



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

**İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR
CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA PULMONER
PERFÜZYONUNUN AKCİĞER FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet KARAÇALILAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof Dr. Mehmet YENİTERZİ

İSTANBUL – 2014



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR

CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA PULMONER

PERFÜZYONUNUN AKCİĞER FONKSİYONLARI

ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet KARAÇALILAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof Dr. Mehmet YENİTERZİ

İSTANBUL - 2014



ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak ve hastanemizin kalp damar cerrahisi ihtisasını tamamlayan ilk doktoru olmanın haklı onurunu yaşayarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Prof.Dr. İhsan BAKIR, Doç.Dr. Korhan ERKANLI, Doç.Dr. Sertaç HAYDİN ve bir süre beraber çalışma imkânı bulduğum Doç.Dr. Ersin EREK'e,

Benden deneyim ve bilgilerini esirgemeyen değerli KVC uzman hekimleri ve pediatrik KVC yan dal asistanlarına,

Eğitim hayatıma katkıları olan kardiyoloji şefleri Prof.Dr. Abdürrahman EKSİK, Doç.Dr. Nevzat USLU, Doç.Dr. Aydın YILDIRIM, Doç.Dr. Hüseyin AKSU ve tüm kardiyoloji ekibine,

Pediatric nosyonu bana kazandıran Prof.Dr. Ender ÖDEMİŞ, Doç.Dr. Alper GÜZELTAŞ, Doç.Dr. Yakup ERGÜL ve tüm pediatrik kardiyoloji ekibine,

Yaptığım çalışmada bana destek olan başta Dr. Selen ONAN ve Dr. Onur ŞEN olmak üzere Dr. Taner İYİĞÜN, Dr. Kürşad ÖZ, Dr. Timuçin AKSU, Dr. Safa Göde Dr. Ülkü KAFA, ameliyathane, anestezi ve perfüzyon ekibine,

Histolojik değerlendirme için yardımcı olan Kocaeli Ünv. Doç.Dr. Süheyla GONCA, İstanbul Ünv. Prof.Dr. Seyhun SOLAKOĞLU, Yeditepe Ünv. Doç. Dr. Ünal Uslu ve ekiplerine,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım; Dr. Burak ERSOY, Dr. Bilge YILMAZ, Dr. Salih GÜLER, Dr. Ayşe ÇİÇEK, Dr. Yeşim GÜNER, Dr. Serdar BAŞGÖZE, Dr.A. Kerim BUĞRA, Dr.Mugisha KYARUZİ ve Dr. Aylin DEMİREL'e

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; klinik hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde pay sahibi olan aileme ve bu süreçte bana destek olan eşim Çiğdem ve canım kızım Arya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Karaçalılar

ÖZET

Amaç:

Kardiyopulmoner bypass sırasında özellikle aortik kross klemp süresince akciğerler sadece bronşiyal arterler ile beslenmektedir. Deneysel koşullarda, KPB süresince bronşiyal arter akımında 10 kattan fazla bir azalma tespit edilmiştir. Bu da iskemi reperfüzyon hasarına sebep olabilmektedir. KPB ve iskemi reperfüzyon hasarı sonucu postoperatif akciğer disfonksiyonu oluşmaktadır. Aortik kross klemp süresince pulmoner arter perfüzyonunun, KPB'nin bu olumsuz etkilerini ortadan kaldırabileceğini öngörmekteyiz.

Materyal ve Method:

Mehmet Akif Ersoy G.K.D.C. Eğ.Arş.Hastanesi'nde iki damar ve daha fazla KABG planlanan, akciğer disfonksiyonu bulunmayan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda 12 hasta mevcut olup standart KPB eşliğinde KABG uygulanmıştır. Çalışma grubunda da 12 hasta mevcut olup, aortik kross klemp süresince pulmoner arter, izotermik oksijenize kan ile akım hızı mevcut pompa flow'unun % 10 olacak şekilde perfüze edilmiştir. Her iki gruptan alınan kan gazlarında A-aO₂, OI ve laktat değerleri bakılmıştır. Her iki grupta hemogram, biyokimya ve CRP takibi yapılmıştır. Her iki gruptan da sol akciğerden doku alınıp, immünohistokimyasal ve elektron mikroskop incelemesine tabi tutulmuştur.

Bulgular:

Çalışma grubunda düşük A-aO₂ ve yüksek OI saptanmıştır. Laktat seviyeleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Hemogram, biyokimya ve CRP takipleri benzer bulunmuştur. Her iki grupta, morbitide, mortalite, yoğun bakım kalış süresi ve taburculuk süreleri benzer bulunmuştur. İmmünohistokimya sonuçlarına göre, kontrol grubunda özellikle iNOS immün boyanması bronş epitelinde artmıştır. Çalışma grubunda ise dokuda yoğun makrofaj infiltrasyonu ve Bcl-2 immün boyanmasının arttığı görülmüştür. Elektron mikroskop incelemelerinde kontrol grubunda alveolar bazal membran bütünlüğü yer yer kaybolmuştur. Çalışma grubunda ise alveolar bazal membran bütünlüğü korunmuştur.

Sonuç:

KPB kaynaklı akciğer hasarı multifaktöriyeldir. İlave pulmoner perfüzyon, postoperatif akciğer hasarını önlemede tek başına yeterli olmayabilir. Ancak çalışmamızda görüldüğü gibi pulmoner perfüzyon, postoperatif gaz değişimini olumlu yönde etkilemiştir. Ayrıca immünohistokimyasal ve elektromikroskopik incelemelerinde görüldüğü üzere ; KPB akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olmakta ve pulmoner perfüzyon bu hasarı azaltmaktadır. Diğer ek yöntemler (ultrafiltrasyon, ilaçlar, vb.) KPB sırasında akciğerlerin daha iyi korunmasına katkıda bulunabilirler. Hasta sayımız sınırlı olsa da; bizler KPB süresinin uzayacağı kardiyak cerrahi prosedürlerde postoperatif akciğer hasarını önlemek için pulmoner perfüzyonu öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: KPB, İskemi-Reperfüzyon, Pulmoner Perfüzyon,

ABSTRACT

Aim:

During CPB especially in the aortic clamping period, perfusion to the lungs is supplied by bronchial arteries. Bronchial artery blood flow has been found to be less than 10 times during CPB in experimental conditions. This results to ischemic reperfusion damage which finally causes postoperative pulmonary dysfunction. This study is to predict how pulmonary perfusion can minimize lung injury associated with CPB during aortic clamping.

Materials and Method:

Our study carried out at Mehmet Akif Ersoy Thoracic And Cardiovascular Surgery Training Research Hospital consisted of 24 cases of patients without pulmonary dysfunction, double or more vessel planned for CABG. Control group consisted of 12 cases of patients with standard CABG on pump while our study group consisted of 12 cases of patients whose pulmonary artery was perfused with isothermic oxygenated blood during aortic clamping period. In both groups, through arterial blood gas A-aO₂, OI and lactate were recorded. Biochemistry, hemogram and CRP of both groups were also recorded. Immunohistochemistry and electromicroscopic findings of left pulmonary biopsy in both groups were also studied.

Results:

In our study group, A-aO₂ and OI was found to be high while lactate levels in both groups were found to be the same. Hemogram, biochemistry and CRP records during follow up period in both groups were also found to be the same. In each group morbidity rate, mortality rate, length of ICU stay and hospital stay were also found to be the same. According to immunohistochemistry, there was an increase of iNOS staining in bronchial epithelial cells in control group where by there was increase in bcl2 immune staining and dense microphage infiltration in pulmonary tissue in study group. Electronic microscopic findings in control group revealed a destruction of alveolar basal membrane while it was found intact in the study group.

Conclusion:

CPB associated lung injury is multifactorial. Besides pulmonary perfusion during postoperative period may not be the only way to decrease lung injury associated with CPB. Moreover our study shows that lung perfusion and postoperative gas exchange has positive effects on minimizing CPB associated lung injury. Similary immunohistochemistry and electromicroscopic findings shows that CPB increases ischemic reperfusion damage while pulmonary perfusion decreases this damage. Other methods such as ultrafiltration and various medications may also play a role in minimizing lung injury during CPB. Despite the limited numbers of patients in our study, the outcome of our study suggests that, in order to prevent postoperative lung injury after prolonged CPB time during cardiac surgery procedures, postoperative pulmoner perfusion should be encouraged.

Key Words: CPB, Pulmonary Perfusion, Ischemia Reperfusion

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	Vİİ
İÇİNDEKİLER	İX
TABLolar LİSTESİ.....	Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalp Akciğer Makinesi	3
2.2. Kardiyopulmoner Bypass	5
2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass'ın İstenmeyen Etkileri	5
2.2.2. KPB'ın Neden Olduğu Akciğer Disfonksiyonunun Fizyopatolojisi.....	6
2.2.2.1. Hemodilüsyon	7
2.2.2.2. İskemi Ve Reperfüzyon.....	7
2.2.2.3. İnflamatuar Yanıt	7
2.2.2.4. Kompleman Sistemi Aktivasyonu.....	8
2.2.2.5. Hipotermi.....	9
2.2.2.6. Atelektazi.....	9
2.2.2.7. Bronkospazm.....	10
2.2.2.8. Diğer Mekanizmalar	10
2.2.3. KPB İlişkili Akciğer Disfonksiyonunu Önleme Yöntemleri	11
2.2.3.1. Off-Pump Operasyon	12
2.2.3.2. Heparin Kaplı KPB Devreleri	12
2.2.3.1. Minyatür Devre Sistemleri	13
2.2.3.2. Lökosit Filtreleri.....	14
2.2.3.3. Pulmoner Perfüzyon	15
2.2.3.4. Ultrafiltrasyon.....	16
2.2.3.5. Hemodilüsyon	17

2.2.3.6. Kardiyotomi Vakum.....	17
2.2.3.7. KPB Sırasında Ventilasyonun Devamı	18
2.2.3.8. Farmakolojik Ajanlar Ve Ek Manipölasyonlar	18
2.2.4. Sonuç	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKÇA.....	63



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:Kardiyak Cerrahi Sonrası Oluşan Akciğer Disfonksiyonunun Nedenleri....	3
Tablo 2 :Kalp Akciğer Makinesinin Temel Bölümleri	4
Tablo 3 :Dışlama Kriterleri	22
Tablo 4 :Ekstübasyon Kriterleri	25
Tablo 5 :Akut Solunum Yetmezliği Kriterleri	25
Tablo 6: Hastaların Genel Özellikleri	28
Tablo 7 :Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları	29
Tablo 8: Operatif Veriler.....	29
Tablo 9: Yoğun Bakım ve Servis Takipleri	30
Tablo 10 :Ortalama Arter Basınçları.....	31
Tablo 11: Ortalama Arter Basınçlarının Çoklu Karşılaştırılması.....	31
Tablo 12:Santral Venöz Basınçlar	32
Tablo 13:Hastaların Kalp Tepe Adımları.....	32
Tablo 14:Beyaz Küre Sayısı.....	33
Tablo 15:Beyaz Küre Sayısının Çoklu Karşılaştırılması	33
Tablo 16:Hematokrit Değerleri	34
Tablo 17:Trombosit Değerleri.....	34
Tablo 18:Kan Üre Azotu Değerleri.....	34
Tablo 19:Kreatin Değerleri	35
Tablo 20:AST Değerleri.....	35
Tablo 21:ALT Değerleri	35
Tablo 22:CRP Değerleri.....	36
Tablo 23:CRP Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması	36
Tablo 24:A-O2 Değerleri	37
Tablo 25:A-aO2 Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması	38
Tablo 26:OI Değerleri	39
Tablo 27:OI Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması.....	40
Tablo 28:Laktat Değerleri	41
Tablo 29:Laktat Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Kalp Akciğer Makinesinin Şematik Çizimi.....	4
Şekil 2:KPB ilişkili İnflamasyonun Mekanizması.....	11
Şekil 3:Drew Anderson Tekniğinin Şematik Çizimi	15
Şekil 4:A-aO ₂ Değerlerinin Zamana Göre Değişim Grafiği	38
Şekil 5:Oksijen indeksi Değerlerinin Zamana Göre Değişim Grafiği	40
Şekil 6:Laktat Değerlerinin Zamana Göre Değişim Grafiği	42
Şekil 7:Kontrol Grubunda iNOS İmmun Boyanması	43
Şekil 8:Kontrol Grubunda VEGF İmmun Boyanması	43
Şekil 9:Kontrol Grubunda Bcl-2 İmmun Boyanması.....	44
Şekil 10:Çalışma Grubunda iNOS İmmun Boyanması.....	44
Şekil 11:Çalışma Grubunda VEGF İmmun Boyanması	45
Şekil 12:Çalışma Grubunda Bcl-2 İmmun Boyanması.....	45
Şekil 13:Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti.....	46
Şekil 14: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	47
Şekil 15 Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	47
Şekil 16: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti.....	48
Şekil 17: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti.....	48
Şekil 18: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti.....	49
Şekil 19:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	49
Şekil 20:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	50
Şekil 21:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	50
Şekil 22:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	51
Şekil 23:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	51
Şekil 24:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elktron Mikroskop Kesiti	52

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

A-aO ₂	: Alveolloarterial oksijen gradyenti
ACT	: Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
ALI	: Akut akciğer hasarı
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARDS	: Akut rerspiratuar distres sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenosin trifosfat
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BCL2	: B Hücreli Lenfoma-2
BP	: Barometrik basınç
BUN	: Kan üre azotu
CBC	: Tam kan sayımı
CPAP	: Sürekli hava yolu basıncı
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-reaktif proteini
DM	: Diabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FEV ₁	: Bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi
Fio ₂	: Solunan havanın oksijen konsantrasyonu
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
HTK	: Histidin-triptofan-ketoglutarat
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
İABP	: İnteraortik balon pompası

iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KABG	: Koroner arter bypass grefti
KOAH	: Obstrüktif pulmoner hastalık
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
LAD	: Sol anterior desenden koroner arter
LİMA	: Sol internal mamarian arter
MDA	: Malondialdehit
OI	: Oksijen indeksi
PaCO ₂	: Arterial parsiyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	: Parsiyel arterial oksijen basıncı
PAO ₂	: Alveolar parsiyel oksijen basıncı
PEEP	: Ekspiryum sonu pozitif basınç
PEF	: Peak ekspiratuar akım
PMN	: Polimorfonükleer hücre
SIRS	: Sistemik inflamatuvar response sendrom
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TNF- α	: Tömür nekroz faktör alfa
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
VEGF	: Vasküler endothelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) teknikleri ve kullanılan malzemenin sürekli gelişmesine rağmen, postoperatif akciğer fonksiyon bozukluğu sıklığında belirgin bir azalma görülmemiştir. Ve bu komplikasyonlar hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyon olarak durmaktadır(1). Solunum fonksiyon bozukluğu hemen hemen KPB altında opere olan tüm hastalarda görülür. Açık kalp ameliyatı sonrasında herhangi ciddi kardiyak disfonksiyon olmayan hastaların yaklaşık % 25'inde ameliyattan sonra en az bir hafta boyunca devam eden önemli bir solunum disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir(2).

