doğurabilir (1). Klasik kalp cerrahisi sonrasında gelişen, büyük ölçüde ekstrakorporeal dolaşım ve reperfüzyonun neden olduğu inflamatuvar sistem aktivasyonu ile başlayan solunum yetmezliği, akciğer hasarı, kognitif ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ve beyin hasarı oluşumu kardiyovasküler cerrahları farklı yöntemler aramaya itmiştir.

Geleneksel perfüzyon tipi, sürekli bir tansiyon arteriyel (TA) değeri sağlayan pompada pulsatil olmayan (on-pump non-pulsatil) tekniktir. Bir diğer teknik de daha fizyolojik olduğu düşünülen ve pulsatil bir TA düzeyi sağlayan pompada pulsatil olan (on-pump pulsatil) tekniktir (2,3). Ayrıca hiç ekstrakorporeal dolaşıma ihtiyaç duyulmadan yapılabilen, atan kalpte (beating heart) bypass cerrahisi tekniği geliştirilmiştir (3,4).

Her üç cerrahi prosedürde de sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), inflamatuvar sistem aktivasyonu, beyin ve akciğer hasarı oluşabilmektedir. Her üç cerrahi tipi için bu hasarların önemi ve seviyesi tam olarak aydınlatılmış değildir (5,6).

İnflamatuvar sistem aktivasyonu kan ve hücrel elemanlarının endotel dışı yüzey temasıyla başlamaktadır. Dolaşımdaki nötrofillerin aktive olmasıyla sitokinlerden IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyinde artış görülmüştür (7,8). Protein oksidasyonunu spesifik olarak gösteren karbonil düzeylerinde de artış görülmektedir.

Kardiyopulmoner bypass (KPB) pompasında TA düzeyinin düşük olması, mikroemboliler, makroemboliler ve artmış inflamasyon nedeniyle iskemik beyin hasarı görülebilmektedir (9). Yapılan çalışmalarda iskemik beyin hasarlarında s100 β proteinlerinde artış görülmüş olup kardiyak cerrahi sonrası hastalarda serebral hasara spesifik yükselme gösterilmiştir (10). Bilateral karotis arteri klemplenilen fare hipokampuslarında TNF- α mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (7).

KABG operasyonuna alınan hastalarda akciğer fonksiyonlarında postoperatif dönemde ciddi düşüşler ve yine postoperatif dönemde bronş lavajı incelemelerinde inflamatuvar hücre sayısında artışlar gözlenmiştir (11,12). Oksidatif strese bronko-alveoler lavajda (BAL) protein oksidasyonunun önemli bir göstergesi olan karbonil gruplarının arttığı ve akciğer açısından risk gruplarında N-asetil sistein ve metilprednizolonun operasyon öncesi tedavi amacıyla verildiği bildirilmiştir (11).

Acaba klasik pulsatil olmayan tekniğe oranla daha fizyolojik olan pulsatil perfüzyon ne kadar yararlıdır? Pulsatil perfüzyonla yapılan KABG’de inflamatuvar sistem aktivasyonu, akciğer ve beyin hasarı oluşumu görülme olasılığı daha mı düşük olacaktır? Klasik pulsatil olmayan perfüzyon tekniği terk edilmeli midir?

Biz bu klinik çalışmamızda klasik pompada pulsatil olmayan perfüzyon tekniğimizin yerine artık öncelikli olarak diğer perfüzyon yöntemlerinin; pompada pulsatil yöntem veya atan kalpte by-pass yönteminin geçip geçemeyeceğini, inflamatuvar sistem aktivasyonu (serumda preoperatif veya postoperatif IL-6, IL-8, TNF- α , ve karbonil düzeylerine bakılarak), beyin hasarı (serumda preoperatif ve postoperatif s100 β proteinine bakılarak) ve akciğer hasarı (preoperatif ve postoperatif oksijensiz arteriel kan gazları, solunum fonksiyon testleri) parametrelerine bakarak test etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Kardiyopulmoner bypass (KPB)'da ekstrakorporeal dolaşım öncelikle sistemik homeostazisi sağlamaya yönelik olarak kullanılır. Bunu da sistemik perfüzyonu, kanın oksijenlenmesini ve aynı zamanda da karbondioksitin elimine edilmesini sağlayarak gerçekleştirir. Ekstrakorporeal dolaşım sistemi bu fonksiyonları gerçekleştirmek üzere arteriel ve venöz kanüller, vent ve aspirasyon sistemi, kardiyopleji cihazları, bağlantı tüpleri, pompa (yapay kalp), oksijenatör (yapay akciğerler), venöz rezervuar, ısı değiştirici, arteriyel filtreler ve hemofiltreden oluşur. KPB esnasında bu bölümlerden ve tüplerden kan akımı, gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı non-endotelyal yüzey ile teması ve bunun sonucunda retiküloendotelyal sistem fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler sebebiyle kısmen ya da tamamen insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olan bir takım yan etkiler görülür. Başta inflamatuvar sistem ve akciğerler olmak üzere nörolojik, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem (GIS) gibi birçok sistem ve organ bu işlemde etkilenir (13). Kardiyopulmoner bypass (KPB) için çeşitli pompa tipleri mevcuttur. KPB için ideal pompa şu özelliklere sahip olmalıdır: 500 mmHg'lık basınca karşı 7 lt/dk akım hızında kan pompalayabilmelidir. Pompalama hareketi kanın sellüler ve aselüller elemanlarına hasar vermemelidir. Kan akımı ile temas eden tüm yüzeyler devamlılık göstermeli, durgunluk veya türbülansa neden olabilecek ölü boşluk olmamalı, tek kullanımlık olmalı ve pompanın kalıcı kısımlarını kontamine etmemelidir. Pompa akım kalibrasyonu kan akımının doğru moniterizasyonu için tam olmalıdır. Güç kesintisi durumunda pompa elle çalıştırılabilmelidir. Pompalar, roller veya sentrifugal özellikte, pulsatil veya non-pulsatil akım sağlayanlar olmak üzere çeşitlidir. Yaygın olarak kullanılan devamlı akımlı pulsatil olmayan pompalardır. Pulsatil olmayan pompalar geleneksel, sistolik ve diastolik basınç paterni göstermeyen non-pulsatil akımlı pompalardır. Kardiyopulmoner bypass'ın insan fizyolojisini (geçici de olsa) birçok yönden değiştirdiği bilinmektedir. Metabolik, hemodinamik, hematolojik, kompleman sistemi, böbrek fonksiyonları, nörolojik ve endokrin sisteme olan etkileri birçok araştırmacı tarafından inceleme konusu olmuştur. Sözkonusu fizyolojik değişikliklerin (çoğu olumsuz yönde olan) ve etkilerinin olabildiğince zararsız bir biçimde atlatılabilmesi için vücudun doğasına

uygun olarak dolaşımın pulsatil olarak sağlanması düşünülmüş ve bu özellikte pompalar geliştirilmiştir. (19-25). Bu tekniğin olumlu ya da olumsuz etkileri tartışmalıdır. Tartışmaların yoğunlaştığı noktalardan biri pulsatil akımlı pompaların daha çok hemoliz yaptığıyla ilgilidir. Diğer yandan sentrifugal pompa başlıklarının kullanımının yaygınlaşması ve kullanılan malzemelerdeki teknolojik ilerlemeyle bu sorunun ağırlığı günümüzde azalmaktadır (21,22,25). Diğer bir tartışılan nokta ise gerçekten anlamlı değişiklikler yapabilecek ölçüde insan fizyolojisine yararlı olup olmadığıdır (20,21,23,24,26-28).

Pulsatil pompa ile KPB sırasında ve sonrasında myokard, beyin, böbrek gibi hayati organların iyi korunduğu konusunda yayınlar mevcuttur (14-18).

Pulsatil pompa ile organ sistemlerini ilgilendiren spesifik hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar vardır ve bu konudaki yayınların çoğu organ sistemlerine ilişkin avantajları olduğunu göstermektedir (14-18).

KPB pompası ister pulsatil ister non-pulsatil olsun her ikiside inflamatuvar sistem aktivasyonuna ve hedef organ hasarına katkıda bulunur. Açık kalp cerrahisi, çağımızın teknolojik gelişmelerinden büyük oranda kendine düşen payı almasına karşın, halen daha ameliyatlar sırasında kanın şekilli elemanlarına hiç zarar vermeyen ve başta beyin olmak üzere, organları mükemmel düzeyde perfüze edebilecek bir ekstrakorporeal dolaşım pompası henüz geliştirilememiştir. Bu cerrahları farklı yöntemler aramaya itmiş ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan off-pump koroner arter bypass (OPCAB) cerrahisi diğer adıyla atan kalpte koroner arter bypass (beating heart coronary artery bypass) cerrahisi yöntemi ortaya çıkmıştır.

Murray ve Longmire 1950’li yıllarda ilk kez atan kalpte koroner endarterektomi ve safen ven grefti ya da internal mammariyan arter (İMA) kullanarak segmental eksizyon yaptıkları olguları yayınlamışlardır (29). Sabiston 1962’de ilk kez safen ven greftini sağ koroner artere atan kalpte anastomozunu yapmıştır. Garrett 1964’de yine safen ven greftini Left Anterior Descending (LAD) arterine atan kalpte anastomoz ettiği olguları yayınlamıştır (29). V. I. Kolesov 1967’de sol torakotomi ile LAD – Left İnternal Mammarian Arter (LİMA) anastomozu yaptığı olguları yayınlamış ve atan kalpte KPB kullanılmadan koroner revaskülarizasyonu gerçekleştirmişlerdir (29,30). Ancak o dönemde çalışan kalbin üzerinde cerrahi

girişim gerçekleştirmenin güçlüğü ve bu sebeple yapılacak anastomozun kalitesinin olumsuz etkileneceği görüşüyle bu girişim destek bulmamıştır.

1975 yılında Kanada’da Trapp ve Bisarya, Amerika’da Ankeney KPB kullanılmadan atan kalpte yapılan koroner revaskülarizasyona ait ilk başarılı serileri bildirdiler (31). O tarihlerde ekstrakorporeal sirkülasyon ve miyokardiyal koruma teknikleri ile ilgili yeni gelişmelerin oldukça popüler olması sebebiyle atan kalpte koroner arter cerrahisi fazla destek bulmamıştır.

1980’li yıllarda teknolojik alandaki önemli gelişmeler sayesinde atan kalpte koroner arter cerrahisi popülerite kazanmaya başladı. 1985 yılında Arjantin’de Buffolo ve ark. ile Benetti ve ark. güvenli ve etkili yeni yöntemler ile atan kalpte koroner bypass operasyonu uyguladıkları serileri yayınladılar (29). Koroner arter akımını proksimal ve distaline uyguladıkları yumuşak silikon sinerler yardımıyla kestiklerini, kalp hızı ve oksijen tüketimini çeşitli ilaçlar uygulayarak azalttıklarını ve kalbi böylece stabilize ettiklerini bildirdiler. Bildirilen bu serilerden sonra atan kalpte koroner arter cerrahisi operasyonlarının sıklığı artmış ve tüm dünyada uygulanmaya başlamıştır. 1990’lı yıllarda yapılan çalışmalarda atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan vakalarda özellikle postoperatif morbidite oranları ile operasyon maliyetinin daha düşük olduğu tespit edilmiş ve atan kalpte koroner cerrahisi popülerite kazanmaya başlamıştır.

Atan kalpte koroner cerrahisi operasyonlarının tüm dünyada yaşanan teknolojik gelişmelere paralel olarak yaygın olarak uygulanması ile birlikte bu konuda yapılan çalışmalara da hız verilmiştir. Özellikle postoperatif morbidite, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ve kullanılan kan ve kan ürünleri miktarlarına bakıldığında atan kalpte yapılan operasyonlarda anlamlı olarak bu oranların daha düşük olduğu saptanmıştır (32). Bu oranların anlamlı olarak düşük tespit edilmesi hastaların kardiyopulmoner bypass (KPB)’in istenmeyen yan etkilerinden korunduğu şeklinde yorumlanmıştır. Buna ilave olarak KPB’a bağlı olarak gelişen “sistemik inflamatuvar yanıt” gelişiminde önemli rolleri olan birçok inflamatuvar enzim, sitokin ve mediatörün (nötrofil elastaz, IL-8, kompleman3a (C3a) ve kompleman5a (C5a), endotoksin, TNF- α) atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan olgularda daha düşük oranda saptanması da bu görüşü desteklemektedir (29,33-36).

Kardiyak cerrahiyi takiben gelişen sistemik inflamasyon multifaktöriyeldir. Kardiyak cerrahi hastalarında görülen birtakım olaylar ve komplikasyonlardan sistemik inflamasyonun sorumlu olabileceğide tartışma götürmez bir konudur. Doku hasarı, endotoksemi ve KPB’de kanın yabancı yüzey ile temasının kardiyak cerrahi hastalarında sistemik inflamasyonu başlatan olay olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki KPB sonrası tüm miyokard koruma yöntemlerine rağmen hemen her hastada belli bir derecede miyokard hasarı görülmektedir. Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşın yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarı mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Ayrıca günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının giderek artması ve bu hastalarda koroner arter hastalığı ile birlikte başka hastalıkların görülmesi sebebiyle normal fizyolojiyi anlamak ve miyokard hasarına karşı etkin önleyici stratejiler geliştirmek giderek önemini arttıran bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (37-39).

2.1. Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki İnflamatuvar Yanıt

Ekstrakorporeal dolaşımda kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Ekstrakorporeal sirkülasyonda inflamasyon heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar (40,41). Tüm cerrahi işlemlerde akut inflamatuvar bir yanıt tetiklenir. Fakat, heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve sürekli reinfüzyon ve vücut içi dolaşımı, KPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice artırır. Bu yanıt tam olarak tanımlanamamış ve anlaşılamamıştır (42). Bu akut savunma reaksiyonunda yer alan en önemli etkenler temas, kompleman plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarından nötrofiller, monositler, trombositler ile vasküler endotel hücreleridir. Lenfositler ise KPB 'ye karşı gelişen akut yanıtta yer almazlar (43). KPB ve kardiyak cerrahi sırasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır:

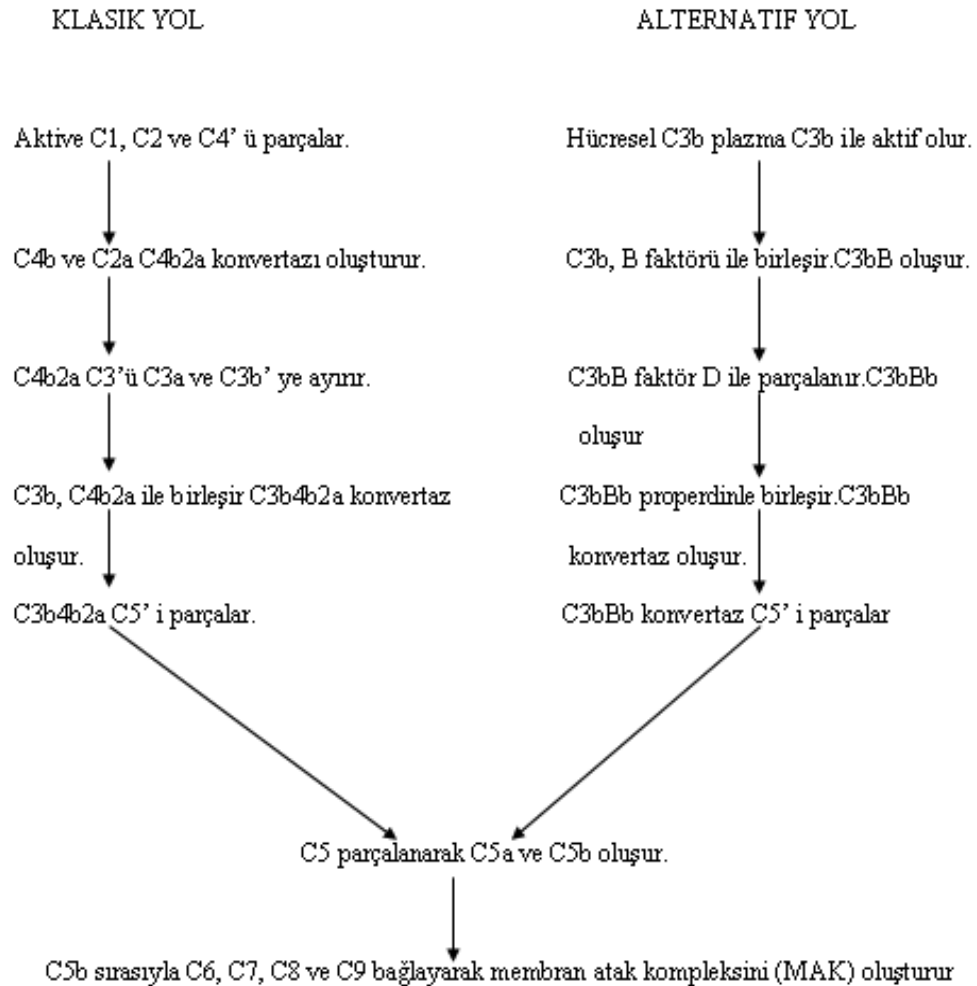
1. Endotel olmayan yüzeyler ile kanın teması,
2. Protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluşuktan sonra,
3. İskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu sonrasında (41,44).

KPB ve miyokardiyal reperfüzyon klasik ve alternatif kompleman yollarını aktive ederken; heparin-protamin kompleksi komplemanı klasik yoldan aktive eder (44). KPB esnasında klasik yolu aktive eden diğer agonistler arasında endotoksin, apoptotik hücreler ve C- reaktif protein sayılabilir (44,45).(Şekil 1)

Heparinize kan ile ekstrakorporeal perfüzyon devresinin sentetik yüzeylerinin teması ile plazma proteinleri ile klasik kompleman yolu aktive edilir (44). Aktive faktör XIIa'nın da muhtemel etkisiyle oluşan kompleman1 (C1) aktivasyonu sırasıyla C2 ve C4'ü aktive ederek C4b2a'yı oluşturur (klasik C3 konvertaz) ve oluşan ürün ile C3 parçalanarak C3a ve C3b oluşur.(45) C3b'nin oluşumu, C3bBb oluşumunda rol alan faktör B ve D'nin yer aldığı, C3'ü parçalayarak C3a ve C3b'yi oluşturan C3 konvertaza alternatif olan alternatif yolu aktive eder. Ne var ki klasik yol belli sıralı adımları izleyerek ilerler, alternatif yol ise membran- bağlı C3-konvertaz ile C3 'ün membran-bağlı C3b ve C3a'ya parçalanmasını ileri derecede arttırabilen bir geri besleme halkası içerir. KPB esnasında kompleman büyük oranda alternatif yol aracılığıyla aktive edilir (44). Her iki C3 konvertaz, iki kompleman yolunu, C3b'yi oluşturup C5'i C5a ve C5b'ye aktive ederek etkin olarak birleştirir (Şekil 2.1).

