

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOPULMONER BAYPAS ALTINDA KORONER
ARTER CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
ASETİLSİSTEİN'İN SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. TAMER EROĞLU
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NEVZAT ERDİL**

MALATYA- 2009

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOPULMONER BAYPAS ALTINDA KORONER
ARTER CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
ASETİLSİSTEİN'İN SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. TAMER EROĞLU
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NEVZAT ERDİL**

MALATYA- 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	II
KISALTMALAR DİZİNİ	III
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnflamatuar Cevap Mekanizması	3
2.2 Kardiyopulmoner Baypas ve İnflamatuar Yanıt	3
2.3 Kardiyopulmoner Baypas ve Akciğer Hasarı	13
2.4 İnflamasyona Bağlı Postoperatif Komplikasyonlar	14
2.5 Kardiyopulmoner Baypas'a Karşı Oluşan İnflamatuar Yanıt Kontrolü	15
III- GEREÇ ve YÖNTEM	21
IV- BULGULAR	24
V- TARTIŞMA	31
VI- SONUÇ ve ÖNERİLER	37
VII- ÖZET	38
VIII- SUMMARY	40
IX- KAYNAKLAR	42

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların Demografik Klinik Verileri

Tablo 2: Operatif ve Postoperatif Veriler

Tablo 3: Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Tablo 4: KOAH'lı Hastalarda Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Tablo 5: Kan Gazı Sonuçları

KISALTMALAR

SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
PTCA:	Perkütan translüminal koroner anjioplasti
EDP:	Diastol sonu basınç
LMCA:	Sol ana koroner arter
KG:	Kan Gazı
TCCC:	Terminal Kompleks
IL:	İnterlökin
Ig:	İmmunglobülin
C:	Kompleman
MI:	Myokard infarktüsü
VSD:	Ventriküler septal defekt
İABP:	İntraaortik balon pompası
EF:	Ejeksiyon faraksiyonu
KBP:	Kardiyopulmoner baypas
ABY:	Akut böbrek yetmezlik
ARDS:	Akut respiratuar distres sendromu
TNF:	Tümör nekrotizan faktör
PAF:	Platelet aktive edici faktör
PF:	Trombosit Faktör
ICAM:	İntrasellüler adezyon molekülü
VCAM:	Vasküler adezyon molekülü
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfataz
PMEA:	Poly-2-methylethylacrylate
NF:	Nükleer faktör
NO:	Nitrik oksit
KİÜ:	Kallikrein inhibitör ünitesi
SIRS:	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
FVC:	Zorlu vital kapasite
FEV1:	Zorlu ekspiryumda 1. saniye volüm
FEF25-75:	Zorlu ekspiryum ortası akım hızı
Hct:	Hematokrit

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisi geçiren hastalarda akciğer hasarı ve takiben gelişen akciğer fonksiyon bozuklukları; kalp cerrahisinin korkulan komplikasyonlarından. Hasta kaynaklı faktörler, operasyon ve kardiyopulmoner baypas (KPB)'ın ayrı ayrı etkileri kombine biçimde operasyon sonrası erken dönemde akciğer fonksiyonlarını etkiler. Kalp cerrahisinin ilk yıllarından beri yapılan araştırmalar KPB'nin akciğer fonksiyonları üzerine etkisi, akciğer komplikasyonları için risk faktörleri ve oluşan komplikasyonların tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan araştırmalar KPB esnasında oluşan akciğer hasarı mekanizmasının anlaşılması, hasarın sebeplerinin önlenmesi, kontrolüne yönelik çalışmalar ve gelişmiş postoperatif respiratuar bakımla akciğer komplikasyonlarının insidansında azalmaya yol açmıştır.

Ekstrakorporeal dolaşımın akciğer fonksiyonları üzerine olan etkileri kompleman sistemi başta olmak üzere inflamatuvar yanıtın diğer komponentlerinin aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. KPB'nin akciğer fonksiyonları üzerine negatif etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için çeşitli ilaç tedavileri preoperatif, perioperatif ve postoperatif olarak uygulanmıştır.

Asetilsistein hücre içi sülfhidril birikimine neden olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynayarak güçlü bir antioksidan etkiye sahip olmaktadır (1-3). Glutatyon serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı santral bir rol oynamakta, iskemik dokuda intrasellüler olarak çoğalıp reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır (1). KPB esnasında akciğerin maruz kaldığı hipoksi ve oksidatif stres nedeniyle bu klinik çalışmada preoperatif ve

intraoperatif asetilsistein uygulamasının akciğer fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuar Cevap Mekanizması

İnflamasyon vücudun enfeksiyöz bir ajanın istilasına, antijene maruz kalmasına ya da sadece fiziksel, kimyasal ya da travmatik hasara karşı vücudun reaksiyonu olarak tanımlanabilir. İnflamasyonun vasküler ve hücresele yanıtı, plazma hücrelerinden çıkan ve inflammatuar uyarılarla meydana gelen kimyasal faktörlerle ortaya çıkmaktadır. Bu gibi kimyasal mediatörler bir arada veya sırayla etki ederek inflammatuar yanıtın oluşmasını etkiler (4-6). İnflamasyon ve tamir, vücudun iç içe geçmiş savunma mekanizmalarıdır. İnflamatuar etkeni yok etmeye, ortamdan uzaklaştırmaya, inflamasyonu sınırlandırarak hasar gören dokuyu tamir etmeye çalışmaktadır. Bununla birlikte aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeni ile artmış reaktif inflammatuar yanıt inflamasyonun bir komplikasyonu olarak organ fonksiyonlarında bozulma ve yetmezliğe, hatta ani ölüme sebep verebilir. Çoklu organ disfonksiyonu, sıklıkla sepsis ile birlikte gözüküp, herhangi bir organı etkiliyor olabilir. Çoklu organ yetmezlikli hastalarda, akut akciğer hasarı, miyokardiyal yetmezlik ve böbrek yetmezliği özellikle önemlidir ve morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumludur.

2.2. Kardiyopulmoner Baypas ve İnflamatuar Yanıt

KPB'ye karşı oluşan inflammatuar yanıt heparinize kan ile non-endotelial hücre yüzeyleri arasındaki temas tarafından yönlendirilmektedir. (7-9). Kanın yara ve perfüzyon sistemindeki non-endotelial hücre yüzeyleri ile teması plazma zimojenleri ve enfeksiyöz ajanlar, toksinler, yabancı antijenler, allerjenler ve yaralanmalara karşı vücut defans sisteminin bir parçası olan kan hücresele elemanlarını aktive eder. Bütün

cerrahiler akut inflamatuvar yanıtı oluşturur fakat KPB kullanılan operasyonlarda heparinize kanın non-endothelial hücre yüzeylere uzun süre teması ve takiben cerrahi sahadan alınan kanın reinfüzyonu bu yanıtı arttırmaktadır. Tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, bu primer kan hasarı tek tip bir cevap oluşturmaktadır, hemostazisi tehdit eden cevaptan detayda fark göstermektedir.

Bu akut defans reaksiyonunda etkilenen başlıca kan elemanları kontakt ve kompleman plazma protein sistemleri, nötrofiller, monositler, endothelial hücreler ve daha az miktarda trombositlerdir. Lenfositler de KPB tarafından etkilenmesine rağmen (10,11) daha çok yabancı proteinlere karşı oluşan immun reaksiyonda ve akut rejeksiyonda daha ön planda olmaktadır ve KPB'ye karşı akut cevaba katılmamaktadır. Ayrıca eozinofiller ve bazofil/mast hücreleri primer olarak interlökin-5 (IL-5) ve immunglobülin E (IgE) antibodyleri tarafından aktive edilmekte ve alerji, parazitik hastalıklar ve histamin yapımında baskın rolleri bulunmaktadır. Başlıca kan elemanları KPB esnasında aktive olduğunda vazoaktif ve sitotoksik maddeler salar, hücre uyarıcı inflamatuvar ve inhibitör sitokinler üretirler, spesifik hücre uyarıcı maddeler ve diğer hücreler ile etkileşimi sağlayan tamamlayıcı hücresele reseptörlerin üretimini sağlar ve dolaşımında vazoaktif ve sitotoksik maddelerin oluşumunu sağlar (12). Normalde bu reaktif kan elemanları defans reaksiyonunu oluşturur (13-15), ancak KPB esnasında masif aktivasyon ve sirkulasyondaki yüksek reaktif kan elemanları nedeniyle cevap aşırı olmaktadır.

KPB'ye karşı oluşan inflamatuvar yanıt mekanizmasını anlamaya yönelik edinilen bilgiler sonrası inflamatuvar yanıtı azaltmaya ve kontrol altında tutmaya gayret gösterilmiştir. Bu konudaki bilgiler aşağıda detaylandırılmıştır.

Kompleman Sistemi:

Kompleman sistemi 30'dan fazla plazma protein grubundan oluşmaktadır, bunlar etkileşerek güçlü vazoaktif anaflatoksinler, C3a, C4a ve C5a ve terminal kompleman sitotoksik kompleksi olan C5b-9 oluştururlar (16). Kompleman sistemi 3 yoldan aktive olur, ancak klasik ve alternatif yol kardiyopulmoner bypasda etkilenir (17,18), buna rağmen mannose-lectin yolunun olası rolü dışlanmamıştır. Heparinize kanla ekstrakorporal sistemin sentetik yüzeyi arasındaki direkt temas kontakt plazma proteinleri ve klasik kompleman sistemini aktive eder (17). Olasılıkla aktive faktör XIIa

aracılığıyla C1 aktivasyonu, ardışık olarak C2 ve C4 aktivasyonuna neden olur ve böylece C4b2b (klasik C3 konvertaz) oluşur. Bu da C3'ü bölerek C3a ve C3b oluşumunu sağlar (16).

C3b oluşumu, C3bBb formasyonunda görevli faktör B ve D'yi içeren alternatif yolun aktivasyonuna neden olur. C3bBb alternatif yolun C3 konvertazıdır. Klasik yol ardışık basamaklar izlerken, alternatif yol bir feedback bağlantısı içerir. Bu bağlantı membran-bağımlı konvertaz'ın etkisini artırarak C3'ü parçalayıp membran- bağımlı C3a ve C3b yapımını artırır. KPB esnasında kompleman sistemi temel olarak alternatif yoldan aktive olur (18-20).

Kompleman sistemi KPB ve kalp cerrahisi esnasında üç farklı zamanda aktive olur: kanın non-endotelial yüzeylerle (17,21) ve doku faktörü içeren yara eksudatıyla teması (8); protamin verimi ve protamin-heparin kompleksinin formasyonu sonrası (17,22); ve arrest ve iskemik kalbin reperfüzyonu sonrası (23). KPB ve myokardial reperfüzyon kompleman sistemini hem klasik hem de alternatif yoldan aktive eder; heparin-protamin kompleksi ise kompleman sistemini klasik yoldan aktive eder (17). KPB esnasında klasik yolu aktive eden diğer agonistler; endotoksin (18), apoptik hücreler ve C-reaktif proteinini içermektedir (16).

İki C3 konvertaz her iki kompleman yolunu efektif olarak birleştirerek C3b üretir ve bu C5'i aktive ederek C5a ve C5b oluşumunu sağlar. C3a ve C5a potent vazoaktif anafiltoksinlerdir. C5a, nötrofillere bağlanmaya yatkındır, bu yüzden plazmada bulunması zordur ve major agonisttir. C3b opsonin olarak davranır, hedef hücrelerin hidroksil gruplarına bağlanır ve onları C3b için özel reseptörleri bulunan fagositik hücrelere uygun şekilde sunulacak hale getirir (16,19). C5b terminal yolun ilk komponentidir ve sonuçta membran atak kompleksi olan C5b-9 oluşur. Eritrositler gibi prokaryotik hücrelerde, C5b-9 transmembran porlar oluşturur ve intrasellüler/intersiyel osmotik gradientin kaybını takiben oluşan hücre şişmesi ile hücre ölümü olur. Ökaryotik hücrelerde ise C5b-9 depozitleri hemen ölümcül olmayabilir, ancak makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınan araşidonik asid metabolitleri (tromboksan A2 ve lökotrinler) ve serbest oksijen radikalleri ile yaralanmalarına neden olabilir (19).

Bununla birlikte C5a ve C5b-9, spesifik adezyon moleküllerinin üretimiyle nötrofil ve endotelial hücreler arasındaki etkileşimi artırır. Önemli olarak, C5b-9 ayrıca

trombositleri aktive eder ve trombosit-monosit agregatlarının oluşumunu artırır (23). Ayrıca bu kompleman proteinleri, nötrofillerin yüzeye bağlı trombositler ve daha önemli olarak endotel hücrelere adezyonu ile dolaşımından kaybına neden olur (23). Kompleman proteinleri ve nötrofiller arasındaki etkileşim, hem erişkin (24) hem de çocuklarda (25) postoperatif organ hasarına neden olur.

Normal olarak, C5a ve C5b-9'un inflamatuvar aktivasyonunu, konvertazları inaktive ederek, düzenleyen pek çok düzenleyici protein bulunmaktadır, ancak bunlar genellikle KPB esnasında baskılanmaktadır. İki protein, protein H ve I çözüdür; diğer üçü, kompleman reseptör 1 (CD35), çürüme hızlandırıcı faktör ve membran kofaktör protein (CD46) ise membran bağlıdır (16). Faktör I C3'ü inaktif iC3b'ye parçalar, bu C3 konvertazı oluşturamaz ancak opsonin olabilir (26). Faktör H dominant kompleman düzenleyici proteindir ve C3'e bağlanmak için faktör B ile yarışır (16). CD59 ve homologous sınırlayıcı faktör membran atak kompleksinin direkt inhibitörleridir (19,27).