Bu pulmoner disfonksiyonlar fark edilmeyen subklinik fonksiyonel pulmoner değişiklikler, uzamış ventilasyon, akut akciğer hasarı(ALI) ve akut rerspiratuar distress sendromu(ARDS) gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir(3). ARDS, kardiyak cerrahi geçiren hastaların sadece % 2 - 3'ünde gelişen bir durum olup, % 15 ile %50 arasında değişen yüksek bir mortalite oranı ile ilişkilidir(4).

Bu akciğer değişiklikleri, postoperatif bozulmuş akciğer mekaniği ve anormal gaz değişimi ile ilişkilidir. Akciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin bir kısmı tek başına cerrahi faktörlere bağlı olabilir (Eşlik eden atelektazi, yara ağrısı, drenaj, plevral effüzyon ile hemidiafram parezisi vb)(5). Ancak, bu bozulmanın en önemli sebebi, kardiyopulmoner bypassa sekonder gelişen aşırı interstisyel pulmoner ödem ve anormal gaz değişimidir(3, 5).

Bilindiği üzere aorta kross klemp konulduktan sonra pulmoner akım kesilip akciğerler sadece bronşiyal arter perfüzyonu ile beslenmektedir. Deneysel koşullar altında, KPB sırasında bronşiyal arter kan akımında on kattan fazla bir azalma ortaya konmuştur(6). Kuratani ve ark.(7) total KPB sırasında akciğer dokusundaki adenosin trifosfat (ATP) miktarını preoperatif değerleriyle karşılaştırdığında % 50'den fazla azaldığını göstermişlerdir. Bu bilgiler ışığında bizler, KPB sırasında özellikle de aorta kross klemp konduğu sırada pulmoner arter perfüzyonun devamlılığının postoperatif akciğer disfonksiyonlarını önlemede katkısı olacağını öngörmekteyiz. Bu öngörümüzü test etmek amacıyla prospektif randomize deneysel bir çalışma kurguladık.

2. GENEL BİLGİLER

Pennock ve ark. 1977'de KPB'nin akciğer problemlerinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir(8). Postoperatif akciğer hasarının patogenezi tam olarak açıklanamamış olup multifaktöryeldir. Ameliyat sonrası akciğer fonksiyon bozukluğu, KPB'nin sebep olduğu inflamatuvar reaksiyonlar ile ilişkili olabilir. Ancak, KPB'nin postoperatif akciğer fonksiyon bozukluğu tablolarının tümünden doğrudan sorumlu olup olmadığı hala tartışmalıdır. Konvansiyonel koroner arter bypass grefti (KABG) uygulanan hastalar ile off-pump KABG uygulanan hastalar karşılaştırıldığında, off-pump koroner arter bypass uygulanan hastalarda sitokin yanıtında, kompleman aktivasyonunda, dolaşımdaki nötrofil sayısında azalma ve nötrofil elastaz seviyesinde önemli derecede düşüklük ortaya çıkmaktadır(9, 10). Off-pump KABG ile zayıflatılmış bir inflamatuvar yanıt gösterilmiş olmasına rağmen, postoperatif akciğer fonksiyon bozukluğu derecesi konvansiyonel koroner arter bypass grefti operasyonu ile benzer bulunmuştur(3, 11). Bu durumda KPB, postoperatif pulmoner disfonksiyon için tek başına sorumlu faktör olmayabilir. Cerrahi teknik, anestezi tekniği, metabolik değişiklikler, hipotermi, geçici kardiyak disfonksiyon, katekolamin infüzyonu, göğüs kafesinin mekaniğinin değiştirilmesi ve hala bilinmeyen bazı faktörler de dâhil olmak üzere açık kalp cerrahisi sonrası solunum fonksiyon bozukluğunun etiyolojisinde birçok faktör rol oynar(2, 12, 13). Tablo 1' de kardiyak cerrahi sonrası görülen akciğer disfonksiyonun nedenleri sıralanmıştır.

Tablo 1:Kardiyak Cerrahi Sonrası Oluşan Akciğer Disfonksiyonunun Nedenleri

- **KPB ile ilişkili faktörler**
 - Kanın yapay yüzeyle teması
 - İnflamatuvar cevap
 - Fizyolojik pulsatil aterial akımın olmaması
 - Akciğer iskemi ve reperfüzyonu
 - Pulmoner yatakta hava veya yağ embolisi
 - Hipotermi
 - Akciğerlerin KPB sırasında ventile edilmemesi
- **KPB ile ilişkili olmayan faktörler**
 - Genel anestezi
 - Sternotomi
 - Postoperatif ağrı ile ilişkili hipoventilasyon
 - Plevral irritasyon
 - İnflamatuvar cevap

2.1. Kalp Akciğer Makinesi

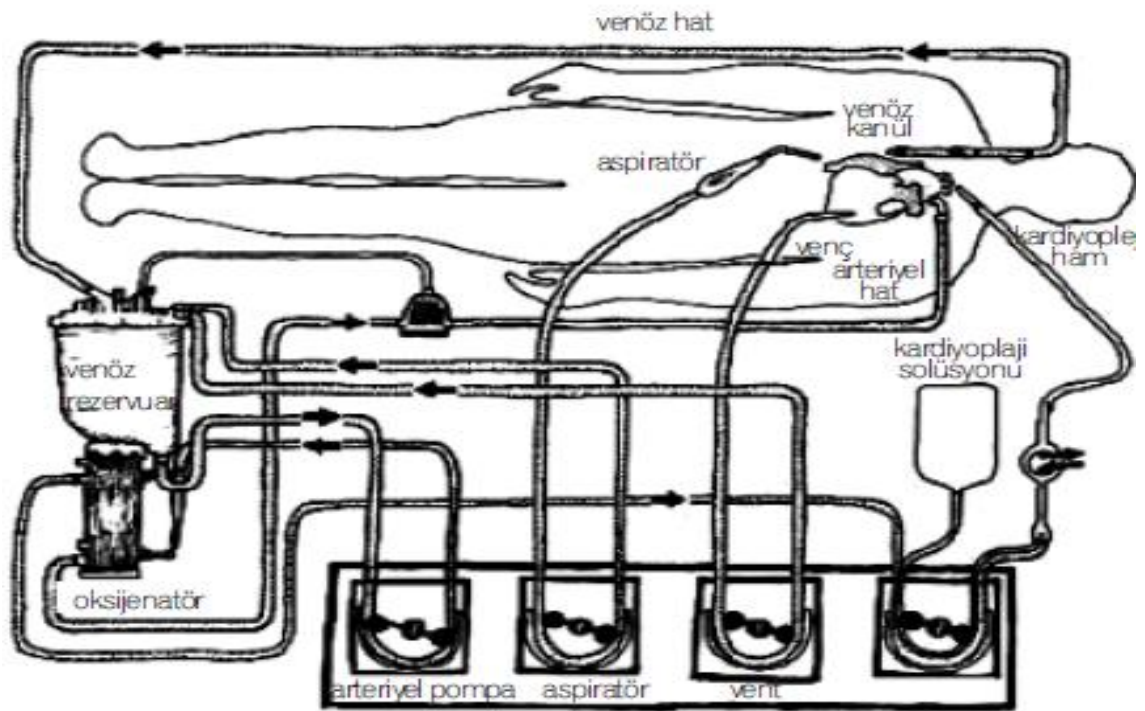
Kalp cerrahisinin erken dönemlerinde en önemli problem, kalbin manipülasyonu sırasında total vücut dolaşımının sağlanamaması idi. Geçici süreler için hipotermik kardiyak arrest tekniği veya çarpan kalp üzerinde çalışma gibi değişik tekniklerin ciddi dezavantajları vardı ve kardiyak cerrahi yavaş ilerliyordu. Kalp akciğer makinesi ile ilgili ilk düşünce 1813 yılında Gallois tarafından ortaya atılmış olup ilk yapay kalp akciğer makinesi de Von Frey ve Gruber tarafından 1885 yılında yapılmıştır. 1953 yılında, 20 yıllık bir laboratuvar çalışmasının ardından Gibbon, bir pompa ve oksijenatör eşliğinde kardiyopulmoner bypass ile ilk başarılı açık kalp cerrahisini gerçekleştirmiştir. Gibbon'unun bu öncü çalışması yüksek mühendislik, heparinin antikoagülan olarak kullanımı ve kardiyovasküler fizyolojinin anlaşılması kombinasyonu ile gerçekleşmiştir(14).

Kalp akciğer makinesi; polikarbonat, teflon, polietilen, poliüretan, silikon ve paslanmaz çelik gibi sentetik materyallerden yapılmıştır. Akım yolunda türbülansı ve başlangıç volümünü (prime) en aza indirecek, kan örneği almaya ve mayii vermeye yarayacak şekilde birçok giriş ve çıkış bölmeleri ilave edilmiştir. Buna ilave olarak kardiyopleji için ayrı bir sistem olarak pompa, rezervuar ve ısı değıştiriciden oluşan bir sistem de bulunabilir(2, 12, 13). Bir kalp akciğer makinesinin temel bölümleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2 :Kalp Akciğer Makinesinin Temel Bölümleri

- Venöz kanüller
- Venöz rezervuar
- Oksijenatör
- Isı değıştirici
- Pompa
- Arteriyal filtre
- Artriyal kanül
- Aspiratör ve ventler

Şekil 1:Kalp Akciğer Makinesinin Şematik Çizimi



2.2. Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyopulmoner bypass bazı organ ve sistemlerde geçici disfonksiyona sebep olmasına karşın, açık kalp cerrahisinde klinik kullanıma girmesi ile konjenital ve edinsel birçok kardiyak lezyonun cerrahi endikasyonları genişlemiş olup kalp cerrahisinde çığır açmıştır. Günümüzde ekstrakorporeal dolaşım, KABG ve diğer bütün açık kalp cerrahileri için, güvenilir, kabul görmüş bir teknik halini almıştır. Kardiyopulmoner bypass kalp cerrahisine teknik kolaylık sağlamaktadır. Ancak sağladığı bu kolaylık yanında tüm vücutta etkileri olan, yaygın bir inflamatuvar yanıt da sebep olmaktadır. Bu konu devam eden birçok araştırmanın konusu olmakla beraber patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır(15, 16).