C3a ve C5a kuvvetli vazoaktif anafilatoksinlerdir. Nötrofillere süratle bağlandığı için plazmada tespit edilmesi güç olan C5a, başlıca agonisttir. C3b opsonin olarak davranır, hedef hücre hidroksil gruplarına bağlanır ve onları C3b için özgül reseptörler taşıyan fagositik hücrelere av olarak sunar (45,46). C5b, membran atak kompleksini (C5b-9) oluşturacak olan terminal yolun ilk bileşenidir. Eritrositler gibi prokaryotik hücrelerde, C5b-9 transmembrane gözenekler oluşturur ve intrasellüler/interstisyel ozmotik gradiyentin kaybına yol açarak intrasellüler şişme ve hücre ölümüne yol açar. Ökaryotik hücrelerde, C5b-9 birikimleri derhal ölümcül olmayabilir. Fakat araşidonik asit metabolitlerinin (tromboxane A2, leukotrienler) ve serbest oksijen radikallerinin sırasıyla makrofaj ve nötrofillerden salınımıyla, hücre yaralanmasına yol açabilir (46). C5a ve C5b-9'un bazı özgül adezyon moleküllerini arttırmak yoluyla nötrofil-endotel hücre ilişkilerini arttırmada önemli rolü vardır. Önemli bir diğer nokta ise C5b-9'un ayrıca trombositleri aktive etmesi ve trombosit-monosit agregatlarının oluşumunu arttırmasıdır (47). Benzer şekilde, bu kompleman proteinleri yüzeye bağlı trombositlere, fakat daha çok endotelial hücrelere yapışarak dolaşımdan nötrofil kaybına katkıda bulunurlar (47). Kompleman proteinleri ile

nötrofillerin bu etkileşimi gerek erişkinde gerekse çocuklarda görülen postoperatif organ hasarına katkıda bulunur (48).



Şekil 1: Klasik ve alternatif yoldan kopmleman sistem aktivasyonu ve MAK oluşumu.

Anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a, C4a ve C5a; C3, C4 ve C5 kompleman proteinlerinin parçalanmasıyla salınan biyoaktif protein parçacıklarıdır. Bu parçacıkların proinflamatuvar ve immün düzenleyici etkileri olup düz kaslarda kontraksiyona, vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar, kemoatraktan olarak görev alır ve C5a'da olduğu gibi monosit ve nötrofil aktivasyonunda rol alırlar (49). Anafilatoksinler, KPB esnasında pulmoner vasküler direnç artışına, ödem oluşumuna, nötrofil sekestrasyonuna ve ekstravasküler sıvı artışına katkıda bulunur. Postoperatif ventilasyon süresi, plazma C3a konsantrasyonları ile pozitif korelasyon

gösterir (48). C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının önemli bir aracısıdır. KPB esnasında bu üç anafilatoksin de üretilir. Ancak C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür (50,51) ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir (52). C3a dolaşımında bulunan ana anafilatoksinidir (50,51).

KPB’da lökosit sayıları hemodilüsyona yanıt olarak azalır ancak operasyon sonrasında orta derecede artar (53). Sadece birkaç nötrofil sentetik yüzeylere, birbirine veya trombosit ve monositlere yapışır (53). Yine de nötrofiller KPB esnasında kuvvetli bir şekilde aktive olurlar (54). KPB'nin erken döneminde oluşan C5a, nötrofil kemotaksisi, degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu destekleyen kuvvetli bir kemotaktik proteindir (55). KPB’da yer alan diğer agonistler arasında interlöktin1 beta (IL-1 β), TNF- α , IL-6, IL-8, C5b-9, faktör XIIa, (56) heparin, histamin, hipokloröz asitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri lökotrien B4 (LTB4), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A2 sayılabilir. Son olarak, KPB, muhtemelen IL-6 ve IL-8 aracılığıyla, nötrofil apoptozunu kısmi olarak inhibe eder, nötrofil aktivitesini uzatır (57). Nötrofiller kemokinler, kompleman proteinleri (C5a), IL-1 β , TNF- α ve adezyon molekülleri aracılığıyla, lokalize yaralanma ve inflamasyon bölgelerine toplanırlar. Lökositler ve endotel hücreleri üzerinde bulundurulmuş PECAM-1 adezyon molekülleri lökositlerin transmigrasyonunda aracılık eder (42). Bu trafik nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen IL-8 tarafından düzenlenir. Nötrofiller fagositoz işlemine ve sitokin salınımına başlamak üzere inflamasyon bölgesine ulaşırlar. KPB esnasında organlar ve dokular (akciğer, kalp, beyin) iskemi ve takiben reperfüzyona maruz kalırlar ve sonuç olarak ürettikleri adezyon molekülleri (42) ve reaktif oksidanlar (58) kuvvetli nötrofil kemoatraktan kaynaklarıdır (42). Aktive edilmiş nötrofiller "respiratuar patlama" durumunda aralarında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, tekiloksijen moleküllerinin de olduğu sitotoksik reaktif oksijen ve azot ara ürünleri üretir (42,59). Son olarak nötrofiller araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler ve PAF üretir. KPB esnasında bu vazoaktif sitotoksik maddeler üretilerek, KPB ve kardiyak cerrahi ile ilişkili görülen "Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu" (SIRS) bulgularının çoğuna aracılık eder (60).

2.2. Solunum Fizyolojisi

Solunum vücut metabolizması için gerekli olan oksijen alımını ve karbondioksit atılımını içerir. Akciğer, kalp ve dolaşım sistemi, normal solunum fizyolojisinin sürdürülebilmesi için gereklidir.

Solunum işi mekanik bir iştir. Göğüs kafesi ve akciğerlerin esnek yapısıyla sağlanır. Normalde göğüs kafesiyle akciğerler arasında ince bir sıvı tabaka bulunur. İnspiryum ve ekspiryum sırasında göğüs kafesinin hacmini arttırmasının ve azaltmasının yanısıra akciğerlerin elastik yapısı sayesinde plevral ve alveoler basınç arasındaki gradient farkına bağlı olarak da ventilasyon fonksiyonu yerine getirilir.

Plevral basınç istirahatte $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ iken inspirasyonda $-7 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'e düşer. Bu negatif basınç akciğerlerin yüzeyini toraksa doğru çeker. Yine alveoler basınç hiç solunum yapılmazken $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ basıncına eşittir. İnspirasyon sırasında $-1 \text{ cmH}_2\text{O}$ düşmesi 500ml 'lik havanın alveollere dolması için yeterlidir.

Alveol içi basınçla plevral basınç arasındaki gradient farkına transpulmoner basınç denir. Transpulmoner basınçtaki her birim artışına karşın akciğerlerin genişleme derecesine komplians adı verilir. Yaklaşık $1 \text{ cm H}_2\text{O}$ gradient farkı akciğerlere 200 ml'lik hava akımı sağlar (61). Akciğer dokusunun elastik kuvveti ve alveol iç yüzeyini kaplayan sürfaktan maddesi kompliansın temel belirleyicileridir. Sürfaktan akciğerlerde basınç-hacim ilişkisini sağlayan yüzey gerilimidir. Hava yolu direnci ise alveoller ile ağız arasındaki basınç farkının, akım hızına bölünmesi ile hesaplanır (62). Sonuçta perifere gidildikçe akım hızı düşmektedir.

Havanın atmosfer ve akciğer alveolleri arasında içe ve dışa akımına ventilasyon denir. Oksijen ve karbondioksitin değiştirilmesi her solukta alınan ve verilen hava ile sağlanmaktadır. Bu miktar yaklaşık 500 ml dir (62). Burada önemli olan ölü boşlukta kalan hava ile solunum ünitesine giden hava oranıdır. Solunum ünitesine giden oran arttıkça solunum işi azalır. Alınan hava üst hava yollarından itibaren laminar akım ile bronş sistemine yayılır, alt solunum yollarında bronş çapları giderek daralırken toplam bronş kesit alanı artar. Buna bağlı olarak hava yolu direnci düşer ve akım hızları bu bölgede gittikçe azalır. Yaklaşık 17. dallanma seviyesinde akım hızı hemen hemen sıfır olur. Havanın bu bölgeden alveollere kadar iletilmesi, gazların serbest difüzyonu ve buna yardımcı olan kalp pulsasyonu ile gerçekleşir.

Alveoler ventilasyon hızı, bir dakikada alveollere ve öteki bitişik gaz değişimi alanlarına giren yeni havanın total hacmidir (61).

$$VA \text{ (dakikada alveolar ventilasyon)} = \text{frekans} \times (VT - VD)$$

Frekans = dakikada solunum sayısı

VT = Soluk hacmi (tidal volüm)

VD = Ölü boşluk hacmi (iletici hava yollarının volümüdür.): Bu da yaklaşık 150ml dir (63).

Tidal solunumla gelen hava tüm alveollere eşit olarak dağılmaz, bunun nedeni plevral basıncın her yerde aynı olmamasındandır. Fonksiyonel rezüdüel kapasite düzeyinde akciğerlerin orta zonlarındaki plevra basıncı -5 cmH₂O, apexte -10 cmH₂O, bazallerde ise -2 cmH₂O'dur (62). Bütün alveollerin ulaşabilecekleri hacim aynı olmakla birlikte, akciğerlerde apexten tabana kadar değişken olan plevral basınç nedeniyle alveoller farklı hacimlerde bulunurlar. Bu nedenle bazal bölgelerdeki alveoller apexteki alveollere göre daha fazla ventile olur.

Deniz seviyesindeki hava basıncı 760 mmHg dir. Oksijen parsiyel basıncı ise %20,93 dür. Vücut ısı 37° C iken nefes ile alınan havadaki su buharı basıncı 47 mmHg dir (62). Buna göre deniz seviyesinde alınan havadaki oksijen parsiyel basıncı:

$P_{O_2} = 20,93/100 \times (760 - 47) =$ yaklaşık 150 mmHg'dir. Alveol içinde oksijen parsiyel basıncı yaklaşık olarak 100-105 mmHg'ye düşer. Alveol içerisindeki oksijen basıncının sabit kalması, kapillerlerin oksijen alması ve alveol oksijeninin devamlı olarak yenilenmesi ile sağlanmaktadır. Alveoler parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) alveoler ventilasyon ile sabit tutulur. Bu alveol havası ile oksijenize olan kan sistemik arterler ile periferik verilir.

Akciğer kapillerinden geçen kanın P_{O₂}'si alveoller P_{O₂} 'ye giderek yaklaştığı halde, hiç bir zaman tam olarak eşitlenemez. Arter kanındaki oksijen basıncının alveol kanındakinden düşük olmasının başlıca nedeni, alveol gazı ile karşılaşmayan (şant olan) kandır. Şant, akciğerlerin ventile olan bölgelerinden geçmeksizin arter sistemine katılan kanı ifade eder. Akciğerlerin gaz alış-verişinde ventilasyon/perfüzyon oranı önemli rol oynar ve kantitatif olarak VA/Q şeklinde ifade edilir. Bir alveolde VA (alveoler ventilasyon) normalken, Q (alveolar kan akımı) da normalse , o alveolde ventilasyon-perfüzyon oranı normaldir denir (61).

Oksijenin küçük bir bölümü kanda çözünmüş halde büyük bölümü ise hemoglobin ile kompleks oluşturarak taşınır. PO_2 'si 100 mmHg olan arter kanının 100 ml'sinde yaklaşık 0,3 ml oksijen çözünmüş olarak taşınmaktadır (62). Buna karşılık hemoglobine bağlı olarak taşınan oksijen miktarı 100 ml arter kanı için yaklaşık 20 ml civarındadır. Çünkü hemoglobinin her gramı yaklaşık olarak 1,39 ml O_2 taşımaktadır. Normalde kanda 15 gr/100 ml hemoglobin bulunur.

$$\text{Oksijen konsantrasyonu} = 1,39 \times \text{Hb} \times \frac{\% \text{Saturasyon}}{100} + 0,003 \times PO_2$$

Karbondioksit kanda;

- a) Çözünmüş olarak
- b) Bikarbonat bileşiği şeklinde ve
- c) Proteinlerle birleşerek karbomino bileşikler olarak taşınır.

Karbondioksitin çözünürlüğü oksijenden 20 kat fazla olduğu için kanda çözünen miktarı önem taşır. Bunun nedeni karbondioksit difüzyonuna neden olan basınç farklarının çok daha az olmasıdır.

Arter kanındaki O_2 parsiyel basıncının 75mmHg'nin altına düşmesi durumuna arteriel hipoksemi denir.

Hipoksemi nedenleri;

- 1) Azalmış alveoler oksijen basıncı: Hipoventilasyon, oksijen içeriği az havanın solunması, alveolün az ventile edilmesi (Düşük V /Q)
- 2) V /Q = O (şant etkisi)
- 3) Difüzyon azalması
- 4) Mikst venöz oksijen içeriğinin düşmesi: Metabolizmanın artması, kardiyak output'un düşmesi, arteriel oksijen içeriğinin düşmesi

Hipoksemiye organizmanın cevabı, kardiyak ve pulmoner rezervlerin kullanılması ile sağlanır. Pulmoner cevap, dakika ventilasyonunun arttırılması şeklindedir. Diğer bir yöntem ise inspire edilen oksijen miktarının arttırılmasıdır.

Solunum ünitesi alveoler ve kapiller kanallardan oluşur ve alveol duvarı çok incedir. Bu nedenle alveoler gazlar kapillerlerdeki kana yakın bulunurlar.

Bir gazın membrandan geçiş hızını belirleyen bazı faktörler vardır:

- 1) Membran kalınlığı
- 2) Membran yüzeyi

- 3) Membran içinde gazın difüzyon katsayısı
- 4) Membranın iki tarafı arasındaki basınç farkıdır.

Solunum membran kalınlığını ödem, pulmoner hastalıklar arttırabilir ve membranda gazların difüzyon hızı membran kalınlığı ile ters orantılı olduğundan bu gibi olaylar gaz değişimini önemli ölçüde bozar. Solunum membran yüzeyi bir akciğerin çıkarılması, anfizem gibi olaylarda azalır ve gazların değişimi büyük ölçüde engellenir. Solunum membranından her bir gazın geçişi için difüzyon katsayısı, onun membranda erirliği ile doğru molekül ağırlığının karekökü ile ters orantılıdır.

Solunum membranında geçiş için basınç farkı, alveollerdeki gazın parsiyel basıncı ile bu gazın atmosferik parsiyel basıncı arasındaki farktan ibarettir.

Alveoler P_{O2} ve PCO₂'yi iki faktör belirlemektedir. Bunlar;

- 1) Alveoler ventilasyon hızı
- 2) Oksijen ve karbondioksidin solunum membranlarından geçme hızıdır.

Alveoler ventilasyon ile alveoler kan akımı arasında dengenin bulunduğu zaman solunum gaz değişimini anlamamıza yardımcı olan kavrama ventilasyon-perfüzyon oranı denir.

VA/Q normalin altında olduğu zaman alveol kapillerindeki kana yeterli oksijeni sağlayacak ventilasyon olmaz. Buna bağlı kapillerlerden geçen venöz kanın bir bölümü oksijenlenemez. Bu fraksiyona, şant kanı denir.

2.2.1. Akciger Hacimleri

- 1) Tidal volüm (soluk hacmi) (TV) : Herbir solunumla AC'e alınan veya çıkarılan hava hacmidir (yaklaşık 500 ml).
- 2) İnspirasyon rezervi (İR) : Normal soluk hacminin üzerine fazladan alınabilen soluk hacmidir (yaklaşık 3000 ml).
- 3) Ekspirasyon rezervi (ER) : Normal bir ekspirasyondan sonra, zorlu bir ekspirasyonla fazladan çıkarılan hava hacmidir (yaklaşık 1100 ml).
- 4) Rezidüel volüm (RV): Zorlu bir ekspirasyon sonrası AC'de kalan hava hacmidir (yaklaşık 1200 ml).

2.2.2. Akciger Kapasiteleri

- 1) İspirasyon kapasitesi: Soluk hacmi ile ispirasyon rezervinin toplamına eşittir (Yaklaşık 3500 ml).
- 2) Fonksiyonel rezidüel kapasite: Ekspirasyon rezervi ve rezidüel hacmin toplamıdır (Yaklaşık 2300 ml).
- 3) Vital kapasite: İspirasyon rezervi, tidal volüm ve ekspirasyon rezervinin toplamıdır (Yaklaşık 4600 ml).
- 4) Total AC kapasitesi: vital kapasite ile rezidüel hacmin toplamıdır (Yaklaşık 5800 ml). AC'in mümkün olan en geniş geriliminden sonraki maksimum hacmidir.

2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri, solunum sistemi fonksiyonlarındaki bozukluk ve anormallikleri anlamak ve derecelendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerdir. Solunum fonksiyon testleri; gaz değişiminin bozulup bozulmadığını, hava yolu obstrüksiyonunu, obstrüksiyon varsa bronkodilatör ilaçlara yanıt verip vermediğini, nefes darlığının solunumsal olup olmadığını anlamamıza yardımcı olur.

Spirogramda hasta spirometrenin içine üflemede ve çıkarılan hava volümü zamanın fonksiyonu olarak çizdirilmektedir. Bu eğriden en sık olarak yapılan ölçümler, zorlu vital kapasite (FVC), zorlu vital kapasite 1.saniye volümü (FEV_1) ve FEV_1 'ün orta %25-%75 dilimleri arasındaki ekspiratuvar akım hızıdır (FEF_{25-75} %)

Zorlu vital kapasite manevrası sonunda çıkarılan volüme Zorlu Vital Kapasite (FVC) denir. FVC testi en önemli solunum testidir. Normal değerleri esas olarak kişinin boy, yaş, ırk, kilo ve cinsiyetine bağlıdır. Zorlu vital kapasite azalması akciğerlerin kendisine (rezeksiyon, kollaps, obstrüktif akciğer hastalıkları), plevra boşluğundaki problemlere (plevra sıvısı, plevra kalınlaşması), göğüs duvarı hareket bozukluğuna (kifoskolyoz), diyafragma ve diğer solunum kaslarının anormalliklerine (Miyasteni) bağlı olabilir.

Akciger fonksiyon testlerini değerlendirirken sıklıkla iki tanım kullanılır. Bunlardan birincisi maksimal ekspirasyon akımında azalmaya yol açan kronik

bronşit, amfizem, astma gibi hastalıklarda görülen obstrüktif bozukluktur. Bu durum genellikle FEV₁ azalması ile birlikte. Restriktif bozukluk deyimi ise obstrüksiyona sebep olan hastalıklar dışında akciğer volümlerinde (FEV₁, RV gibi) azalmaya yol açan hastalıklar (İnterstisyel fibrozis, kifoskolyoz) için kullanılır.

FEV₁: Zorlu vital kapasite manevrası esnasında ilk saniye içinde çıkarılan hava miktarıdır.

Hava daralması olduğu zaman (Örneğin astım, kronik bronşit, amfizem) FEV₁ hastalığın ciddiyetine bağlı olarak azalır.

FEV₁/FVC Oranı: Normal kişilerde bu oran %75-85 arasındadır. Havayolu obstrüksiyonunu ortaya çıkarmak için kullanılan çok önemli bir testtir. FVC azalması olan durumlarda FEV₁/FVC oranı da azalmışsa FVC azalmasının restriksiyona değil obstrüksiyona bağlı olduğu anlaşılır. Eğer FVC ve FEV₁ aynı şekilde azalmış ve bu oran normal kalmışsa bu azalma restriktif hastalıklara bağlanır. Fakat iki bozukluğun birlikte olabildiği klinik durumlar da vardır.

FEF 25-75% (Forced Expiratory Flow-Zorlu Ekspiratuvar Akım); FVC manevrasında volümün yüzde kısmının çıkarıldığı esnadaki akım hızıdır.

FEF 50% ; FVC manevrasında volümün %50'si çıkarıldığı esnadaki akım hızıdır. Her iki akım değerinin de hava yolu obstrüksiyonunu ortaya koymada FEV₁ den daha duyarlı olduğu bilinmektedir.