Nötrofiller

KPB esnasında hemodilüsyona bağlı olarak lökosit sayıları düşer ve operasyondan sonra orta düzeyde artar (9,28). Sadece az sayıda nötrofil sentetik yüzeylere veya trombositlere ve monositlere atak yapar (28,29). Bununla birlikte, KPB esnasında nötrofiller güçlü olarak aktive olmuştur (9,30). Başlıca agonistler kontakt ve kompleman sistemleri tarafından üretilen kallikrein (31) ve C5a (32,33)'dır. C5a kardiyak cerrahi ve KPB esnasında erken dönemde üretilir ve özellikle nötrofil kemotaksisi, degranülasyonunu ve süperoksit salınımı için kuvvetli bir kemotaktik proteindir (34). KPB esnasındaki diğer agonistler IL-1-beta (35), Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa) (15,36), IL-8 (37), C5b-9 (33), faktör XIIa (38), heparin, histamin, hipoklorik asid, araşidonik asid metabolizması ürünleri (lökotrien B4) (15), trombosit aktive edici faktör (PAF), tromboksan A2'yi (34) içermektedir. Son olarak, muhtemelen IL-6 ve IL-8 etkisiyle, KPB kısmen nötrofil apoptozisini engeller ve nötrofil aktivitesini uzatır (39).

Nötrofiller lokalize inflamasyon ve yara alanlarına kemokinler, kompleman proteinleri (C5a), IL-1-beta, TNF-alfa ve adezyon molekülleri tarafından yönlendirilir. Nötrofiller kemokinlerin CXC (alfa) ailesine dahil olan IL-8, trombosit faktör 4 (PF4),

nötrofil aktive edici faktör-2 ve granülosit kemotaktik protein 2'ye yanıt verirler (40-42). KPB esnasında trombin endotelial hücrelerde PAF üretimini artırır (15). Trombin ve PAF endotel hücrelerde ani P-selektin ekspresyonuna neden olur (13) ve dolaşımdaki IL-1 beta ve TNF-alfa ise endotelial hücrelerde E-selektin sentez ve ekspresyonuna neden olur (13,43). Bölgesel vazokonstrüksiyon lokal damar yataklarında kan akımını azaltır ve nötrofillerin endotelial hücre yakınlarına göçüne imkan tanır. L-selektinler aktive lökositlerin tüm tipleri tarafından eksprese edilir ve transmigrasyon öncesi endotelial hücrelerin musin benzeri glukoproteinine zayıf olarak bağlanır (13). P-selektin zayıf olarak nötrofiller üzerindeki P-selektin glikoprotein-1'e bağlanır (44), E-selektin ise başka bir sial Lewis antijene (CD62E) bağlanır. Selektin bağlanması yavaş ilerleyen nötrofillerin yuvarlanmasına ve durmasına neden olur (45). Güçlü bağlanma ise endotelial hücrelerce eksprese edilen intrasellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) tarafından sağlanır ve bunlar beta-2 nötrofil integrinlerine, özellikle CD11b/CD18 (Mac-1) ve bir miktarda CD11a/CD18'e bağlanır (13,46). İmmunglobin süperalesinden bu adezyon molekülleri ekstrasvasküler alanda üretilen kemoatraktanlara ve sitotoksinlere yanıt olarak oluşan transmigrasyon sürecini ve nötrofilleri tamamen durdurur (47,48). Lökositler ve endotelial hücrelerden eksprese edilen trombosit-endotelial hücre adezyon molekülü-1 lökositlerin transmigrasyonunu düzenler (49). Bu trafik nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen IL-8 tarafından düzenlenir.

KPB esnasında nötrofiller Mac-1 (CD11b/CD18) reseptör (50,51) ve CD11c/CD18 eksprese eder, bunlar fibrinojen ve kompleman fragmanına bağlanır ve VLA-4 (alfa1beta4) reseptörleri ise selüler adezyona katılır (46). Nötrofil reseptörü CXCR1 KPB'den etkilenmez ancak CXCR2 baskılanmıştır (52).

Psödopodları kullanarak ve kompleman proteinleri(C5a, C3b,ve iC3b) (53) parçaları, IL-8 (15,37,54,55), hipoklorik asid, lökotrien B4 (56), ve lokal olarak üretilen IL-1 ve TNF-alfayı (15,54) takip ederek nötrofiller inflamasyon alanına ulaşırlar ve fagositoz ve sitotoksin salınım olayını başlatır. KPB esnasında organ ve dokular (akciğer, böbrek, beyin) iskemi ve reperfüzyon periodlarına maruz kalırlar, sonuç olarak adezyon reseptörleri (57) ve reaktif oksidanlar (58) eksprese ederler ve bunlar nötrofil kemoatraktanları çeşitleridir (59,60).

KPB esnasında nötrofillerin adezyon reseptör ekspresyonu (61) ve kemoatraktanlara cevabı kişiler arasında çeşitlilik gösterir. Solubl ve sellüler adezyon reseptörleri düzeyleri de ciddi farklılık göstermiştir (51). Diabet varlığı (62), oksidatif stres (63), ve genetik faktörler sellüler ve solubl adeziv reseptör ve sitokinlerin ekspresyonunu etkiler, bunlar nötrofil adezyon ve granül içeriklerinin salınımını etkiler. Nötrofil aktivasyonu markerları ve organ disfonksiyonu ölçüleri arasında bir korelasyon ortaya koymak zordur (64).

Nötrofiller güçlü proteolitik ve sitotoksik maddeler içeren depolar bulundurlar. Azurofilik granüller lizozim, myeloperoksidaz, katyonik proteinler, elastaz, kollejenaz, proteinaz 3, asid hidrolaz, defensin ve fosfolipaz içermektedir (65). Spesifik granüller beta-2 integrinler, laktoferrin, lizozim, tip IV kollejenaz, histaminaz, heparinaz, kompleman aktivatörü, alkalın fosfataz ve membran bağlı Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz içerir (34). Aktive nötrofiller, solunumsal patlama içinde, aynı zamanda sitotoksik reaktif oksijen ve nitrojen aracılığıyla süperoksid anyon, hidrojen peroksid, hidroksil radikalleri, tekil oksijen molekülleri, N-kloramin, hipoklorik asid ve peroksinitrit üretir (13,66). Son olarak nötrofiller araşidonik asid metabolitleri, prostogladinler, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör üretir. KPB esnasında üretilen bu sitotoksik ve vasoaktif ajanlar ekstrasellüler alan ve dolaşıma salınır (9,12). Dolaşımdaki bu maddeler KPB ve kardiyak cerrahi ilişkili ‘tüm vücut inflamatuvar yanıt’ veya ‘sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)’ oluşumunu etkilemektedir (67).

Monositler

Monositler ve makrofajlar (doku monositleri) rölatif olarak büyük, uzun ömürlü ve hem akut hem de kronik inflamasyonda etkilenen hücrelerdir. Monositler kimyasal uyarılara yanıt verir, mobildir, mikroorganizmalar ve hücre parçalarını fagosite eder, kimyasal mediyatörleri üretir ve salar, immün yanıtta katılır, sitotoksin üretirler (68). Monositler KPB esnasında aktive olur ve trombin formasyonunda major bir rolü vardır (69). Monositler proinflamatuvar sitokinler (özellikle TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, IL-8 ve MCP-1) , reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerini ve prostoglandinleri içeren pek çok inflamatuvar mediyatörlerini akut inflamasyon sırasında üretir ve salar (42).

KPB esnasında monositleri başlangıçta aktive eden mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, en önemli adaylar C5a (68), trombin (70), trombosit faktör 4 ve bradikininidir (71), bunlar kanın non-endothelial hücre yüzeylerine teması sonrası akut üretilen dört potent agonisttir. Monositler geniş bir yüzey reseptör listesine sahiptir (68), KPB' ye karşı gelişen inflamatuvar yanıtta tutulan uygun reseptörler ise; C5a ve diğer üç kompleman proteinleri (IL-1, CD11b/CD18 ve CD11c/CD18), lökotrien B4 ve kemokin reseptörlerinden C-C ailesidir (68). Monositler aynı zamanda uyarıldıklarında proinflamatuvar sitokin yapımını artıran C-reaktif protein reseptörlerine sahiptir (14).

Monositler, nötrofil ve monositleri lokal inflamasyon sahalarına yönlendiren erken yanıt sitokinleri olan IL-1-beta ve TNF-alfa (14,71) nın major kaynağıdır. Monositler aynı zamanda nötrofiller (15) tarafından üretilen ve nötrofil kemotaksisini artıran IL-8 (14)'in major üreticisidir (13). Monositler tarafından üretilen diğer sitokinler IL-1-alfa, IL-6 ve IL-10'dur (14). Monositler aynı zamanda önemli büyüme faktörleri, matriks proteinleri, interferonlar, elastaz, kolajenaz, asid hidralaz gibi enzim çeşitlerini, prostoglandinler ve lipoksijenaz ürünlerini (42) üretir ve hidrojen peroksidi daha güçlü oksidanlara çeviren myeloperoksidaz içerir.

Endothelial Hücreler

Endothelial hücreler KPB ve açık kalp cerrahisi sırasında bir grup agonist tarafından aktive edilir. KPB esnasında endothelial hücre aktivasyonunda öncelikli agonistler C5a (72), sitokinler IL-1-beta ve TNF-alfadır (54,73). Diğer agonistler, örnek olarak endotoksinler, histamin ve interferon gama (lenfositlerden) KPB esnasında daha az önemlidir ve endothelial hücreler genel olarak kemokinlere yanıt vermezler (43).

IL-1-beta ve TNF-alfa, nötrofil ve monosit adezyonunda ilk basamakta etkili olan P-selektin erken ekspresyonu ve E-selektin geç sentez ve ekspresyonunu artırır (13). Bu iki sitokin, nötrofil ve monositlerin endotheliuma sıkı biçimde bağlanması ve ekstravasküler alana lökosit göçünü başlatan ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) ekspresyonunu da artırır (15,43,54). Deneysel olarak KPB sırasında pulmoner damarlarda ICAM-1 artmıştır (74) ve P-selektin ve E-selektinin KPB sırasında ve myokardial iskemi-reperfüzyon periodları sırasında arttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. IL-1-beta ve TNF-alfa endothelial hücrelerden kemotaktik proteinler IL-8 ve MCP-1, siklooksijenaz yolundan prostoglandin I2 (prostasiklin)

(49,75) ve nitrik oksit sentaz aracılığıyla nitrik oksit (49,76) üretimini artırır. Bu iki vazodilatatör shear stresi azaltır, vasküler permeabilityyi artırır ve böylece lökosit adezyon ve transmigrasyonunu kolaylaştırır. Son olarak IL-1-beta ve TNF-alfa endotelial hücrelerden proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 ve PAF üretimini artırır (43).

Nitrik oksit ve prostosikline ek olarak endotel hücreleri vazokonstrüktör endotelin-1 (12,77) üretirler ve histamin, norepinefrin ve bradikinin gibi diğer vazoaaktif mediatörleri inaktive eder (78). Prostasiklin konsantrasyonları KPB başlangıcında akut olarak artar ve daha sonra düşmeye başlar (79). Endotelin-1 KPB bitişinden saatler sonra pik yapar (80).

Trombositler

Trombositler KPB esnasında başlangıçta en güçlü trombosit agonisti olan trombin tarafından aktive edilirler, diğer hücre kaynaklı plazma epinefrin, PAF, vazopressin (81), katepsin G (82), trombositler tarafından salınan serotonin ve adenosin difosfat (ADP) ve internal olarak üretilen tromboksan A₂ (83) tarafından da KPB'da aktive edilirler (12). Kollajen ve bu agonistlerin pek çoğuna karşı bir çok proteaz-aktive reseptörlere (81) sahiptir, bu reseptörler adezyon ve trombüs formasyonunda önemli role sahiptir. Kollajene bağlanma trombositlerin kümelenmesini sağlayan tromboksan A₂ ve ADP salınımına neden olur (81). Trombositler inflamatuvar yanıtta eikonoidlerin (83), dense granüllerden serotonin; IL-1-beta (84), CXC kemokinleri, PF₄, nötrofil aktive edici protein-2, IL-8 ve endotelial hücre nötrofil atraktan-78; alfa granüllerden C-C kemokinleri, makrofaj inflamatuvar protein-1a, MCP-3 ve RANTES (85) sentez ve salınımı ile katkıda bulunur. Trombositler membrana bağlı lizozimlerden asid hidrolaz üretir ve salarlar. Trombositler tarafından salınan sitokinler, nötrofil aktive edici protein-2, RANTES, PF₄, IL-1-beta, IL-8, ve endotelial hücre nötrofil atraktan-78 KPB'ye karşı oluşan inflamatuvar yanıtta özellikle katılırlar çünkü trombositler yara ve perfüzyon ünitesinde güçlü olarak aktive olmaktadır.

Dolaşımdaki monosit ve nötrofiller P-selektin glikoprotein-1 eksprese ederek agrave olmuş trombositler tarafından eksprese edilen P-selektin ile ilişki kurarlar (44). Trombositler trombosit GPII/IIIa (alfa₂beta₃) reseptörlerini kullanarak simetrik

fibrinojen moleküllerine bağlanır ve trombositler arasında köprüler oluşturur. KPB sırasında trombositler birbirleri, monositler ve nötrofiller ile agregat oluştururlar.

Anaflatoksinler

Anaflatoksinler C3a, C4a ve C5a bioaktif protein fragmanlarıdır ve kompleman proteinleri C3, C4 ve C5'in parçalanması sonucu salınır. Bu fragmanların potent proinflamatuvar ve immunoregulator fonksiyonları vardır ve düz kas hücrelerinde kontraksiyon, vasküler permeabilite de artışı yapar, kemoatraktan olarak davranır. Anaflatoksinler artmış pulmoner vasküler rezistansa, ödeme, nötrofil sekestresyonuna ve KPB esnasında ekstrasvasküler sıvı artışına neden olur. Postoperatif ventilasyon durumu direkt olarak plazma C3a konsantrasyonu ile ilişkilidir (86,87). C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon hasarında önemli mediyatörlerdir.

Sitokinler

Sitokinler küçük, hücre uyarıcı peptidlerdir ve hem kan hem de doku hücreleri tarafından üretilir ve kan ve ekstrasvasküler alana salınırlar. Sitokinler diğer hücrelerdeki spesifik reseptörleri uyararak hücrede yanıt oluşumunu başlatır. Tüm kan lökositleri ve endotelium sitokinleri üretir, bunun yanı sıra pek çok doku hücresi de sitokin üretir, bunlar; fibroblastlar, düz kas hücreleri, kardiyak myositler, keratinositler, kondrositler, hepatositler, mikroglyal hücreler, astrositler, endometrial hücreler ve epitelial hücreler vb. (54,71,88). IL-1-beta ve TNF-alfa erken yanıt sitokinleridir ve ana olarak hasarlanma sahasında bulunan makrofajlar tarafından üretilirler (54). Bu sitokinler çevre stromal ve parakimal hücreleri uyararak daha çok IL-1-beta ve TNF-alfa üretimi ve nötrofil ve makrofajlar için kuvvetli kemoatraktanlar olan kemokinlerin, özellikle de IL-8 ve MCP-1 üretimini arttırmırlar. IL-6 ile birlikte sitokin karaciğerde akut faz reaktanlarının (örn. CRP) üretimini düzenler (89), ve bu beş sitokin KPB'ye karşı akut inflamatuvar yanıtta major proinflamatuvar rol alan sitokinlerdir.