2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass'ın İstenmeyen Etkileri

1-Kompleman ve nötrofil aktivasyonu ile vazokonstiksyon ve kapiller permeabilite artışı, interstisyel alana sıvı kaçıışı ve mikroemboli riskinde artış

2-Trombosit hasarı ve vasoaktif elemanların salınımı ile plazma proteinlerinin azalması, interstisyel kompartmana daha fazla sıvı geçişi; hemostazın engellenmesi

3-İntravasküler kolloid onkotik basıncının azalması ile interstisyel ödeme sebep olan hemodilüsyon (pulmoner ödem dahil)

4-Sıvı dengesi, idrar outputunda değişiklik, interstisyel renal perfüzyon volümünde azalma, idrar outputunda azalma, intravasküler volüm'de artma ya da azalma

5-Koagülopatiler, heparine bağlı hemoliz ve kanama, reversibl heparin reboundu, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin tüketimi, trombosit disfonksiyonu,

6-Katekolamin salınımında artış, hipertansiyon

7-Renin, angiotensin, sodyum ve aldesteron artışı, antidiüretik hormon retansiyonu

8-Serum dilüsyonu; intrasellüler-extrasellüler elektrolit bozuklukları, asit-baz dengesinde değişiklikler; (örn;hipokalemi, endokrin fonksiyonunda değişiklikler, hipernatremi, hiperkloremi)

9-Metabolik bozukluklar; karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler, epinefrin sekresyonunda artışa paralel olarak glikojenolizin uyarılması, insülin salınımı ve hipergliseminin supresyonu

10-Hipotermi; vazokonstriksiyona bağlı olarak sistemik vasküler direnç artışı; myokard kontraktilitesinde ve kalp hızında düşüş ve bunun sonucunda kardiyak output ve perfüzyon basıncının düşmesi (renal perfüzyonda da düşme ve sonucunda idrar outputunda azalma) ; pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımının engellenmesi ve dolayısıyla hiperglisemi ve hücre membranından glukoz transportunun değişmesi,

11-Kardiyak fonksiyonun değişmesi; kardiyak output'un azalması, kardiyak aritmiler

12-Santral sinir sisteminde değişiklikler; embolik (gaz, aortadan ateromatöz debrisler, yağ) yada iskemik olaylara bağlı serebral disfonksiyon

13-Pulmoner fonksiyonda değişiklikler, pulmoner ödem; akut respiratuar distress sendromu (ARDS), atelektazi (alveolar kollaps ve sekresyonların retansiyonu; mikrotrombüse eğilim ve bunun sonucunda pulmoner şantta artma, interstisyel pulmoner ödem)

14-Gastrointestinal fonksiyonda değişiklikler; bağırsak iskemisine neden olabilen splanknik vazokonstriksiyon ve kanama

2.2.2. KPB'nin Neden Olduğu Akciğer Disfonksiyonunun Fizyopatolojisi

Kardiyopulmoner bypass hemodilüsyon, vücut sıvısında artış ve organ disfonksiyonuna neden olan inflamatuvar yanıtla bağlantılı fizyolojik olmayan bir prosedürdür(17). Kardiyopulmoner bypass sonrasında azalmış pulmoner kompliyans, artmış pulmoner rezistans ve bozulmuş alveoller gaz değişimine bağlı olarak değişik derecelerde pulmoner disfonksiyon gelişir(18). Bazen gelişen ciddi akut pulmoner disfonksiyon hastanın kaybına neden olabilir(19, 20). Preoperatif dönemde akciğer fonksiyonları kötü olan hastalarda kardiyopulmoner bypassa bağlı postoperatif komplikasyonlar daha sık görülür. Kardiyopulmoner bypass sonrasında gelişen pulmoner disfonksiyonun nedenlerini açıklamak amacıyla çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır.

2.2.2.1. Hemodilüsyon

Kardiyopulmoner bypass sırasında meydana gelen hemodilüsyon sonucunda serum albümin konsantrasyonu azalır ve kolloid osmotik basınç düşer. Bunun sonucunda plazma interstisyel boşluğa geçerek pulmoner kompliyansda azalmaya ve respiratuar membranda hava değişiminde bozulmaya neden olur(18). Fonksiyonel rezidüel volüm ve kompliyanstaki azalma solunum işinin, fizyolojik şantların ve arteriyovenöz oksijen farkının artmasına yol açar(21).

2.2.2.2. İskemi Ve Reperfüzyon

Akciğer perfüzyonu KPB sırasında sadece bronşiyal arteriyel sistem tarafından korunduğundan akciğer iskemik hasar için risk altındadır. Deneysel koşullar altında KPB sırasında bronşiyal arter kan akımında on kattan fazla bir azalma ortaya konmuştur(6). Kuratani ve ark.(7) total KPB sırasında akciğer dokusunda ATP depolarının preoperatif dönem ile karşılaştırıldığında % 50'den fazla azaldığını göstermişlerdir. Kross klemp sonrasında akciğerde oluşan iskemik ve metabolik ürünler interstisyel alanda birikirler. Kross klempin alınmasından sonra oksijenize kan akciğerleri yeniden kanlandırır ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Serbest oksijen radikallerinin doku hasarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(22).İskemi reperfüzyon tarafından tetiklenen endotelial hasar ve nötrofil sekestrasyonu; sitokin aracılı akciğer hasarına neden olur.Bu iskemi ve reperfüzyon döngüsü KPB kaynaklı akciğer hasarı gelişimi için önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.2.3. İnflamatuvar Yanıt

Sitokin kaynaklı inflamasyon ve KPB arasındaki patojenik bağlantı net bir şekilde izah edilememiştir. Sitokinler, humoral ve hücrel reaksiyonda önemli bir rol oynarlar. Bunlar proinflamatuvar (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve endotoksin) veya anti inflamatuvar (IL-10, IL-1 ra, TNF- α , sr1 ve TGF) haberciler olarak görev alırlar ve aşamalı bir tepki olarak inflamatuvar veya anti inflamatuvar süreci başlatırlar(23, 24). Bunlar, bağışıklık sisteminin parakrin habercileri olarak hareket edebilir ve aktive monosit, makrofaj, lenfosit ve çeşitli endotel hücreleri dâhil olmak üzere birçok hücre tipinde büyük bir çeşitlilik ile üretilmektedir(23, 25).

Bazı hastalarda hayatı tehdit eden perioperatif komplikasyonlar gelişirken bir kısım hastada da bu komplikasyonların neden gelişmediğini sorusunun cevabını

araştırdığımızda genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda şu an için sadece son iki gen polimorfizm bulunmuştur. TNF β -ve TNF- β kombinasyonları ve apolipoprotein E4 için spesifik bir gen polimorfizm tanımlanmış olup yüksek plazma seviyeleri ile proinflatuar sitokinlerin ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu sitokinler, TNF- α , IL-6 ve IL-8 olup postoperatif pulmoner disfonksiyon ve uzamış entübasyon ile güçlü ilişki bulunmuştur(26, 27).

Özellikle, proinflatuar ve anti inflammatuar sitokinler arasındaki denge, kalp cerrahisi sonrası inflammatuar yanıtın klinik seyrinden sorumlu olduğu bulunmuştur(28).

2.2.2.4. Kompleman Sistemi Aktivasyonu

Birçok çalışmada KPB devresinin sentetik yüzeyi ile kanın doğrudan temasının kompleman aktivasyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur(29). Kompleman sistemi inflammatuar süreçte önemli bir rol oynamaktadır(30). Yaklaşık 20 plazma proteini ve formdan oluşur ve kademeli bir şekilde devreye girerek KPB sırasında klasik ve alternatif yollu aktive ederler Kanın ekstrakorporeal devrelerin yapay yüzeyi ile teması sonucu, C3a ve C5a oluşumuna yol açar ve alternatif yol aktive olur. Heparinin protaminle nötralizasyonu sonucu ağırlıklı olarak C4a düzeylerinde artış ve C3a'nın daha fazla yükselmesi ile klasik yolu aktive olur. Bunun aksine, dolaşımdaki endotoksinler kompleman sisteminin klasik ve alternatif yolların, her ikisini birden aktive edebilirler(25).

Kompleman sisteminin aktivasyonunun ardından ya da eş zamanlı olarak, sitokinlerin aracılığıyla bir proinflatuar ve anti inflammatuar sitokinler karmaşık bir etkileşim içerisinde olurlar ve klinik büyüklüğüne göre SIRS a kadar gidebilen bir inflammatuar süreç başlar.

Bilindiği üzere kompleman sisteminin pulmoner endotel hücreleri üzerinde de inflammatuar sitokinleri aktive edici etkisi vardır(31, 32). Aktive olan endotel hücre şişer, plazma ve proteinler interstisyel alana ekstreze olur ve proteolitik enzimler serbest kalır. Bunun sonucu olarak, plazma, eritrositler ve inflamasyon kalıntıları alveolleri tıkarlar(33, 34). Ayrıca bozulmuş endotel fonksiyonu sonucu pulmoner vazodilatasyondan sorumlu olan nitrik oksit sentezi ve salınımı bozulur(35, 36). Aktive olan endotel hücreleri, adezyon kuvvet moleküllerinin yaygın ekspresyonunu neden olur ki buda endotel hücreleri yüzeylerine aktive edilmiş nötrofillerin yapışmasını kolaylaştırır ve ekstravasküler boşluklara nötrofil göçüne neden olur(37,

38). Pulmoner dolaşım sisteminde nötrofillerin ortamda birikimi ve endotel hücreleri olan etkileşimi serbest oksijen radikallerin üretiminde artışa sebep olur. Serbest oksijen radikalleri doku yaralanmasına neden olduğu iyi bilinmektedir(39, 40). Son olarak, KPB sırasında kompleman kaskadın aktivasyonu ile birlikte TNF- α IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve endotoksin gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınması sonucu polimorfonükleer hücreler (PMN) üretimini artırır. Bunlar da akciğer kılcal damarların içerine sıkışıp iskemiye yol açarlar(3, 34).

2.2.2.5. Hipotermi

Sistemik hipotermi kalp cerrahisinde kullanılan yaygın bir uygulamadır. Deneysel çalışmalar hipotermik prosedürlerde kardiyopulmoner bypassın normotermik prosedürlere göre proinflamatuvar faktörlerin (IL-1, IL-6, TNF, ve elastaz) üretiminde azalma görülmüştür(41, 42). Buna karşılık, bazı klinik çalışmalar hipoterminin akciğer hasarına katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür. Ranucci ve ark. (43) yaptıkları çalışmada hipotermik ile karşılaştırıldığında normotermik grubundaki hastaların akciğerdeki şant fonksiyonunda önemli bir azalma tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, Tonz ve ark.(44) yaptıkları çalışmada normotermide bozulmuş solunum indeksi, artmış alveoloarteriyel oksijen farkı,ve artmış intrapulmoner şant tespit etmişlerdir.Bu yüzden KPB sırasında vucut sıcaklığının akciğer dsifonksiyonu üzerindeki etkisi tartışmalıdır.

2.2.2.6. Atelektazi

Atelektazi kardiyak cerrahiden sonra % 70 oran ile en sık görülen pulmoner komplikasyondur(8). Kardiyopulmoner bypass sırasında akciğerlerin kanlanması durur ve bu durum fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya neden olur. Daha sonra akciğerler tekrar genişlediğinde çeşitli derecelerde atelektazi alanları oluşur. Kardiyopulmoner bypass alveoller surfaktanın kompozisyonunu değiştirerek alveoller stabilitenin devamlılığının bozulmasına ve atelektazi gelişimine yol açar. KPB uygulanmayan hastalarda görülen akciğer hasarı nedeniyle postoperatif atelektazinin sadece kardiyopulmoner baypas kullanımı ile ilgili olup olmadığı tartışmaya açıktır.

Atelektazi gelişmesine predispozisyon yaratan bazı nedenler aşağıda sıralanmıştır(19).

- Kronik bronşit
- Sigara kullanımı
- Obezite
- Ekstravasküler akciğer sıvısında artış
- Pulmoner ödem
- Surfaktan azalması

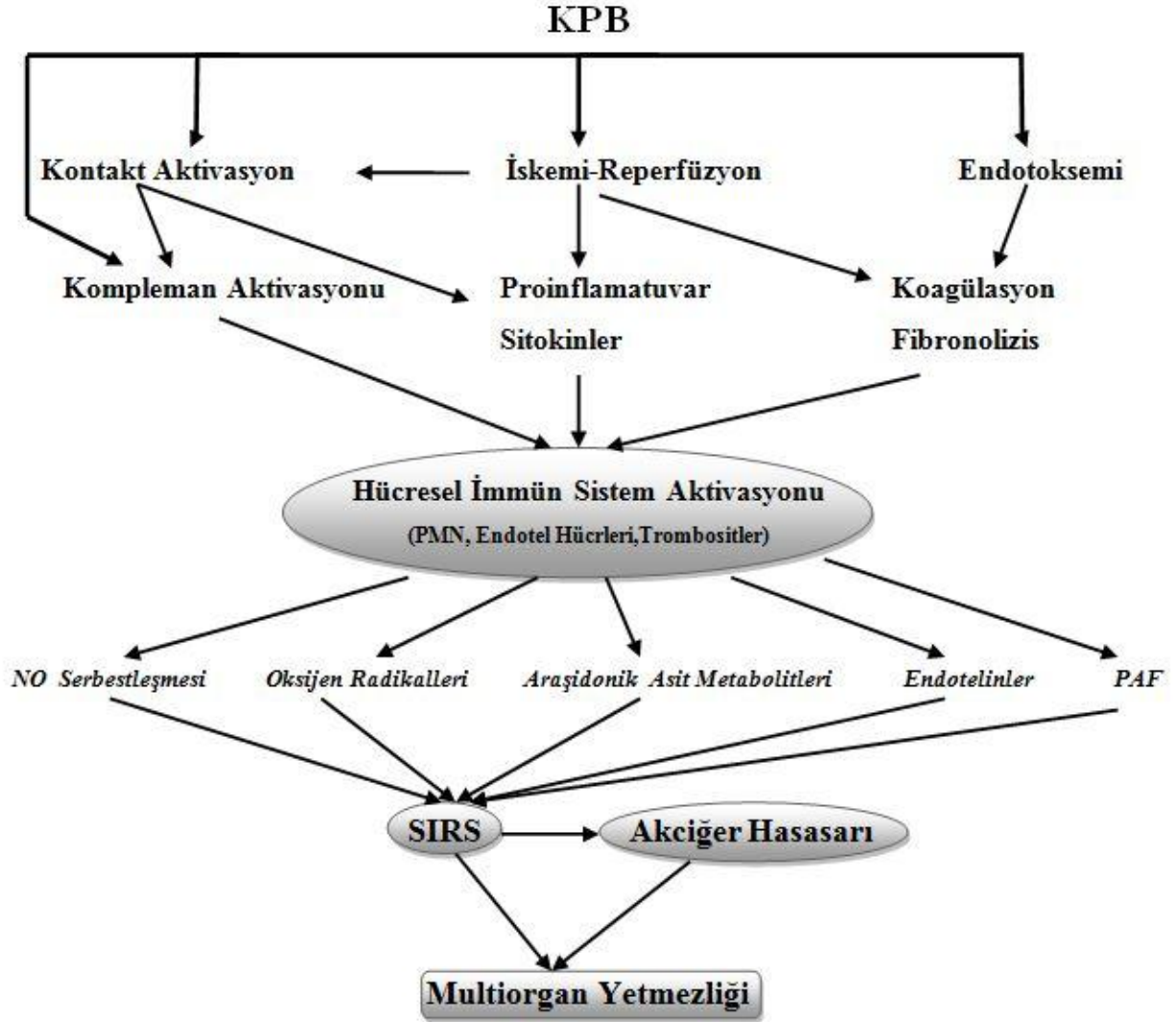
2.2.2.7. Bronkospazm

Kardiyopulmoner bypass sonrasında meydana gelen ciddi bronkospazm nadiren gelişen fakat ölümcül bir olaydır. Protamine ve antibiyotiklere karşı oluşan ciddi alerjik reaksiyonlar ve cerrahi sırasında kullanılan β blokerler de bronkospazm gelişimini tetikleyebilir(45, 46).