2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Akciğer

Ekstrakorporeal dolaşım akciğerde de sistemik inflamatuvar yanıtı arttırarak etki eder. İntestinal ödem, perivasküler hemoraji ve yaygın mikroateletizelerle karakterize durum pompa akciğerinin temel patolojisini tanımlamaktadır. Kardiyopulmoner bypass ve kros-klemp süresinin uzamasıyla bağlantılı olarak C3a ve C5a gibi spazmojenik kompleman sistemi ürünleri, histamin salınımı, inflamasyona sekonder yanıt olarak artış göstermektedir. Pompa süresi uzadıkça kan-oksijen değişim membranında protein denatürasyonu artar ve bu en önemli kompleman aktivatörlerinden biridir. Yine meydana gelen serbest oksijen radikalleri de (O₃ – H₂O₂) önemli immün stimülatör ajanlardır. Bunlar alveolokapiller hasarlanmaya sebebiyet veren olası ajanlardır. Bu pulmoner dolaşımda aktive

nötrofillerin birikimi ile sonuçlanır ve bu nötrofiller elastaz ve myeloperoksidaz gibi enzimler salarak çeşitli derecelerde pulmoner hasarlar geliştirir. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma gelişebilir (18). Sonuç; kapiller permeabilite artışı, interstisyel alana sıvı ekstrasvazasyonu ve pulmoner ödemdir. Yine sol ventrikül vent'i iyi yapılamazsa pulmoner kapiller basınç artışına bu da endotelial hücre bütünlüğünün bozulmasına; hidrostatik basınç artışına ve interstisyel alana sıvı geçişine yol açar. Alveoller sıvı ile dolduğunda oksijen ile karbondioksit arasındaki gaz değişimi azalır ve intrapulmoner şant ortaya çıkar. İntrapulmoner şantın;

- a) İnterstisyel ve intraalveoler sıvı ile dolması,
- b) Alveoler kollaps gibi 2 temel nedeni vardır.

Alveoller kollaps, akciğer volümünün havayolu ve alveol kritik kapanma volümünün altına düşmesiyle meydana gelir. Alveoler lümene sıvı kaçıışı yüzeyi örter ve alveol etkin çapı daha küçülür ve de daha az transmural alveoler basınç kollapsa sebebiyet verir.

KPB esnasında pulmoner kan akımı, bronşiyal akım devam ediyorken kesik kesiktir (devamlılık arzetmez). Yetersiz perfüzyon, tip-2 hücrelerin ürettiği surfaktan miktarında azalmayla sonuçlanabilir. KPB'ı takiben pulmoner vasküler rezistans (PVR) sıklıkla artış gösterir. Pulmoner artere giren hava önlenmezse, hava embolileri arter içinde geçici obstrüksiyonlara yol açabilir ve PVR'da artış meydana gelir. Yine özellikle aspirasyon materyalinden gelebilecek diğer yıkım ürünleri, mikroembolilerde aynı duruma yol açar. Mikrofiltreler embolik materyal miktarını azaltır, ancak mikrofiltreler trombositleride yok eder ve pompa basıncını artırır (64).

Yine postperfüzyon da artmış PVR'de serotonin ve prostoglandin gibi vazoaktif ajanların rolü anlamlıdır (65-67). %50 üzerinde inspire edilen oksijen düzeyindeki artış, Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) benzeri bir duruma neden olabilir. Diğer yandan AC ventilasyonunda ve/veya perfüzyonunda azalmayla birlikte anoksi, hasarlanmaya sebebiyet verebilir. Eğer süperoksitlerin varlığı ile artan kompleman salınımı akciğer hasarlanmasının sebebi ise; yüksek O₂ konsantrasyonu da kompleman salınımının artışına sebebiyet verir (68).

Çoğu çalışmalar göstermiştir ki, by-pass sonrası interstisyel sıvı artışı AC'de komplians azalmasıyla birlikte, katılığını artırır. Komplians azalımı daha az ekspiratuvar sonu AC volümü anlamına gelir. Tidal volüm azalır ve alveoler

ventilasyonu idame ettirmek için solunum hızı artar. Total AC volümü ve tüm fonksiyonel parametreler azalır. En belirgin azalma fonksiyonel rezidüel kapasitedeki (FRC) düşüştür. FRC ve ekspiryum sonu volüm düşüşü, 5 ile 7 gün kadar sebat eder (64).

Alveollerin sıvı ile dolması ve kollapsı pulmoner ödeme yol açar. Kollapsı ve alveoler sıvı dolumunu önlemek için kan akımı intrapulmoner şantı gerçekleştirir. Venöz kan herhangi bir gaz değişimi olmaksızın arteriyel sirkülasyona geçer. İntrapulmoner şantın büyüklüğü ARDS'deki pulmoner disfonksiyonun derecesinin değerlendirilmesini sağlar. Çoğu klinisyen, 20 dakikalık %100 O₂ farkını (A-aO₂) kullanır. Bu test, kollabe ve sıvıyla dolu alveollere ne kadar pulmoner kan akımının gittiğinin bir göstergesi olarak kullanılır. Daha basit ve matematiksel bir formülle bunu sağlamak kolaydır. FiO₂, arteriyel ve venöz O₂ içeriği şantın ölçümünü mümkün kılar.

$$Q_s / Q_f = \frac{C_c O_2 - C_a O_2}{C_c O_2 - C_v O_2}$$

C_cO₂ = O₂ içeriğidir. FiO₂'den faydalanılarak ölçülür.

C_aO₂ = arteriyel O₂ içeriği

C_vO₂ = venöz O₂ içeriği

Q_s / Q_f deki (şant) artış, AC ödemi azaltmak ve alveolleri tekrar ekspansiyon haline getirecek tedaviyi gerekli kılar.

KPB'nin akciğerlerde oluşturduğu değişiklikler genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir fakat nadiren bazı serilerde %0.4 oranlarında verilmekle birlikte literatürde %1-3 oranında rastlandığı belirtilen akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişebilir (69).

2.4. Santral Sinir Sistemi

Kardiyopulmoner bypass süresince bu durumdan en fazla etkilenen organların başında beyin gelir. KPB sonrası görülen, çeşitli nörolojik ve kognitif testlerde başarısızlıklarla kendini gösteren ve nöro-davranışsal disfonksiyon olarak adlandırılan özel bir durum tariflenmiş olup yapılan çalışmalarda erken postoperatif dönemde hastaların %30-61'inde saptanmıştır. Bu durum felç ve fokal nörolojik

bulgularından ayrı olarak tutulmuştur. Oldukça yüksek bir oranda görülen bu durumun kardiyopulmoner bypass ile ilişkisi açıkça aydınlatılamamış olmakla birlikte büyük vasküler ve torasik operasyon geçiren hastalarda bu oranın çok düşük olduğu tespit edilmiştir. KABG operasyonları sonrası görülen felç oranının da özellikle yaş ile bağımlı olduğu saptanmıştır. Bu oran 65 yaş altında %1'den az iken 65 yaş ve üstünde %5, 75 yaş ve üstünde %7-9'dur. Bunda en önemli etkenler hastada var olan semptomatik karotis arter hastalığının varlığı ve asendan aortada mevcut olan şiddetli atherosklerozdur ki bu patolojilerde de yaşla birlikte önemli oranda artış görülmektedir. Kapak cerrahisi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da nörolojik komplikasyonlar KABG sonrası ortalama %11 oranında saptanırken kapak cerrahisi sonrası %7'nin altında saptanmıştır (13,39).

Nörolojik defisitlerin gelişimi koroner bypass operasyonları sonrası mortalitede en sık ikinci nedendir (70). Ekstrakorporeal dolaşımında, hemodilüsyon ve onkotik basınç düşüklüğü diğer organlarda olduğu gibi beyinde de ödem gelişimine zemin hazırlamaktadır (18,71).

KPB esnasında gelişebilecek olan serebral hasarın varlığı, son yıllarda etkinliği açık kalp cerrahisi esnasında da gösterilmiş olan S-100 β protein isimli bir marker ile araştırılmıştır (71). KPB esnasında mikro veya makroemboliler, sistemik inflamatuvar cevap artışı ve serebral hipoperfüzyon neticesinde gelişen iskemi sonucu kan-beyin bariyerinin bozulması nörolojik hasarın nedenleridir (72,73). Serebral hasar sonucu oluşan S-100 beta proteini önce Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'na oradan da bozulan kan-beyin bariyeri neticesinde seruma geçmekte ve serebral hasarın derecesi serum analizleri ile tespit edilebilmektedir (72).

Normal erişkin kişinin beyni 1300-1500 gr civarındadır. Beynin yüksek metabolik hızının göstergesi olarak; vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaya rağmen kardiyak output'un %15'ini alması gösterilebilir. Serebral kan akımı aşağıdaki değişkenlerle ilişkilidir:

SKA (Serebral Kan Akımı) = SPB (Serebral perfüzyon basıncı) / SDD (Serebral damar direnci)

Total oksijen tüketiminin %20'sini beyin tüketir. Serebral kan akımı tüm beyin bölgelerinde homojen değildir. Beynin bazı bölgelerinde fazla bazılarında azdır. Genelde serebral kan akımı ile serebral metabolizma arasında sıkı bir uyum vardır.

Nöronların oksijen tüketimi glial hücrelere göre fazladır. Bu sebeple, nöron içeriği yüksek olan gri cevherin enerji tüketimi beyaz cevhere göre 4 misli fazladır.

Serebral kan akımını regüle eden faktörleri üç başlık altında toplayabiliriz:

1) Biyokimyasal regülasyon: PaCO_2 , pH, paO_2 , hematokrit, vazoaaktif ilaçlar gibi faktörlerle değişir. Serebral metabolizmanın artması serebral kan akımını artırır. PaCO_2 basıncı ile serebral kan akımı değişir. PaCO_2 'deki düşme serebral kan akımında azalmaya, paCO_2 'deki artma serebral kan akımında artmaya neden olur. PaCO_2 20-80 mmHg arasında ise serebral kan akımındaki değişiklikler lineerdir. Bu limitler içinde paCO_2 'deki 1 mmHg değişiklik serebral kan akımında %2'lik bir değişmeye neden olur. PaO_2 'nin ise paCO_2 'in aksine serebral kan akımı üzerine etkisi azdır.

Klinik olarak, hematokrit kan viskozitesinin, kan viskozitesi de vasküler rezistansın en önemli belirleyicisidir. Hematokrit ile serebral kan akımı arasında ters bir ilişki vardır. Hemodilüsyon ile serebral kan akımı hızının arttığı gösterilmiştir (75).

2) Nöronal regülasyon: Bu regülasyon mekanizması üzerinde halen net bilgiler çok kısıtlıdır. Kesin bilinen sistemik sirkülasyondaki katekolaminlerin serebral dolaşıma kan-beyin bariyeri sebebiyle etki etmediğidir.

3) Myojenik regülasyon (Otoregülasyon): Serebral perfüzyon basıncı ortalama arter basıncı ile intrakraniyal venöz basınç arasındaki fark olup, serebrovasküler yatakta kan akımını sevk eden gücü temsil eder. Venöz basınç ile intrakraniyal basınç (İKB) pratik olarak benzer olduğundan, serebral perfüzyon basıncı genellikle ortalama arter basıncı ile intrakraniyal basınç arasındaki fark olarak tanımlanır.

$\text{SPB (Serebral Perfüzyon Basıncı)} = \text{OAB (Ortalama arter basıncı)} - \text{İKB (İntrakraniyal basınç)}$

Normalde SPB: 80-100 mmHg arasındadır. Bu iki komponentten birinde olan artma veya azalma ile değişebilir.

Otoregülasyon serebral perfüzyon basıncındaki değişikliğe karşın serebral kan akımını sabit tutmaya çalışan fizyolojik bir adaptasyon mekanizmasıdır. Ortalama arter basıncı 50-150 mmHg arasında olduğunda, otoregülasyon serebral kan akımını önemli değişme olmaksızın sürdürür. Serebral otoregülasyon pek çok faktörden etkilenebilir, bozulabilir veya ortadan kalkabilir. Kafa travması, subaraknoid kanama, serebral hipoksi, iskemi ve ekstrakorporeal dolaşım otoregülasyonu

azaltabilir veya bozabilir.

Vücut ısı 28°C indirildiğinde 30-110 mmHg ortalama aort basıncında beyin kan akımı sabittir. Serebral disfonksiyon ile ileri yaş, preoperatif ventrikül fonksiyon bozukluğu ve KPB süresi arasında sıkı bir bağlantı vardır. İntraoperatif hipotansiyon diffuz nöronal dejenerasyona yol açarken, fokal serebral nekrozlar genellikle embolik etyolojiden kaynaklanır ve postoperatif motor lezyonlarla kendini gösterir. Kardiyopulmoner bypass sırasında beyin kan akımını etkileyen iki ana faktörün, nazofarengeal ısı ve arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı olduğu bildirilmektedir (76). KPB esnasında, glukoz kan düzeyinin %200 mg'ın altında tutulmasının, nörolojik disfonksiyon gelişme oranını düşüreceği bildirilmektedir (55,56). KPB esnasında serebral hasar oluşmasında, serebral iskemi oluşturan bir sebebe bağlı olarak kan-beyin bariyerinin bozulması (74) ve KPB'nin sistemik inflamatuvar süreci aktive etmesi gibi faktörler de suçlanmaktadır (69,78).

Moore 1965 yılında sığır beyninden sinir sistemi-spesifik proteini dediği subsellüler bir proteini izole etti (72). Bu protein nötral pH'da %100 satüre amonyum sülfatta eridiği için S-100 ismi verildi. S-100 protein glial ve schwann hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan asidik bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. S-100β geni 21. kromozomun uzun kolunda yerleşir (72). Molekül ağırlığı 21 kD'dur. S-100 protein termostabildir. Alfa ve beta ünitelerinin farklı konfigürasyonları farklı formları ortaya çıkarır. S-100 protein böbrekte metabolize olup, idrarla atılır: Biyolojik yarılanma ömrü 2 saattir (72,80). S-100 proteinler intrasellüler yerleşimli proteinler olduklarından dolayı intrasellüler kalsiyum reseptör proteinleri gibi fonksiyon görürler. Zimmer ve arkadaşları S-100 proteinlerin hücre içi bazı işlevleri yaygın olarak düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. Bu işlevler; hücreler arası bağlantı, hücre yapısı, büyümesi, enerji metabolizması, kontraksiyon ve hücre içi uyarı iletimi gibi işlevlerdir (79). Bununla birlikte S-100β proteinin aksonal büyümenin ilerlemesi, glial proliferasyon, nöronal farklılaşma ve kalsiyum düzenlenmesiyle de ilgisi vardır. İlginç olarak hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, ekstrasellüler S-100 proteinin hafıza ve öğrenmede rol oynayabileceğini göstermiştir.

S-100 protein normalde serumda tespit edilemez. Fakat KPB sonrası, kafa

travması, subaraknoid kanama ve stroke sonrası serumda tespit edilebilir düzeylere gelir (81-83). KPB esnasında beyin hücrelerinde herhangi bir iskemi veya hasarda kan-beyin bariyerinin bozulmasına paralel olarak S100 β proteini önce BOS'a ardından da kana geçer (81,84). S-100 β proteininin KPB'a girildikten sonra pompanın direkt veya emboli gibi indirekt etkilerine paralel olarak serumda yükseldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yükselmede KPB'ın kan-beyin bariyerini bozmasında etkilidir (85,86).

KPB'ın kan-beyin bariyerini bozduğu Moody ve arkadaşları (87) tarafından kalp cerrahisi geçiren hastaların beyinde küçük kapiller ve arteriyollerde dilatasyonun varlığı ile gösterilmiştir. Buna paralel olarak KPB çıkışında S-100 β protein serumda en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır (51). KPB sonrası da giderek serumda azalan bu proteinin 15-48. saatler arasında serumda tekrar yükselme eğilimi göstermesi hastalarda perioperatif bir komplikasyona (stroke, konfüzyon, anesteziyen uyanmada gecikme) işaret edebilir (72). Yine S-100 β ile yapılan bir klinik çalışmada sadece intrakardiyak müdahale yapılan hastalarda izole KABG yapılan hastalara kıyasla serumda S-100 β protein seviyelerinin belirgin derecede yüksek seyrettiği tespit edilmiştir (88). Bu çalışmada intrakardiyak müdahaleler sonrasındaki hastalarda kalp boşluklarından hava çıkarılmasının önemi açısından anlamlıdır.

S-100 β protein KPB esnasında erken ve geç faz şeklinde ayrılabilen iki farklı aşamada yükselebilir. Erken patern subklinik bir beyin hasarını gösterirken, geç patern perioperatif serebral komplikasyonlara bağlı olabilir. Serebral hasarın tanısı, klinik, nörolojik muayene, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntülerne (MRG) ile yapılabilir. Ancak bu metotlar kardiyak cerrahi sonrası hastalarda uygulanması rahat olmayan ve çoğu zaman da yapılamayan tetkiklerdir. Çünkü hastalar bilinçsiz, sedatize, ventilatör desteğinde olabilir, hatta hemodinamik olarak instabil ve kooperasyon kurulamayan durumda da olabilir (72). Ayrıca, bu tetkiklerden BT ve MRG serebral hasar oluştuktan günler sonra anlamlı bilgi verir. İşte bu sıkıntılardan dolayı bir biyokimyasal serebral hasar göstergesi olan S-100 β üzerinde, kardiyak cerrahide kullanım yönüyle son yıllarda yoğun araştırmalar yapılmıştır (72, 84-86, 88-92). Bu çalışmaların ışığı altında S-100 β proteinin serebral hasar hakkında erken bilgi veren, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir gösterge olduğu söylenebilir.

Ekstrakorporeal sirkülasyon renal fizyoloji ve fonksiyonları üzerinde birçok

değişikliğe sebep olmaktadır. Bunların başında renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal vasküler rezistansda artma gelir. Bu fenomen özellikle non-pulsatil kan akımı, katekolamin seviyelerinde artma, inflamatuvar mediatörler, makro ve mikroembolilerin böbreğe ulaşması, eritrositlerin travmaya uğraması sonucu ortaya çıkan serbest hemoglobine bağlanmaktadır. Böbreklerde meydana gelen bu etkilerin klinik takipte önemli sonuçları görülmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası hemodiyaliz gerektiren oligürik renal yetmezlik oranı çeşitli çalışmalarda %1-5 arasında saptanırken bu hastalarda mortalite oranı ise %27-89 arasında yüksek bir oranda saptanmıştır. Özellikle orta-ağır konjestif kalp yetmezliği, daha önce geçirilmiş KABG operasyonu, insülin bağımlı diabetes mellitus, preoperatif hiperglisemi ve önceden var olan renal disfonksiyon (serum kreatinin seviyelerinde yükselme) varlığında postoperatif renal disfonksiyon görülme oranı oldukça yüksektir (13,39).