IL-10 KPB esnasında en çok tutulan anti-inflamatuvar sitokindir (90). IL-10 monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder (91) ve IL-1'e karşı yanıtı baskılayan IL-1 antagonisti (IL-1ra) yapımını arttırır (71,92). IL-13, IL-1, IL-8 ve IL-10 üretimini baskılar ve monositlerin reaktif oksidan üretimini azaltır (93) KPB esnasındaki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

Proinflamatuvar sitokinler KPB'nin kullanıldığı kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında artar ancak pik konsantrasyona KPB bittikten 12-24 saat sonra ulaşır (87,94-98). Ölçülen miktarlar çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Bunun muhtemel sebepleri KPB süresi, perfüzyon ısısı (99), perfüzyon içeriği, kros-klemp zamanı, miyokardiyal koruma yöntemlerindeki farklılıklar, inhibitör sitokinlerin değişken konsantrasyonları (100-102), ve priming solüsyonu, anestezi ve intravasküler ilaçlar (87, 94-98) gibi dış faktörler olabilir. Çalışmalar arasında ölçümde gözlenen farklılıkların sebebi hasta kaynaklı olabilir, bunlar; yaş, sol ventrikül fonksiyonu ve genetik faktörlerdir (103).

Reaktif Oksidanlar

Nötrofiller, monositler ve makrofajlar fagozom içerisinde ve dışarıda akut inflamasyon sitotoksik mediatörü olarak görev yapan reaktif oksidanlar üretirler. Dört enzim reaktif oksidanların geniş menüsünü oluşturur, bunlar; NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz, nitrik oksid sentaz ve myeloperoksidadır (66). NADPH oksidaz, süperoksit ve iki hidrojen iyonu oluşturmak için bir serbest elektroni moleküler oksijene ekler. Süperoksit dismutaz süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eder. Nitrik oksid sentaz NADPH, arjinin ve oksijenden nitrik oksid üretir, myeloperoksidad ise halid iyonlardan hipoklorik asit üretimi için hidrojen peroksidi kullanılır (104,105). Bu enzimler tarafından üretilen dört ürün; süperoksit, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve hipoklorik asit nonenzimatik reaksiyonlarla diğer molekül ve iyonlardan reaktif oksidan oluşumunu sağlar (66).

Serbest radikallerin diğer moleküllerden hidrojen iyonu ayırmada yüksek derece aktif bir veya daha fazla eşlenmemiş elektronları bulunmaktadır. Hidrojen peroksitten zayıf bağlı demir ve bakır iyonları aracılığıyla hidroksil üretilmektedir, bunlar orijinal zayıf bağlı hale askorbik asit gibi pek çok indirgeyici ajanla reaksiyona girdikten sonra gelebilmektedir. Sekonder serbest radikaller; karbon, oksijen, nitrojen veya sülfür gibi, eşlenmemiş elektronları olmayan moleküllerle serbest radikallerin reaksiyonundan oluşmaktadır (66); bu kendini uyarıcı reaksiyonlar yüksek sitotoksik metaryallerin oluştuğu zincirleme reaksiyonlara neden olur.

Endotoksinler

Lipopolisakkaritleri de içeren endotoksinler kompleman (106), nötrofiller, monositler ve diğer lökositler için güçlü agonist olan bakteri parçalarıdır. Çok hassas bir bioassay yöntemi kullanılarak endotoksinler KPB sırasında (106-109) ve aortik kros-klempleme sonrası araştırılmıştır (110,111). Örnekler steril infüzyon solüsyonları, bypass devreleri ve mikrovasküler intestinal perfüzyon değişiklikleri sonrası bakterilerin translokasyonu ile olası gastroinrestinal sistem kontaminasyonlarını içermektedir (112). İntestinal mikrovasküler kan akımı hem akım hızı hem de KPB süresine oldukça hassastır. Endotoksinlerin hepatik Kupffer hücreleri tarafından klirensinde bozulma olursa sistemik sirkulasyona geçişleri gözlenebilir. KPB'ye karşı oluşan akut inflamatuvar yanıtta endotoksinlerin önemi bilinmemektedir.

Metalloproteinazlar

Memeli proteinazlarının dört major sınıfından birini oluşturan matriks metalloproteinazların sentez ve salınımını KPB arttırır (113). Bu proteolitik enzimler ekstravasküler matriks ve vasküler duvar membran kollojen ve proteinlerin yıkımında ve ateroskleroz, postinfarkt sol ventrikül remodeling patogenezinde önemli role sahiptir. Bu intersiyel yıkıcı enzimler tarafından oluşturulan olası hasarlanma ve derecesinin uzun dönem etkileri araştırılmalıdır.

2.3. Kardiyopulmoner Bypass ve Akciğer Hasarı

Hasta kaynaklı faktörler, operasyon ve KPB'nin ayrı ayrı etkileri kombine biçimde operasyon sonrası erken dönemde akciğer fonksiyonlarını etkiler. Kronik sigara içimi ve amfizem en sık görülen hasta faktörleridir, ayrıca kas zayıflığı, kronik bronşit, okült pnömoni, preoperatif pulmoner ödem ve ilişkisiz respiratuvar hastalık postoperatif pulmoner fonksiyon için diğer risk faktörleridir. İnsizyonel ağrı, hareketsizlik, respiratuvar sekresyonların yutulması, artmış solunum işi, azalmış pulmoner kompliyans, zayıf öksürme, artmış pulmoner arterio-venöz şant ve intersiyel ödem diğer operasyonlar ve anestezinin sonucu olarak görülebilmektedir. KPB bu hasarlanmayı belirgin olarak arttırmaktadır.

KPB sırasında akciğerlerin beslenmesini sağlayan bronşial arterler ve pulmoner arterial kan akımı olmayabilir veya minimal olabilir. Alveolar hücrelerin

iskemi/reperfüzyon hasarına yanıtı belirsizdir, fakat akciğerler artmış pulmoner kapiller permeabilite ve artmış intersisyel akciğer sıvısı kombinasyonundan oluşan sonuçlara maruz kalmaktadır. Hemodilüsyon, azalmış plazma onkotik basıncı ve KPB esnasında veya KPB'den ayrılırken sol atrial veya pulmoner venöz basınçta görülen geçici artış eksravasküler akciğer sıvısında artışa neden olur (114,115). Mikroemboli (116) ve dolaşımda olan inflamatuvar yanıtın (117-121) hücrel, vazoaktif ve sitotoksik mediyatörleri KPB esnasında veya ayrılırken pulmoner akımın tekrar düzenlenmesi ile bronşial arterler aracılığıyla akciğerlere ulaşır. Bu ajanlar pulmoner kapiller permeabiliteyi, perivasküler ödem ve bronşial sekresyonları artırır ve alveolar surfaktanda gözlenen değişikliğe neden olabilir (122). Artmış akciğer intersisyel sıvısı ve bronşial sekresyonlar, surfaktandaki değişim, hasta faktörleri ve operasyon etkilerinin kombinasyonu pulmoner kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya yol açabilir, böylece solunum işini artırır. Bütün bu değişiklikler rejyonel atelektazi gelişimi, enfeksiyona yatkınlığı ve fizyolojik pulmoner arterio-venöz şantı artırır ve sistemik arterial PaO₂'nin azalmasına yol açar.

Postoperative respiratuar bakım normal pulmoner kapiller permeabilitenin ve intersisyel akciğer volümünün sağlanması; atelektazinin önlenmesi; atelektazik segmentin reinflasyonu; normal arterial kan gazının sağlanması; enfeksiyonun önlenmesi ve bronşial mukusun çıkarılmasına dayanmaktadır. KPB esnasında oluşan akciğer hasarı mekanizmasının anlaşılması ve hasarın sebeplerinin önlenmesi (123,124) ve kontrolüne yönelik çalışmalar, gelişmiş postoperatif respiratuar bakım son yıllarda pulmoner komplikasyonların insidansında azalmaya yol açmıştır (125).

Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) KPB esnasında görülen nadir akciğer komplikasyonlarından biridir ve genellikle endotrekeal tüp veya pulmoner arter kateteri sonucu görülen travmatik hasarla oluşan intrabronşial kanama nedeniyle (126), veya pulmoner venöz basınçtaki akut artış veya ciddi pulmoner kapiller toksik hasarlanma sonucu kanın alveol içine ekstrevasasyonu nedeniyle oluşabilir.

2.4. İnflamasyona Bağlı Postoperatif Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass eşliğinde kardiyak cerrahide dolaşımdaki kan vazoaktif ve sitotoksik maddeler, aktive kan hücreleri ve mikroembolilerin bir karışımıdır. Shear stres, türbülans, kaviteasyon, diğer reolojik kuvvetler ve C5b-9 bazı kırmızı kan

hücrelerinin hemolizine neden olur. Kompleman anaflatoksinleri (127), kontak proteinlerinin aktivasyonu ile oluşan bradikinin (13,128) ve proinflatuar sitokinler endotelial hücrelerin kontraksiyonuna ve intravasküler sıvının ekstrasvasküler boşluğa çıkışına izin verir (129). Dolaşımdaki pek çok vazoaaktif maddeler heterojen yerel vasküler ağda vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyona neden olur (12). Nötrofil ve monositlerin endotelial hücre bariyerinden migrasyonu ile stromal ve parankimal hücreler nötral proteazlar, kollejenazlar, jeletinazlar, reaktif oksidanlar, lipid peroksidler, C5b-9 ve diğer sitokinler tarafından oluşturulan sitotoksik içerikle karşılaşılır (9,63,130,131). Bu hasar trombosit-lökosit agregatları, lipid, diğer kan hücreleri tarafından oluşturulan mikroemboliler ve diğer emboliler tarafından arttırılmaktadır. İnflatuar yanıtın sistemik semptomlarla ortaya çıkışında şu bulgular gözlenebilir; malazi, ateş, taşikardi, orta derece hipotansiyon (99), intersisyel sıvı birikimi (132), özellikle beyin, kalp, akciğer ve böbreklerde gözlenen geçici organ disfonksiyonudur.

KPB esnasında ve sonrasında gözlenen defans reaksiyonunun derecesini pek çok dış faktör etkilemektedir, bunlar; perfüzyon devresinin yüzey alanı, ekstrasvasküler yüzeylerle kanın temas süresi, hastaya dönen yıkanmamış suction kanı miktarı, hastanın genel sağlık ve preoperatif organ fonksiyon durumu, kan kaybı ve replasmanı, organ iskemi ve reperfüzyon hasarı, sepsis, hipotermi'nin çeşitli dereceleri, sirkulatuar arrest periodları, genetik profil, kortikosteroidler ve diğer farmakolojik ajanlardır. Bu faktörler iyi kontrol edilirse postoperatif dönemde inflamasyon çok az klinik bulgu verebilir.

2.5. KBP'a karşı oluşan inflamatuvar yanıt kontrolü

Off-Pump Kalp Cerrahisi

KPB veya kardiopleji kullanılmayan kalp cerrahisi akut inflamatuvar yanıtı azaltır ancak tamamıyla engellemez (133-135). Cerrahi travmaya yanıt, kalbin manüplasyonu, perikardial suction, heparin, protamin, diğer ilaçlar ve anestezi ekstrensik pıhtılaşma yolunu aktive eder; C3a, C5b-9, proinflatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-6 ve IL-8), nötrofil elastaz, reaktif oksidanlar (63) gibi akut inflamatuvar yanıt markerlerinde artışa neden olur ancak oluşan yanıtın büyüklüğü KPB ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha azdır (134-136). Zayıflatılmış inflamatuvar yanıtın direk olarak organ difonksiyonunu azalttığı gösterilemese de azalmış renal ve

pulmoner fonksiyonu olan yaşlı hastalar off-pump cerrahiyi KPB'ye oranla daha az morbidite ve mortalite ile tolere edebilmektedir (136-139).

Perfüzyon Isısı

İnflamasyon mediatörlerinin salınımı ısıya duyarlıdır. Normotermik KPB inflamasyon sitokinlerinin, diğer hücrel ve sıvı mediatörlerinin salınımını artırır (99), hipotermide ise tekrar ısınma başlayana kadar bu mediatörlerin yapımı ve salınımı azalmaktadır (140). 1-2 saatlik KPB gerektiren operasyonlarda 32-34° C tepid derecelerde perfüzyon kabul edilebilir olmaktadır (97,130).

Perfüzyon Devrelerinin Kaplanması

İyonik veya kovalen bağlı heparin kaplı perfüzyon devreleri en geniş kullanım alanı bulan yüzey kaplamasıdır ve genellikle ilk myokardial revaskülarizasyon hastalarında düşük doz sistemik heparinle kombine edilir (141). Heparinin trombositler, kompleman, faktör XII ve lökositler için agonist olduğu gösterilmiştir, ancak heparinle kaplamanın nontrombojenik yüzey oluşturduğu veya pıhtılaşma kaskadını inhibe ettiği gösterilememiştir (142,143). Bu konu üzerine yazılan literatürlerin derlemeleri incelendiğinde büyük bir kısmında heparin kaplı devrelerin terminal kompleman kompleksi C5b-9'un konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (144), neredeyse bütün çalışmalar yararlı anti-inflamatuar veya antitrombotik etki gösterirken, bir çalışmada hiçbir etki gösterilememiştir (145). Azaltılmış sistemik heparin ve heparin kaplı devrelerin birlikte kullanıldığı ve aspire edilen kanın perfüzyon devresine katılmadığı operasyonlar en iyi klinik yararı sağlamıştır (146). Buna rağmen 805 hastalık Avrupa çalışmasını da kapsayan pek çok çalışmada belirli durumlar haricinde çalışmalar arası hastalar aynı değildir ve klinik yarar sağlanamamıştır (145,147-152). Yıkanmamış saha kanının uzaklaştırılması yüksek konsantrasyondaki trombin (69), fibrinolizinler (153), sitokinler, aktive kompleman (154), ve lökosit karışımının perfuzata karışımını azaltmaktadır. Bu inflamatuvar mediatörlerin dışarıda bırakılması dolaşımdaki vazoaktif ve sitotoksik metaryalleri azaltmada yüzeyleri heparin kaplamadan daha önemli gözükmektedir.