2.2.2.8. Diğer Mekanizmalar

Genel anestezi ve kas gevşetici ilaçların göğüs duvarı ile diafragmanın şekil ve hareketi üzerine yaptığı değişiklikler de fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya neden olurlar. Midsternal insizyon ve toraks içi manüplasyonlar vital kapasitede geçici olarak % 50-70 oranında azalmaya yol açar(47).

Şekil 2:KPB İlişkili İnflamasyonun Mekanizması



2.2.3. KPB İlişkili Akciğer Disfonksiyonunu Önleme Yöntemleri

KPB bağlı inflamatuvar yanıt çok faktörlü olduğundan klinik etkilerini zayıflatmak için, kombine bir tedavi yaklaşımı gereklidir. Tek başına off-pump teknikler kullanarak KPB'ın kaldırılması birçok durumda mümkün değildir. Diğer yandan, KPB'in kaldırılması postoperatif akciğer fonksiyon bozukluğunu hafifletmek için yeterli görünmemektedir(48, 49)

KPB tekniklerinin diğer modifikasyonları olan heparin kaplı devreleri, ultrafiltrasyon teknikleri kullanımı ve Drew Anderson tekniğinin kullanımı gibi uygulamalar, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalmaya sebep olabilir(49).

2.2.3.1. Off-Pump Operasyon

KPB akciğer mekaniğinde bozukluklara neden olsa da, kalp operasyonları sonrası gözlenen gaz değişim anormalliklerinde tek başına sorumlu değildir(12). Konvansiyonel KPB ve off-pump operasyonları postoperatif akciğer fonksiyonları açısından karşılaştıran çalışmalarda bugüne kadar off pump operasyon lehine sonuçlar ortaya çıkmıştır(12, 50). Yapılan ilk çalışmalar off-pump operasyon sonrası sistemik inflamasyonda ve pulmoner komplikasyonlarda azalma göstermesine rağmen, off pump KABG ile konvansiyonel KABG karşılaştırıldığında KPB'nin akciğerler üzerindeki olumsuz etkisinin belirgin olmadığını bildiren çalışmalar olmuştur(51). Nitekim bazı karşılaştırmalı klinik çalışmalarda parsiyel arterial oksijen basıncı (PaO₂) azalması ve alveloararterial oksijen gradyenti (A-aO₂) artışı benzer bulunmakla beraber, KPB grubunda operasyon sonrası pulmoner şant fraksiyonunun yüzdesi daha yüksek bulunmuştur(52, 53, 54). Staton ve ark.(55) yaptıkları randomize çalışmada paradoksal olarak, off pump grupta ameliyat sonrası akciğer kompliyansı düşmüştür. Bu değişikliklere rağmen off-pump grupta ekstübasyon zamanını anlamlı olarak daha kısa ve postoperatif oksijen indeksini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmadaki gruplar arasındaki spirometri, reentübasyon, ölüm veya pulmoner komplikasyonlar için hastaneye yeniden başvuru oranları arasında fark ortaya çıkmamıştır.

Sonuç olarak, KPB olmadan tüm kardiyak işlemleri gerçekleştirmek mümkün olmakla birlikte, yalnızca bu varsayımla sistemik inflamatuvar reaksiyona ve akciğer fonksiyon bozukluğuna engel olunamaz. Off-pump operasyon ile KPB'nin akciğer fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılmasına rağmen, proinflamatuvar faktörleri tamamen yok etmek mümkün değildir.

2.2.3.2. Heparin Kaplı KPB Devreleri

Ekstrakorporeal devrenin yapay yüzeyi inflamatuvar reaksiyonun gelişmesinde önemli bir faktördür. Son yıllarda biyouyumluluğu artırılmış bir kaplama ile kaplı devrelerin klinik kullanımında büyük bir gelişme gözlenmektedir. Kaplama malzemeleri olarak heparin(3, 56, 57) Poli-2-metoksietil akrilat(58), sentetik proteinler(59), ve fosforilkolin(60) kullanılmıştır. İlk ve en yaygın kullanılan kaplama malzemesi heparin, sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Heparin kaplamanın arkasındaki konsept heparin sülfat içeren endotel yüzeyini taklit etmektir(63). Heparin kaplı devrelerinin

ana etkisi kompleman aktivasyonunda (esas olarak faktör C5a) % 25 ile % 45 arasında değişen bir azalma meydana gelmesidir(62, 63). Ayrıca heparinin inflamatuvar reaksiyonu azaltıcı etkisi de vardır. Bu etkiyi, IL-6, IL-8, E-selektin, lactoferin miyeloperoksidaz, integrin, p-selektin tromboglobulin serbest bırakılması ve oksijen serbest radikallerin üretiminde azalma ile sağlamaktadır(64). Kısacası, heparin kaplı devrelerinin yukarıda tarif edilen tüm mekanizmalarının klinik sonuçlar üzerinde olumlu etkisi vardır. Nitekim bir klinik çalışmada, heparin kaplı devreler kullanılarak KPB sonrası pulmoner şant fraksiyonunda bir azalma ve buna bağlı olarak solunum indeksinde iyileşme ile entübasyon süresinde ve yoğun bakım kalış süresinde azalma tespit edilmiştir(65). Başka çalışmalarda da özellikle 60 dakikayı aşan aort kross klemp zamanı olan hastalarda heparin kaplı devrelerin kullanılması, yoğun bakım ve sonraki süreçlere pozitif bir etki göstermiştir(66). De Vroege ve ark.(64) heparin kaplı devreler yaptıkları çalışmada; postoperatif pulmoner şant fraksiyonu, pulmoner vasküler rezistans indeksi, oksijen indeksinde, kompleman aktivasyonunu yansıtan çeşitli inflamatuvar belirteçlerde olumlu sonuçlar bulmuşlardır. Buna ek olarak, aynı hasta grubunda pulmoner kapiller endotel hücrelerinin aktivasyonunu azaldığından heparin kaplı devrelerin akciğer fonksiyonu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Geleneksel devreleri ile karşılaştırıldığında, heparin kaplı devrelerin akciğer kompliyansını ve pulmoner vasküler direncini iyileştirdiğini ve böylece intrapulmoner-şantı azaltabileceği ileri sürülmüştür(67). Ancak, klinik çalışmaların çoğunda bu yararlı etkilerinin entübasyon zamanlarında ya da hastaların yoğun bakım kalış sürelerine etki etmediği gösterilmiştir(65, 67, 68). Beklenenin aksine, heparin kaplı devreleri kullanılarak trombin üretimi ve fibrinolitik sistemin aktivitesi düşürülemedi(69).

2.2.3.1. Minyatür Devre Sistemleri

Speekenbrink ve ark.(5) inflamatuvar reaksiyonu azaltmak, akciğer ve diğer organların işlev bozukluğu hafifletmek amacı ile yeni bir minyatür KPB sistemi önerdiler. Bu sistemin prensipleri, 800 ml prime hacmi (konvansiyonel sistem için 2000 ml) bütün devre elemanlarının heparinle kaplanması, prime sıvısına aprotinin ilave edilmesi, venöz hat için ek bir pompa kullanılması ve ek olarak, "kontrollü emme" sistemi veya "hücre koruyucu" (cell saver) sisteminin kullanıldığı kapalı devre sistemdir. Bu sistemdeki amaç, kan ve non-endotelize dokular arasındaki temas süresini

en aza indirmektir(5, 70). Ayrıca prime hacminin düşürülmesi ile birlikte hemodilüsyonun önemli derecede azaltılabileceğini öngörülmüştür(5). Nollert ve ark.(71) geleneksel KPB ve minyatür kardiyopulmoner bypass ile KABG uygulanan 30 hastanın sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Şaşırtıcı bir şekilde, iki grup arasında inflamasyon belirteçleri ve klinik bulgular arasında anlamlı bir fark bulunamamış, bununla birlikte, iki olguda tehlikeli hava sızıntıları meydana gelmiştir. Bu da kapalı minyatür devreler için daha dar bir güvenlik marjı olduğunu düşündürmüştür.

2.2.3.2. Lökosit Filtreleri

Deneyisel çalışmalar lökositlerin akciğerlerin kılcal damarları içine sıkışmış olduğunu göstermiştir(72). KPB sonrası inflamatuvar reaksiyonda önemli bir rol oynayan lökositlerin filtre edilmesi yararlı olabilir. Bando ve ark.(75) yaptıkları deneyisel çalışmada filtrasyonla azaltılmış lökosit sayısı neticesinde kalp ve akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarında azalma göstermişlerdir. Ancak, klinik karşılaştırmalı çalışmalarda belirsiz sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda KPB sonrası iyi korunmuş akciğer fonksiyonu ve azalmış serbest oksijeni radikalleri ortaya konmuştur(72, 73).Başka bir çalışmada ise lökosit filtrelerinin kullanımı sonucu inflamatuvar belirteçlerde herhangi bir fark gösterilememiştir(74).

Sheppard ve ark.(75) yaptıkları randomize bir çalışmada konvansiyonel KABG geçiren hastalarda lökosit filtrelerinin etkinliğini araştırmışlardır. Lökosit filtrelerinin kullanıldığı grupta postoperatif dönemde önemli ölçüde daha iyi oksijenlenme indeksleri bulmalarına rağmen lökosit filtrelerinin KPB'nin 90 dakikadan daha kısa süren hastalarda, akciğer fonksiyonlarında herhangi bir önemli katkısı olmadığını ortaya koymuşlardır. Warren ve ark.(76) çalışmalarında kalp cerrahisinde kullanılan çeşitli lökosit filtrelerin etkinliğini, incelemişlerdir. Filtrelerin çoğunlukla aktive lökositleri süzdüğünü görmüşlerdir ancak lökosit sayısında anlamlı bir düşüklük saptamamışlar, akciğer fonksiyonlarında erken postoperatif dönemde küçük bir düzelme tespit etmişlerdir. Ayrıca lökosit filtre kullanımının hücresel düzeyde reperfüzyon hasarını azalttığını, ancak önemli klinik iyileşmeye sebep olmadığını ve mortaliteyi azaltmadığını tespit etmişlerdir. Lökosit filtrelerinin kalp cerrahisinde rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

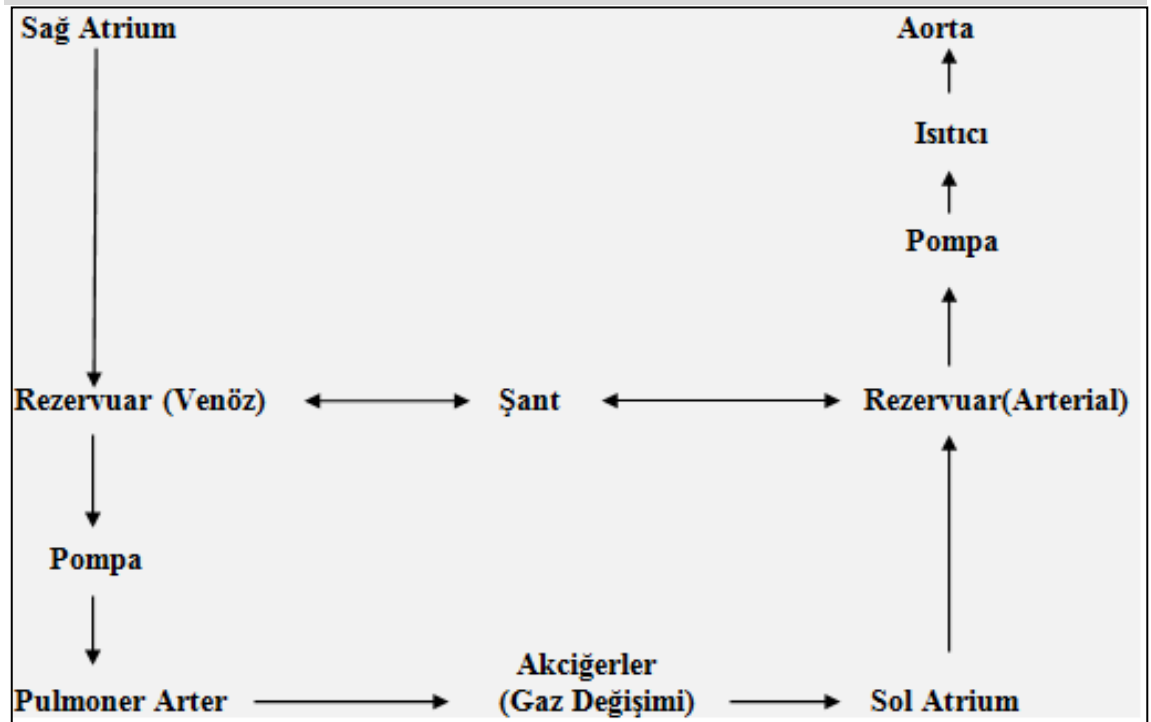
2.2.3.3. Pulmoner Perfüzyon

Bilindiği üzere aorta kross klemple konulduktan sonra pulmoner akım kesilip akciğerler sadece bronşiyal arter perfüzyonu ile beslenmektedir. Deneysel koşullar altında KPB sırasında bronşiyal arter kan akımında on kattan fazla bir azalma ortaya konmuştur(6).