KPB sırasında heparinize kan ile perfüzyon sağlanırken bu işlemde plazmada bulunan plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarında da vasoaktif maddeler, enzimler ve mikroemboliler sonucu çeşitli değişiklikler saptanmıştır. KPB boyunca trombositler aktive olurlar. Perfüzyon sistemi ve hastaya göre değişmekle birlikte bu aktivasyonun derecesine göre trombosit sayısında ve fonksiyonlarında kanama zamanını uzatacak ve homeostazisi bozacak etkiler görülür. Ayrıca normal sirkülasyonda bulunmayan jet akım alanları, akımın durağan olduğu alanlar, dik açılanmış akım hatları gibi sayısız akım karakteristikleri de bunda etkindir. Öncelikle trombositlerin akıma karşı dizilimleri değişir, diskoid yapıları bozulur, agregasyona uğrarlar, sentetik yüzeylere adezyonları artar ve içerdikleri granüllerde bulunan çeşitli maddeleri salarlar. Alfa granüller olarak adlandırılan granüller, çeşitli kemotaktik ve koagülasyona sebep olan proteinler ve faktörler içerirler ki bunlar kapiller permeabilite artışından ve düz kas hücresi proliferasyonundan sorumludurlar. Ayrıca güçlü vazokonstriktör etkisi olan ve trombosit agregasyonuna sebep olan Tromboksan A₂ (TXA₂) sentezi ve salınımını da trombositler gerçekleştirir. KPB sonunda trombositler, hasta ile perfüzyon sistemi arasında heterojen olarak dağılırlar. Sonuç olarak; total trombosit sayısında %30-50 oranında bir düşme görülür. Yapılan araştırmalar trombosit sayısındaki bu düşmenin yanında KPB boyunca ve sonrasında trombositlerin fonksiyonunda da değişiklikler olduğunu

göstermiştir. Hastanın heparinize edilmesi bunda en büyük etkindir. Ayrıca KPB boyunca C5a, C5b-9, plazmin, hipotermi, trombosit aktive edici faktör (PAF), IL-6, katepsin G, serotonin, epinefrin, eikozanoidler başta olmak üzere birçok sitokin, trombositleri aktive etmenin yanında fonksiyon kaybına da yol açar. Dolaşımdaki birçok trombosit KPB sonrası yapısal olarak normal gibi görünse de hastaların kanama zamanına bakıldığında uzamış olduğu tespit edilmiştir (39).

KPB boyunca nötrofiller, makrofaj ve monositler aktive olurlar, ekstrakorporeal sirkülasyon sonrası çeşitli sitokinleri sentezler ve salarlar. KPB boyunca IL-8 seviyeleri gittikçe artar. KPB sonrası ise IL-1, IL-2, IL-4 ve IL-6 seviyelerinin arttığı gözlenir. KPB boyunca TNF- α 'nın plazma konsantrasyonundaki değişikliklerin mekanizması net olarak bilinmese de, kanda KPB boyunca monositlerin “doku faktörü” ve Mac-1 reseptörü üzerinden bu değişikliklere sebep olduğu sanılmaktadır. TNF- α ; nötrofil, eozinofil ve inflamasyonda rol alan diğer lökositlerin aktivasyonuna, vasküler endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin etkisiyle nötrofil, monosit ve lenfositlerin lokal inflamasyonlu bölgelerde birikimine, kemotaksiye, endotel hücre iskeletini bozarak vasküler permeabilite artışına, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8 v.b.) sentezlerinin indüksiyonuna neden olduğu saptanmıştır (13,39,93).

Endotel hücrelerinin insan fizyolojisi üzerinde de çok önemli fonksiyonları vardır. Vasküler sistemin sürekliliğini ve işlerliğini sağlayan birçok işlem endotel hücrelerinde gerçekleşir. Vasküler sistem fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan birçok vazoaaktif maddenin yapımından da yine endotel hücreleri sorumludurlar. Bu kadar aktif çalışan endotel hücreleri özellikle inflamasyon ve hipoksiye oldukça duyarlıdır. KPB sırasında önce komplemanın aktivasyonu sonucu ile ilerleyen saatlerde çeşitli sitokinlerin ve endotokseminin etkisiyle vücuttaki tüm endotel hücreleri aktive olur ve tüm endotel yüzeyinde lökosit adezyon molekülleri oluşur. Bu moleküller sayesinde endotele yapışan nötrofiller salgıladıkları sitotoksik proteazlar ve burada gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucu oluşan oksijen kaynaklı serbest radikaller ile endotel hasarına sebep olurlar. Endotel hücrelerinin hasarı sonucu lökositler kan-endotel bariyerini geçerler ve böylece inflamasyon gerçekleşerek son organ hasarına neden olur. Son yıllarda özellikle uzamış aortik kros-klemp ve KPB sürelerinin postoperatif dönemde hastaların morbidite ve

mortalite oranlarını ne denli etkilediği bu mekanizma ile daha ayrıntılı olarak saptanmıştır (13).

KPB boyunca dilüsyona bağlı olarak nötrofil sayısında düşme gözlenir, operasyon sonrası hücre sayısında anlamlı bir artış bunu takip eder. KPB sırasında nötrofillerden çok sayıda enzim ve sitotoksik madde salınır: elastaz, miyeloperoksidaz, çeşitli lizozomal enzimler, sitotoksik nötral proteazlar, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksid v.b. Aktive olan nötrofillerin özellikle akciğerlere sekestrasyonu ve salgıladıkları maddelerin etkisi sonucu pulmoner vasküler geçirgenlik artışı ile görülen interstisyel ödem, KPB sonrası “pompa akciğerı” olarak tanımlanan akciğer hasarından başlıca sorumlu etkendir (13,39,94,95).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hastalar ve Metod

1.10.2006 - 30.05.2007 tarihleri arasında 18 yaş üstünde koroner arter hastalığı olup, koroner by-pass cerrahisi kararı alınan ve aşağıda belirtilen özellikleri içermeyen tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olmama kriterleri;

- Acil koroner revaskülarizasyon gerektiren hastalar
- Son 1 ay içerisinde akut myokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalar
- Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) 30'un altında olan hastalar
- Kreatinin >2 mg/dl ve/veya akut böbrek yetmezliği olan hastalar
- Aktif enfeksiyöz hastalığı bulunanlar
- Sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar
- Kollojen doku hastalığı olanlar
- Metastatik hastalık ve/veya immun supresif tedavi alanlar
- Son 6 ay içinde serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) öyküsü bulunanlar

Hastalar perfüzyon tekniklerine göre atan kalpte KABG (grup I, n=10), pompada pulsatil KABG (grup II, n=11) ve pompada pulsatil olmayan KABG (grup III, n=11) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastalara yapılacak cerrahi prosedürün tespiti aşağıda belirtilen kriterler gözönüne alınarak yapıldı.

- 1) **Ejeksiyon Fraksiyonu (EF):** Düşük EF'na sahip hastalara öncelikli olarak atan kalpte veya pompada pulsatil perfüzyon tekniği ile bypass uygulanmıştır.
- 2) **Yaş:** İleri yaşlarda (60 yaş üstü) pompanın yan etkilerinden korunmak amacıyla öncelikli olarak atan kalpte veya pompada pulsatil perfüzyon tekniği ile bypass uygulanmıştır.
- 3) **Çoklu damar hastalığı:** Çok damar hastalığında çalışan kalpte bypass tekniği uygulanması daha zor olup öncelikli olarak pompada pulsatil veya pompada non-pulsatil perfüzyon tekniği ile bypass uygulanmıştır.

- 4) **Anjiyografik damar yapısı:** Multipl lezyonlar, intramyokardik koroner arterler atan kalpte yapılacak bypass tekniğini ve greftlenebilir damarların bulunmasını zorlaştıracığından öncelikli olarak pompada pulsatil ve pompada non-pulsatil perfüzyon tekniği ile bypass uygulanmıştır.

3.1.1. Preoperatif değerlendirme

Hastaların anamnezleri alındıktan sonra rutin fizik muayeneleri yapıldı. Aynı zamanda laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. Her hasta için; aşağıdaki preoperatif değişkenler kaydedildi:

Yaş, Cinsiyet, Vücut Kütle İndeksi (kg/m^2), Diabetes Mellitus (En az iki ölçümde açlık kan şekeri $>140 \text{ mg/dl}$ veya antidiabetik ilaç kullanımı), Hipertansiyon (Preoperatif dönemde antihipertansif tedavi gören hastalar), Sigara kullanımı, Hiperlipidemi (NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi.), Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), Ejeksiyon Fraksiyonu (EF Anjiyografi veya iki boyutlu ekokardiografi ile değerlendirilmiş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).

3.1.2. Premedikasyon ve anestezi

Tüm hastalara operasyondan 12 saat önce 10 mg diazepam p.o., operasyondan 30 dakika önce 0.1 mg/kg morfin sülfat s.c. ve 20 -50 mg/kg cefazolin sodyum i.v. uygulanarak premedikasyon yapıldı. Hastalar ameliyathanede DII standart derivasyonu izlenecek şekilde monitörize edildi. Ardından arteriyel oksijen saturasyonunun izlenmesi amacıyla pulse oksimetre probu sol el işaret parmağına takıldı. Sol sefalik veya brakial vene 16 gauge kanül ile venöz, sağ radial artere 18 gauge kanül ile arteriyel kateterizasyon yapıldı. Steril şartlar altında lokal anestezi ile sağ internal juguler veya subklavien vene Seldinger metoduyla santral venöz yolu takıldı. Anestezi indüksiyonu 5-7 mg/kg dozda sodyum tiyopental ile yapıldı. Anestezi idamesi için kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg dozda pankuronyum, analjezik olarak 0.1-0.5 $\mu\text{g/kg}$ dozda remifentanil sürekli infüzyon şeklinde kullanıldı. İnhaler anestezik olarak gerektiğinde isofloran kullanıldı. Hastanın ısı takibini yapmak üzere rektal ısı probu yerleştirildi.

3.1.3. Atan Kalpte Operasyon Tekniği

Medyan sternotomi yapıldıktan hemen sonra tüm hastalar activated clotting time (ACT) 250 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparinize edildi (100 - 200 U/Kg). Distal anastomozlar yapılırken miyokard yüzeyinin kısmi hareketsizleştirilmesi için Octopus IV (Medtronic, İnc., Minneapolis, MN, USA) stabilizatörü kullanıldı. Anastomoz yapılacak damara rutin olarak intrakoroner şant kullanıldı. Kalbe pozisyon derin perikard askı sütürleri ve apeks tutuculardan Starfish (Medtronic, İnc., Minneapolis, MN, USA) yardımı ile verildi. Revaskülarizasyona sağ koroner arterden (RCA) başlanarak sırasıyla sirkumflex (Cx) arter ve dalları, sol ön inen arter (LAD) ve dallarına distal anastomozlar yapıldı. Tüm hastalarda LAD'e sol internal mammaryan arter (LİMA) anastamoz edildi. Distal anastamozları takiben aortaya safen proximalleri anastamoz edildi.

3.1.4. Pompada Pulsatil Akımda Operasyon Tekniği

Hastalar ACT 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde (300 - 400 U/kg) heparinize edildi. Aort ve sağ atriyum kanülasyonunu takiben kardiyopulmoner bypassa girildi. Pulsatil başlıklı Roller pompa (Stöckert S3, Gmbh Almanya) ve membran tip oksijenatör (Dideco Compact Flo Evo, Sorin Grup İtalya)kullanıldı. Pompa prime içeriği; hct 26 ± 2 olacak şekilde 1000-1500 ml ringer laktattan oluşuyordu. Pompa flowu pulsatil mean arteriel basıncı 50-70 arasında olacak şekilde 2.2-2.4 L/m²/dakika idi. Hastalar 30°C'ye soğutuldu. Miyokard koruması için potasyumlu kan kardiyopleji yirmi dakikada bir uygulandı ve ilave olarak aynı aralıklarla topikal soğuk (4°C) İsolayt S solüsyonu kalbin üzerine uygulandı. Kross klemp zamanı (dakika) ve kardiyopulmoner bypass zamanı (dakika) kaydedildi.

3.1.5. Pompada Pulsatil Olmayan Akımda Operasyon Tekniği

Hastalar ACT 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde (300 - 400 U/kg) heparinize edildi. Aort ve sağ atriyum kanülasyonunu takiben kardiyopulmoner bypassa girildi. Non-Pulsatil başlıklı Roller pompa (Stöckert S3, Gmbh Almanya) ve

membran tip oksijenatör (Dideco Compact Flo Evo, Sorin Grup İtalya)kullanıldı. Pompa prime içeriği; hct 26 ± 2 olacak şekilde 1000-1500 ml ringer laktattan oluşuyordu. Pompa flowu non-pulsatil mean arteriel basıncı 50-70 arasında olacak şekilde 2.2-2.4 L/m²/dakika idi. Hastalar 30°C'ye soğutuldu. Miyokard koruması için potasyumlu kan kardiyopleji yirmi dakikada bir uygulandı ve ilave olarak aynı aralıklarla topikal soğuk (4°C) İsolayt S solüsyonu kalbin üzerine uygulandı. Kross klemp zamanı (dakika) ve kardiyopulmoner bypass zamanı (dakika) kaydedildi.

3.1.6. Postoperatif izlem

Hastaların elektrokardiyogram (EKG), saturasyon ve arteriel basınçları yoğun bakımda da monitörize edildi. Kan gazı kontrollerine göre gerekli elektrolit replasmanları yapıldı. Klinik olarak uygun kriterlere geldiklerinde ekstübe edildiler. Çalışmaya dahil edilen ve klinik seyri normal olan hastalara postoperatif ilk 24 saat non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve steroidler verilmemiş olup, ağrı kontrolü için 0.1 mg/kg morfin sülfat kullanılmıştır. Ancak 2 hastada taze donmuş plazma ve kan reaksiyonu nedeniyle steroid tedavisi gerekli görülmüş olup bu hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Klinik seyri normal olan hastalar postoperatif birinci gün drenleri alınarak servise çıkarılmışlardır.

3.1.7. Örneklerinin Toplanması

Bilgilendirilmiş onay formu alınan ve çalışmaya dahil edilen hastalardan 1.kan örneği preoperatif operasyondan hemen önce anestezi indüksiyonu sonrasında, 2. kan örneği postoperatif dönemde proximal anastomozlar bittikten ve protamin sülfat verilip ekstrakorporeal dolaşımdan çıkıldıktan sonra (0. saatte), 3. kan örneği postoperatif dönemde 6.saatte, 4. kan örneği ise postoperatif dönemde 24. saatte santral venöz yoldan alındı. Standart biyokimya tüplerine alınan kanlar merkez biyokimya labaratuvarına gönderildi. Bu kan örneklerinden serum numuneleri hazırlanarak analiz süresine kadar -80 santigrat derecede muhafaza edildi. Çalışmanın sonunda numunelerin analizi Merkez Biyokimya laboratuvarında yapılmıştır.

Preoperatif, postoperatif 0.,6. ve 24. saatlerde alınan serum örneklerinden IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi

ile hazır kitler (BioSource) kullanılarak analiz edildi.

Preoperatif, postoperatif 0.,6. ve 24. saatlerde alınan serum örneklerinden S-100 β düzeyleri Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kitler (BioVendor) kullanılarak analiz edildi.

Preoperatif, postoperatif 0. ve 6. saatlerde alınan serum örneklerinden karbonil düzeyleri kolorimetrik bir yöntemle ölçüm yapan hazır kitler (Cayman) kullanılarak analiz edildi.

Hastalar preoperatif Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalınca değerlendirildi ve KOAH'ı olan hastalar çalışma dışına alındı Aynı zamanda hastalara preoperatif ve postoperatif 5. günde solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Solunum fonksiyon testleri Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın ilgili ünitesinde yapıldı.

Preoperatif, postoperatif 24. saatte ve postoperatif 5. günde oksijensiz arteriel kan gazlarına da bakılmıştır. Kan gazı takipleri kalp damar cerrahisi araştırma görevlileri tarafından, heparinlenmiş insülin enjektörü ile radial arterden ya direkt ponksiyonla ya da açılmış olan radial arter kanülünden alınmış olup, bekletilmeden kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesindeki kan gazı cihazında (Nova CCX, ABD) değerlendirilmiştir.

NSAID veya steroid tedavisi alması gerekli hastalar ile sebebi açıklanamayan yüksek ateş veya aktif enfeksiyöz hastalık belirtileri gösteren hastalar çalışma dışına çıkarılmıştır.

Bu klinik çalışma 19.12.2005 tarih ve 353 sayılı no ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulunca uygun bulunmuştur.

Bu klinik çalışma 01/2006-24 kod numarası ile Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimince desteklenmiştir.

3.2. İstatistik Değerlendirme

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Veriler normal dağılıma uygun ise ikiden çok bağımsız grubun karşılaştırılmasında Varyans analizi, uygun olmadığında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İkiden çok bağımlı grubun (zamanların) karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygun olduğunda tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, olmadığında Friedman testi uygulandı. Her bir grupta ayrı ayrı zamanlar ve her bir zaman diliminde gruplar karşılaştırıldığından analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İki bağımlı grubun karşılaştırılmasında Wicoxon testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 61.3 ± 9.9 yıl, vücut kitle indeksi $27.8 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$, 25'i erkek (%78.1), 7'si kadın (%21.9) toplam 32 hasta alındı. Hastalar KPB operasyonu sırasında kullanılan perfüzyon tekniklerine göre atan kalpte KABG (grup I, n=10), pompada pulsatil KABG (grup II, n=11) ve pompada pulsatil olmayan KABG (grup III, n=11) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her üç grubun bazal karakteristik özelliklerine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (tablo-1). Grup II ve III'ün ortalama total pompa süreleri sırasıyla 131.0 ± 67.7 ve 100.9 ± 47.3 dk ve kross-klemp süreleri sırasıyla 72.5 ± 40.4 dk, 50.9 ± 17.0 dk olup, aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.1: Hasta gruplarının bazal karakteristik özellikleri

	Grup I (n=10)	Grup II (n=11)	Grup III (n=11)	P değeri
Yaş (yıl)	59.4 ± 11.2	63.5 ± 7.2	60.9 ± 11.6	>0.05
Cinsiyet (erkek)	9 (%90)	8 (%72.7)	8 (%72.7)	>0.05
VKI (kg/m^2)	27.1 ± 3.6	27.4 ± 3.1	28.7 ± 3.6	>0.05
DM	5 (%50)	5 (%54.5)	3 (%63.6)	>0.05
HT	5 (%50)	6 (%54.5)	7 (%63.6)	>0.05
Hiperlipidemi	6 (%60)	3 (%27.3)	8 (%72.7)	>0.05
Sigara	8 (%80)	7 (%63.6)	7 (%63.6)	>0.05
Aile öyküsü	3 (%30)	5 (%45.5)	4 (%36.4)	>0.05

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG, DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon

4.1. İnflamatuvar Markerlar

Her üç grubun inflamatuvar markerlara olan etkilerini tek tek değerlendirdiğimizde, IL-6 değeri başlangıçta atan kalp grubunda (grup I) 23.6 pg/ml seviyesindeyken 0. saatte 488.5 pg/ml'e, 6. saatte 512.5 pg/ml ve 24. saatte 473 pg/ml'e yükselmiştir. Başlangıca göre 0. ,6. ve 24. saatteki IL-6 değişimleri istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$ ve $p<0.01$). 0. , 6. ve 24. saatlerdeki IL-6 değerleri arasında fark yoktur (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

Pompada pulsatil KABG (grup II) grubunda da IL-6 değerlerinin zamana göre değişimi atan kalp grubundakine benzer olup, başlangıçta 26.2 pg/ml seviyesindeyken, 0. saatte 605 pg/ml'e, 6. saatte 642 pg/ml ve 24. saatte 589 pg/ml'e yükselmiştir. Başlangıca göre 0. ,6. ve 24. saatteki IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.05$). 0. , 6. ve 24. saatler arasında IL-6 değerleri bakımından fark yoktur (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

Pompada pulsatil olmayan KPB (grup III) grubunda da IL-6 değerlerinin zamana göre değişimi diğer gruplardakine benzer olup başlangıçta 24.8 pg/ml seviyesindeyken 0. saatte 644 pg/ml'e, 6. saatte 678 pg/ml ve 24. saatte 604 pg/ml'e yükselmiştir. Başlangıca göre 0. ,6. ve 24. saatteki IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.05$). 0. , 6. ve 24. saatler arasında IL-6 değerleri bakımından fark yoktur (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$). (Tablo 4.2.)