Yeni yüzey kaplamaları geliştirilmekte ve klinik kullanıma katılmaktadır (155). Yüzey modifiye ediciler interfacial enerjii azaltıcı ve absorbe edici yüzey plazma

proteinleri mozaigini değiştiren düşük konsantrasyonda kullanılan kimyasallardır. Yüzey-modifiye edicilerden ticari kullanımda olan triblok copolymer polar ve nonpolar zincirler içeren polycaprolactone-polydimethylsiloxane-polycaprolactone'dur (156). Klinik çalışmalarda bu yüzey belirgin olarak trombosit kaybını, granül salınımı ve trombin oluşum markerlarında azalmayı sağlamaktadır (157,158). Poly-2-methylethylacrylate (PMEA) bir başka yüzey kaplayıcıdır ve plazma proteinlerinin absorpsiyonunu azaltmaktadır. Laboratuvar çalışmalarında domuzlarda fibrinojenin yüzey absorpsiyonunu ve bradikinin ve trombin oluşumunu azaltmaktadır (159). Erken klinik çalışmalar C3a, C4D ve nötrofil elastazda belirgin azalma gözlenmekte, ancak IL-6 ve trombositler için tutarsız sonuçlar vardır (160,161).

Modifiye Ultrafiltrasyon

Pediyatrik kalp cerrahisinde efektif olmasına rağmen (162,163), intravasküler (ve ekstravasküler) su ve inflamatuvar metaryelleri uzaklaştırmada ultrafiltrasyon erişkinlerde karışık sonuçlar vermektedir (164). Renal yetmezliği olan hastalarda KPB esnasında dializ su, potasyum ve protein artıklarını uzaklaştırmada erişkinlerde daha efektif olabilir.

Lökosit Filtrasyonu

Akut inflamatuvar yanıtta nötrofillerin rolü nedeniyle KPB devresi için lökosit uzaklaştırıcı filtreler geliştirilmektedir. Pek çok grup bu filtreleri klinik çalışmalarda araştırmıştır, ancak nötrofil aktivasyon markerlarında azalma ve solunum ve renal fonksiyonlarda iyileşmede tutarlı sonuçlar alınamamıştır. Pek çok klinik çalışmada belirgin lökosit depleasyonu veya klinik yararları dökümanate edilememiştir (165-168). Kardiyotomi suction kanının yıkanması ve lökosit uzaklaştırılmış allojenik kırmızı kan trombosit transfüzyonlarının yapılması lökosit filtrasyonuna ilgiyi azaltmıştır. KPB esnasında lökosit ve trombositlerin ayrılması için ayrı bir hücre ayırıcı kullanılabilir ve klinik yararlar sağlayabilir (169,170), ancak ayrı bir inflow kanülü ve separatör sistemi gerektirmektedir.

Kompleman İnhibitörleri

KPB'ye karşı akut inflamatuvar yanıtta komplemanın merkezi rolü, inhibisyonu için ilgi uyandırmaktadır. Anaflatoksinler ve C5b-9 inflamatuvar yanıtın direk

mediatörleridir; C5a nötrofillerin aktivasyonu için öncelikli bir agonisttir, aynı zamanda nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozinofiller, bazofiller ve mikroglial hücreler için da patent bir kemoatraktandır (127). C1 inhibitörü C1 komponentleri C1s ve C1r, faktör XIIa, kallikrein ve faktör XIa için doğal inhibitördür (171). Faktör H ve C4BP, C3 ve C5 konvertaz alt ünitelerini inhibe eder, kompleman sisteminin tetiklenmiş aktivasyonu için zayıf inhibitörlerdir (171). Bu inhibitörlerden hiçbirisi KPB esnasındaki kompleman aktivasyonu için ideal adaylar değildir.

C3'ün alternatif ve klasik yollardan, ardışık aktivasyon kaskadı rekombinan proteinlerle inhibisyon için pek çok olanak sağlamaktadır (172). Fitch ve arkadaşları insan rekombinan C5 antibody (h5G1. 1-scFv) kullanarak doz bağımlı olarak C5b-9 oluşumunu tam olarak bloke ettiklerini, nötrofil ve monosit CD11b/CD18 ekspresyonunu KPB esnasında ve takiben saatler içerisinde zayıflattıklarını göstermiştir (173). Geniş kapsamlı takip edilen ancak basılmayan yayınlar morbidite ve mortalitede anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Fung ve arkadaşları invitro olarak KPB esnasında bir anti-faktör D monoklonal antibody kullanarak kompleman proteinleri; Bb, C3a, sC5b-9, C5a'yı alternatif yoldan inhibe etmeyi ve nötrofil, trombosit adeziv reseptörlerinin upregulasyonunu zayıflatmaktadır (18). Undar ve arkadaşları babunlarda KPB esnasındaki bu bulguları konfirme etmiştir ve ek olarak kompleman C4d inhibisyonu, IL-6 konsantrasyonlarında zayıflama ve kardiyak hasarlanma markerlarında azalma saptanmıştır (174). Çok küçük ve sentetik peptid (1593-Da) olan Compstatin C3'ü bağlar ve böylece klasik ve alternatif yolları inhibe eder (16). Bu peptid C3a, C5b-9 oluşumunu ve KPB esnasında nötrofil bağlanmasını inhibe eder (169). Babunlarda heparin-protamin kompleksi tarafından kompleman aktive edildikten sonra Compstatin uygulanacak olursa hemodinamik değişiklikler veya yan etkilere neden olmaksızın C3 aktivasyonunu tam olarak inhibe eder (170).

KPB, iskemi/reperfüzyon ve akut inflamatuvar yanıtta bu plazma protein sisteminin önemi nedeniyle diğer kompleman rekombinan protein inhibitörleri geliştirme, aktif araştırma ve klinik deneme aşamasındadır (171,175-177). Güvenli ve efektif bir inhibitör bulunduğunda, C3 daha iyi bir hedef olacaktır, çünkü her iki yol birleşim yerinde bloke olacaktır ve C3 plazma konsantrasyonu C5'in 15 katı kadardır(171, 178-180).

Glukokortikoidler

KPB ve kardiyak cerrahiye karşı akut inflamatuvar yanıtı baskılamak için pek çok araştırmacı glukokortikoidleri kullanmıştır, ancak erişkin hastalarda yararlı etkileri gösterilememiştir (181-183). Steroidler akut-yanıt sitokinleri, TNF-alfa ve IL-1-beta'nın makrofajlardan (184) salınımını, IL-10 salınımını (185,186) ve endotelial hücre selektinleri ve nötrofil integrinlerinin (187) ekspresyonunu inhibe eder. Klinik olarak, glukokortikoidler endotoksin salınımını azaltır (188), sitokin balansını anti-inflamatuvar yöne kaydırır (188-190) ve nötrofil integrinlerinin ekspresyonu azaltır (181). Kısıtlı sayıdaki klinik sonuçlar çelişmektedir; bir çalışmada erken ekstübasyon ve azalmış ürperme bulunmuşken (191), başka bir çalışmada artmış glukoz seviyesi ve gecikmiş ekstübasyon (192,193) bulunmuştur. Spesifik steroidlerin dozları, uygulama zamanlardaki değişiklik bu farklıların bir kısmını açıklayabilir.

Glukokortikoidlerin transkripsiyonu nükleer faktör- $\pi\beta$ (NF- $\pi\beta$) üzerindeki inhibe edici etkilerine dayanan yeni çalışmalar KPB'ye karşı oluşan akut inflamatuvar baskılanmasında glukokortikoid kullanımını olanaklı kılmaktadır (194). Bu baskılanabilir transkripsiyon faktörü sitokinler, baskılanabilir nitrik oksit (NO) sentaz ve adezyon moleküllerini içeren proinflamatuvar mediatörleri kodlayan genlerin ekspresyonunu kontrol etmektedir ve IL-1- β , TNF- α , reaktif oksidanlar, diğer noxious uyarılarca aktive olmaktadır (183,195-197). Bypassa karşı inflamatuvar yanıtta etkilenen yolların çeşitliliği nedeniyle inflamatuvar genlerin transkripsiyonel regülasyonu kontrol noktasındaki ortak yolun inhibisyonu etkileyici bir stratejidir.

Proteaz İnhibitörleri

Aprotinin plazmini güçlü inhibe eden ve kalliklerini zayıf olarak inhibe eden kinin süperaillesinden doğal serin proteaz inhibitörüdür (198). Aprotinin 4-10 KİÜ (kallikrein inhibitör ünitesi) plazma konsantrasyonu plazmini tam olarak inhibe ederken, kallikreini tam olarak inhibe etmesi için 250-400 KİÜ gereklidir (198). Aprotininin klinik dozları plazmini tam olarak inhibe ederken, kallikrein için yetersizdir (199). İlacın antifibrinolitik ve trombosit-ayırıcı etkisi iyi bilinmektedir ve kompleks kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında kan kaybını azaltmaktadır (200,201). Aprotininin anti-inflamatuvar etkilerini değerlendirmek daha güçtür ve parsiyel kallikrein

inhibisyonu, direk etkileri ve NF- π β inhibisyonunu da içeren pek çok mekanizmaya sahip olabilir (202).

Aprotinin invitro olarak kallikrein formasyonunu inhibe etmekte, kompleman aktivasyonunu zayıflatmakta ve trombositlerden β-tromboglobulin ve nötrofil elastaz salınımını azaltmaktadır (203). Aprotinin aynı zamanda nötrofil transmigasyonunu, ICAM-1 ve endotelial hücrelerden vasküler hücre adezyon molekül-1 ekspresyonunu azaltır (204,205). Aprotinin TNF- α , IL-6, IL-8 sirkulasyonunu ve nötrofil CD11b ekspresyonunu azaltır (182,206,207) ve sinerjistik olarak IL-10 sentezini artırır (186,207). İlaç aynı zamanda kros-klemp sırasında nötrofil aktivasyonu ve myokardial hasarı (208) ve mortaliteyi azaltır (201). Buna rağmen aprotininin düşük veya yüksek doz kullanıldığı büyük randomize kontrollü klinik çalışmalar proinflamatuvar sitokinlerin, aktive kompleman, nötrofil elastaz ve myeloperoksidaz baskılanmasında başarısız olmuştur (209). Aprotininin anti-inflamatuvar ajan olarak etkisi hala çözümlenememiştir.

Nafamostat mesilat trombosit agregasyon ve salınımı, kallikrein formasyonu, faktör XIIa ve nötrofil elastazı invitro ekstrakorporal resirkulasyon sırasında inhibe eden tripsin benzeri proteaz inhibitörüdür (210). Erken dönem klinik çalışmalar nafamostat mesilatın fibrinolizi inhibe ettiği, trombosit sayıları ve fonksiyonunu koruduğu, kan kaybını azalttığı ve akut inflamatuvar yanıtı IL-6, IL-8 süpresyonu, malonaldehid formasyonu ve nötrofil integrin ekspresyonu ile zayıflattığını göstermiştir (211).

Asetilsistein

Asetilsistein hücre içi sülfhidril birikimine neden olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynayarak güçlü bir antioksidan etkiye sahip olmaktadır (1-3). Glutatyon serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı santral bir rol oynamakta, iskemik dokuda intrasellüler olarak çoğalıp reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır (1).

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma, 04/12/2007 tarihli 2007/160 protokol numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Kasım 2007- Aralık 2008 tarihleri arasında koroner baypas ameliyatı yapılan 82 hastaya ait veriler prospektif ve randomize olarak toplanarak düzenlendi. Hastalar kontrol grup (grup 1; n=40) ve aseilsistein uygulanan grup (Grup 2; n=42) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalardan çalışılan kan gazı ve solunum fonksiyon testini çalışan teknisyenler hastaların hangi gruba dahil oldukları hakkında bilgileri yoktu.

Post myokard infarktüsü (MI) ventriküler septal defekt (VSD), sol ventrikül anevrizması, kapak patolojileri gibi ek kardiyak patolojisi olan, postop düşük debiye giren, postoperatif dönemde inotrop alan ve intra aortik balon pompası (İABP) takılan hastalar, ileri derecede sol ventrikül disfonksiyonu olanlar (EF<%40), acil operasyona alınan hastalar, reoperasyonlar, atan kalpte koroner cerrahi yapılanlar ve hafif orta KOAH (FEV₁/FVC<0,7 ve FEV₁ değeri %50-80 arasında olanlar) dışında ileri KOAH olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi: Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Anestezi indüksiyonu 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0.2-0.3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O₂) solutuldu, sinir-kas kavşağı monitorizasyonuna (TOF-Watch®SX, Organon) göre tam kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mmHg (Oksijen akım oranı %45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak

şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya). Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0.1-0.3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı. Operasyon süresince standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

Kardiyopulmoner Baypas (KPB) ve miyokardiyal koruma: KPB için roller pompa (Cobe Cardiovascular Inc., Avrada, USA), hollow-fiber heparin kaplı olmayan oksijenatör (Dideco Sorin Group, Mirandola, Italy), polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül, Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g seftizoksim ve 2500 IU heparin ile sağlandı.

Hafif sistemik hipotermi (33-34 °C) ve 2,0-2,4 L/dk/m² non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. KPB boyunca, hematokrit % 22-25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg arasında (gerekirse sodyum nitroprussid kullanıldı) sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB' nin başlamasından hemen önce ve aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde sığır akciğerinden elde edilen heparin ile sağlandı.

Miyokard aortik kros klemp takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş antegrat ve retrograt soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal ve proksimal anastomozlar kros-klemp boyunca yapıldı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. KPB'nin sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1,3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokrit düzeyi KPB boyunca % 20 ve postoperatif periyotta % 25'ten az olması durumunda kan transfüzyonu uygulandı. KPB boyunca anestezi gereksinim 0,1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg vekuronyum ile sağlandı.