Drew ve Anderson 1959 yılında KPB ile birlikte sürekli pulmoner perfüzyonunu ilk kez denediler(77). Yapay akciğer kullanımı o zaman iyi gelişmediğinden hastaların kendi akciğerlerini bir oksijenatör gibi kullanarak biventriküler bypassı tanıttılar (Şekil:3). Bu tekniğin teorik olarak kanın sentetik oksijenatör yüzeyi ile teması olmadığından avantajı vardı. Ancak, prosedür KPB kaynaklı akciğer hasarı önlenmesi ilgili herhangi bir biyokimyasal veya klinik yararları göstermekte başarısız oldu. 90'ların sonlarında, KPB kaynaklı akciğer hasarı önlenmesinin potansiyel yararları çeşitli araştırmacıların dikkatini çekti. Bu prosedürün, hayvan deneylerinde zayıflatılmış sitokin tepkisi ve gelişmiş solunum indeksi ile sonuçlandığı görülmüştür(56-78).

Richter ve ark.(56) 2000 li yıllarda izole KABG olan hastalarda bu tekniği kullanarak artmış oksijen indeksini, azalmış alveoloarterial oksijen indeksini, azalmış IL-6, IL-8 ve artmış IL-10 seviyelerini göstererek dikkatleri tekrar bu konuya çekmiştir.

Şekil 3:Drew Anderson Tekniğinin Şematik Çizimi



Serraf ve ark.(79) 1997 yılında yenidoğan domuz yavrusunda KPB kaynaklı akciğer hasarını hafifletmek için ilk kez ek pulmoner perfüzyonu bildirdiler. Total KPB sırasında düşük akımlı sürekli pulmoner perfüzyonun doku ATP depoları ve arterial oksijen indeksinin daha iyi korumasına yol açtığını gösterdiler. KPB sırasında koruyucu bir solüsyon ile pulmoner arter perfüzyonu prosedürünü, KPB sonrası hemodinamik değişiklikleri önlediğini gösterip pnömopleji kavramının oluşturmuşlardır. Bu başarılı deneysel çalışmanın ardından, ek akciğer perfüzyon teknikleri tekrardan gündeme gelmeye başladı.

Chai ve ark.(13) yenidoğan domuz yavruları kullanılarak yaptıkları deneysel çalışmada tek başına KPB'nin pulmoner disfonksiyonu önemli ölçüde şiddetlendirdiğini ancak ek pulmoner perfüzyon ile birlikte akciğer fonksiyonlarında iyileşme olduğunu tespit etmişler. Suzuki ve ark.(80) 2000 yılında doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda ameliyat sonrası akciğer hasarını azaltmak sürekli akciğer perfüzyonunun mümkün olduğunu bildirdiler. Siepe ve ark.(81) deneysel bir çalışmada KPB sırasında sürekli pulmoner perfüzyonun IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) seviyelerini düşürdüğü, akciğerde apoptozi ve inflamatuvar yanıtı azalttığını göstermişlerdir.

Tüm bu çalışmalar ışığında KPB sırasında ek pulmoner perfüzyonunun postoperatif akciğer fonksiyonlarının iyileşmesinde önemli rol aldığını söyleyebiliriz.

2.2.3.4. Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon prime sıvısını uzaklaştırılması, toplam vücut sıvısını azaltması, postoperatif ödemi azaltma ve özellikle ameliyattan sonra akciğerlerin daha iyi oksijenlenmesi için kalp cerrahisinde sık kullanılır(18, 82). Sıvıyı uzaklaştırmasının yanı sıra ultrafiltrasyon, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri ve toksinleri temizlemek için de kullanılmıştır(83). Gerçekten de, çeşitli çalışmalar sırasında ultrafiltrasyonu kullanılarak, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin etkin bir şekilde azaltılabileceğini, sistemik ödem oluşumu ve pulmoner hipertansiyonun gelişiminin de azaltılabileceği gösterilmiştir(84). Çocuklarda yapılan bir çalışmada da, geleneksel ultrafiltrasyon, statik ve dinamik akciğer kompliyansını artırmasını yanı sıra, gaz değişim kapasitesinde önemli iyileşme ile sonuçlandığını göstermiştir. Ancak, bu etkinin sadece postoperatif ilk altı saat boyunca görüldüğünü ve klinik verilerde (Ekstübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış süresi) anlamlı bir etkiye yol açmadığının görmüşlerdir(17).

Sonuç olarak, ultrafiltrasyon ana avantajı kolloid onkotik basıncını artırılması sonucu interstisyel akciğer ödemi gelişmesini engeller.

2.2.3.5. Hemodilüsyon

KPB'nin başında prime çözeltisinin ani olarak tüm vücut kanı ile karışması sonucu hemodilüsyonun olması kaçınılmazdır ve doku perfüzyonunu kolaylaştırdığı için de tercih edilir(3). Hemodilüsyonda hematokrit % 23 seviyesinin sınırlandırılmalıdır aksi takdirde hayati organlarda interstisyel ödemde artış gözlenir ve ölümle sonuçlanabilir(85). Jansen ve ark.(86) prime solüsyonun kolloid onkotik basıncını artırarak(kristaloidler yerine koloitlerle replasman), postoperatif hastane kalış süresini önemli ölçüde azalttığını gösterdiler. Bir başka çalışmada prime hacimlerinin azaltılması ile da daha iyi hemodinamik parametrelerin elde edilebileceğini göstermiştir(87). Benzer şekilde, vücut dışı dolaşım sırasında aşırı hemodilüsyon önlemek için perioperatif kan kardiyoplejisi veya hemofiltrasyon kullanımı gibi yöntemler kan transfüzyonu miktarında da azalmaya yol açarlar(5).

Sonuç olarak, klinik veriler "kontrollü hemodilüsyonun" interstisyel akciğer ödeminin azalmasında katkıda bulunduğunu düşündürmektedir

2.2.3.6. Kardiyotomi Vakum

Çeşitli çalışmalar, kalp cerrahisi sırasında toplanan perikardiyal kanın, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) yı aktive ettiğini göstermiştir buna ek olarak bu kanın prokogulan ve trombosit faktörlerini de içerdiği görülmüştür(5, 88). Nitekim çeşitli klinik çalışmalarda, KPB sırasında perikartta toplanan kanın yeniden transfüzyon doza bağımlı inflamatuvar yanıtı uyardığını, hemostazı bozduğunu, çeşitli inflamatuvar reaksiyonları başlatarak ameliyat sonrası akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermişlerdir(89, 90)

Perikardiyal kanın kompleman aktivasyonunu azaltmak için çeşitli teknikler önerilmiştir. İlk olarak, kanın perikard temasından ve onun yeniden transfüzyonu arasındaki süreyi kısaltarak inflamatuvar reaksiyonda azalma sağlamaktır(91).İkincisi, sadece kan perikarda biriktiğinde aktiveleşen bir seviye sensörü içeren kontrollü bir emme cihazının kullanılmasıdır. Böylece emme hattına giren hava girişini en aza indirilip kan hava temasını minimize edilir. Üçüncüsü ise, cerrahi yara ve perikard içine aprotinin topikal olarak uygulanmasıdır. Bunun hiperfibrinolizi inhibe ettiği

gösterilmiştir(92). Son olarak, aspire edilen perikardiyal kandaki heparin seviyeleri sistemik seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Heparinin topikal uygulaması trombin aktivitesini azaltarak, perikardiyal kan aktivasyonu düşürebilecektir(93).

2.2.3.7. KPB Sırasında Ventilasyonun Devamı

Apne, KPB sırasında pulmoner dolaşımda lizozomal enzimlerin aktivasyonunu teşvik ettiği için postoperatif pulmoner disfonksiyon sıklığı ile ilişkilidir(94). Bu disfonksiyon önlemek için KPB sırasında aralıklı havalandırma veya sürekli hava yolu basıncı (CPAP) uygulaması gibi bazı manevralar uygulanmıştır(5, 11, 95). KPB sırasında CPAP uygulaması, bazı çalışmalarda etkili olarak bildirilmiştir(95, 96). KPB sırasında pulmoner arter perfüzyon ile birlikte havalandırma KPB sonrası akciğer fonksiyonunun bozukluğunu azaltmak için başka bir seçenek olarak öne sürülmüştür. Friedman ve ark.(22) KPB sırasında pulmoner arter perfüzyon ile birlikte akciğerlerin havalandırılması ile trombosit ve nötrofil sekestrasyonunu ve Tromboksan B2 tepkisini azaltarak, akciğer fonksiyonu korunmasında faydalı bir rol aldığını gösterdiler. Buna karşılık, bir başka deneysel çalışma KPB sırasında sürekli bir havalandırmanın, pulmoner vasküler dirençte önemli bir iyileşme sağlamadığı gösterildi(79). Daha yakın zamanda, John ve ark.(97) KPB sırasında 5ml/kg tidal hacim ile akciğer ventilasyonunu devam ettirdiği randomize çalışmada, ekstrasvasküler akciğer sıvı miktarında azalma ve kısa ekstübasyon zamanı ile sonuçlandığını gösterdiler. KPB sırasında sadece akciğerleri havalandırmakla postoperatif akciğer fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalar arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Bu yüzden bu konu ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.3.8. Farmakolojik Ajanlar Ve Ek Manipülasyonlar

Kortikosteroidler

Deneysel bir çalışma da metilprednizolon ile öntedavi sonrası postoperatif akciğer fonksiyonun düzeldiği ayrıca alveolloarterial oksijen gradyanı ve pulmoner vasküler direncin azaldığı tespit edilmiştir(98). Benzer bir klinik çalışmada da, KPB den önce kortikosteroid verilmesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-8 ve TNF- α üretimini inhibe ettiği ve eş zamanlı olarak anti inflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyeleri artırdığı gösterilmiştir(99). Diğer bir çalışmada da, metilprednizolon uygulamasın nötrofillerde CD11 ekspresyonunu ve kompleman sisteminin neden olduğu nötrofil kemotaksisini önleyebildiğini göstermiştir(3, 100, 101). Bu konu

hakkında yeterli veri olmamasına rağmen, bazı yazarlar steroid uygulamasının hızlandırılmış iyileşme protokollerinde. "temel strateji" olarak kabul ederler.

Aprotinin

Hill ve ark.(102, 103) yaptıkları klinik çalışmalarda KPB sırasına aprotinin eklenmesi sonucu TNF- α düzeyleri, nötrofil elastaz salınması, komplementer aktivasyonu azaldığını ve bronkoalveoler lavaj sıvısında (BAL) pulmoner nötrofil sekestrasyonunun ve IL-8 seviyelerinin daha az olduğu tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da prime solüsyonuna aprotinin eklenen hastaların akciğer doku örneklerinde serbest oksijen radikal hasarının bir belirteci olan malondialdehit düşük seviyelerde bulunmuştur(104).

Kalp transplantasyonu geçiren hastalarda aprotinin ilavesi, inflamatuvar cevabı azatlığı ve postoperatif pulmoner disfonksiyonunu önemli derece olumlu etkilediği görülmüştür. Ayrıca düşük postoperatif morbidite ve düşük yoğun bakım kalış süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır(105).

Heparin

Heparin, günümüzde hala açık kalp ameliyatı için vazgeçilmezdir. Öte yandan, çalışmalar heparin uygulamasının t-PA'nın hızlı bir şekilde salınmasına sebep olduğu ve bunun da fibrinolyze neden olabildiğini göstermektedir(106). Ayrıca trombosit fonksiyonlarında % 30'dan fazla bozulmaya neden olduğundan ameliyat sonrası kan kaybını artırmaktadır(107). Heparinin protamin ile nötralizasyonu kompleman sistemin aktivasyonunu indükleyip ameliyat sonrası pulmoner şant artışına sebep olmaktadır(108).