IL-6 düzeylerindeki değişimi gruplar arası karşılaştıırırsak, (Şekil 4.1.) IL-6 başlangıç değerleri ortancası atan kalp grubunda 23.6 (min: 2.6, max: 71.5) pg/ml iken, pulsatil grubunda 26.2 (min:1.8, max:53.2) pg/ml ve pulsatil olmayan grupta 24.8 (min:0.6, max:135) pg/ml'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

0. saatte, atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan grupların IL-6 için ortanca değerleri sırasıyla 488.5 (min:312, max:690) pg/ml, 605 (min:462, max:692) pg/ml ve 644 (min:533, max:700) pg/ml olup, farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Hasta gruplarının IL-6 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

IL-6 (pg/ml)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	29.0±23.1	23.6 (2.6-71.5)	27.2±17.1	26.2 (1.8-53.2)	38.5±44.9	24.8 (0.6-135)	>.05
0. saat	496.9±160.1	488.5 (312-690)	611.3±65.5	605 (462-692)	639.1±55.5	644 (533-700)	>.05
6. saat	496.3±149.2	512.5 (304-698)	626.3±43.4	642 (567-696)	635.4±115.9	678 (371-713)	>.05
24. saat	473.2±68.2	473 (361-559)	591.7±30.5	589 (536-645)	586.3±87.1	604 (372-684)	<.001***
p [†]	<0.001***		<0.001***		<0.001***		

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

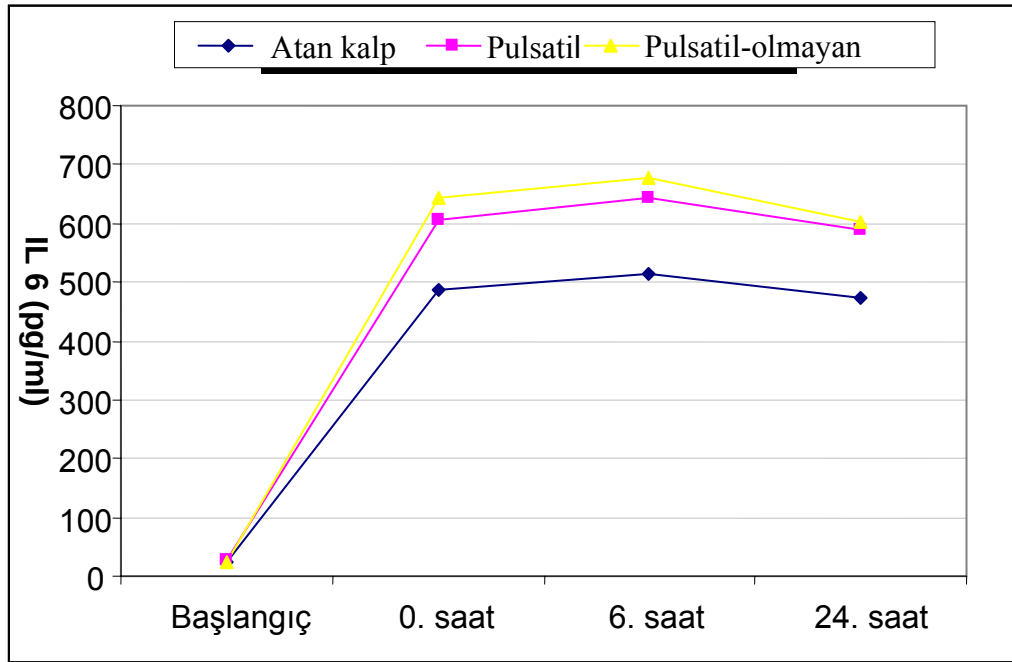
[†] Friedman testi, [#]Kruskal Wallis varyans analizi

*** p<0.001, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG

6. saatte atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan grupların IL-6 için ortanca değerleri sırasıyla 512.5 (min:304, max:698) pg/ml, 642 (min:567, max:696) pg/ml ve 678 (min:371, max:713) pg/ml olup, farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır (p>0,05).

24. saatte IL-6 atan kalp grubunda 473 (min:361, max:559) pg/ml ile en düşük değere sahipken, pulsatil grubunda 589 (min:536, max:645) pg/ml ve pulsatil olmayan grupta 604 (min:372, max:684) pg/ml değerini almıştır. Pulsatil ve pulsatil olmayan gruplar arasında IL-6 değerleri bakımından fark yokken (p>0,05), atan kalp grubundaki IL-6 değerleri, hem pulsatil hem de pulsatil olmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (her iki karşılaştırma için, p<0.001).



Şekil 4.1. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının IL-6 değerlerinin zamana göre değişimi

IL-8 düzeylerini grup içi karşılaştırsak, (Tablo 4.3.) atan kalp grubunda IL-8 değeri başlangıçta 9.6 pg/ml seviyesindeyken, 0. saatte 25 pg/ml'e, 6. saatte 18.5 pg/ml ve 24. saatte 11.5 pg/ml'e yükselmiştir. Başlangıca göre 0. saatte anlamlı bir yükselme olmuşken ($p < 0.001$), 6. ve 24. saatte IL-8 değerleri tekrar düşmüş ve başlangıca göre fark gözlenmemiştir (her iki karşılaştırma için $p > 0.05$).

Pulsatil grubunda da IL-8 değerleri maksimum değerini 0. saatte almıştır. Başlangıç ile 0. saat ve 6. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.01$), 24. saatte bu fark kaybolmuştur ($p > 0.05$). 0. ve 6. saatlerdeki değerler arasında fark yokken, ($p > 0.05$) 0. saatteki IL-8 düzeylerindeki yükselişin, 24. saatte düştüğü gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Pulsatil olmayan grupta da IL-8 değerlerinin zamana göre değişimi diğer gruplardakine benzer olup başlangıçta 2.7 pg/ml seviyesindeyken 0. saatte 58.3 pg/ml'e, 6. saatte 33 pg/ml ve 24. saatte 18 pg/ml'e yükselmiştir. Başlangıca göre 0. ve 6. saatlerde anlamlı yükselme gözlenmişken, 24. saatte başlangıçtaki değere göre farklı bulunmamıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$ ve $p>0.05$).

IL-8 değerlerini gruplar arası karşılaştırsak, (şekil 4.2.) IL-8 başlangıç değerleri ortancası atan kalp grubunda 9.6 (min: 7.9, max: 17.2) pg/ml iken pulsatil ve pulsatil olmayan gruplarda da sırasıyla 4.2 (min:0, max:30.7) ve 2.7 (min:0, max:71.9) pg/ml'dir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p>0,05$).

0. saatte IL-8 ortanca değerleri, atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan gruplarda sırasıyla 25 (min:20.4, max:46.2) pg/ml, 71.1 (min:16.6, max:318) pg/ml ve 58.3 (min:10.2, max:283.1) pg/ml olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

6. saatte IL-8 ortanca değerleri, atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan gruplarında sırasıyla 18.5 (min:3.8, max:36.6) pg/ml, 35.3 (min:14.7, max:65) pg/ml ve 33 (min:9.4, max:78.1) pg/ml olup, gruplar arası fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

24. saatte IL-8, atan kalp grubunda 11.5 (min:7.4, max:17.5) pg/ml ile en düşük değere sahipken, pulsatil grubunda 18.1 (min:11.5, max:29.4) ve pulsatil olmayan grupta 18 (min:6.9, max:43.3) pg/ml değerini almıştır. Pulsatil ve pulsatil olmayan gruplarda IL-8 ortancaları benzerken ($p>0,05$), atan kalp grubundaki IL-8 değerleri hem pulsatil hem de pulsatil olmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.05$).

Tablo 4.3. Hasta gruplarında IL-8 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		
	Ortanca		Ortanca		Ortanca		
IL-8 (pg/ml)	Ort ± SS		Ort ± SS		Ort ± SS		p [#]
		(Min-Max)		(Min-Max)		(Min-Max)	
		9.6		4.2		2.7	
Başlangıç	10.9±2.8		8.6±9.5		11.7±21.7		>0.05
		(7.9-17.2)		(0-30.7)		(0-71.9)	
		25.0		71.1		58.3	
0. saat	29.1±9.3		87.0±85.3		82.7±83.9		>0.05
		(20.4-46.2)		(16.6-318)		(10.2-283.1)	
		18.5		35.3		33	
6. saat	19.6±12.0		34.3±16.0		35.4±21.3		>0.05
		(3.8-36.6)		(14.7-65.0)		(9.4-78.1)	
		11.5		18.1		18	
24. saat	11.8±3.4		19.5±5.7		18.7±9.8		<0.01**
		(7.4-17.5)		(11.5-29.4)		(6.9-43.3)	
p [†]		<0.01**		<0.001***		<0.001***	

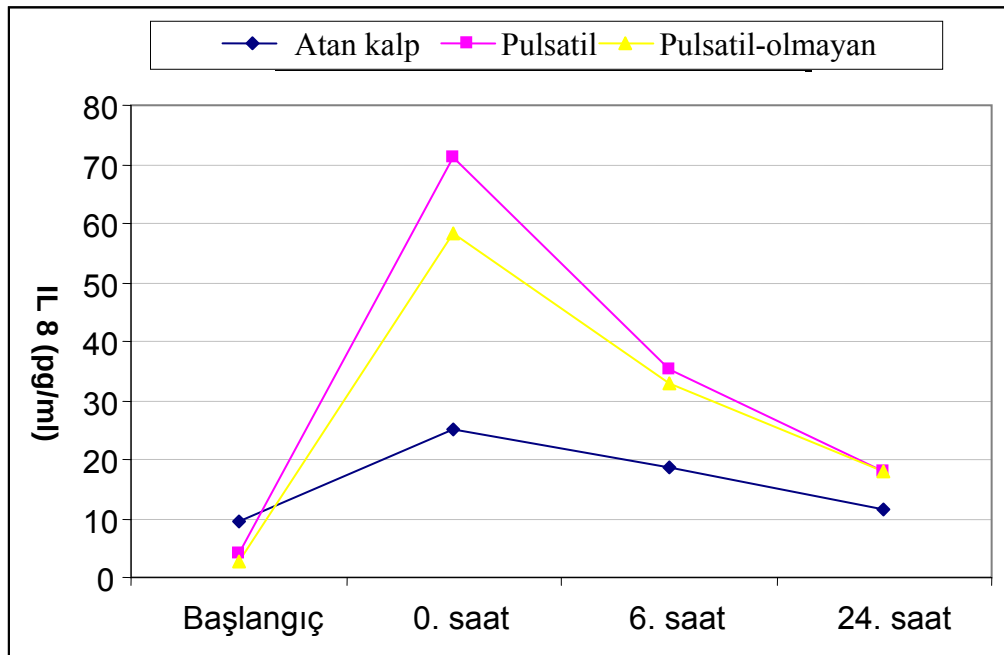
Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Friedman testi, [#] Kruskal Wallis varyans analizi

** p<0.01, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

***p<0.001, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.



Şekil 4.2. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan CABG gruplarının IL-8 değerlerinin zamana göre değişimi

TNF- α düzeylerindeki değişimi grup içi karşılaştırsak, atan kalp grubunda TNF- α değerleri zamana göre değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Pulsatil grubundaki TNF- α değerleri maksimum düzeyini 0. saatte almıştır. Başlangıç ile 0. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.001$). 0. ve 6. saat arasında fark yokken ($p>0.05$), 0. saatten 24. saate düşüş anlamlıdır ($p<0.05$). Pulsatil olmayan grupta ise TNF- α değerleri zamana göre değişim göstermemiştir ($p>0.05$) (tablo 4.4.).

TNF- α değerlerini gruplar arası karşılaştırsak, başlangıç, 0. saat, 6 saat ve 24. saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (tüm zamanlar için $p>0.05$) (şekil 4.3.).

Tablo 4. Hasta gruplarında TNF- α değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

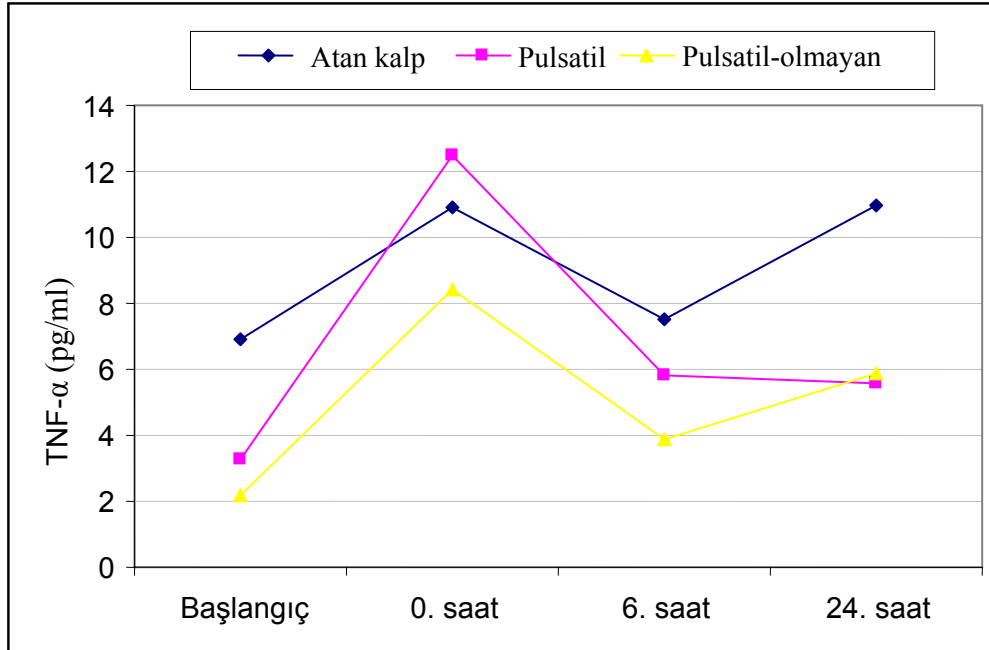
TNF- α (pg/ml)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	7.1 $\pm$ 6.2	6.9 (0-16.7)	6.1 $\pm$ 5.1	3.3 (1.8-17.4)	3.8 $\pm$ 4.5	2.2 (0-15)	>0.05
0. saat	11.7 $\pm$ 4.9	10.9 (5.5-20.8)	28.5 $\pm$ 53.8	12.5 (4.6-190)	12.2 $\pm$ 16.7	8.4 (0.3-61.4)	>0.05
6. saat	7.9 $\pm$ 4.4	7.5 (1.4-13.8)	13.3 $\pm$ 16.9	5.8 (2-61.1)	5.9 $\pm$ 4.4	3.9 (1.8-14.0)	>0.05
24. saat	12.5 $\pm$ 4.6	11.0 (7.9-20.6)	9.6 $\pm$ 9.0	5.6 (2.6-32.1)	8.6 $\pm$ 7.6	5.9 (2.2-29.5)	>0.05
p [†]		>0.05		<0.001***		>0.05	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Friedman testi, [#] Kruskal Wallis varyans analizi

*** $p<0.001$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.



Şekil 4.3. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının TNF- α değerlerinin zamana göre değişimi

4.2. Oksidatif Stress

Oksidatif stressin göstergelerinden biri olan karbonil düzeylerindeki değişimi, gruplar içinde karşılaştığımızda, atan kalp grubunda karbonil değerleri zamana göre değişim göstermemiştir ($p>0.05$) (tablo 4.5.).

Pulsatil grubunda başlangıç ile 0. saat karbonil değerleri arasında fark varken ($p<0.001$) 6. saat karbonil değerleri farklı değildir ($p>0.05$). 0 saat ve 6. saat karbonil değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Pulsatil olmayan grupta ise başlangıç ile 0. saat karbonil değerleri arasında fark varken ($p<0.001$) 6. saat karbonil değerleri farklı değildir ($p>0.05$). 0 saat ve 6. saat karbonil değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.01$).

Karbonil değerlerini gruplar arası karşılaştırsak, başlangıç karbonil değerleri gruplar arasında farklı değildir ($p>0,05$) (şekil 4.4.).

0. saatte atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan grupların karbonil ortanca değerleri sırasıyla 1.6 (min:1.1, max:1.8) nmol/mg, 1.7 (min:1.6, max:1.9) nmol/mg ve 1.8 (min:1.7, max:1.9) nmol/mg olup, atan kalp grubundaki karbonil değerleri

hem pulsatil hem de pulsatil olmayan gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.01$).

6. saatte atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan grupların karbonil ortalama değerleri sırasıyla 1.0 (min:0.5, max:1.8) nmol/mg, 1.1 (min:0.6, max:1.9) nmol/mg ve 1.3 (min:0, max:1.9) nmol/mg olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Hasta gruplarında karbonil değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Karbonil (nmol/mg)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	1.4±0.8	1.2 (0.4-3.5)	0.9±0.3	1.1 (0.5-1.5)	1.0±0.6	0.9 (0-1.7)	>0.05
0. saat	1.5±0.3	1.6 (1.1-1.8)	1.7±0.1	1.7 (1.6-1.9)	1.8±0.1	1.8 (1.7-1.9)	<0.01**
6. saat	1.1±0.4	1.0 (0.5-1.8)	1.2±0.4	1.1 (0.6-1.9)	1.1±0.6	1.3 (0-1.9)	>0.05
p [†]		>0.05		<0.01**		<0.001***	

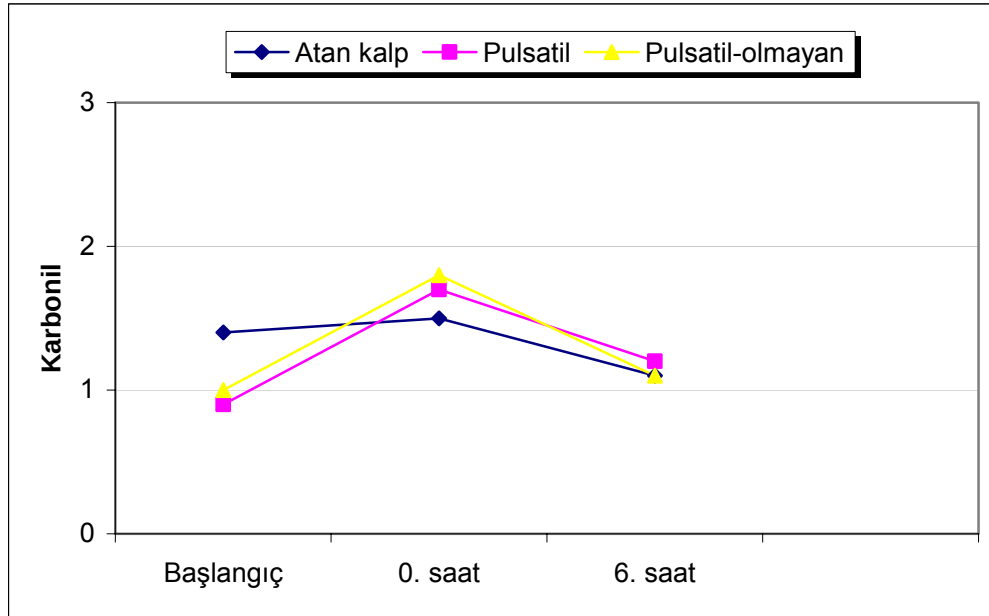
Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Wilcoxon testi, [#] Kruskal wallis varyans analizi

** $p<0.01$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** $p<0.001$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.