Grup 2'deki asetilsistein alan hastalarımıza preoperatif 3 gün öncesi 600 mg/gün oral başlanıp, intraoperatif dönemde KPB pompası prime'na 300mg konmuştur.

Cerrahi teknik: Tüm olgularda median sternotomi ile operasyonlar gerçekleştirildi. Bütün operasyonlarda distal anastomozlar krossklemp altında 8.0 veya 7.0 prolen dikiş kullanılarak yapıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce retrograd sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Proksimal anastomozlar 6.0 prolen dikiş kullanarak proksimal

aortaya aortik kros klemp altında yapıldı. Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda uygun vakalarda tek ve/veya bilateral radyal arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

Radial arter kullanılan olgularda preoperative dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede her iki kolun kollateral dolaşımı pulse oximetri ile tekrar değerlendirildi ve 10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya puls oksimetri ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radial arter çıkarılmadı.

Solunum fonksiyonlarının ve kangazı takibi: Kardiyopulmoner baypas altında koroner cerrahisi yapılacak hastalara preoperatif ve postoperatif 60.günde solunum fonksiyon testleri(Vmax22 Sensor Medics, USA) çalışıldı; preoperatif, postoperatif 2. gün, 7. gün ve 60. gün oda havasında kan gazı (Rapidlab Bayer Health Care, Germany) testleri çalışılmıştır. FEV1/FVC<0,7 ve FEV1 değeri %50-80 arasında olanlar hafif-orta KOAH olarak kabul edilmiştir.

İstatiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS 16.0 paket programında yapıldı. Ölçülebilir veriler ortalama \pm standart sapma ile niteliksel veriler yüzde olarak verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Ölçülebilir veriler Shapiro Wilk normallik testi ile test edilerek, normal dağılım gösterdiği saptandı ($p>0,05$). Bu nedenle, parametrik testlerden; ikili grup ortalamaları karşılaştırılmasında unpaired t testi, pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin preoperatif ve postoperatif dönemlerindeki değişimleri değerlendirmede paired t testi uygulandı. Gruplarda kan gazı değişimlerinin test edilmesinde tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. $p<0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’ de verilmektedir. Hastaların demografik özelliklerinden yaş, geçirilmiş Mİ, sol ana koroner hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, geçirilmiş serebral olay, sigara içiciliği, aile öyküsü, hiperkolesterolemi, karotis arter hastalığı, geçirilmiş PTCA, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, EDP, kararsız anjina, obezite, koroner arter hastalığı sıklığı açısından her iki grup benzerdi (Tablo 1).

Olguların operatif ve postoperatif verileri incelendiğinde ortalama krossklemp zamanı, perfüzyon zamanı, ventilasyon zamanı, yoğun bakım kalış süresi, kanama nedeniyle revizyon, atrial fibrilasyon, hastanede kalış süresi bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Çalışmada bakılan parametreler olan solunum fonksiyon testi için; FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, arteriyel kangazı için; pH, pCO₂ ve pO₂ baz değerleri açısından preoperatif ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde; Grup 1’de postoperatif bakılan FVC ve FEV₁ değerleri preoperatif değerlere göre düşük bulundu ($p<0,05$). Grup 2’de ise postoperatif bakılan FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri yine preoperatif değerlere göre düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak her iki grupta gözlenen düşüşler karşılaştırıldığında fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Çalışma alt grubu olan KOAH hasta grubu değerlendirildiğinde; Grup 1’de postoperatif bakılan FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde preoperatif değerlere göre düşüş vardı (FEV₁ değerinde %4,55, FEF₂₅₋₇₅ değerinde %4,2’lik düşüş vardı.) (p<0,05) (Tablo 4).

Grup 2’de ise postoperatif bakılan FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde preoperatif değerlere göre değişim saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4).

Grup 1’de kan gazı değerlendirmelerine bakıldığında pH postoperatif 7. gün değeri preoperatif değere göre yüksek bulundu (p<0,05). Postoperatif 60. gün pH değeri ise postoperatif 2. gün değerine göre düşük bulundu (p<0,05). pCO₂ için ise postoperatif 7. gün değeri postoperatif 2. gün değerine göre düşük bulundu (p<0,05). pO₂ için ise postoperatif 2. gün değeri preoperatif değere göre düşüktü, yine postoperatif 2. Gün değeri postoperatif 7. ve 60. gün değerlerine göre düşüktü (p<0,05),(Tablo 5).

Grup 2 kan gazı değerlerine bakıldığında pH postoperatif 2. ve 7. gün değerleri preoperatif değere göre yüksek bulundu (p<0,05). Postoperatif 60. gün değeri ise postoperatif 7. gün değerine göre düşük bulundu (p<0,05). pCO₂ için postoperatif 7 ve 60. gün değeri postoperatif 2. gün değerine göre düşük bulundu (p<0,05). pO₂ için ise postoperatif 2., 7. ve 60. gün değerleri preoperatif değere göre düşük bulundu (p<0,05). Yine postoperatif 2. gün pO₂ değeri postoperatif 7. ve 60. gün değerlerine göre düşük bulundu (p<0,05). Postoperatif 7. gün pO₂ değeri ise postoperatif 60. gün değerine göre olarak düşüktü (p<0,05), (Tablo 5).

Tablo 1: Hastaların Demografik Klinik Verileri

	Grup 1 (kontrol) (n=40)	Grup 2 (asetilsistein) (n=42)	P değeri
Yaş (ortalama)	58,8±9,9	58,6±10,1	0,927
Kadın cinsiyet	6 (%15)	7 (%16,7)	0,836
Geçirilmiş MI	29 (%74,4)	30 (%71,4)	0,767
Damar hastalığı sayısı			
Tek damar	2 (%5)	----	0,235
İki damar	25 (%62,5)	15 (%35,7)	0,015
Üç damar	13 (%32,5)	27 (%64,3)	0,004
LMCA	----	----	----
Diabetes Mellitus	8 (%20,5)	9 (%22)	0,875
Hipertansiyon	15 (%38,5)	11 (%26,8)	0,267
Geçirilmiş serebral olay	1 (%2,5)	2 (%4,8)	1,000
Sigara içiciliği	25 (%64,1)	26 (%63,4)	0,949
Aile öyküsü	15 (%38,5)	13 (%31,7)	0,527
KOAH (FEV ₁ /FVC<0,7)	3 (%7,7)	4 (%9,8)	0,744
Hiperkolesterolemi	11 (%27,5)	15 (%35,7)	0,424
Periferik arter hastalığı	----	----	----
Karotis arter hastalığı ≥ %20	3 (%7,5)	3 (%7,1)	0,951
Geçirilmiş PTCA	4 (%10)	3 (%7,1)	0,643
Düşük SV Ejeksiyon fraksiyonu	4 (%10)	7 (%16,7)	0,376
EDP	9,4±2,6	8,9±3,1	0,476
Kararsız anjina	2 (%5)	3 (%7,1)	0,685
Obesite	5 (%12,5)	9 (%21,4)	0,283
Metabolik Sendrom	14 (%35)	16 (%38,1)	0,771
Euroscore	3,4±2,1	3,1±2,2	0,585
BSA	1,8±0,15	1,8±0,16	0,954
BMI	26,3±3,7	26,4±3,9	0,831
Preop EF	48,5±8,2	49,5±7,9	0,609

MI: miyokard enfarktüsü, LMCA: sol ana koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PTCA: perkutan transluminal koroner anjioplasti, SV: sol ventrikül, EDP: diyastol sonu basınç, BSA: Vücut yüzey alanı, BMI: Vücut Kitle İndeksi

Tablo II: Operatif ve Postoperatif Veriler

	Grup 1 (kontrol) (n=40)	Grup 2 (asetilsistein) (n=42)	P değeri
LIMA kullanımı	39 (%97,5)	41 (%97,6)	0,972
Radial arter kullanımı	5 (%12,5)	6 (%14,3)	0,813
Ortalama distal bypass sayısı	2,62±0,59	2,86±0,78	0,134
Krossklemp zamanı (dak)	65,9±15,7	74,5±18,5	0,031
Perfüzyon zamanı (dak)	76,6±16,9	84,4±20,3	0,070
İnotrop ihtiyacı	2 (%5)	1(%2,4)	0,611
IABP	----	----	----
Ventilasyon zamanı (saat)	6,4±2,3	6,5±2,7	0,870
YB kalış süresi (gün)	2,5±0,9	2,5±0,6	0,952
Kanama nedeniyle revizyon	----	----	----
Atrial fibrilasyon	2 (%5)	7 (%16,7)	0,091
Hastane kalış süresi (gün)	6,8±1,3	6,5±0,8	0,254
Post-op serebral olay	1 (%2,5)	----	0,488
Renal disfonksiyon	----	----	----
GIS komplikasyonları	----	----	----
Total arteriyel revaskülarizasyon	3 (%7,5)	4 (%9,5)	0,743
Krossklemp sonrası defibrilasyon	6 (%15)	8 (%19)	0,663
Yüzeyel yara enfeksiyonu	----	2 (%4,8)	0,494
Derin yara enfeksiyonu	----	----	----
Greft hazırlama sahası enfeksiyonu	----	----	----
Plevral effüzyon	3 (%7,5)	2 (%4,8)	0,604
Uzamış hava kaçağı	----	1 (%2,4)	1,000
Cilt altı amfizemi	----	----	----
Pnömoni	----	----	----
Tekrar hastaneye yatış	4 (%10)	2 (%4,8)	0,363

LIMA: Sol Internal Mamariyan arter, IABP: İntraaortik Balon Pompası, YB: Yoğun Bakım, GIS: Gastrointestinal Sistem

Tablo III: Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

	Grup 1 (kontrol, n=40)		Grup 2 (asetilsistein, n=42)			
	Preop	Postop	P	Preop	Postop	P
FVC (litre)	3,58±0,85 (%100,04±19,13)	3,34±0,83 (%93,7±20,25)	0,010*	3,74±1,06 (%100,05±20,40)	3,61±0,97 (%100,01±19,91)	0,090
FEV1 (litre)	2,64±0,65 (%94,75±20,22)	2,43±0,61 (%85,3±20,64)	0,004*	2,86±0,77 (%100±18,47)	2,68±0,71 (%94,96±18,21)	0,001*
FEV1/FVC (%)	74,52±11,04	73,5±11,32	0,220	77,24±7,69	74,88±7,23	0,021*
FEF25-75 (litre/sn)	2,17±1,13 (%68,7±36,5)	1,99±1,17 (%59,9±33,4)	0,157	2,59±1,09 (%77,3±29,9)	2,24±1 (%66,9±27,1)	0,002*

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1: Zorlu Ekspiriyunda 1. Saniye Volüm, FEF25-75: Zorlu ekspiriyum ortası akım hızı, *grup içi SFT değerlerine göre p<0,05

Tablo IV: KOAH'lı Hastalarda Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

	Grup 1 (kontrol, n=20)			Grup 2 (asetilsistein, n=10)		
	Preop	Postop	P	Preop	Postop	P
FVC (litre)	3,68±0,61 (%102,2±47,2)	3,56±0,72 (%97,65±16,85)	0,149	4,03±0,96 (%112,22±22,92)	3,95±0,83 (%111,67±26,42)	0,503
FEV1 (litre)	2,46±0,48 (%72,5±7,72)	2,34±0,58 (%67,95±8,22)	0,019*	2,76±0,63 (%74,22±10,83)	2,76±0,52 (%75,67±14,9)	0,325
FEV1/FVC (%)	65,1±6,92 (%72,5±7,72)	64,25±7,38 (%67,95±8,22)	0,378	66±1,76 (%74,22±10,83)	67,30±5,66 (%75,67±14,9)	0,517
FEF25-75 (litre/sn)	1,51±0,53 (%44,6±13,06)	1,36±0,54 (%40,4±13,71)	0,036*	1,73±0,35 (%53,44±12,82)	1,69±0,29 (%52,67±10,64)	0,450

FVC: Zorlu Vital Kapasite, FEV1: Zorlu Ekspiryumda 1. Saniye Volüm, FEF25-75: Zorlu ekspiryum ortası akım hızı, *grup içi SFT değişimlerine göre p<0,05

Tablo V: Kan Gazı Sonuçları

	Grup 1 (kontrol, n=40)				Grup 2 (asetilsistein, n=42)			
	Preop	Postop 2.gün	Postop 7.gün	Postop 60.gün	Preop	Postop 2.gün	Postop 7.gün	Postop 60.gün
pH	7,44±0,34	7,46±0,05	7,47±0,05*	7,43±0,04 ^f	7,44±0,05	7,46±0,03*	7,48±0,05*	7,44±0,03 ^f
pCO₂ (mmHg)	35,15±5,12	35,15±5,12	33,85±4,67 ^f	34,58±3,97	35,74±4,09	36,62±4,29	33,52±4,66 ^f	34,14±3,17 ^f
pO₂ (mmHg)	77,46±14,56	57,24±8,54*	70,36±12,24 ^f	71,13±12,73 ^f	77,75±9,58	58,62±8,46*	69,25±7,67 ^{*f}	72,86±7,17 ^{*f‡}

* preoperatif değerleri ile kıyaslandığında p<0.05.

^f postoperatif 2.gün değerleri ile kıyaslandığında p<0.05.

[‡] postoperatif 7.gün değerleri ile kıyaslandığında p<0.05.

V. TARTIŞMA

Günümüzde iskemik kalp hastalığının tedavisinde koroner arter cerrahisi giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Popülasyon yaş ortalaması arttıkça koroner arter cerrahisi giderek daha ileri yaş grubunda ve yandaş problemleri (KOA, diabetes mellitus vb.) olan hastalara uygulanmaktadır. Kalp cerrahisi geçiren hastalarda gelişebilecek olan akciğer hasarı ve takiben gelişebilecek olan akciğer fonksiyon bozuklukları; kalp cerrahisinin korkulan komplikasyonlarından.

Kalp cerrahisinin ilk yıllarından beri yapılan araştırmalar KP'nin akciğer fonksiyonları üzerine etkisi, akciğer komplikasyonları için risk faktörleri ve oluşan komplikasyonların tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarla KP esnasında oluşan akciğer hasarı mekanizmasının anlaşılması, hasarın sebeplerinin önlenmesi ve kontrolüne yönelik çalışmalar ve gelişmiş postoperatif respiratuar bakımla akciğer komplikasyonlarının insidansında azalmaya yol açmıştır.