Heparinin bu olumsuz etkilerini önlemek için bazı olası alternatifler önerilmiştir. Sülüklerden türetilen rekombinant hirudin, seçici bir trombin inhibitörü olup deneylerde kanama eğiliminde artış olmadan iyi klinik sonuçlar göstermiştir(109). Ancak rekombinant hirudinin spesifik antidot olmaması dezavantajdır.

Anestezik maddeler

Anestezik ajanların çoğu anti inflamatuvar olarak kategorize edilmektedir. Propofol ve benzodizepinler, özellikle, IL-10 ve IL-1Ra üretimini artırır aynı zamanda nötrofil, IL-8 sekresyonunu azaltır(110, 111). Ketaminin IL-6 konsantrasyonlarını baskıladığı gösterilmiştir(112). Uçucu anestezikler (izofluran, sevofluran)

proinflatuar sitokinleri IL-8, IL-1 β , ve TNF- α seviyesini azaltır ve miyokardı serbest oksijen radikallerinin hasarına karşı korur(113, 114). Opioidlerin, özellikle de morfinin sitokinlerle benzer proinflatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir(115). Klonidinin, genel anestezi sırasında yardımcı ilaç olarak klinik uygulamada kullanılan bir α_2 - adrenoseptör agonistidir. İnflatuar yanıt sırasında makrofajlar üzerinde muhtemelen α_2 reseptörleri uyarılması yoluyla, TNF- α salınımını arttırarak sitokin üretiminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(116).

Torakal epidural anestezi

Torakal epidural anestezinin KPB sırasındaki sitokin yanıtı anlamlı ölçüde değiştirmedigi yayınlanmıştır(117). Loick ve ark.(118) yaptığı çalışmada, genel anestezi ile kombine torakal epidural anestezi altında uygulanan KPB ve kardiyak cerrahi sırasında miyokardın sempatik yanıtı azalttığını göstermiştir Bunun sonucu olarak miyokard iskemisinde azalma olduğunu ve entübasyon süresinin kısaldığı tespit etmişlerdir.

Bu nedenlerle, her ne kadar henüz kanıtlanmamış olsa da genel anestezi ile kombine edilmiş torakal epidural anestezi postoperatif pulmoner disfonksiyonu ve miyokard disfonksiyonu azalmasına katkıda bulunabilir.

2.2.4. Sonuç

Ameliyat sonrası geçici pulmoner disfonksiyon açık kalp cerrahisi sonrası kaçınılmazdır(12). Bu pulmoner disfonksiyon ile ilişkili bilinmeyen birçok faktör ve karakterize edilmemiş birçok mekanizma vardır. Bilinen faktörler arasında KPB, anestezi, hipotermi, perioperatif hemodinamik instabilite, akciğer iskemi-reperfüzyon sürecinin yanı sıra ilaç ve kan transfüzyonu bulunur. Bu belirtilen faktörlerin açık kalp cerrahisi sonrası pulmoner disfonksiyona olan etkileri tartışılmıştır. KPB'nin lökositleri aktive ederek çeşitli inflammatuar süreçleri başlattığı ve kapiller geçirgenlikte değişikliklerle sonuçlanan interstisyel ödeme sebep olduğu iyi bilinmektedir. Bu süreçte kilit rolün iskemi reperfüzyon hasarı olduğu tespit edilmiştir. KPB'nin akciğerler fonksiyonları üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak için uygulanılabilecek önemli manipölasyonları özetlersek;

1- KPB kaldırılması ile ya da sürenin mümkün olduğunca azaltılması ile postoperatif daha iyi akciğer fonksiyonları beklenir(51).

2-Ekstrakorporeal devre yüzey alanını daha düşük tutularak (minyatür devre), endotel hasarı, granülositler sekestrasyonu ve aktivasyonunu en aza indirilmesi beklenmektedir(5).

3-Heparin veya "biyouyumlu" malzemeler ile devre yüzeylerinin kaplanması, KPB sonrası akciğer hasarının düşük olması beklenir(62-63).

4-KPB sırasında pulmoner arter perfüzyonu akciğer iskemisini engeller(13-79-80).

5-Kortikosteroidler ve aprotininin gibi "akciğer-koruyucu" ilaç kullanarak, akciğerler KPB'ın toksik etkisine karşı korunabilir(100-101-102-103).

6-Drew Anderson tekniği kullanılarak daha iyi bir postoperatif akciğer fonksiyonları elde edilebilir(56-78).

7-KPB sırasında ultrafiltrasyon kullanılarak, akciğer fonksiyonunu bozan bazı toksik proinflamatuvar faktörlerin ortamdan uzaklaştırılması sağlanabilir(82-83-84).

8-Beklenen KPB zamanı 90 dakikadan uzun ise lökosit filtreleri kullanarak, düşük serbest oksijen radikalleri üretimi ve daha iyi korunmuş akciğer fonksiyonu elde edilebilir(75).

9- Miyokardiyal koruma kurallarının titiz uygulanmasıyla akciğerler de dolaylı olarak, korunabilir(119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 21.04.2014/29 nolu Etik Kurul onayını takiben Mayıs 2014 ile Eylül 2014 tarihleri arasında yapılmıştır. Hasta ve yakınlarına bilgi verilerek çalışma hakkında yazılı onam belgesi alınmıştır. Toplam 24 hasta çalışmaya dâhil edilmiş olup rastgele iki gruba ayrılmıştır. Pulmoner perfüzyon grubunda (n=12) aortik kross klemp boyunca pulmoner arter oksijenize kan ile perfüze edilmiş olup kontrol grubunda (n=12) konvansiyonel KPB uygulanmıştır.

Çalışmaya yalnızca iki ve daha fazla damar KABG uygulanması planlanan hastalar alınmıştır. Tüm hastalarda preoperatif spirometri testleri yapılmış olup FEV1/FVC $\geq$ % 70 olanlar çalışmaya alınmıştır.

Tablo 3 :Dışlama Kriterleri	
• Yaş <30 veya yaş > 80 • Acil vaka • Redo vaka • Ek kardiyak veya vasküler girişim • Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu <% 50 • Ameliyat öncesi kalp hızı>100/dakika ve/veya • Ameliyat öncesi sistolik kan basıncı<100 mmHg. • Preoperatif intraaortik balon pompası (İABP) diyabet,	• Pulmoner hipertansiyon, • Ameliyattan önce entübasyon. • Obstrüktif pulmoner hastalık (KOAH) ya da diğer akciğer hastalıkları, • Daha önce göğüs bölgesinde radyasyona maruz kalma. • Hemodiyaliz. • Hamile veya emziren hastalar. • Daha önce geçirilmiş toraks cerrahisi • Son 6 ay içinde kan transfüzyonu • Son 30 gün içinde geçirilmiş enfeksiyonları

Aşağıda sıralanan postoperatif komplikasyonlarda çalışma sırasında dışlama kriterleridir.

- İnotrop desteği ve düzeltilmiş elektrolit ve kan gazına rağmen unstabil hemodinami
- Perioperatif ve/veya postoperatif İABP ihtiyacı,
- Perioperatif akut miyokard enfarktüsü,
- Kanama için revizyon
- Pnömotoraks,
- Yoğun bakım süresince drenaj gerektiren plevral effüzyon
- Perioperatif nörolojik olay

Çalışmaya dâhil edilen hastaların hiçbirinde yukarıda yazılan komplikasyonlar gelişmemiştir.

Hastane mortalitesi hastanede kalış sırasında veya postoperatif ilk 30 gün içinde meydana gelen bir ölüm olarak tanımlandı. Hastane morbiditesi, spesifik tedavi gerektiren ve taburculukta bir gecikmeye neden herhangi bir komplikasyon olarak tanımlandı.

Anestezi

Tüm hastalara santral venöz kateter sağ internal juguler ven yoluyla takıldı. Sağ radial arter kan basıncı mönitörizasyonu ve kan gazı takipleri için kanüle edildi. Anestezi standardize edildi. Anestezi indüksiyonu 2 miligram(mg)/kg propofol, 0.1 mg/kg fentanyl ve 0.1mg/kg demizolamın intavenöz infüzyonu ile yapıldı. Anestezi devamında propofol 150-200 mikrogram/kg/dakika ve sevofluran 1,2-2 MAC değerleri arasında uygulandı. Nöromüsküler blokaj için vecuronium bromide 4mg/saat dozunda verildi. Ventilasyon volüm kontrolü olarak 12/dakika frekansında uygulandı. Tidal volüm 8ml/kg olarak ayarlandı. Solunan havadaki oksijen konsantrasyonu (FiO2) 0.5 olarak ayarlandı. Ekspiryum sonu pozitif basınç(PEEP) 5 cmH2O olarak ayarlandı. KPB süresince ventilasyon uygulanmadı.

KPB ve Cerrahi Teknik

Aynı cerrahi ekip tarafından işlem gerçekleştirildi. Medyan sternotimi takiben LİMA flebi ve safen grefti hazırlandı. Tüm hastalarda sol plevra açıldı. Heparin 3 mg/kg dozunda uygulandı. Rutin aorta sağ atrial kanülasyon uygulanmış olup ACT 480'i geçtiği takdirde KPB başlandı. Aortik kross klempten sonra antegrad potasyumlu kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandı. LİMA-LAD anostomozu tüm hastalarda uygulandı. Distal anostomozlar bittikten sonra aortik kross klempini kaldırılarak safen proksimal anostomozları yan klempte yapıldı. KPB rulo pompa, membran oksijenaratör ile uygulanmıştır. Prime sıvısı 1200 ml laktatlı ringer çözeltisi ve 50 mg heparin içermekte idi. KPB süresince nazofarenks ısı 28-32 C arasında tutuldu. KPB akım hızı 2.4 L/ dk/ m² hesaplanmış olup ısı derecelerine göre yeniden ayarlandı. Akım non pulsatil idi. KPB süresince hemoglobin 7 g/dL altına düşmedikçe kan replasmanı yapılmadı. KPB sırasında kan gazı PH 7,35-7,40, PaCO₂ 35-40 mmHg ve PaO₂ en az 200 mmHg olacak şekilde yönetilmiştir. Kan gazı yönetimi α -stat ilkesine göre yapıldı.

Pulmoner perfüzyon grubunda pulmoner artere 14 Fr düz kanül yerleştirildi. Aort kross klempini takiben pulmoner arterdeki kanül aracılığıyla pulmoner perfüzyon başlatıldı. Pulmoner akım mevcut akımın % 10 u olarak verildi. Ayrı bir pompa başı ile arterial filtrenin distalinden bir hat alınıp oksijenize kan gönderildi. Sistemik akımın azalmaması için normal akış hızının % 110'una çıkıldı. Kalbi dekomprese etmek için sol atriuma bir kateter konulup vent edildi. Böylece kansız bir cerrahi alan sağlandı. Aortik kross klempinin kaldırılması ile birlikte pulmoner perfüzyon sonlandırılıp pulmoner arter kanülü alındı. Kontrol grubunda pulmoner perfüzyon uygulanmadı. Tüm hastalarda heparin KPB sonunda protamin sülfat ile nötralize edildi. Her iki grupta da KPB süresince akciğerler havalandırılmadı.

Yoğun Bakım

Entübasyon zamanı yoğun bakımda ekstübasyona kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Aşağıdaki kriterlerin karşılanması durumunda hasta ekstübe edilmiştir.

Tablo 4 :Ekstübasyon Kriterleri

• Basınç destekli ventilasyon (PSV) ≤ 8 cmH₂O • FiO₂ ≤ 0.4 • SpO₂ / SaO₂ $\geq$ % 94 • pH ≥ 7.34 • PEEP ≤ 5 cm H₂O	• Ventilasyon hızı 10 -12 L / dakika • Kanama ≤ 200 ml/saat • Vucud sıcaklığı ≥ 36 ° C • Yeterli uyanıklık durumu • Yeterli öksürük refleksi ve yutma hareketleri
--	---

Ekstübasyon sonrası Akut Solunum Yetmezliği olan hastalarda non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı. Aşağıdaki kriterler den herhangi birinin olması durumunda Akut Solunum Yetmezliği tanısı kondu.

Tablo 5 :Akut Solunum Yetmezliği Kriterleri

• Solunumsal asidoz: PaCO₂ 45 mmHg den büyük ile arteriyel pH <7.35 • Pulse oksimetre ile arteriyel O₂ satürasyonu <% 90 veya PaO₂ <60 mmHg • Dakika solunum sayısı > 35; • Bilinç bulanıklığı • Ajitasyon ya da aşırı terleme • Solunum kas yorgunluğu düşündüren klinik bulgular

Yoğun bakımda komplikasyonsuz anestezi ve iyileşme süreci geçiren hemoglobolin değerleri normale olan ve toplam kanama miktarı 750 ml altında olan hastalar servise transfer edildi.