Şekil 4.4. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının karbonil değerlerinin zamana göre değişimi

4.3. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonrası S-100 β proteininde oluşan değişiklikleri, grup içlerinde karşılaştırsak, (Tablo 4.6.) atan kalp grubunda, başlangıçta 17.2 pg/ml seviyesindeyken 0. saatte 30.9 pg/ml'e, 6. saatte 13.6 pg/ml ve 24. saatte 11.7 pg/ml'e yükselmiştir. Başlangıca göre 0., 6. ve 24. saatlerde farklılık yokken ($p>0.05$), 6. saatte S-100 β değeri 0. saate göre anlamlı derecede düşmüştür ($p<0.01$). Yine 24. saatte S-100 β değeri en düşük seviyesine ulaşmış ve 0. saatten anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.01$). 6. ve 24. saatler arasında S-100 β değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

Pulsatil grubunda da S-100 β değerleri maksimum değerini 0. saatte ulaşmıştır. 0. saatte başlangıca göre anlamlı bir yükselme gözlenmişken ($p<0.001$), 6. saatte S-100 β değerleri düşmüş ve başlangıca göre anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). 24. saat değerleri de başlangıçla aynı düzeydedir ($p>0.05$). 0. saatte S-100 β değerleri 6. saate göre anlamlı derecede yüksekken, 24. saatte fark kaybolmuştur (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$). 6. ve 24. saatteki S-100 β değerleri farklı değildir ($p>0.05$).

Pulsatil olmayan grupta da S-100 β değerlerinin değişimi pulsatil grubuna benzemektedir. 0. saatte başlangıca göre anlamlı bir yükselme gözlenmişken ($p<0.001$), 6. saatte S-100 β değerleri düşmüş ve başlangıca göre anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). 24. saat değerleri de başlangıçla aynı düzeydedir ($p>0.05$). 0. saatteki S-100 β değerleri 6. saate göre anlamlı derecede yüksekken, 24. saatte de bu fark korunmuştur (sırasıyla $p<0.01$ ve $p<0.05$). 6. ve 24. saatteki S-100 β değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$) (tablo-6).

Tablo 4.6. Hasta gruplarının S-100 β proteinine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

S-100 β (pg/ml)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	19.5 $\pm$ 8.1	17.2 (13.9-41.8)	20.7 $\pm$ 8.1	17.6 (13.4-41.8)	21.9 $\pm$ 14.8	15.8 (13.8-54)	>.05
0. saat	39.9 $\pm$ 28.7	30.9 (11-94.7)	79.2 $\pm$ 40.9	62.6 (46.9-173)	125 $\pm$ 91.2	90.4 (21.9-272)	>.05
6. saat	15.1 $\pm$ 6.9	13.6 (7-27.1)	29.5 $\pm$ 10	26.6 (19.1-45)	26.6 $\pm$ 10.9	25.2 (13.8-49.3)	<.01**
24. saat	13.9 $\pm$ 8.6	11.7 (8.0-37.5)	34.9 $\pm$ 14.9	29.4 (19.5-66.8)	28.3 $\pm$ 9.9	27.6 (13.9-44.1)	<.01**
p [†]		<0.01**		<0.001***		<0.01**	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Friedman testi, [#] Kruskal Wallis varyans analizi

** $p<0.01$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** $p<0.001$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

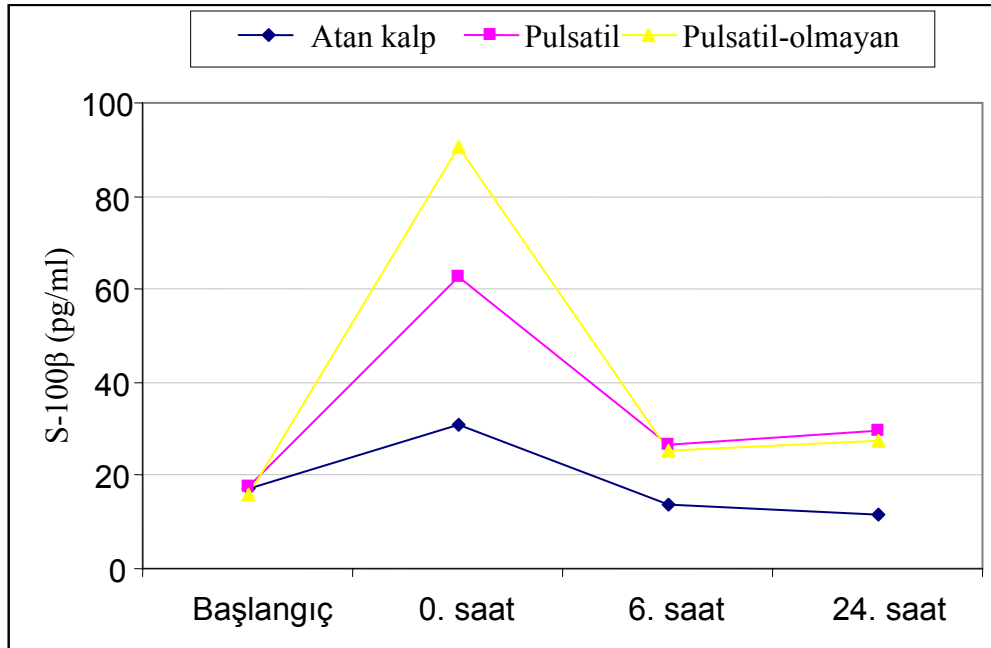
grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

S-100 β proteini düzeylerini gruplar arası karşılaştırdığımızda (Şekil 4.5.), S-100 β başlangıç değerleri ortancası atan kalp grubunda 17.2 (min: 13.9, max: 41.8) pg/ml iken pulsatil ve pulsatil-olmayan gruplarda sırasıyla 17.6 (min:13.4, max:41.8.7) ve 15.8 (min:13.8, max:54) pg/ml'dir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0.05$).

0. saatte atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan gruplarının S-100 β proteini ortanca değerleri sırasıyla 30.9 (min:11, max:94.7) pg/ml, 62.6 (min:46.9, max:173) pg/ml ve 90.4 (min:21.9, max:272) pg/ml olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p>0,05$).

6. saatte S-100 β proteini atan kalp grubunda 13.6 (min:7, max:27.1) pg/ml ile en düşük değere sahipken, pulsatil grubunda 26.6 (min:19.1, max:45) pg/ml ve pulsatil olmayan grupta 25.2 (min:13.8, max:49.3) pg/ml değerini almıştır. Pulsatil ve pulsatil olmayan gruplardaki S-100 β proteini ortancaları arasında belirgin fark yokken ($p>0,05$), atan kalp grubundaki S-100 β proteini değerleri, hem pulsatil hem de pulsatil olmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,01$).

S-100 β proteini düzeylerinde 24. saatte de 6. saattekine benzer bir durum gözlenmiş ve pulsatil ve pulsatil olmayan grupların S-100 β proteini ortancaları arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), atan kalp grubundaki S-100 β değerleri, hem pulsatil hem de pulsatil olmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).



Şekil 4.5. Atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarının S-100 β proteini değerlerinin zamana göre değişimi

4.4. Solunum Sistemi Etkileri

Her üç grubun solunum sistemi üzerine olan etkilerini incelemek için hastaların kan gazı ve solunum fonksiyon testleri sonuçlarını değerlendirdik.

Her üç grubun kendi içindeki arteriel PO_2 (P_aO_2) değerlerini incelediğimizde (Tablo 4.7.) atan kalp grubunda başlangıçta 73.5 mmHg seviyesindeyken 24. saatte 60.1 mmHg'a ve 5. günde 64.5 mmHg'a düşmüştür. Başlangıca göre 24. saatteki düşüş istatistiksel olarak anlamlı düzeydeyken ($p<0.05$), başlangıç ile 5. gün değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Pulsatil grubunda P_aO_2 değeri başlangıçta 77 mmHg seviyesindeyken 24. saatte 53.4 mmHg'a düşmüş ve 5. günde biraz yükselerek 62 mmHg seviyesine ulaşmıştır. Başlangıca göre 24. saatteki düşüş istatistiksel olarak anlamlı düzeydeyken ($p<0.001$), başlangıç ile 5. gün değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Pulsatil olmayan grupta da P_aO_2 değerlerinin zamana göre değişimi diğer gruplardakine benzer olup başlangıçta 73 mmHg seviyesindeyken 24. saatte 56.7 mmHg'a düşmüş ve 5. günde tekrar yükselişe geçerek 67 mmHg'a ulaşmıştır. Başlangıca göre 24. saatteki düşüş istatistiksel olarak anlamlı düzeydeyken ($p<0.001$), başlangıç ile 5. gün değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$).

P_aO_2 değerlerini gruplar arası karşılaştırdığımızda, her 3 grubun başlangıç P_aO_2 değerleri farklı değildi ($p>0.05$). 24. saatte atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan kardiyopulmoner bypass gruplarının P_aO_2 ortanca değerleri sırasıyla 60.1 mmHg, 53.4 mmHg ve 56.7 mmHg olup, atan kalp grubunun P_aO_2 değeri diğer iki gruba göre belirgin yüksektir ($p<0.001$). Pulsatil ve pulsatil olmayan gruplar arasında ise fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Her üç grubun, 5. gün P_aO_2 değerleri benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 7. Hasta gruplarında P_aO_2 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

P_aO_2 (mmHg)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		$p^{\#}$
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	74.8 $\pm$ 12.0	73.5 (61-103)	74.0 $\pm$ 8.9	77 (53.7-84)	74.7 $\pm$ 10.5	73 (64.7-98)	>0.05
24. saat	64.9 $\pm$ 10.1	60.1 (56.2-90)	54.6 $\pm$ 5.6	53.4 (43-65.9)	54.4 $\pm$ 5.4	56.7 (43.6-60)	<0.01**
5. gün	70.3 $\pm$ 19.5	64.5 (45-118)	65.5 $\pm$ 10.9	62 (45-87)	65.7 $\pm$ 6.6	67 (54-76)	>0.05
$p^{\dagger}$	<0.05*		<0.01**		<0.001***		

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

 † Friedman testi, $^{\#}$ Kruskal Wallis varyans analizi* $p<0.05$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık** $p<0.01$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık*** $p<0.001$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

P_aCO_2 değerlerini grup içi karşılaştırdığımızda (Tablo 4.8.), atan kalp ve pulsatil grubunda zamana göre değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Pulsatil olmayan grupta ise P_aCO_2 değeri başlangıçta 31 mmHg seviyesindeyken, 24. saatte 28 mmHg'a düşmüş ve 5. günde 28 mmHg seviyesinde kalmıştır. Başlangıç düzeyine göre 24. saat ve 5. gün P_aCO_2 değerlerindeki düşüş anlamlıyken (her iki karşılaştırma için $p<0.05$), 24. saat ve 5. gün değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Gruplar arası P_aCO_2 düzeyleri karşılaştırıldığında, başlangıç, 24. saat ve 5. gün değerleri 3 grupta benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Hasta gruplarında P_aCO_2 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

P_aCO_2 (mmHg)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		$p^{\#}$
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	31.8 $\pm$ 5.0	31.6 (24-41)	32.5 $\pm$ 4.0	31 (27-39)	31.7 $\pm$ 3.5	31 (28-40)	>0.05
24. saat	30.4 $\pm$ 1.6	31 (27-32)	31.1 $\pm$ 4.5	31.3 (26-42)	27.9 $\pm$ 2.6	28 (24-32)	>0.05
5. gün	30.3 $\pm$ 2.5	29.9 (27-34)	28.5 $\pm$ 3.9	27.3 (23-36)	29.2 $\pm$ 7.1	28 (21-46)	>0.05
$p^{\dagger}$		>0.05		>0.05		<0.01**	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

† Friedman testi, $^{\#}$ Kruskal Wallis varyans analizi

** $p<0.01$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** $p<0.001$, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

S_aO_2 değerlerini grup içi karşılaştırdığımızda (Tablo 4.9.), atan kalp grubunda zamana göre değişim göstermemiştir ($p>0.05$). Pulsatil grubunda S_aO_2 değeri başlangıçta %95.5 iken, 24. saatte %90'a düşmüştür ($p<0.001$) ve 5. günde tekrar yükselmiştir (%94.3). Başlangıç ile 24. saat arasında anlamlı fark varken ($p<0.001$), başlangıç ile 5. gün değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$). Pulsatil olmayan grupta S_aO_2 değeri başlangıçta %96 iken, 24. saatte %91'e düşmüş ($p<0.001$) ve 5. günde tekrar yükselmiştir. Başlangıç ile 24. saat arasında anlamlı fark varken ($p<0.001$), başlangıç ile 5. gün değerleri arasında fark yoktur ($p>0.05$),

S_aO_2 değerlerini gruplar arası karşılaştırdığımızda, başlangıç S_aO_2 değerleri her 3 grupta farklı değildir ($p>0.05$). 24. saatte S_aO_2 ortanca değerleri atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan kardiyopulmoner bypass gruplarında sırasıyla %93 , %90 ve %91 olup, atan kalp ile pulsatil ve pulsatil olmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$), pulsatil ve pulsatil-olmayan grupları kendi içinde karşılaştırdığımızda anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). 5. gün S_aO_2 değerleri her 3 grupta benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Hasta gruplarında S_aO₂ değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

S _a O ₂ (%)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	95.5±1.7	95.8 (92.1-98.2)	95.4±2.4	95.5 (90-98)	95.7±1.7	96 (93-99)	>0.05
24. saat	93.4±1.7	93 (92-97)	89.4±3.1	90 (83-94)	88.6±5.1	91 (78-93)	<0.01**
5. gün	93.5±3.7	94.5 (85-97.5)	92.7±6.2	94.3 (77-98)	94±1.3	93.8 (92-96.2)	>0.05
p [†]		>0.05		<0.01**		<0.001**	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Friedman testi, [#]Kruskal Wallis varyans analizi

** p<0.01, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** p<0.001, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

Gruplar arasında solunum fonksiyon testindeki FEV1 değerleri incelendiğinde, atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan grupların başlangıca göre 5. gün FEV1 değerlerinde düşüş görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (sırasıyla p<0.01, p<0.01, p<0.01) (Tablo 4.10.).

Gruplar arası FEV1 değerlerini karşılaştırıldığında, başlangıç FEV1 değerleri 3 grupta benzerdir (p>0.05). 5. gündeki FEV1 değerleri, atan kalp grubunda, pulsatil ve pulsatil olmayan gruplara göre yüksek iken (sırasıyla p<0.01, p<0.05), pulsatil ve pulsatil olmayan gruplar arasında fark yoktur (p>0.05).

Tablo 4.10. Hasta gruplarında FEV1 değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

FEV1(%)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	
Başlangıç	90±16.7	89.5 (65-122)	94.7±18.1	92 (61-137)	97.5±17.1	96 (74-130)	>0.05
5. gün	67.2±11.2	70 (41-80)	51.3±20	45 (33-96)	51.8±9.5	51 (38-73)	<0.05*
p [†]		<0.01**		<0.01**		<0.01**	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Wilcoxon testi, [#]Kruskal Wallis varyans analizi

* p<0.05, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

** p<0.01, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** p<0.001, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

Grup içi FVC değerlerini karşılaştırsak, (Tablo 4.11.) atan kalp, pulsatil ve pulsatil olmayan grupların başlangıca göre 5. gün FVC değerlerinde düşüş görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (sırasıyla p<0.05, p<0.01, p<0.01).

Gruplar arası FVC değerlerini karşılaştırdığımızda, başlangıç FVC değerleri 3 grupta benzerdir (p>0.05). 5. günde FVC değerleri atan kalp grubunda, pulsatil ve pulsatil-olmayan gruplara göre daha yüksek olup (sırasıyla p<0.01, p<0.05), pulsatil ve pulsatil olmayan gruplar arasında fark yoktur (p>0.05).

Tablo 4.11. Hasta gruplarında FVC değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

FVC (%)	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	
0. saat	87.2±15.1	88.5 (65-117)	87.8±15.7	88 (50-113)	90.7±14.7	90 (70-120)	>0.05
5. gün	63±14.6	66.5 (32-78)	47.9±16.9	41 (33-89)	49.3±7.1	51 (36-62)	<0.05*
p [†]		<0.05*		<0.01**		<0.01**	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Wilcoxon testi, [#]Kruskal Wallis varyans analizi

* p<0.05, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

** p<0.01, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** p<0.001, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

Grup içi FEV1/FVC değerlerini karşılarırsak, her üç grupta başlangıç ile 5. gün değerleri arasında fark yoktur (p>0.05) (Tablo 4.12.).

Gruplar arası FEV1/FVC değerlerini karşılarırsak, başlangıç değerleri 3 grupta benzerdir (p>0.05). 5. günde FEV1/FVC değerleri atan kalp grubunda, pulsatil ve pulsatil olmayan gruplara göre yüksek iken (sırasıyla p<0.01, p<0.05), pulsatil ve pulsatil olmayan gruplar arasında fark yoktur (p>0.05).

Tablo 4.12. Hasta gruplarında FEV1/FVC değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

FEV1/FVC	Grup I (n=10)		Grup II (n=11)		Grup III (n=11)		p [#]
	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)	
0. saat	81.2±9.9	79 (70-97)	80.2±8.1	77 (72-97)	80.9±5.1	81 (73-92)	>0.05
5. gün	79.8±8.1	79 (67-92)	78.8±12	79 (58-100)	79.7±4.5	80 (69-85)	<0.05*
p [†]		>0.05		>0.05		>0.05	

Ort. :Ortalama, SS: Standart Sapma

[†] Wilcoxon testi, [#]Kruskal Wallis varyans analizi

* p<0.05, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

** p<0.01, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

*** p<0.001, İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

grup I: atan kalpte KABG, grup II: pompada pulsatil KABG, grup III: pompada pulsatil olmayan KABG.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB)'da inflamatuvar yanıt heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar (40,41). Kardiyopulmoner bypass'ın inflamatuvar yanıtı uyardığı ve postoperatif morbiditeyi arttırdığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (96,97). İnflamatuvar yanıtı azaltmak için en iyi yöntem KPB'a girmeden KABG operasyonunun yapılmasıdır. Atan kalpte KABG ile pompada KABG karşılaştırıldığında pompada KABG'de inflamatuvar yanıt anlamlı olarak daha fazladır (98). Ancak klasik pompada pulsatil olmayan teknik, pompada pulsatil teknik ve atan kalp tekniklerinin üçünde aynı anda değerlendirildiği bir klinik çalışma henüz mevcut değildir. Çalışmamız her üç tekniğin aynı anda inflamatuvar, nörolojik ve respiratuvar yanıtını karşılaştıran ilk çalışmadır.

Cartier ve ark. KPB kullanarak konvansiyonel metodla opere ettikleri 1870 hasta ile atan kalp prosedürüyle opere ettikleri 300 hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında atan kalp operasyonu uygulanan hastaların kullanılan kan ve kan ürünü miktarlarında, intraaortik balon pump kontrapulsasyonu ihtiyacında ve postoperatif Kreatinin Kinaz-M Bandı (CK-MB) değerlerinde anlamlı bir fark olduğunu tespit etmişlerdir (39).