Kalp cerrahisi sonrası gelişen akciğer komplikasyonları iki ana faktörden etkilenir: (1) genel anestezi, median sternotomi, plörotomi, ağrı, göğüs tüpleri gibi KP dışı faktörler. Median sternotomi ve LİMA greft hazırlanırken yapılan plörotomi spirometrik değerleri azaltmaktadır (212, 213). Cerrahi ağrı, hassasiyet ve göğüs tüpleri de akciğer volümlerini azaltır. (2) Heparin-protamin reaksiyonu, hipotermi ve kardiopulmoner arrest gibi KP kaynaklı faktörler (214).

Kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek olan akciğer komplikasyonları pnömoni, ateletazi, bronkospazm ve ARDS'dir (215). Kalp cerrahisi sonrası ARDS gelişme

sıklığı <%2'dir, ARDS mortalitesi ise >%50'dir (216,217). ARDS çeşitli direk ve indirek akciğer hasarlanmaları sonrası gelişmektedir. Pulmoner gaz değişiminde belirgin azalma ve hipoksemi ile sonuçlanan, intersisyel ve alveolar ödem, eptitelyal hasar ve ani gelişen pulmoner fibrozis ile karakterize akut nonkardiyonejik bir tablodur. Çalışmamızda her iki hasta grubunda atelektazi açısından bir fark gözlenmedi.

Kalp cerrahisinin ilk dönemlerinden beri KPB'nin major organ disfonksiyonuna yol açabilen sistemik inflamasyonla birlikte olduğu bilinmektedir. Organ disfonksiyonu enfeksiyon veya iskemi gibi bir spesifik sebeple ilişkilendirilemediğinde 'pompa sonrası sendrom' veya 'KPB'ye karşı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu' olarak adlandırılmaktadır. SIRS vücudun çeşitli doku yaralanmalarına karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıtla karakterize bir klinik tablodur. Kalp cerrahisinde SIRS dört ana doku yaralanması formuna yanıt olarak gelişmektedir: (1) kan elemanlarının biyolojik olmayan bypas sirkülasyon sistemine teması, (2) iskemi-reperfüzyon hasarı, (3) endotoksemi ve (4) operatif travma.

KPB sonrası oluşan pulmoner disfonksiyon alveolar-arterial oksijenasyon gradienti, intrapulmoner şant, pulmoner ödem derecesi, pulmoner kompliyans ve pulmoner vasküler rezistansındaki değişikliklerin ölçülmesi ile değerlendirilebilir. KPB kaynaklı akciğer hasarlanmasına kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olan lökosit aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri, arakşidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit, ve endotelinleri içeren değişik maddelerin üretimini içeren kompleks enflamatuvar cevabın neden olduğu iyi dökümanite edilmiştir.

Kardiak cerrahide postoperatif pulmoner disfonksiyonu önlemeye yönelik olarak çeşitli önlemler ve ilaç tedavi modeliteleri araştırılmıştır.

KPB'ye karşı oluşan inflamatuvar yanıt göz önüne alınarak off-pump koroner cerrahisi bir yöntem olarak incelenmiştir. Off-pump koroner cerrahisinin teorik avantajlarından biri KBP'ye oranla daha düşük oranda inflamatuvar yanıtı neden olmasıdır (218). Off-pump koroner cerrahisi KPB ile karşılaştırıldığında mortalite, miyokard infarktüsü ve reoperasyon oranlarında artışa neden olmamaktadır (219). Ancak Montes FR ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif pulmoner disfonksiyon açısından off-pump koroner cerrahisi ve KPB kullanılarak uygulanan

koroner cerrahisini karşılaştırmışlar ve düşük riskli hasta grubunda off-pump koroner cerrahisinin major avantajları olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca postoperatif pulmoner disfonksiyonu önleme açısından anestezi ve cerrahi tekniğin zararlı etkilerini azaltmanın KPB'den daha önemli olduğunu belirtmişlerdir (220). Çimen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ılımlı-orta KOAH olan hastalarda postoperatif pulmoner fonksiyon açısından off-pump koroner cerrahisini KPB kullanılarak uygulanan koroner cerrahisiyle karşılaştırmışlar ve büyük yarar gözlememişlerdir ve Montes FR ve arkadaşlarının çalışmalarının sonuçlarına paralel olarak kalp cerrahisinde inflamatuvar yanıtta KPB dışında faktörlerin daha önemli olduğunu belirtmişlerdir (221). Biz de bugüne kadar ki deneyimlerimiz sonucunda off-pump koroner cerrahinin düşük riskli hasta grubunda pulmoner fonksiyonlar açısından major avantajları olmadığını düşünmekteyiz ve koroner cerrahi planlaması yapılırken her hasta için ayrı ayrı değerlendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bir grup araştırmacı da göğüs fizyoterapisinin kardiyak cerrahi sonrası gelişebilecek olan pulmoner komplikasyonları önlemek amacıyla preoperatif ve postoperatif uygulanmasını önermişlerdir. Stiller ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda opere olmuş bütün kardiyak cerrahi hastalarının bir fizyoterapist tarafından değerlendirilmesini önermiş ve pulmoner komplikasyon riski yüksek hastalara göğüs fizyoterapisinin uygulanmasının komplikasyon gelişimini önleme, hastanede kalış süresini azaltma ve hastane masraflarını azaltma açısından faydalı olacağını belirtmişlerdir (222). Biz de kliniğimizde pulmoner komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalarda fizyoterapiden faydalanmaktayız.

Heparinin trombositler, kompleman, faktör XII ve lökositler için agonist olduğu gösterilmiştir, bu noktadan hareketle de biyolojik olmayan KPB sirkülasyon sistemlerinin heparinle kaplanması ile inflamatuvar yanıtın azaltılabileceği düşünülmüştür. Jansen ve arkadaşları, sıvı dengesi, entübasyon zamanı, rektal ısı ve deri ısısını içine alan parametrelerle oluşturulmuş bir skorlama sistemi kullanarak heparin kaplı döngü ile beraber tam sistemik heparinizasyon alan hastalarda post-op dönemin daha iyi seyrettiğini ortaya koymuşlardır. Aynı ekip aprotinin ile prime'lanmış heparin kaplı döngüler kullanarak, yaptıkları çalışmada miyokard enfarktüsü, kanama nedeniyle revizyon, ritim bozukluğu, respiratuvar yetmezlik ve nörolojik disfonksiyon anlamında daha az post-op morbidite sonuçları vermişlerdir (223). Buna rağmen 805 hastalık

Avrupa çalışmasını da kapsayan pek çok çalışmada heparin kaplı KPB sirkülasyon sistemleriyle anlamlı klinik yarar sağlanamamıştır (145,147-152).

KPB'ye karşı oluşan SIRS net biçimde dökümente edildiği için anti-inflamatuar etkinliği olan ajanlarda KPB sonrası oluşan inflamatuvar yanıtı azaltmaya yönelik olarak kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan ajanlar glukokortikoidler, aprotinin, asetilsistein ve diğer antioksidanlardır.

İyi dizayn edilmiş pek çok çalışmada glukokortikoidlerin akciğer fonksiyonları, sıvı dengesi mekanik ventilasyon süresi üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir (192,224-226). Bu bulguların tersi olarak bir çok çalışmada da pulmoner şant akımının artışı, artmış ekstravasküler akciğer sıvısı ve gecikmiş ekstübasyon gibi faktörler nedeniyle glukokortikoidlerin akciğer fonksiyonları üzerine negatif etkisi olduğu rapor edilmiştir (193,227).

Aprotininin organ koruma solüsyonu içerisine eklenmesiyle alveolar-arteriyel oksijen farkında azalma, oksijen tansiyonunda artış, kapiller filtrasyon katsayısında azalma ve kompliyansa artışla postoperatif akciğer fonksiyonlarını pozitif yönde etkilemektedir (228).

Reaktif oksijen radikalleri iskemi-reperfüzyon hasarının mediatörlerindedir (229). Monika Angdin ve arkadaşları vitamin C ve E, allopürinol ve asetilsistein gibi antioksidanları kullanarak yaptıkları çalışmada; KPB sonrası pulmoner endotelial fonksiyonların antioksidan alan grupta daha iyi korunduğunu belirtmişlerdir (230). Bekir Cemi Karabay ve arkadaşlarının yaptıkları ve asetilsisteinin koroner cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif etkilerini araştırdıkları çalışma sonucunda koroner cerrahisi uygulanan hastalarda N-asetilsisteinin solunum fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi olduğunu ve bozulan fonksiyonların düzelmesini hızlandığını belirtmişlerdir (231).

Biz çalışmamızda solunum fonksiyonlarını değerlendirmede solunum fonksiyon testi için FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅; arteriyel kangazı için; pH, pCO₂ ve pO₂ değerlerine bakıldı. Solunum fonksiyon testi preoperatif olarak baz değerlerinin belirlenmesi için ve postoperatif 60. günde yapıldı. Kan gazı değerlendirilmesi ise preoperatif olarak baz değeri belirlenmesi ve üç kezde (postoperatif 2. gün, 7. gün ve 60. gün) postoperatif dönemde toplam dört kez bakıldı. Çalışmamızda diğer

çalışmalardan farklı olarak SFT'nin geç dönemde bakılmasının sebebi; anestezi, median sternotomi, plörotomi, ağrı, göğüs tüpleri gibi KPB dışı faktörlerin solunum fonksiyonu üzerine etkilerini minimal düzeye indirmektir.

KPB sırasında akciğerlerin beslenmesini sağlayan bronşial arterler ve pulmoner arterial kan akımı olmayabilir veya minimal olabilir. Alveolar hücrelerin iskemi/reperfüzyon hasarına yanıtı belirsizdir, fakat akciğerler artmış pulmoner kapiller permeabilite ve artmış intersisyel akciğer sıvısı kombinasyonundan oluşan sonuçlara maruz kalmaktadır. Hemodilüsyon, azalmış plazma onkotik basıncı ve KPB esnasında veya KPB'den ayrılırken sol atrial veya pulmoner venöz basınçta görölen geçici artış ekstrasvasküler akciğer sıvısında artışa neden olur (114,115). Mikroemboli (116) ve dolaşımda olan inflamatuvar yanıtın (117-121) hücresel, vasoaktif ve sitotoksik mediyatörleri KPB esnasında veya ayrılırken pulmoner akımın tekrar düzenlemesi ile bronşial arterler aracılığıyla akciğerlere ulaşır. Bu ajanlar pulmoner kapiller permeabiliteyi, perivasküler ödem ve bronşial sekresyonları arttırır ve alveolar surfaktanda gözlenen değişikliğe neden olabilir (122). Artmış akciğer intersisyel sıvısı ve bronşial sekresyonlar, surfaktandaki değişim, hasta faktörleri ve operasyon etkilerinin kombinasyonu pulmoner kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya yol açabilir, böylece solunum işini arttırır. Bütün bu değişiklikler rejyonel atelektazi gelişimi, enfeksiyona yatkınlığı ve fizyolojik pulmoner arterio-venöz şantı arttırır ve sistemik arterial PaO₂'nin azalmasına yol açar.

Asetilsistein hücre içi sülfhidril birikimine neden olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynayarak güçlü bir antioksidan etkiye sahip olmaktadır (1-3). Glutatyon serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı santral bir rol oynamakta, iskemik dokuda intrasellüler olarak çoğalıp reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır (1). KPB esnasında akciğerin maruz kaldığı hipoksi ve oksidatif stres nedeniyle oluşabilecek hasarlara karşı antioksidan etkinliği nedeniyle asetilsisteini hastalarımıza uyguladık.

Çalışmamızda hasta popölasyonunun genelinin kan gazı değerlerine bakıldığında her iki grupta da postoperatif 2. gün pO₂ değeri hem preoperatif hem de postoperatif 7. ve 60.gün değerlerinden istatiksels anlamlı olarak düşük bulundu. Biz bu sonucun hastanın artmış akciğer intersisyel sıvısı, bronşial sekresyonlar, fizyolojik pulmoner arterio-venöz şantın artmasına ve postoperatif ağrısına bağlı olduğunu düşündük.

Çalışmamız genel popülasyonu değerlendirildiğinde hem kontrol grubu hem de asetilsistein uygulanan grupta SFT preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da düşüş gözlenmiştir ve gruplardaki düşüşler karşılaştırıldığında bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda KOAH grubunda FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅ postoperatif değerleri asetilsistein alan hasta grubunda baz değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamışken, kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır.

KOAH olanlarda KPB esnasında akciğerin maruz kaldığı hipoksi ve oksidatif stres ve çalışmamız sonucu elde ettiğimiz verilere dayanarak asetilsistein kullanılmamasının hava akımı kısıtlamasını arttırdığı söylenebilir. Buradan görüşle; N-asetilsistein KOAH gibi akciğer yapısal hastalığı olan hastalarda akciğer fonksiyonlarını korumak için, koroner cerrahi ve diğer major cerrahiler öncesi ve işlem sırasında kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ağır KOAH olguları maksimum akciğer koruyucu ve bronkodilatatör tedavi aldıkları için biz çalışmamızda daha çok hafif şiddetli KOAH olan hastaları tercih ettik.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Kalp cerrahisi geçiren hastalarda akciğer hasarı ve takiben gelişen akciğer fonksiyon bozuklukları; kalp cerrahisinin korkulan komplikasyonlarından. Hasta kaynaklı faktörler, operasyon ve KPB'nin ayrı ayrı etkileri kombine biçimde operasyon sonrası erken dönemde akciğer fonksiyonlarını etkiler. Kalp cerrahisinin ilk yıllarından beri yapılan araştırmalar KPB'nin akciğer fonksiyonları üzerine etkisi, akciğer komplikasyonları için risk faktörleri ve oluşan komplikasyonların tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Bizim çalışmamızda preoperatif ve intraoperatif asetilsistein uygulamasının akciğer fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırıldı. Çalışmamızda hastaların preoperatif ve postoperatif kan gazı değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta postoperatif 2. gün pO₂ değeri hem preoperatif hemde postoperatif 7. ve 60.gün değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Biz bu sonucu hastanın artmış akciğer intersisyel sıvısı, bronşial sekresyonlar, fizyolojik pulmoner arterio-venöz şantın artmasına ve postoperatif ağrısına bağlı olduğunu düşündük. Çalışmamızda ayrıca asetilsistein alan ve almayan hastaların KOAH'lı alt grubu SFT sonuçları karşılaştırıldığında FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅ postoperatif değerleri asetilsistein alan hasta grubunda baz değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamışken, kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak asetilsistein KOAH gibi akciğer yapısal hastalığı olan hastalarda akciğer fonksiyonlarını korumak için, koroner cerrahi ve diğer major cerrahiler öncesi ve işlem sırasında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KARDİYOPULMONER BAYPAS ALTINDA KORONER ARTER CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA ASETİLSİSTEİN'İN SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

VII. ÖZET:

Amaç: KPB postoperatif akciğer fonksiyonlarını etkilemektedir. Koroner cerrahi sonrası gelişebilen akciğer fonksiyon bozukluğu en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Biz çalışmamızda KPB altında koroner cerrahisi uygulanan hastalarda asetilsisteinin postoperatif akciğer fonksiyonları üzerine etkisini araştırdık.