Kan Analizi

Tüm hastalarda preoperatif dönemde(T0) tam kan sayımı (CBC), aspartat aminotransferaz(AST) alanin aminotransferaz(ALT), kan üre azotu (BUN), kreatinin(Cr) ve C-reaktif proteini (CRP) çalışılmıştır. Postoperatif operatif 1. günde (T1) CBC, AST, ALT, BUN, Cr postoperatif 2. günde(T2) ve postoperatif 4. günde(T3) de CBC, AST, ALT, BUN, Cr ve CRP çalışılmıştır.

Kan Gazı Analizi

Anestezi indüksiyonu öncesi arteriyel kan gazı (T0), aortik kross klempini kaldırıldığında arterial kan gazı (T1A) eş zamanlı pulmoner ven kan gazı (T1P) ,yoğun bakım gelişinde arterial kan gazı (T2) ve ekstübasyon sonrası arterial kan gazı(T3) alınıp çalışılmıştır. Kan gazlarında alveolloarterial oksijen gradyenti (A-aO₂), oksijen indeksi (OI) ve laktat düzeyleri bakılmıştır.

A-aO₂ aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$A-aO_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$PAO_2 = FiO_2 \times [(BP-47) - (PaCO_2 / 0.8)]$$

PAO₂: Alveoller parsiyel oksijen basıncı PaO₂:Arterial parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: Solunan havanın oksijen konsantrasyonu BP: Barometrik basınç PaCO₂:Arterial parsiyel karbondioksit basıncı

OI aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$OI = PaO_2 / FiO_2$$

OI: Oksijen indeksi, PaO₂:Arterial parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: Solunan havanın oksijen konsantrasyonu

Yukarıda tanımlanan zamanlarda ortalama kan basıncı ölçümleri, kalp ritimleri ve santral venöz basınçları kayıt altına alınmıştır.

Histolojik Değerlendirme

KPB ayrılmadan önce sol akciğer alt lobdan 0,5 cm³ lik doku alındı. Bu dokunun alınması için etik kurul onayı mevcut olup tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Doku iki eşit parçaya bölünüp yarısı ışık mikroskobu diğer yarısı da elektron mikroskop incelemesi için hazırlandı.

Işık mikroskobu için olan doku parçaları, % 10 tamponlu formalin içinde sabitlendi. Her iki hasta grubundan alınan akciğer doku örnekleri fiksasyon sonrası rutin parafin takip yöntemine için hazırlandıktan sonra 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Daha sonra lama alınan kesitlere İNOS (epitope specific rabbit antibody, ready to use- prediluted, Thermo Scientific, UK) Bcl-2 (ready to use- prediluted liquid Mouse monoclonal antibody, Novocastra Laboratories, UK) ve VEGF (Mouse monoclonal antibody, Santa Cruz Biotechnology, dilüsyon: 1/200) antikorlarıyla immunohistokimya uygulandı. Zıt boyanma için mayer hematoxilen kullanıldı. Boyanmış kesitler LEICA 4000 LT-B mikroskop altında incelenerek resimleri çekildi.

Her iki hasta grubundan alınan 1mm inceliğindeki akciğer doku örneklerine fosfat tamponlu % 2.5' lik gluteraldehit çözeltisinde +4 °C de 24 saat süreyle fiksasyon uygulandı. Daha sonra %1' lik fosfat tamponlu osmium tetroksid (OsO₄) ile 1 saat postfiksasyon yapıldı. Etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilen parçalar Epon 812 içine gömüldü. Polimerizasyon amacıyla +60 °C etüvde bir gece süreyle tutuldu. Ultramikrotom (LKB) ile alınan (400-600 Å) ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı. Kesitler Jeol JEM 1011 marka transmission elektron mikroskobu (TEM) ile değerlendirilerek resimleri çekildi.

İstatistiksel Yöntem:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde tekrarlayan varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, tekrarlayan ölçümlerde eşlendirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların Genel Özellikleri:

Hastaların 19'u (% 79) erkek 5'i (% 21) kadın idi. Hastalar 34 ile 77 yaş aralığında olup ortalama yaşları 55 idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Genel Özellikleri					
		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu	P
Yaş		52,25±8,49		58±8,98	0,121
Cinsiyet	Erkek	10	83,33%	9	75,00%
	Kadın	2	16,67%	3	25,00%
Kilo		78,42±9,79		79,17±11,26	0,863
BMI		26,92±3		28,58±3,37	0,214
HL		6	50,00%	7	58,33%
DM		5	41,67%	7	58,33%
HT		10	83,33%	7	58,33%
Sigara Kullanımı		10	83,33%	9	75,00%
EF %		53,75±10,25		55,42±6,56	0,640

Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol gruplarının kilo, boy, BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol gruplarının HL, DM, HT ve sigara dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol gruplarının EF% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,640$).

Solunum Fonksiyon Testi

Çalışma ve Kontrol gruplarının FVC, FVC %, FEV-1, FEV-1 %, FEV-1/FVC %, PEF25-75 ve PEF25-75% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hastaların tümünün FEV1/FVC si % 70 in üzerindedir. Hastaların SFT sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7 :Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları			
	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
FVC	3615,83±946,38	3613,33±701,56	0,994
FVC %	91,67±22,07	96,67±15,02	0,523
FEV-1	2861,67±590,31	2858,33±505,1	0,988
FEV-1 %	89,25±15,26	94±11,87	0,404
FEV-1/FVC %	80,33±10,46	77,67±5,23	0,438
PEF25-75	2985±1121,23	2828,33±486,84	0,661
PEF25-75%	82,17±25,51	81,33±15,26	0,924

Operasyon Bilgileri

Çalışma grubunda 3,17, kontrol grubunda 2,67, her iki grupta ortalama 2,91 damar bypass uygulanmıştır. Gruplar arasında bypass uygulanan damar sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunda ortalama KPB süresi 99,58 dakika kontrol grubunda ortalama KPB süresi 90,75 dakika; çalışma grubunda ortalama kros süresi 50,17 dakika kontrol grubunda ortalama kross süresi 49,75 dakika olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında uygulanan hipotermi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hastaların operasyon bilgileri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8: Operatif Veriler			
	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Anastomoz Sayısı	2,67±0,65	3,17±0,83	0,116
KPB Süresi(dakika)	90,75±25,6	99,58±29,02	0,438
Kross Süresi(dakika)	49,75±16,05	50,17±16,4	0,950
Isı Derecesi (C°)	30,17±0,58	29,83±0,58	0,171

Yoğun Bakım Ve Servis Takipleri

Çalışma grubunda ortalama entübasyon süresi 294,17 dakika iken kontrol grubunda ise entübasyon süresi 364,17 dakika idi. Çalışma grubunda entübasyon süresinin daha kısa olmasına rağmen gruplar istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.(p=0,084).Çalışma grubunda tüm hastalar ertesi gün yoğun bakımdan servise transfer edildi. Kontrol grubunda bir hasta hemoglobolin düşüklüğü nedeniyle bir başka hasta noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı nedeniyle ancak postoperatif ikinci günde servise transfer edilebilmiştir. Ancak her iki grup arasında yoğun bakım süresi açısından anlamlı istatistiksel fark gözlemlenmedi.(p=0,152).Çalışma grubundaki tüm hastalar postoperatif 5. günde taburcu edilmiştir. Kontrol grubunda 2 hasta yoğun bakımdan geç çıktıkları için bir hastada postoperatif 5. günde kan replasmanı ihtiyacı olduğundan postoperatif 6. günde taburcu edilmiştir. Ancak her iki grup arasında taburculuk süresi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi.(p=0,069). Çalışma grubunda total drenaj ortalama 1012,5±299,34 ml iken kontrol grubunda total drenaj 1200±507,22 ml olmuştur. Çalışma grubunda total drenaj daha az olmasına rağmen gruplar Arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.(p=0,282).Tablo 9’da yoğun bakım ve servis takipleri verilmiştir.

Tablo 9: Yoğun Bakım ve Servis Takipleri			
	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Entübasyon Süresi	364,17±74,22	294,17±111,68	0,084
Yoğun Bakım Süresi	1,17±0,39	1±0	0,152
Taburculuk Süresi	5,25±0,45	5±0	0,069
0.Gün Drenaj	791,67±410,01	612,5±310,52	0,240
1.Gün Drenaj	391,67±175,59	408,33±139,53	0,799
Total Drenaj	1200±507,22	1012,5±299,34	0,282

**Entübasyon süresi dakika, yoğun bakım ve taburculuk süreleri gün ve drenaj miktarı mililitre olarak ifade edilmiştir*

Hemodinamik Parametreler

Çalışma ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ortalama arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunun yoğun bakım girişi ortalama arter basıncı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). Tablo 10'de ortalama arter basınçları gösterilmiştir. Her iki grupta tüm operasyon boyunca ortalama arter basıncı operasyon öncesine göre düşük seyretti. (Çalışma grubu $p=0,018$, kontrol grubu $=0,002$) Ancak ekstübasyonu takiben ortalama arter basınçları preoperatif dönemle karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 10 :Ortalama Arter Basınçları			
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Operasyon Öncesi	74,28±4,35	74,08±4,7	0,995
Kross Kalktığında	61,5±2,47	60,67±3,03	0,467
Yoğun Bakım Girişi	67,58±2,78	70,75±3,7	0,027
Ekstübasyon Sonu	71,17±3,71	72,5±6,04	0,521
p	0,0001	0,0001	

Tablo 11: Ortalama Arter Basınçlarının Çoklu Karşılaştırması		
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Operasyon Öncesi / Kross Kalktığında	0,0001	0,0001
Operasyon Öncesi / Yoğun Bakım Girişi	0,002	0,018
Operasyon Öncesi / Ekstübasyon Sonu	0,054	0,447
Kross Kalktığında / Yoğun Bakım Girişi	0,0001	0,0001
Kross Kalktığında / Ekstübasyon Sonu	0,0001	0,0001
Yoğun Bakım Girişi / Ekstübasyon Sonu	0,008	0,401

Çalışma ve kontrol gruplarının operasyon öncesi santral venöz basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunun ekstübasyon sonrası santral venöz basıncı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Tablo 12’de santral venöz basınçları gösterilmiştir.

Tablo 12: Santral Venöz Basınçlar			
CVP (cmH₂O)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Operasyon Öncesi	15,83±1,85	15,75±2,05	0,918
Kross Kalktığında	10,58±2,11	10,67±1,72	0,917
Yoğun Bakım Girişi	13,33±3,08	13,5±3,12	0,896
Ekstübasyon Sonu	13,5±1,83	16,5±1,51	0,0001

Çalışma ve kontrol gruplarının operasyon öncesi, yoğun bakım girişi ve ekstübasyon sonu ritim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hastaların kalp tepe atımları Tablo 13’de gösterilmiştir. Hiçbir hastada aritmi problemi yaşanmamıştır.

Tablo 13: Hastaların Kalp Tepe Adımları			
Ritim	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Operasyon Öncesi	75,83±8,11	76,25±10,31	0,913
Kross Kalktığında	0±0	0±0	
Yoğun Bakım Girişi	83,33±13,62	84,75±12,14	0,790
Ekstübasyon Sonu	82,92±8,24	81,08±6,5	0,551
p	0,119	0,064	

Kan Analizi

Her iki grubun preoperatif dönem beyaz küre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol gruplarının tüm dönemlerde alınan kanlarda beyaz küre ortalamaları kontrol grubunda daha yüksek seyretmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hastaların ortalama beyaz küre sayısı Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: Beyaz Küre Sayısı			
WBC ($10^3/mm^3$)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	8,34±2,24	8,72±2,1	0,671
1.Gün	14,55±5,82	13,11±3,05	0,457
2.Gün	16,46±6,06	15,09±4,82	0,546
4.Gün	9,49±2,56	11,06±2,71	0,159
p	0,0001	0,0001	

Her iki grubunun zamana göre WBC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Kontrol grubunda postoperatif 1.gün ve 2.gün WBC ortalamaları preoperatif değerlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Ancak postoperatif 4.gün WBC ortalamaları 1.Gün ve 2.Gün ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,0001$). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunun postoperatif 1.gün ve 2.gün WBC ortalamaları preoperatif değerlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,008$, $p=0,0001$).

Tablo 15: Beyaz Küre Sayısının Çoklu Karşılaştırılması		
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Preop / 1.Gün	0,0001	0,0001
Preop / 2.Gün	0,0001	0,001
Preop / 4.Gün	0,177	0,008
1.Gün / 2.Gün	0,155	0,042
1.Gün / 4.Gün	0,003	0,052
2.Gün / 4.Gün	0,0001	0,003

Çalışma ve kontrol grupları arasında preoperatif ve postoperatif tüm dönemlerde hematokrit değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Hematokrit değerleri Tablo 16’de gösterilmiştir.