Cardioplegic Arrest Studies 1 ve 2 isimli çalışmalarda da 401 hastadan 200'üne atan kalp operasyonu uygulanmış ve hastane mortaliteleri arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte sternal yara enfeksiyonu, inotrop kullanım ihtiyacı, aritmi sıklığı, total drenaj miktarı, kan ve kan ürünü transfüzyon oranı, yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış süresi oranının atan kalp grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (39).

Van Dijk ve ark. tarafından yapılan ve 281 hastayı içeren çalışmada 142 hastaya atan kalp operasyonu uygulanmış olup bu hasta grubunda total entübasyon sürelerinin ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür (39).

Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi atan kalp operasyonu uygulanan olgularda postoperatif morbidite ve organ disfonksiyonu oranlarının konvansiyonel metodla KPB ve kardiyoplejik arrest uygulanarak opere edilen hastalara göre anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiş olması özellikle yüksek risk grubundaki hastaların atan kalp operasyonlarına daha uygun olduğu görüşünü gündeme getirmiştir. Mohr ve

ark., 1 hafta içinde akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan 57 hastaya atan kalp operasyonu uygulamış, operatif mortalite oranını %1.7 ve 5 yıllık survi oranını %82 olarak saptamıştır (39). Chamberlain ve ark., yüksek risk grubunda bulunan 1570 hastadan 332'sine (%21.1) atan kalp operasyonu uygulamış, bu hastalarda toplam drenaj miktarını, transfüzyon ihtiyacını, yoğun bakımda ve serviste kalış sürelerini diğer gruba oranla daha düşük olduğunu tespit etmiştir (39). Bu çalışmaya dahil edilen yüksek risk grubunda yer alan hastalar; 75 yaşın üstünde, sol ventrikül fonksiyonları düşük (EF değerleri %30'un altında), 1 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olan, serum kreatinin değerleri 1.5 mg/dl'nin üstünde olan, solunum fonksiyonları bozuk olan ve periferik arter hastalığı öyküsü olan hastalardır. Yapılan çalışmaların sonuçları, atan kalp operasyonlarının özellikle geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olan ve buna bağlı sol ventrikül fonksiyonları düşük olan hastalar için önemli bir avantaj olabileceğini göstermektedir. Bunun yanında renal fonksiyonları, solunum fonksiyonları ve nörolojik fonksiyonları açısından KPB kullanılarak konvansiyonel metodla opere olması halinde postoperatif dönemde çeşitli organ disfonksiyonları gelişme oranı ihtimali yüksek olan hasta grubu açısından da atan kalp prosedürü, önemli bir çıkış aşımıdır.

Son yıllarda kardiyopulmoner bypass kullanmadan atan kalpte koroner arter cerrahisi giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Amaç, kardiyopulmoner bypass ve beraberinde kullanılan vücut soğutma yöntemlerinin fizyolojik sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinden kaçınmaktır. Bu durum cerrahi endikasyon sınırlarını ciddi oranda artırmıştır. Özellikle 70 yaş üstü hastalarda, ileri derecede düşük ejeksiyon fraksiyonu olan vakalarda, reoperasyon durumunda, serebrovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, kanama bozuklukları, ileri derecede kalsifik aortası olan hasta gruplarında ya da kan ve kan ürünleri kullanılmayan hastalarda konvansiyonel KPB kullanılarak yapılan ameliyatlara göre üstünlük sağladığı çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (35,37, 99,100).

Pulsatil pompa tekniğinin olumlu ya da olumsuz etkileri tartışmalıdır. Tartışmaların yoğunlaştığı noktalardan biri hemolizle ilgilidir. Diğer yandan sentrifugal pompa başlıklarının kullanımının yaygınlaşması ve kullanılan malzemelerdeki teknolojik ilerlemeyle bu sorunun ağırlığı günümüzde azalmaktadır (21,22,25). İkinci tartışılan nokta ise gerçekten anlamlı değişiklikler yapabilecek

ölçüde insan fizyolojisine yararlı olup olmadığıdır (20,21,23,24,26-28). Hemen hemen tüm organ sistemlerini ilgilendiren spesifik hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar yapılmıştır ve bu konudaki yayınların çoğu organ sistemlerine ilişkin avantajları olduğunu belirtmektedir. Endokrin sistemle ilgili olarak pulsatil perfüzyonun hipofizer-adrenal aksın işlevini koruduğu, daha fizyolojik Triiyodotironin (T3) ve Serbest Triiyodotironin (fT3) değerleri sağlayabildiği, travmaya yönelik Adrenocortikotrophormon (ACTH) ve kortizol yanıtını koruduğu belirtilmiştir (21- 23,101,102). Yapılan bazı yayınlarda, insülin salgısının pulsatil perfüzyonla birlikte daha fazla olduğu ve bunun nedeninin pankreas perfüzyonu daha iyi sağlandığından, beta hücrelerinin işlevinin korunmasına bağlı olduğu öne sürülmektedir (19,103). Yapılan yayınlarda, pulsatil ve nonpulsatil gruplarda operasyon sırasında bir hiperglisemi tablosunun gözlemlendiği, fakat nonpulsatil perfüzyon sırasında insülin salgısının baskılanması ile birlikte bu tablonun daha da belirginleştiği belirtilmektedir.(19,103)

Kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan kardiyak cerrahi operasyonlar sistemik inflamasyonun aktivasyonuna neden olmaktadır ve postoperatif dönemde artmış morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Ekstrakorporeal dolaşımda kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas içindedir. Ekstrakorporeal sirkülasyonda inflamasyon, heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar.(40,41) Heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve sürekli reinfüzyon ve vücut içi dolaşımı, KPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice arttırır. İnflamatuvar yanıtta yer alan en önemli etkenler temas, kompleman plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarından nötrofiller, monositler, trombositler ile vasküler endotel hücreleridir.

KPB'da lökosit sayıları hemodilüsyona yanıt olarak azalır, ancak operasyon sonrasında orta derecede artar (53). Artan nötrofiller sentetik yüzeylere, birbirine veya trombosit ve monositlere yapışarak hücreleri aktive ederler (53). Aktive olmuş hücreler IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, C5b-9, faktör XIIa, (56) heparin, histamin, hipokloröz asitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri LTB₄, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A₂, araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler ve vazoaaktif sitotoksik maddeler üreterek KPB ve kardiyak cerrahi ile ilişkili görülen "Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu" (SIRS) bulgularının çoğuna aracılık eder (60).

KPB kullanılan operasyonlarda görülen inflamatuvar yanıt henüz tam olarak açıklanamamıştır (42). KPB prosedürünün zararlı etkilerinden korunmak için son yıllarda KPB kullanılmadan atan kalpte KABG operasyonları yapılması artmaktadır. Ancak diğer cerrahi yöntemlerle de sistemik inflamatuvar yanıtın görüldüğü ile ilgili veriler vardır. Matata ve arkadaşları, pompada KABG ve atan kalpte KABG tekniklerinin oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkilerinin incelenmişler (104). Pompada KABG grubundaki TNF- α düzeyleri, atan kalpte KABG grubuna göre belirgin ölçüde yüksek olup, yükselmenin 8. saatte başladığını ve anlamlı yükselişin 24-48. saatlerde görüldüğünü göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda operasyon öncesi TNF- α bazal düzeyleri, her üç grupta benzerdir. Postoperatif 0. saatte her üç grupta da TNF- α düzeyleri pik yapmıştır. Atan kalp ve pulsatil olmayan gruptaki artışın bazale göre istatistiksel anlamlılığı yokken, pulsatil gruptaki artış istatistiksel açıdan anlamlıdır. Her üç grubun 0. 6. ve 24. saat TNF- α düzeyleri açısından aralarında fark yoktur.

TNF- α makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan sitokinlerden birisidir. TNF- α 'nın tepe konsantrasyonlarının artan vücut ısısı ve kalp hızı ile olduğu kadar dolaşımdaki ACTH ve epinefrin düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (105). Yapılan çalışmalara göre TNF- α seviyesinin proinflamatuvar yanıtı takiben aniden artıp, sonra da aniden kaybolduğu saptanmıştır. Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda TNF- α seviyesinde artış görülmüştür (106,107). Murakami ve ark.'nın yaptığı çalışmada bilateral common carotid arteri 20 dk klemplenen fare hipokampus ve serebellumlarında TNF- α mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (7).

Matata ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmada pompada KABG ve atan kalpte KABG tekniklerinin IL-8 üzerine etkileri incelenmiş, pompada KABG grubunda bazale göre IL-8 düzeylerinde 1-4. saatler arasında artışın belirgin olup, 2. saatte pik yaptığını, atan kalpte KABG grubunda ise bazale göre değişim olmadığını saptamışlardır. Pompada ve atan kalpte KABG tekniklerinin IL-1, IL-8, IL-10 ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerinin incelendiği Okubo ve ark.'nın çalışmasında pompada KABG grubunda inflamatuvar markerlarda bazale göre belirgin yükseklik görülürken, atan kalpte KABG grubunda değişiklik gözlenmemiştir(108). Orime ve arkadaşları (109) KPB'da pulsatil perfüzyonun, pulsatil olmayana göre daha az

oranda SIRS gelişimine neden olduğunu, IL-8 ile endotelin-1'deki artışın daha az görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda IL-8 düzeyleri her üç grupta operasyon öncesi benzerdir. Postoperatif 0. 6. ve 24. saatte her üç grupta da belirgin artış olmuştur. 24. saatteki IL-8 düzeylerindeki artış, atan kalp grubunda diğer iki gruba göre belirgin ölçüde azdır.

IL-6 enfeksiyon, major cerrahi ve termal hasara bağlı olarak nötrofil ve mononükleer fagositer hücrelerden salgılanmaktadır. IL-6 nötrofil ve kardiyak miyositler arasındaki adeziv ilişkiyi stimüle etmektedir. İnflamatuvar cevabı belirlemede sensitivitesi yüksektir (110). KPB'nin IL-6 salınımını arttırdığı ve anti IL-6 (IL-6'ya karşı antikör) tedavisiyle KPB'ı takiben gelişen miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının önlendiği gösterilmiştir (110). KPB kullanılarak ve kullanılmadan KABG yapılan hastalarda sistemik inflamasyonun etkilerinin incelendiği bir çalışmada (111); IL-6'nın preoperatif bazal düzeyleri birbirine benzerken, KPB'a giren grupta postoperatif IL-6 düzeyleri 4. saatte pik yapmış, 24. saate kadar yüksekliği devam etmiştir. KPB kullanılmadan atan kalpte KABG yapılan grupta ise IL-6 düzeyleri reperfüzyondan 8 saat sonra pik yapmış, 0.5. ve 4. saat düzeyleri KPB'a giren gruba göre belirgin ölçüde düşük kalmıştır. KPB'ye giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ve IL-6 düzeylerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise, IL-6 düzeyinin KPB'den çıktıktan üç saat sonra tepe yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca aynı seviyede kaldığı, IL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunamadığı gösterilmiştir (112). Çalışmamızda ise IL-6 düzeyleri operasyon öncesi her üç grupta benzerdir. Postoperatif 0. 6. ve 24. saatlerde her üç grupta da bazale göre IL-6 düzeylerinde anlamlı yükselme olmuştur. 24. saatte atan kalp grubunda ki artış, diğer iki gruba göre daha azdır.

Koroner bypass uygulanan hastalarda serbest oksijen radikallerinin üretimi artmakta ve sonuçta oksidatif strese yol açmaktadır (113). Kardiyak cerrahi operasyon sırasında hastaların oksidatif stres yanıtı değişmektedir. Koroner reperfüzyon döneminde artmış oksidatif stres miyokardiyal stunninge ve aritmilerin giderilmesine katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stresin göstergelerinden lipid peroksidasyon ürünlerinden 4-hydroxynonenal ve malondialdehyde (MDA)'in kalbin erken reperfüzyon döneminde arttığı gösterilmiştir. Panthe ve arkadaşları (114)

kardiyovasküler cerrahi esnasında oksidatif proteinlerinin birikimini değerlendirmede serum protein karbonil düzeyini değerlendirmişler. Erken reperfüzyon döneminde karbonil düzeylerinde 3 kat artış olduğunu ve bu artışın 4. saatte düştüğünü bildirmişlerdir. Pompada KABG ve atan kalpte KABG tekniklerinin oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkilerinin incelendiği Matata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (104) oksidatif stresin değerlendirilmesinde lipid peroksidazlar, protein karbonil ve nitrotyrosine düzeyleri incelenmiş. Pompada KABG tekniğinde, atan kalpte KABG tekniğine göre lipid peroksidazlar, protein karbonil ve nitrotyrosine düzeylerinde belirgin artış görülmüştür. Karbonil düzeyleri KBP başlangıcından sonra 1. saatte 2,5 katına kadar yükselmiş ve takip eden saatlerde başlangıç düzeylerine düştüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda pompada pulsatil KABG, pompada pulsatil olmayan KABG ve atan kalpte KABG tekniklerinin bazal karbonil düzeyleri arasında fark yoktur. Atan kalp grubunda bazale göre postop 0. ve 6. saatlerde belirgin değişim izlenmemiştir ($p>0.05$). Pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarında 0. saat karbonil düzeylerinde belirgin yükselme varken 6. saatte bu yükselişin kaybolduğu ve bazal değere geri döndüğü gözlenmiştir. 0. saat atan kalp grubundaki karbonil değerleri, pulsatil ve pulsatil olmayan KABG gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük olup, 6. saatte her 3 grup arasında fark yoktur.

S-100 proteini schwann ve glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan asidik bir kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (72). S-100 proteinler intraselüler protein olduklarından dolayı intraselüler kalsiyum reseptörü olarak fonksiyon görürler (79). Hücreler arası bağlantı, hücre yapısı, büyümesi, enerji metabolizması, kontraksiyon, hücre içi uyarı iletimi, aksonal büyümenin ilerlemesi, glial proliferasyon, nöronal farklılaşma gibi işlevleri vardır (72,79).

S-100 β proteini normalde serumda tespit edilemez (72). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre kafa travması, subaraknoid kanama, KPİ ve stroke sonrasında serumda tespit edilebildiği gösterilmiştir (81-83). S-100 β proteini termostabildir. Serum düzeyleri protamin, heparin ve hemolizden etkilenmez (72).

S-100 β proteini KPİ'ye giren hastalarda, KPİ'nin kan beyin bariyerini bozmasına, pompanın direkt ve embolik etkilerine paralel olarak serumda yükselmektedir (85,86). Moddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (87), KPİ'nin kan beyin bariyerini bozduğu, hastaların beyinlerinde küçük kapiller ve arteriyollerde

dilatasyon yaptığı gösterilmiştir.

KPB yapılan hastalarda S-100 β proteini iki farklı zanda salınmaktadır. Erken S-100 β proteini salınması KPB'dan çıkışta gözlenmektedir ve perioperatif beyin hasarını gösterir (72). İkinci salınma piki ise postoperatif 15-48 saatler arasında olmaktadır ve serebral bir komplikasyonun işaretidir. İriz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pompa prime sıvısı olarak hidrosietilstarch (HES) molekülü içeren solusyon veya kristoloid ringer laktat (RL) kullanılarak yapılan KPB'nın S-100 β proteini değerlerine, bilişsel ve kognitif testlere etkisini araştırmışlar. S-100 β proteini düzeylerindeki artışın HES kullanan grupta daha az olduğunu ve bilişsel-kognitif testlerde değişiklik olmadığını, RL kullanan grupta ise 5. ve 24. saatler arasında S-100 β proteini düzeylerinde yükselme olduğu ve bilişsel-kognitif testlerde değişiklik olduğu gözlenmiştir (10). Çalışmamızda da S-100 β proteini düzeylerindeki artış her üç grupta da en belirgin 0. saatte olmaktadır ve atan kalpte KABG uygulanan grupta, pulsatil ve pulsatil olmayan pompada KABG uygulanan gruba göre 6. ve 24. saat S-100 β proteini düzeylerindeki artış belirgin olarak daha azdır. KPB'dan hemen sonra en yüksek seviyelere çıkan S-100 β proteini düzeyleri nörolojik hasarı bulunmayan hastaların %11-87'sinde postoperatif 24. saatte düşer (72,90,115). KPB sonrası S-100 β proteini seviyelerinde artışla birlikte, hastaların %70'inde erken dönemde hafif kognitif bozukluk görülmektedir (116,117). S-100 β proteini seviyesindeki artış kan-beyin bariyerindeki permeabilite ve diffüz mikroemboli artışına bağlı olup, hastalarda subklinik bir hasar oluşmaktadır. Geri dönüşümsüz nöral hasar görülmemiştir. (81,89) Çalışmamızda da S-100 β proteini düzeylerindeki artış her üç grupta da postoperatif erken dönemde en belirginken, 24. saat içinde düşme eğiliminde olmaktadır, atan kalpte KABG grubundaki düşüş, diğer 2 pompada KABG gruplarına göre daha belirgindir. Çalışmamızda hiçbir hastada nörolojik defisit saptanmamıştır.

Grocott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (89), transkraniyal doppler ultrasonografi ile orta serebral arterde mikroemboli varlığının, S-100 β proteini seviyesi ve nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve özellikle bu mikroembolilerin aortik kanülasyon sırasında meydana geldiğini öne sürdüler. Farklı kalp cerrahi girişimleri geçiren hastalarda serebral fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Taggart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (88), KPB yardımıyla yapılan intrakardiyak operasyonların kardiyotomi yapılmayan müdahalelere göre serebral fonksiyon bozukluğu açısından S-100 β proteini

düzeyinde fark olduğu gösterilmiştir. Andersan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (92) ise KPB kullanılmadan KABG geçiren hastalarda, KBP kullanan gruba göre S-100 β proteini seviyeleri daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda da atan kalpte KABG grubundaki S-100 β proteini düzeyleri, diğer gruplara göre belirgin düşüktür ve atan kalpte KABG uygulanan grupta, pompada pulsatil olan ve pulsatil olmayan KABG grubuna göre beyin hasarının daha az olduğu sonucuna varılabilir.