Metot: Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Kasım 2007 - Aralık 2008 tarihleri arasında koroner baypas ameliyatı yapılan 82 hastaya ait veriler prospektif olarak toplanarak düzenlendi. Hastalar kontrol grup (grup 1; n=40) ve asetilsistein uygulanan grup (Grup 2; n=42) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalara preoperatif ve postoperatif 60.günde solunum fonksiyon testleri; preoperatif, postoperatif 2. gün, 7. gün ve 60. gün oda havasında kan gazı testleri çalışılmıştır.

Bulgular: Her iki grupta postoperatif 2. gün pO₂ değeri hem preoperatif hemde postoperatif 7. ve 60.gün değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Genel hasta popülasyonu solunum fonksiyon testi değerlendirildiğinde her iki hasta grubunda da postoperatif değerleri preoperatif değerlere göre düşmüş olmasına rağmen her iki gruptaki düşüş arasında fark yoktu (p>0,05). Ayrıca asetilsistein alan ve almayan hastaların KOAH'lı alt grubu SFT sonuçları karşılaştırıldığında FEV₁ ve FEF₂₅.

75postoperatif değerleri asetilsistein alan hasta grubunda preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında istatiksels anlamlı değişiklik saptanmamışken, kontrol grubunda düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuçlar: KPB altında koroner cerrahisi geçiren hastaların genel populasyonu değerlendirildiğinde belirgin katkı gözlenmemesine rağmen, KOAH'lı hastalarda postoperatif akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer fonksiyonları, koroner arter bypas cerrahisi, asetilsistein

THE EFFECTS OF ACETYLCYSTEINE ON PULMONARY FUNCTIONS IN PATIENTS UNDERGOING ON-PUMP CORONARY ARTERY SURGERY

VIII. SUMMARY

Objective: CPB has effects on postoperative pulmonary function. The pulmonary dysfunction developed after on-pump coronary surgery is one of the most important causes of morbidity and mortality. This study is designed for evaluating the effects of preoperative and intraoperative acetylcysteine administration on pulmonary function in on-pump coronary surgery patients.

Methods: This study has been performed prospectively with 82 patients who had undergone coronary bypass surgery in Inonu University Turgut Ozal Medical Center Cardiovascular Surgery Clinic from November 2007 to December 2008. The patients have been divided into two groups as control (group 1, n=40) and acetylcysteine (group 2, n=42) used. The pulmonary function tests done preoperatively and in postoperative day 60. The blood gases studied preoperatively and in postoperative day 2, 7 and 60.

Results: The pO_2 values in postoperative day 2 were lower from the preoperative, postoperative day 7 and 60 in both groups and it was statically significant. When we evaluate the results of general patient group, there was a reduction in postoperative values of pulmonary function tests but they were not statically significant ($p>0,05$). When we compared the pulmonary function test results of COPD subgroup, there was no significant difference between the preoperative and postoperative values of FEV_1 and FEF_{25-75} in the acetylcysteine administrated group, but there was a statically

significant reduction in the postoperative values of FEV₁ and FEF₂₅₋₇₅ in the control group (p<0,05).

Conclusion: We observed that acetylcysteine administration, in general patient group did not have positive effects, but in COPD subgroup, has positive effects on the postoperative pulmonary functions who had on-pump coronary surgery.

Key words: Pulmonary functions, coronary surgery, acetylcysteine

IX. KAYNAKLAR

1. Vecchiorelli A, Dotterini M, Pietrella D: COPD in patient N-acetylcysteine with macrophage activation. *Chest* 1994;105:806-11.
2. Jan S, Jiri K, Milan V: Cardioprotective effects of N acetylcystein. The reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *International J Cardiol* 1990;28:191-96.
3. Simon S, Cassie R, Susan P. Managing patients with acute myocardial ischemia and reperfusion injury with N acetylcystein. *Dimensions of critical care nursing* 1997;3:122-31.
4. Çevikbaş U. Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 1995:25-60.
5. Mullington JM, Hinze-Selch D, Pollmavher T. Mediators of inflammation. *Ann N. Y. Acad Sci* 2001;933:201-10.
6. Aghabeigi B. The pathophysiology of the pain. *Br Dent J* 1992;173:91-7.
7. Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, et al: Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intra cardiac operations. *Surgery* 1961;50:1025.
8. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304-497.
9. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, Et al: Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987;69:324.
10. Roth J, Golub S, Cucking R, et al: Cell- mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981;31:350.
11. DePalma L, Yu M, McIntosh CL, et al: Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:240.
12. Downing SW, Edmunds LH Jr; Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1236
13. Warren JS, ward PA: The inflammatory response, in Beutler E, Collier BS, Litchman MA, et al (eds): *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 67.
14. Wewers MD: Cytokines and macrophages, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997;p 339.
15. Fantone JC: Cytokines and neutrophils: neutrophil-derived cytokines and the inflammatory response, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997;p 373.

16. Walport MJ: Complement. *N Engl J Med* 2001; 344:1058.
17. Wachtfogel YT, Harpel PC, Edmunds LH Jr, Colman RW: Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor and plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood* 1989; 73:468.
18. Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al: Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an anti-factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:113.
19. 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.
20. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, et al: Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:193.
21. van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, et al: Deleterious effects of cardiopulmonary bypass: a prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:888.
22. Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, et al: Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; 98:525.
23. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, et al: Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:460.
24. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845.
25. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:978.
26. Lambris JD, Sahu A, Wetsel RA: The chemistry and biology of C3, C4 and C5, in Volankis JE, Frank MM (eds): *The Human Complement System in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 1998; p 83.
27. Gralinski MR, Park JL, Lucchesi BR: Complement in myocardial tissue injury, in Haunsø S, Aldershville J, Svendsen JH (eds): *Coronary Microcirculation During Ischemia and Reperfusion*. Copenhagen, Munksgaard, 1997; p 211.
28. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, et al: Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79:1201.
29. Stahl RF, Fisher CA, Kucich U: Effects of simulated extracorporeal circulation on human leukocyte elastase release, superoxide generation, and procoagulant activity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:230.
30. Dreyer WJ, Smith CW, Entman ML: Neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:763.
31. Schapira M, Despland E, Scott CF, et al: Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. *J Clin Invest* 1982; 69:1199.
32. Chenoweth DE, Hugli TE: Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75:3943.
33. Rinder CS, Rinder HM, Smith BR, et al: Blockade of C5a and C5b-9 generation inhibits leukocyte and platelet activation during extracorporeal circulation. *J Clin Invest* 1995; 96:1564.

34. Smolen JE, Boxer LA: Functions of neutrophils, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al (eds): Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 761.
35. Klempner MS, Dinarello CA, Gallin JI: Human leukocyte pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. *J Clin Invest* 1978; 61:1330.
36. Insel PA: Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, in Hardman JG, Limbird LE (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, McGraw-Hill, 1996; p 618.
37. Kawahito K, Kawahami M, Fujiwara T, et al: Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:99.
38. Wachtfogel YT, Pixley RA, Kucich U, et al: Purified plasma factor XIIa aggregates human neutrophils and causes degranulation. *Blood* 1986; 67:1731.
39. Chello M, Mastroberto P, Quirino A, et al: Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:123.
40. Abboud CN, Lichtman MA: Structure of the marrow and the hematopoietic microenvironment, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al (eds): Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 29.
41. Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines—CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55:97.
42. Lehrer RI, Ganz T: Biochemistry and function of monocytes and macrophages, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al (eds): Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 865.
43. Mantovani A, Dejana E, Introna M, Bussolino F: Cytokines and endothelial cells, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 323.
44. Yang J, Furie BC, Furie B: The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb Haemost* 1999; 81:1.
45. Springer TA: Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte migration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76:301.
46. Asimakopoulos G, Taylor KM: Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2135.
47. Smith WB, Gamble JR, Clarklewis I, Vadas MA: Chemotactic desensitization of neutrophils demonstrates interleukin-8 (IL-8)-dependent and IL-8-independent mechanisms of transmigration through cytokine-activated endothelium. *Immunology* 1993; 78:491.
48. Cotran RS, Briscoe DM: Endothelial cells in inflammation, in Kelly W, et al (eds): Textbook of Rheumatology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997; p 183.
49. Hajjar KA, Esmon NL, Marcus AJ, Muller WA: Vascular function in hemostasis, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al: Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 1451.
50. Kappelmeyer J, Bernabei A, Gikakis N, et al: Upregulation of Mac1 surface expression on neutrophils during simulated extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med* 1993; 121:118.

51. Asimakopoulos G, Kohn A, Stefanou DC, et al: Leukocyte integrin expression in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1192.
52. Chishti AD, Dark JH, Kesteven P, et al: Expression of chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:1162.
53. Asghar SS, Pasch MC: Complement as a promiscuous signal transduction device. *Lab Invest* 1998; 78:1203.
54. Kunkel SL, Lukasc NW, Chensue SW, Strieter RM: Chemokines and the inflammatory response, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 121.
55. Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines—CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55:97.
56. Gadaleta D, Fahey AL, Verma M, et al: Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:642.
57. Kilbridge PM, Mayer JE, Newburger JW, et al: Induction of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin mRNA in heart and skeletal muscle of pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1183.
58. Hayashi Y, Sawa Y, Ohtake S, et al: Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:571.
59. Elgebaly SA, Hashmi FH, Houser SL, et al: Cardiac-derived neutrophil chemotactic factors: detection in coronary sinus effluents of patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:952.
60. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE: The heart produces but the lungs consume pro-inflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:340.
61. Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, et al: Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:930.
62. Chello M, Mastroberto P, Cirillo F, et al: Neutrophil-endothelial cell modulation in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14:373.
63. Matata BM, Galiñanes M: Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1.
64. Mair P, Mair J, Seibt I, et al: Plasma elastase concentrations and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:184.
65. Borregaard N, Cowland JB: Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89:3503.
66. Babior BM: Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109:33.
67. 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.

68. Douglas SD, Ho W-Z: Morphology of monocytes and macrophages, in Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, et al: Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 855.
69. Chung JH, Gikakis N, Drake TA, et al: Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996; 93:2014.
70. Naldini A, Sower L, Bocci V, et al: Thrombin receptor expression and responsiveness of human monocytic cells to thrombin is linked to interferon-induced cellular differentiation. *J Cell Physiol* 1998; 77:76.
71. Tocci MJ, Schmidt JA: Interleukin-1: structure and function, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 1.
72. Saadi S, Platt JL: Endothelial cell responses to complement activation, in Volankis JE, Frank MM (eds): The Human Complement System in Health and Disease. New York, Marcel Dekker, 1998; p 335.
73. Francis CW, Marder VJ: Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 975.
74. Dreyer WJ, Burns AR, Phillips SC, et al: Intercellular adhesion molecule-1 regulation in the canine lung after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:689.
75. Rosenkranz-Weiss P, Sessa WC, Milstien S, et al: Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells: elevations in tetrahydrobiopterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity. *J Clin Invest* 1994; 93:2236.
76. Habib A, Creminon C, Frobert Y, et al: Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 1993; 268:23448.
77. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27.
78. Jaffe EA: Endothelial cell structure and function, in Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al (eds): Hematology. New York, Churchill Livingstone, 1991; p 1198.
79. Faymonville ME, Deby-Dupont G, Larbuisson R, et al: Prostaglandin E2, prostacyclin, and thromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:858.
80. Hashimoto K, Horikoshi 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.
81. Abrams CS, Brass LF: Platelet signal transduction, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 541.
82. Selak MA, Chignard M, Smith JB: Cathepsin G is a strong platelet agonist released by neutrophils. *Biochem J* 1988; 251:293.
83. Funk CD: Platelet eicosanoids, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 533.
84. Hawrylowicz CM, Santoro AS, Platt FM, Unanue ER: Activated platelets express IL-1 activity. *J Immunol* 1989; 143:4015.

85. Fukami MH, Holmsen H, Kowalska A, Niewiarowski S: Platelet secretion, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 559.
86. Tamiya T, Yamasaki M, Maeo Y, et al: Complement activation in cardiopulmonary bypass with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:47.
87. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1008.
88. Tracey KJ: Tumor necrosis factor, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 223.
89. Cox G, Gauldie J: Interleukin-6, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 81.
90. Seghaye M-C, Duchateau J, Bruniaux J, et al: Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:545.
91. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al: Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174:1209.
92. Powrie F, Bean A, Moore KW: Interleukin-10, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 143.
93. Minty AJ: Interleukin-13, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 185.
94. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626.
95. Frering B, Philip I, Dehoux M, et al: Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:636.
96. Haeffner-Cavaillon N, Rousselier N, Ponzio O, et al: Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:1100.
97. Menasché P: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10:597.
98. Enofsson M, Thelin S, Siegbahn A: Monocyte tissue factor expression, cell activation, and thrombin formation during cardiopulmonary bypass: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:576.
99. Menasché PH, Haydar S, Peynet J, et al: A potential mechanism of vasodilatation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:293.
100. Deng MC, Dasch B, Erren M, et al: Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:184.
101. Sablotzki A, Welters I, Lehmann N, et al: Plasma levels of immunoinhibitory cytokines interleukin-10 and transforming growth factor- β in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:763.

102. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, et al: Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:806.
103. Drabe N, Zünd G, Grünenfelder J, et al: Genetic predisposition in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery is associated with an increase of inflammatory cytokines. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:609.
104. Pizzo SV, Wu SM: a-Macroglobulins and kinins, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al (eds): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 367.
105. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn DD: Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998; 92:3007.
106. Taggart DP, Sundaram S, McCartney C, et al: Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:376.
107. Andersen LW, Baek L, Degn H, et al: Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:115.
108. Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, et al: Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:381.
109. Nilsson L, Kulander L, Nystrom S-O, Eriksson O: Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:777.
110. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, et al: Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:832.
111. Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, et al: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:744.
112. Neuhof C, Wendling J, Friedhelm D, et al: Endotoxemia and cytokine generation in cardiac surgery in relation to flow mode and duration of cardiopulmonary bypass. *Shock* 2001; 16:39.
113. Joffs C, Gunasinghe HR, Multani MM, et al: Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1518.
114. Maggart M, Stewart S: The mechanisms and management of noncardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:231.
115. Lloyd J, Newman J, Brigham K: Permeability pulmonary edema: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1984; 144:143.
116. Allardyce D, Yoshida S, Ashmore P: The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 52:706.
117. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al: Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108:1551.
118. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497.
119. Royston D, Fleming JS, Desai JB, et al: Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759.
120. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, et al: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 296:769.

121. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, et al: Complement activation and neutropenia during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:370.
122. McGowan FX, del Nido PJ, Kurland G, et al: Cardiopulmonary bypass significantly impairs surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:968.
123. Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, et al: Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1998; 88:134.
124. Cogliati AA, Menichetti A, Tritapepe L, et al: Effects of three techniques of lung management on pulmonary function during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesth Belg* 1996; 47:73.
125. Sirivella A, Gielchinsky I, Parsonnet V: Management of catheter-induced pulmonary artery perforation: a rare complication in cardiovascular operations. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 2056.
126. Oster JB, Sladen RN, Berkowitz DE: Cardiopulmonary bypass and the lung, in Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; p 367.
127. Ember JA, Jagels MA, Hugli TE: Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses, in Volankis JE, Frank MM (eds): *The Human Complement System in Health and Disease*. New York, Marcel Dekker, 1998; p 241.
128. Colman RW: Surface-mediated defense reactions: the plasma contact activation system. *J Clin Invest* 1984; 73:1249.
129. Smith EEJ, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW: Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225.
130. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, et al: Role of nitric oxide in a temperature dependent regulation of systemic vascular resistance in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:342.
131. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau MD, et al: Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:309.
132. Pacifico AD, Digerness S, Kirklin JW: Acute alterations of body composition after open intracardiac operations. *Circulation* 1970; 41:331.
133. Menasché PH: The systemic factor: The comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:S2260.
134. Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, et al: Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1330.
135. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ: Inflammatory response after coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1198.
136. Ascione R, Caputo M, Angelini GD: Off-pump coronary artery bypass grafting: not a "flash in the pan." *Ann Thorac Surg* 2003; 75:306.
137. Hirose H, Amano A, Takahashi A: Off-pump coronary artery bypass grafting for elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:2013.

138. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al: On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:493.
139. Cleveland JC Jr, Shroyer LW, Chen AY, et al: Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1282.
140. Menasché P, Peynet J, Heffner-Cavaillon N, et al: Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92(Suppl II):II-334.
141. Ovrum E, Tangen G, Øystese R, et al: Comparison of two heparin-coated extracorporeal circuits with reduced systemic anticoagulation in routine coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:324.
142. Wagner WR, Johnson PC, Thompson KA, Marrone GC: Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: hemostatic alterations and postoperative blood loss. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:734.
143. Gorman RC, Ziats NP, Gikakis N, et al: Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1.
144. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, et al: Complications of extracorporeal life support systems using heparin-bound surfaces. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:843.
145. Edmunds LH Jr, Stenach N: The blood-surface interface, in Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, 2nd ed. Media, Pa, Williams & Wilkins, 2000; p 149.
146. Butler J, Murithi EW, Pathi VL, et al: Duroflo II heparin bonding does not attenuate cytokine release or improve pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:139.
147. Videm V, Mollnes TE, Fosse E, et al: Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment, I: biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:794.
148. Aldea GS, O’Gara P, Shapira OM, et al: Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:425.
149. Fosse E, Thelin S, Svennevig JL, et al: Duraflo II coating of cardiopulmonary bypass circuits reduces complement activation, but does not affect the release of granulocyte enzymes in fully heparinized patients: a European multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:320.
150. Muehrcke DD, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, et al: Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: a randomized masked clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:472.
151. McCarthy PM, Yared JP, Foster RC, et al: A prospective randomized trial of Duraflo II heparin-coated circuits in cardiac reoperations. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1268.
152. Wildevuur ChRH, Jansen PGM, Bezemer PD, et al: Clinical evaluation of Duraflo II heparin treated extracorporeal circulation circuits (2nd version). The European Working Group on Heparin Coated Extracorporeal Circulation Circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 616.
153. Tabuchi N, Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:828.

154. Hattori T, Khan MMH, Coleman RW, Edmunds LH: Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:707.
155. Wendel HP, Ziemer G: Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 342.
156. Rubens FD, Labow RS, Lavalley GR, et al: Hematologic evaluation of cardiopulmonary bypass circuits prepared with a novel block copolymer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:689.
157. Defraigne J-O, Pincemail J, Dekoster G, et al: SMA circuits reduce platelet consumption and platelet factor release during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:2075.
158. Suhara H, Sawa Y, Nishimure M, et al: Efficacy of a new coating material, PMEA, for cardiopulmonary bypass circuits in a porcine model. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1603.
159. Gunaydin S, Farsak B, Kocakulak M, et al: Clinical performance and biocompatibility of poly (2-methoxyethylacrylate) coated extracorporeal circuits. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:819.
160. Ninomiya M, Miyaji K, Takamoto S: Poly (2-methoxyethyl-acrylate)-coated bypass circuits reduce perioperative inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:913.
161. Naik SK, Knight A, Elliot M: A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 1991; 84(Suppl III):III-422.
162. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, et al: Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:651.
163. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, et al: Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation* 2001; 104(Suppl D): I-253.
164. Grunfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al: Modified ultrafiltration lowers adhesion molecules and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:77.
165. Gu JY, de Vries AJ, Vos P, et al: Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:604.
166. Hurst T, Johnson D, Cujec B, et al: Depletion of activated neutrophils by a filter during cardiac valve surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44:131.
167. Baksaas ST, Videm V, Mollnes TE, et al: Leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leukocyte counts and did not influence myeloperoxidase, complement, cytokinin or platelets. *Perfusion* 1998; 13:429.
168. Chiba Y, Morioka K, Muraoka R, et al: Effects of depletion of leukocytes and platelets on cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:107.
169. Nilsson B, Larsson R, Hong J, et al: Compstatin inhibits complement and cellular activation in whole blood in two models of extracorporeal circulation. *Blood* 1998; 92:1661.
170. Soulika AM, Khan MM, Hattori T, et al: Inhibition of heparin/protamine complex-induced complement activation by compstatin in baboons. *Clin Immunol* 2000; 96:212.

171. Sahu A, Lambris JD: Complement inhibitors: a resurgent concept in anti-inflammatory therapeutics. *Immunopharmacology* 2000; 49:133.
172. Morioka K, Muraoka R, Chiba Y, et al: Leukocyte and platelet depletion with a blood cell separator: effects on lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:45.
173. Fitch JCK, Rollins S, Matis L, et al: Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100:2499.
174. Undar A, Eichstaedt HC, Clubb FJ Jr, et al: Novel anti-factor D monoclonal antibody inhibits complement and leukocyte activation in a baboon model of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:355.
175. Larsson R, Elgue G, Larsson A, et al: Inhibition of complement activation by soluble recombinant CR1 under conditions resembling those in a cardiopulmonary circuit: reduced up-regulation of CD11b and complete abrogation of binding of PMNs to the biomaterial surface. *Immunopharmacology* 1997; 38:119.
176. Moran P, Beasley H, Gorrell A, et al: Human recombinant soluble decay accelerating factor inhibits complement activation in vitro and in vivo. *J Immunol* 1992; 149:1736
177. Christiansen D, Milland J, Thorley BR, et al: A functional analysis of recombinant soluble CD46 in vivo and a comparison with recombinant soluble forms of CD55 and CD35 in vitro. *Eur J Immunol* 1996; 26:578
178. Chai PJ, Nassar R, Oakeley AE, et al: Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage. *Circulation* 2000; 101:541.
179. Finn A, Morgan BP, Rebuck N, et al: Effect of inhibition of complement activation using recombinant soluble complement receptor 1 on neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of interleukin-8 and elastase in simulated cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:451.
180. Rinder CS, Rinder HM, Johnson K, et al: Role of C3 cleavage in monocyte activation during extracorporeal circulation. *Circulation* 1999; 100:553.
181. Hill GE, Alonso A, Thiele GM, Robbins RA: Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1994; 79:23.
182. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, et al: Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1658.
183. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232.
184. Hall RI, Smith MS, Rucker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85:766.
185. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al: Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119:76.
186. Hill GE, Diego RP, Stammers AH, et al: Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:66.

187. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, et al: A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:9991.
188. Wan S, LeClerc JL, Huynh C-H, et al: Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:1004.
189. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H: Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92(Suppl II):II-347.
190. Kawamura T, Inada K, Nara N, et al: Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27:545.
191. Harig F, Hohenstein B, von der Emde J, Weyand M: Modulating IL-6 and IL-10 levels by pharmacologic strategies and the impact of different extracorporeal circulation parameters during cardiac surgery. *Shock* 2001; 16:33.
192. Yared JP, Starr NJ, Torres FK, et al: Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1420.
193. Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, et al: Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:561.
194. Steer JH, Kroeger KM, Abraham LJ, Joyce DA: Glucocorticoids suppress tumor necrosis factor-alpha expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF-kappaB and c-Jun-activating transcription factor-2 binding sites in the promoter. *J Biol Chem* 2000; 275:18432.
195. Florens E, Salvi S, Peynet J, et al: Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 2001; 16:232.
196. Kovacich JG, Boyle EM, Morgan EN, et al: Inhibition of the transcriptional activator protein nuclear factor kB prevents hemodynamic instability associated with the whole-body inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:154.
197. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS: Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998; 24:1131.
198. Gallimore MJ, Fuhrer G, Heller W, Hoffmeister HE: Augmentation of kallikrein and plasmin inhibition capacity by aprotinin using a new assay to monitor therapy. *Adv Exp Med Biol* 1989; 247B:55.
199. Levy JH, Bailey JM, Salmenpera M: Pharmacokinetics of aprotinin in preoperative cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1994; 80:1013.
200. Lu H, DuBuit C, Soria J, et al: Postoperative hemostasis and fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass with or without aprotinin therapy. *Thromb Haemost* 1994; 72:438.
201. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al: Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a metaanalysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 2000; 354: 1940.
202. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE, et al: Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four anti-inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:747.

203. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, et al: Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1.
204. Asimakopoulos G, Thompson R, Nourshargh S, et al: An antiinflammatory property of aprotinin detected at the level of leukocyte extravasation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:361.
205. Asimakopoulos G, Lidington EA, Mason J, et al: Effect of aprotinin on endothelial cell activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:123.
206. Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, et al: Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1996; 83:696.
207. Greilich PE, Okada K, Latham P, et al: Aprotinin but not epsilonaminocaproic acid decreases interleukin-10 after cardiac surgery with extracorporeal circulation. Randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients receiving aprotinin and epsilon-aminocaproic acid. *Circulation* 2001; 104(Suppl I):I265.
208. Wendel HP, Heller W, Michel J, et al: Lower cardiac troponin T levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass and receiving high-dose aprotinin therapy indicate reduction of perioperative myocardial damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:1164.
209. Ashraf S, Tian Y, Cowan D, et al: "Low-dose" aprotinin modifies hemostasis but not proinflammatory cytokine release. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:68.
210. Sundaram S, Gikakis N, Hack CE, et al: Nafamostat mesilate, a broad spectrum protease inhibitor, modulates platelet, neutrophil and contact activation in simulated extracorporeal circulation. *Thromb Haemost* 1996; 75:76.
211. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, et al: Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:29.
212. Berrizbeitia LD, Tessler S, Jacobowitz IJ, et al: Effect of sternotomy and coronary bypass surgery on post operative pulmonary mechanics. Comparison of internal mammary and saphenous vein bypass grafts. *Chest* 1989;96:873-876.
213. Cohen AJ, Moore P, Jones C, et al: Effect of internal mammary harvest on postoperative pain and pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1107-1109.
214. Calvin SH Ng, Song W, Yim APC, et al: Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-1277.
215. Taggart DP, el-Fiky M, Carter R, et al: Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:1123-1128.
216. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al: Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med*. 1983;98:593-597.
217. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, et al: Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anaesthesia* 1992;47:267-268.
218. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, et al: Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-59.
219. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, et al: A comparison of on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003;348:394-402.

220. Montes FR, Maldonado JD, Paez S, et al: Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *J of Card and Vasc Anest.* 2004;18:698-703.
221. Çimen S, Özkul V, Ketenci B, et al: Daily comparison of respiratory functions between on-pump and off-pump patients undergoing CABG. *Eur J of Card-thorac Surg* 2003;23:589-594.
222. Stiller K, Monterello J, Wallace M, Daff M, et al: Efficacy of breathing and coughing exercises in the prevention of pulmonary complications after coronary artery surgery. *Chest* 1994;105:741-747.
223. Jansen PGM, Baufreton C, Le Besnerais P, et al: Heparincoated circuits and aprotinin prime for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1363-66.
224. Ando M, Park IS, Wada N, Takahashi Y: Steroid supplementation: a legitimate pharmacotherapy after neonatal open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1672-8.
225. Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al: Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:165-72.
226. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003;76:117-23.
227. Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, et al: Dexamethasone benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest* 2005;128:2677-87.
228. Roberts RF, Nishanian GP, Carey JN, et al: Addition of aprotinin to organ preservation solutions decreases lung reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1998;66:225-230.
229. Secombe JF, Schaff HV: Coronary artery endothelial function after myocardial ischemia and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995;60:778-788.
230. Angdin M, Settergren G, Starkopf J, et al: Protective effect of antioxidants on pulmonary endothelial function after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:314-320.
231. Karabay BC, Uçar Hİ, Öç M ve ark; Koroner arter bypass cerrahisinde N-asetilsistein'in solunum fonksiyonları üzerine etkisi. *Türk Girişimsel Kard Der* 2007;11:12-16.