Ekstrakorporeal dolaşım akciğerde de sistemik inflamatuvar yanıtı arttırarak etki eder. Kardiyopulmoner bypass ve kros-klemp süresinin uzamasıyla bağlantılı olarak C3a ve C5a oluşumu inflamatuvar olayı tetikler. Pompa süresi uzadıkça kan-oksijen değişim membranında protein denatürasyonu artarak kompleman sistemini aktive eder. Sonuçta pulmoner dolaşımda aktive nötrofillerin birikimi ile sonuçlanır ve bu nötrofiller elastaz ve myeloperoksidaz gibi enzimler salarak, serbest oksijen radikalleri üreterek çeşitli derecelerde pulmoner hasarlar geliştirir. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma (18), kapiller permeabilite artışı, interstisyel alana sıvı ekstrasvazasyonu ve pulmoner ödem gelişir. Pulmoner interstisyel ödem oluşumunu takiben KPB sonrasında alveolar-arteriel oksijen gradientlerinde artma, statik akciğer kompliyansında azalma ve havayolu direncinde artma görülür (118). CPB esnasında pulmoner kan akımı, bronşiyal akımı devam ediyorken kesik kesiktir, devamlılık arz etmez. Yetersiz akciğer (AC) perfüzyonu, tip-2 hücrelerin ürettiği sürfaktan miktarında azalmayla sonuçlanabilir. KPB'ı takiben pulmoner vasküler rezistansta sıklıkla artış görülür. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bypass sonrası interstisyel sıvı artışı akciğerde komplians azalmasına neden olur. Komplians azalımı daha az ekspiratuvar sonu AC volumü anlamına gelir. Tidal volüm azalır ve alveoler ventilasyonu idame ettirmek için solunum hızı artar. Total AC volümü ve tüm fonksiyonel parametreler azalır. En belirgin azalma fonksiyonel rezidüel kapasitedeki (FRC) düşüştür. FRC ve ekspiryum sonu volüm düşüşü, 5 ile 7 gün kadar sebat eder (64). Alveollerin sıvı ile dolması ve kollapsı pulmoner ödeme yol açar. Kollapsı ve alveoler sıvı dolumunu önlemek için kan akımı intrapulmoner şantı gerçekleştirir. Venöz kan herhangi bir gaz değişimi olmaksızın arteriel sirkülasyona geçer. İntrapulmoner şantın büyüklüğü ARDS'deki pulmoner disfonksiyonun derecesinin değerlendirilmesini sağlar. Yapılan çalışmalar şantın, postop 2. ve 3 'ncü gün birinci günden daha fazla olduğunu göstermiştir. Braun ve ark. koroner arter cerrahisi sonrası tüm volümlerde, diffüzyon kapasitesinde, PaO₂ 'de 2 hafta kadar süren

düşmeler bildirmişlerdir (119).

Berrizbeita ve ark. koroner arter bypass cerrahisi sonrası zorlu vital kapasite (FVC), zorlu vital kapasite 1. saniye (FEV1) ve fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) erken postoperatif dönemde ortalama %30-%50 oranında düştüğünü bildirmişlerdir (120).

Çalışmamızda her 3 grupta başlangıç değerlerine göre 24. saat oksijensiz PaO_2 değerlerinde belirgin düşüş olurken 5. gün PaO_2 değerlerinde artma görülmüştür. 24. saat PaO_2 değeri atan kalp grubunda pulsatil ve pulsatil olmayan KPB gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksektir.

FEV1, FVC, FEV1/FVC düzeyleri başlangıç değerlerine göre her 3 grupta da 5. günde düşme görülmüştür ($p<0.05$). Atan kalp grubunda FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri diğer iki gruba göre belirgin ölçüde daha yüksektir. Sonuçta atan kalp grubunun solunum sistemi etkileri diğer iki gruba göre daha az olmaktadır.

KPB'da ısı ve etkileri tartışmalıdır. Normotermik kardiyopulmoner bypass'ın pulmoner fonksiyonlar üzerinde daha az olumsuz etkisi olduğu yönünde çalışmalar olmasına karşın (121), hipotermi ile normotermi arasında bir fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (122).

Shapiro ve ark. açık kalp cerrahisinin standart yaklaşım yolu olan median sternotominin toraks yapısını bozarak başlı başına pulmoner fonksiyonları kötü yönde etkileyen bir faktör olduğunu, sternotomi yapılan hastalarda peak ekspiratuar akım oranının ekstubasyon sonrası %65, taburculuk öncesi ise %35 oranında azaldığını göstermişlerdir (123).

Yine de CPB sonrası meydana gelebilecek pulmoner disfonksiyonu önlemek ya da en aza indirmek mümkündür. Bunun için:

- 1) Minimal kan transfüzyonu yapmak
- 2) AKK (Aortik Kros Klemp) 'i en az süreyle tutmak,
- 3) LV (Sol Ventrikül) 'ü iyi vent ederek, dekomprese etmek,
- 4) Postop dönemde kontrollü dolum basınçları ve afterload'u sağlamak,
- 5) Etkili ağrı kontrolüyle, derin soluma, öksürme ve artmış expirum sonu AC volümünü sağlamak,
- 6) Erken mobilizasyon,
- 7) Respiratörde kalış süresini kısa tutmak; aşırı konsantre O_2 volümü ve basınçtan kaçınmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what see what we know?. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005; 28: 569-575.
2. Calvin S.H.Ng, Wan S, Yim A. Pulsatile extracorporeal circulation-let it be?. *Med Sci Monit* 2002; 8(10): ED17-19.
3. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, Wahlers T. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005; 28: 127-132.
4. Jensen E, Andreasson S, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Lindholm L, Ouchterlony J. Influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 919-925.
5. Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart F, Guidon C, Lejeune PJ, Villacorta J, Gouin F. High concentrations of N-BNP a related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93: 639-644.
6. Baufreton C, Allain P, Chevailler A, Etcharry-Bouyx F, Corbeau JJ, Legall D, Brux JL. Brain Injury and Neuropsychological outcome after surgery are affected by complement activation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1597-1605.
7. Murakami Y, Saito K, Hara A, Zhu Y, Sudo K, Niwa M, Fujii H, Wada H, Ishiguro, Hideki Mori, Seishima M. Increases in tumor necrosis factor- α following transient global cerebral ischemia do not contribute to neuron death in mouse hippocampus. *Journal of Neurochemistry* 2005; 93:1616-1622.
8. İriz E. Açık kalp cerrahisi esnasında active olan sistemik inflamasyon cevabının organ fonksiyonlarına etkileri ve güncel tedavi yöntemleri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 231-235.
9. Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Laliberte E, Jamal A, Nimeh T, Luo CY, Bittira B, Philip A. Timing of steroid treatment is important for cerebral protection during cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: minimal protection of pump prime methylprednisolone. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003;24: 125-132.
10. İriz E, Kolbakir F, Akar H, Adam B, Keceligil HAT. Comparison of hydroxyethyl starch and ringer lactate as a prime solution regarding S-100 β protein levels and informative cognitive tests in cerebral injury. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 666-671.
11. Frass OM, Bühling F, Tager M, Frass H, Asorge S, Huth C, Welte T. Antioxidant and antiprotease status in peripheral blood and BAL fluid after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2001; 120: 1599-1608.
12. Lenz AG, Jorens PG, Meyer B, De Backer W, Van Overveld F, Bossert L, Maier KL. Oxidatively modified proteins in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ARDS and patients at-risk for ARDS. *Eur Respir J* 1999; 13: 169-174.
13. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:892-898.
14. Mori F, Ivey TD, Itoh T, Thomas R, Breazeale DG, Misbach G. Effects of pulsatile perfusion on

- postischemic recovery of myocardial function after global hypothermic cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:719,1987.
15. Williams GD, Seifer AB, Lawson NW, Norton JB, Readinger Ki, Dungan TW, Callaway JK: Pulsatile perfusion versus conventional high-flow nonpulsatile perfusion for rapid core cooling and rewarming of infants for circulatory arrest in cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:667,1979.
 16. Singh RKK, Barratt-Boyes BG, Harris EA: Does pulsatile flow improve perfusion during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:827,1980.
 17. Trinkle JK, Helton NE, Wood RE, Bryant LR: Metabolic comparison of a new pulsatile pump and a roller pump for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58:562, 1969.
 18. Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Copyright © 1996, Appleton & Lange A Simon Schuster Company, Sixth ed. Edmunds LE. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery Vol:2;101: pp:1631-53
 19. Kay PH. *Techniques in Extracorporeal Circulation*. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1992.
 20. Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, Morton JJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1979; 34:594-548
 21. Goto M, Kudoh K, Minami S, Nukariya M, Sasaguri S, Watanabe M, Hosoda Y. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993; 17(5): 318-322.
 22. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I-Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(4):569-73.
 23. Taylor KM, Wright GS, Bain WH, Caves PK, Beastall GS. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III-Response of anterior pituitary gland to thyrotropin-releasing hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 75(4): 579-83.
 24. Taylor KM, Wright GS, Reid JM, Bain WH, Caves PK, Walker MS, Grant JK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. II-The effects on adrenal secretion of cortisol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(4): 574-8.
 25. Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, Krobl H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:82-91.
 26. Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH. Organ blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974;36(1):86-90.
 27. Qatanabe T, Miura M, Orita H, Kobayashi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:274-80.
 28. Yada I. Is nonpulsatile blood flow detrimental to patients? *Artif Organs* 1993; 17(5):291-292.
 29. Buffolo E, Gerola LR. The evolution of coronary artery grafting on the beating heart. In: Salerno TA, Ricci M, Karamanoukian HL, D'Ancona G, Bergsland J ed. *Beating heart coronary artery surgery*. New York, Futura Publishing Company, 2001:3-8.

30. Demirtaş MM, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşiv kayıtları.
31. Canbaz S. Koroner arter cerrahisi sonrası AF gelişimindeki belirleyicilerin irdelenmesi. TKDC Dergisi; Ekim, 2000, cilt 8, sayı 4,767-770.
32. Cohn WE, Sirois CA, Johnson RG. Atrial fibrillation after minimally invasive coronary artery bypass grafting: A retrospective, matched study. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:298-301.
33. Sibert J, Anisimowitz L, Lango R ve ark. Atrial fibrillation after coronary artery surgery bypass grafting: Does the type of procedure influence the early postoperative incidence? Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19(4): 455-59.
34. Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM, et al: Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2000;69:1042.
35. Pasini E, Ferrari G, Cremona G, et al: Revascularization of severe hibernating myocardium in the beating heart: Early hemodynamic and metabolic features. Ann Thorac Surg 2001;71:176.
36. Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, Brown WM, Gott JP, Guyton RA. Off- pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. Ann Thorac Surg 1998;66:1068-72.
37. Ricci M, Karamanukian HL, Abraham R, et al: Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2000;69:1471.
38. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. In: Kaplan JA ed. Cardiac anesthesia. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999:1061-110.
39. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. Ann Thorac Surg 2003;75:306-13.
40. Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, et al. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. Surgery 1961; 50:29-39
41. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. Blood 1987; 69:324-30.
42. Mansuroğlu D, Kirali K, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki İnflamatuvar Yanıt. Türkiye Klinikleri J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 5: 183-196.
43. Roth J, Golub S, Cukingnon R, et al. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1981; 31: 350-6
44. Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil and platelet activation by an anti factor D monoclonal antibody is simulated cardiopulmonary bypass circuits. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 113-22
45. Walport MJ. Complement. N Engl J Med 2001; 344: 1058.
46. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7: 563-73
47. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, et al. Selective blokage of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leucocyte activation. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 460-6.
48. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 845-57

49. Ember JA, Jagel MA, Hugli TE. Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses, in Volankins JE, Frank MM: The Human Complement System in Health and Disease. New York, Marcel Dekker, 1998.p.241
50. Tamiya T, Yamasaki M, Maleo Y, et al. Complement activation in cardiopulmonary bypass with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1998; 46: 47-57
51. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008-16
52. Erdoğan HB, Eren E, Yakut C. Kardiyoplmoner bypass ve idamesi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg* 2004; 5: 155-165
53. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, et al. Cardiopulmonary bypass induces leucocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201-5
54. Scaphira M, Despland E, Scott CF, et al. Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. *J Clin Invest* 1982; 69: 462-8
55. Smolen JE, Boxer LA. Functions of neutrophils, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p.761.
56. Klempner MS, Dinarello CA, Galin JI. Human leucocyte pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. *J Clin. Invest* 1978; 61: 1330-6
57. Chello M, Mastroroberto P, Quirino A, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 123-9
58. Hayashi Y, Sawa Y, Ohtake S, et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 72: 571-6
59. Warren JS, Ward PA. The inflammatory response in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p.67.
60. Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, et al. The damaging effects of cardiopulmonary bypass, in Wu KK, Roxy EC (eds): *Prostaglandins in Clinical Medicine: Cardiovascular and thrombotic disorders*. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1982.p.355
61. Asit-Baz Dendesinin Düzenlenmesi, Syf. 385-421. *Solunum Membranında Gazların Difüzyonu*, Syf. 505-509. *Akciğer kapasiteleri*, 482-484 –*Tıbbi Fizyoloji*. Guyton & Hall. 1996. (Çeviren : Prof. Dr. Hayrünisa Çavuşoğlu)
62. Prof. Dr. Orhan Arseven, Prof. Dr. Feyza Erkan, Prof. Dr. Zeki Kılıçarslan: *Akciğer Hastalıkları*, 2002, 31-42 Syf.
63. William F. Ganon, *Tıbbi Fizyoloji, Solunum Fizyolojisi*, syf 684-738. (Çeviren: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği)
64. Sladen RN, Berkowity DE : *Cardiopulmonary Bypass and the Lung*. In Gravlea GP, Davis RF, Ufley JR (eds) : *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins 1993, pp 468-487
65. Hashimoto K, Harikoshi H, Miyamoto H, et al : *Mechanisms of organ failure following cardiopulmonary bypass : The role of elastase and vasoactive mediators*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 ;104 : 666
66. Michael L. Liggmann, MD., Steven K. Goldberg, MD., and Michael D. Walkerstern, MD.: *Pulmonary Complications of Open Heart Surgery. Cardiac and Non-Cardiac Complications of Open Heart Surgery*; Morris N. Kotler, Anthony Alfieri. D.O. 1992, Philadelphia, Pennsylvania, PP 239-271
67. Mair P, Mair J, Seibit I, et all : *Plasma elastase concentration and pulmonary function after cardiopulmonary bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:184

68. Keith S. Naunheim, MD., Andrew C. Fiore, MD. et all. The Changing Profile of the Patient Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am. Coll. Cardiol* 1988 ; 11: 494-8.
69. Milot J, Peron J, Lacesse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and Predictors of ARDS after Cardiac Surgery. *Chest* 2001 ; 119: 884-88
70. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, Baillot R, Gill CC, Golding ARL, Taylor PC, Goormastic M. Primary myocardial ravascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:677
71. Bozer AY. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi- Ekstracorporeal Dolaşım, İlhan Paşaoğlu, cilt 1, Ayyıldız Matbaası-Ankara 1985;pp:101-23
72. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum s100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:287-98
73. Gillinov AM, Davis EA, Curtis WE, Schleien CL, Koehler RC, Gardner TJ, Traystman RJ, Cameron DE.; Cardiopulmonary bypass and blood-brain barrier. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1110-5
74. Keçik Y, Ünal N. Nöroanestezi 2000, pp: 1-41
75. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, François G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patiens. *Anesth Analg* 1998; 86: 223-227
76. Kayaaltı B, Büket S. Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. *Türk Anest. ve Rean. Cem. Mecmuası* 1992; 20: 68-72
77. Sieber FE, Smith DS, Traystman RJ, Wollman H. Glucose: A reevaluation of its intraoperative use. *Anesthesiology* 1987; 67: 72-81
78. Kirklin JW. The postperfusion syndrome: Inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH, ed. *Cardiopulmonary bypass: Current concepts and controversies*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:131-146
79. Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S-100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37: 417-29
80. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, HaglidKG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254-58
81. Wesataby S, Johnson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebenik C, Stahl E. Serum S-100 protein: A potensial marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 88-92
82. Johnson P. Markers of cerebral ischaemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 120-126
83. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, Pahlman S, Persson L. S-100 protein and neuron-spesific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731
84. Ashraf S, Bhattacharya K, Zacharias S, Kaul P, Kay PH, Watterson KG. Serum S-100 β release after coronary artery bypass grafting: roller versus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1958-62
85. Ettinger A, Laumark AB, Ostroff RM, Brundell J, Baumgartner WA, Razumovsky AY. A new optical immunoassay for detection of S-100 β protein in whole blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2196-2201
86. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiectomy suction on the brain injury marker S-100 β after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 847-

850.

87. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1304-7
88. Taggart DP, Mazel JW, Bhattacharya K, Meston N, Standing SJ, Kay JDS, Pillai R, Johnsson P, Westaby S. Comparison of serum S-100 β levels during CABG and intracardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 492-6
89. Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW, White WD, Kirchner JL, Newman MF. Cerebral embolus and serum S-100 β during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1645-50
90. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(6): 1639-44
91. Jönsson H, Johnsson P, Alling C, Backström M, Bergh C, Blomquist S. S-100 β after coronary artery surgery: Release pattern, source of contamination and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2202-2208
92. Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S-100 β during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1721-5: 1645-50
93. Cresswell LL, Schuessler RB, Rosenblom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 539-59.
94. Salamon T, Michler RE, Knott KM, Brown DA. Off-pump coronary artery bypass grafting does not decrease the incidence of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 505-507.
95. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 636-41.
96. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-9.
97. Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, et al. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/ multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85:97-103
98. Hazama S, Eishi K, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin coated circuits and poly2 methoxyethylacilate coated circuits) *Ann Thorac Surg* 2004; 10(2):90-96
99. Stamou SC, Corso PJ: Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high-risk patients: A route to the future. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1056.
100. Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM, et al: Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1042.
101. Buket S, Alayunt A, Öbaran M et al. Effects of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass on thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg* 1994;58:93-6.
102. Yörükoğlu Y, Akkoç Ö, Dolgun A, Özeren M, Salman E. Pulsatil kardiyopulmoner bypass'ın hemodinamik ve metabolik etkileri. *Haydarpaşa Kard ve KVC Bülteni* 1995;3:98-102.
103. Agaoka H, Innami R, Watanabe M, Satoh M, Murayama F, Funakoshi N. Preservation of panceatic beta cell function with pulsatile cardopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;48:798-802.

104. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:785-91.
105. Michie HR, Manouge KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:1481.
106. Michie HR, Spriggs DR, Manouge KR. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104:280.
107. Tracey KJ, Lowry SF, Fahey TJ, et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surgery Gynecol Obstet* 1987; 164:415
108. Okubo N, Hatori N, Ochi M, Tanaka S. Comparison of m-RNA expression for inflammatory mediators in leukocytes between on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:43-9
109. Orime Y, Shiono M, Hata H et al: Cytokine and endothelial damage in pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*, 1999;23: 508-12
110. Holzheimer Rg, Molloy RG, Görlach, et al. IL-6 and TNF- α release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection* 1994;22:37-42
111. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buran W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113:1290-95
112. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772
113. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass correlation with complement activation. *Circulation* 1986;74(Suppl):III130-3.
114. Pantke U, Volk T, Schmutzler M et al. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery. *Free Radical Biology & Medicine* 1999;27:1080-86.
115. Astudillo R, Van der Linden J, Radegran K, et al. Elevated serum levels of S100 after deep hypothermic arrest correlate with the duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 1107-13
116. Kanbak M, Avcı A, Yener F, Koramaz I, Aypar Ü. Cerebral Injury assessed by S100 β protein and neuropsychologic tests after coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: (suppl1) A.292
117. Kilminster S, Treasure T, McMillan T, Holt DW. Neuropsychological change and S100 protein release in 130 patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* 1999; 30: 1869-74
118. Paşaoğlu I. Ekstrakorporel Dolaşım. In: Bozer AY, editör. *Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi*. Ankara: Ayyıldız Matbaası; 1985. p. 101-23.
119. Braun SR, Birnbaum ML, Chopra PS. Pre and postoperative pulmonary function abnormalities in coronary artery revascularization surgery. *Chest* 1978; 73: 316-20.
120. Berrizbeitia LD, Tessler S, Jacobowitz IJ, et al. Effects of stenotomy and coronary bypass surgery on postoperative pulmonary mechanics. Comparison of internal mammary and saphenous vein bypass grafts. *Chest* 1989; 96: 873-876.
121. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, et al. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997; 12: 309-315.

122. Birdi I, Regragui IA, Izzat MB, et al. Effects of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas Exchange after coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 118-123.
- Shapiro N, Zabatino SM, Ahmed S, et al. Determinants of pulmonary function in patients undergoing coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 268-273.