Tablo 16:Hematokrit Değerleri			
HTC (%)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	41,63±4,73	41,66±6,03	0,991
1.Gün	27,35±3,44	27,28±1,76	0,953
2.Gün	26,98±3,8	27,27±2,26	0,821
4.Gün	27,22±2,49	27,98±3,25	0,528

Çalışma ve kontrol grupları arasında preoperatif dönemde trombosit değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunun postoperatif 4.gün trombosit ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Trombosit değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17:Trombosit Değerleri			
PLT ($10^3/mm^3$)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	242,67±44,68	284,08±67,64	0,091
1.Gün	154,92±50,27	179,25±69,62	0,337
2.Gün	151±42,5	175,83±66,5	0,288
4.Gün	163,92±44,98	219,58±61,15	0,019

Çalışma ve kontrol grupları arasında preoperatif, postoperatif ve postoperatif dönemlerde kan üre azotu değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).Kan üre azotu Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18:Kan Üre Azotu Değerleri			
BUN (mg/dL)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	15,67±3,5	14,83±3,95	0,590
1.Gün	16,75±5,86	16,92±3,6	0,934
2.Gün	19,83±9,03	18,67±3,77	0,684
4.Gün	14,33±7,27	14,58±3,06	0,914

Çalışma ve kontrol gruplarının preoperatif, postoperatif dönemlerde kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 19:Kreatin Değerleri			
Kreatin (mg/dL)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	1,6±2,34	0,9±0,17	0,312
1.Gün	1,05±0,39	2,47±3,55	0,183
2.Gün	0,95±0,4	0,94±0,14	0,952
4.Gün	1,4±2,09	1,32±1,79	0,918
p	0,739	0,226	

Çalışma ve kontrol gruplarının preoperatif ve postoperatif dönemlerde AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).AST değerleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20:AST Değerleri			
AST (U/L)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	19,67±6,64	19,92±7,5	0,932
1.Gün	38±28,28	36,83±17,91	0,905
2.Gün	26,33±9,3	25,08±8,54	0,735
4.Gün	26,83±9,43	28±21,54	0,865
p	0,023	0,075	

Çalışma ve kontrol gruplarının preoperatif, postoperatif dönemlerde ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). ALT değerleri Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21:ALT Değerleri			
ALT (U/L)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	25,33±17,79	23,92±14,2	0,831
1.Gün	16,67±4,56	16,75±8,09	0,975
2.Gün	18,92±8,34	19,58±8,61	0,849
4.Gün	21,18±11,08	27,75±24,81	0,429
p	0,09	0,218	

Çalışma ve Kontrol gruplarının CRP değerleri arasında preoperatif, postoperatif ve postoperatif dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).CRP değerleri Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22:CRP Değerleri			
CRP (mg/L)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	6,2±6,21	6,83±6,66	0,812
2.Gün	171,38±55,55	145,83±83	0,385
4.Gün	68,43±34,63	72,7±34,17	0,764
p	0,0001	0,0001	

Her iki grubunun CRP ortalamaları tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$).Postoperatif CRP ortalamaları preoperatif dönemden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), CRP postoperatif 2.gün en yüksek seviyede olup postoperatif 4.gün düşmeye başlamıştır. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$).

Tablo 23:CRP Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması		
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Preop / 2.Gün	0,0001	0,0001
Preop / 4.Gün	0,0001	0,0001
2.Gün / 4.Gün	0,0001	0,001

Kan Gazı Analizi

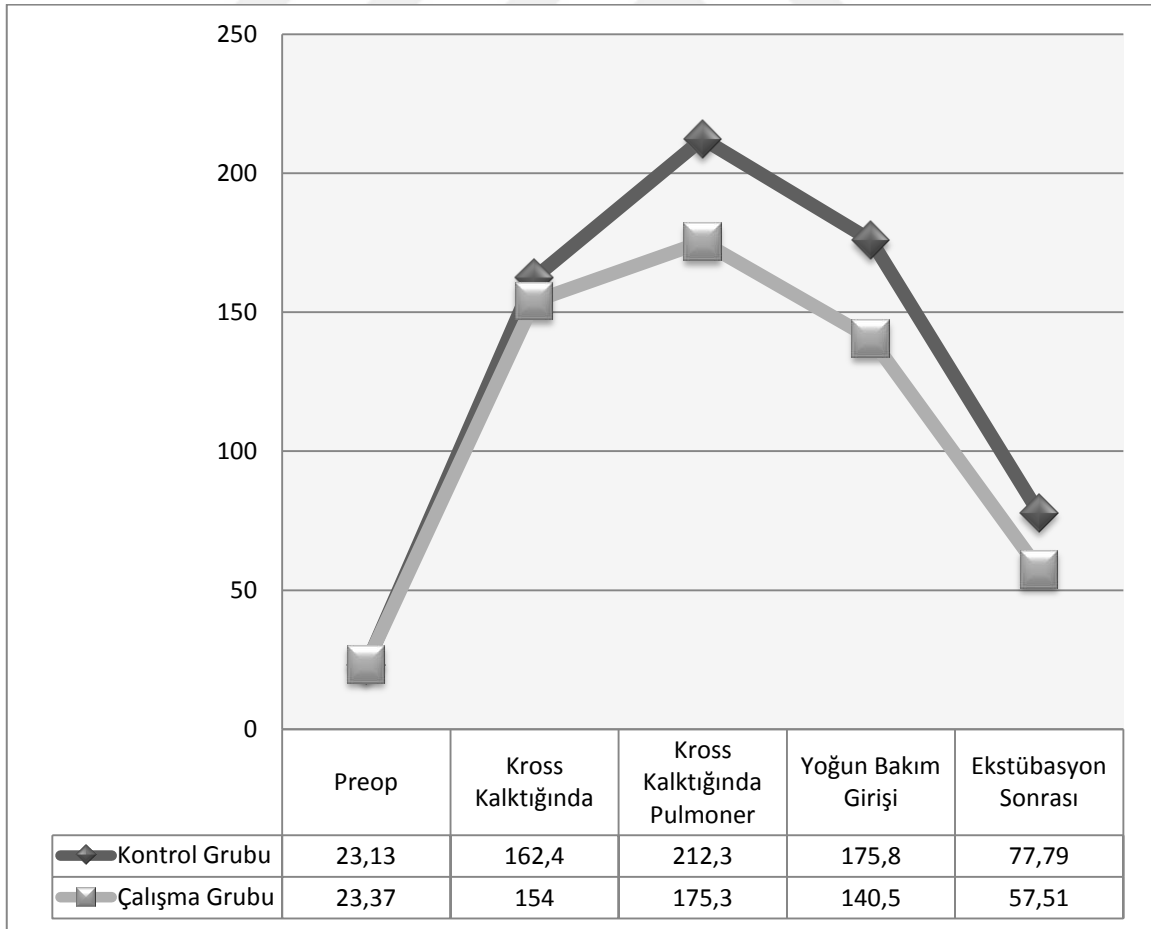
Her iki grup arasında preoperatif dönemde A-aO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunun yoğun bakım girişinde ve ekstübasyon sonrası alınan kan gazlarında ölçülen A-aO₂ ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,002$). Ayrıca kontrol grubunda kros kaldırıldığında alınan pulmoner ven ve arterial kan gazı karşılaştırmalarında pulmoner ven istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Çalışma grubunda ise kross kaldırıldığında alınan kan gazlarında A-aO₂ değeri birbirine yakın olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 24:A-O₂ Değerleri			
A-aO₂	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	23,13±10,01	23,37±10,31	0,954
Kross Kalktığında Arterial	162,4±40,16	154,03±57,74	0,684
Kross Kalktığında Pulmoner Ven	212,32±49,14	175,35±67,25	0,138
Yoğun Bakım Girişi	175,88±26,95	140,59±27,61	0,004
Ekstübasyon Sonrası	77,79±10,7	57,51±17,27	0,002
P	0,0001	0,0001	
p (Kros Kaldırıldığında Arterial-Pulmoner)	0,003	0,335	

Her iki grubunun ölçülen A-aO₂ ortalamaları, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Her iki grubunda preoperatif A-aO₂ ortalamaları diğer tüm zamanların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Her iki grupta da ekstübasyon sonrası A-aO₂ ortalamaları preoperatif değerlere göre daha yüksek kalmasına rağmen operasyon sırasındaki ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Tablo 25:A-aO2 Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması		
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Preop / Kross Kalktığında	0,0001	0,0001
Preop / Yoğun Bakım Girişi	0,0001	0,0001
Preop / Ekstübasyon Sonrası	0,0001	0,0001
Kross Kalktığında / Yoğun Bakım Girişi	0,377	0,389
Kross Kalktığında / Ekstübasyon Sonrası	0,0001	0,0001
Yoğun Bakım Girişi / Ekstübasyon Sonrası	0,0001	0,0001

Şekil 4:A-aO2 Değerlerinin Zamana Göre Değişim Grafiği



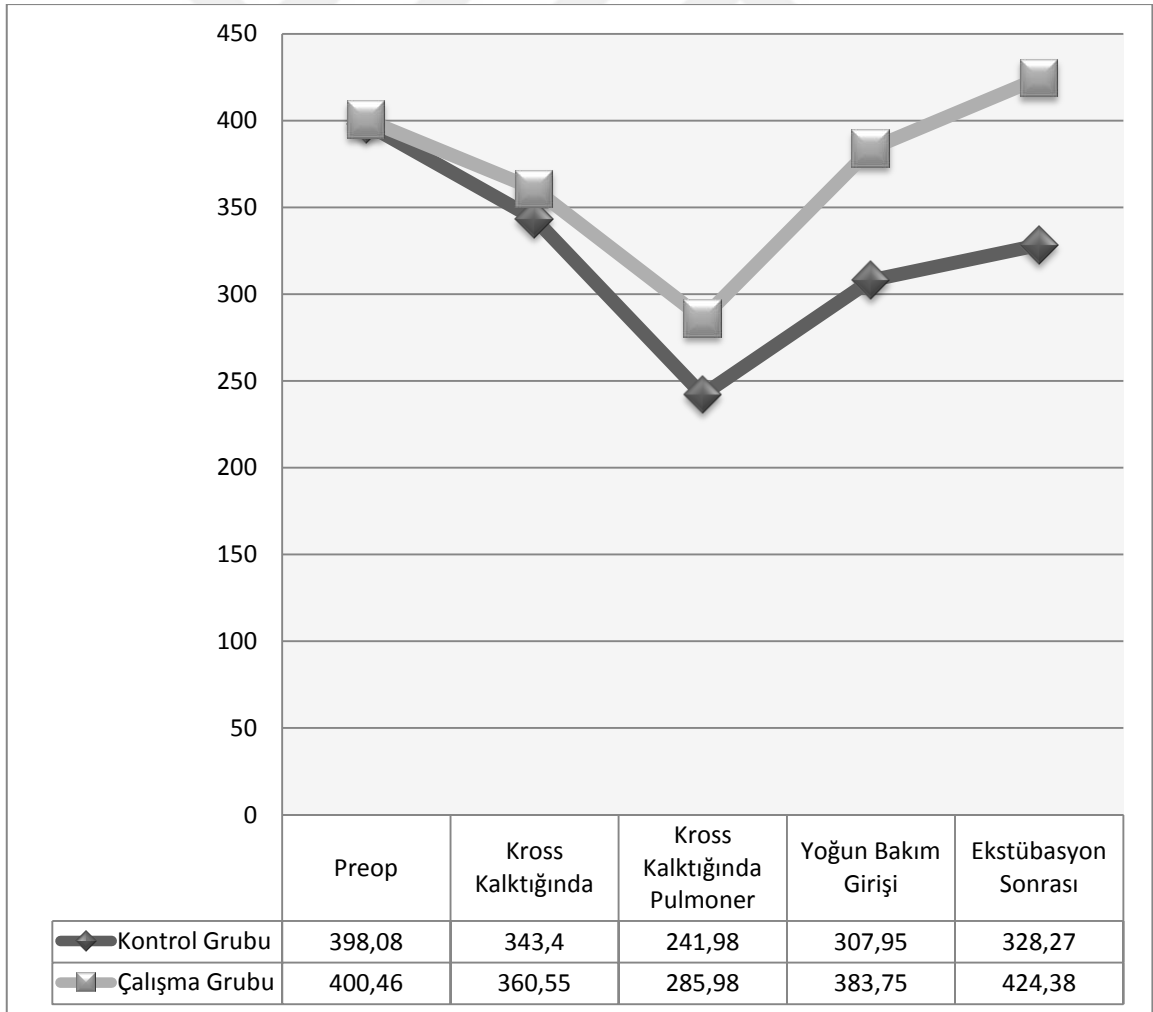
Çalışma grubunun ekstübasyon sonrası OI ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Ayrıca kontrol grubunda kros kaldırıldığında alınan pulmoner ven ve arterial kan gazı karşılaştırmalarında pulmoner ven OI değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($p=0,006$). Çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 26:OI Değerleri			
OI	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	398,08±46,19	400,46±42,42	0,897
Kross Kalktığında Arterial	343,4±88,62	360,55±119,17	0,693
Kross Kalktığında Pulmoner Ven	241,98±117,77	285,98±131,44	0,397
Yoğun Bakım Girişi	307,95±97,23	383,75±86,25	0,056
Ekstübasyon Sonrası	328,27±33,98	424,38±50,87	0,0001
p	0,019	0,109	
p (Kros Kaldırıldığında Arterial-Pulmoner)	0,006	0,100	

Kontrol grubunun ölçülen OI ortalamaları, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,019$). Preoperatif OI ortalamaları yoğun bakım girişi ve ekstübasyon sonrası ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Sırasıyla $p=0,013$, $p=0,001$). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma grubunun ölçülen OI ortalamaları, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,109$).

Tablo 27:OI Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması		
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Preop / Kross Kalktığında	0,093	
Preop / Yoğun Bakım Girişi	0,013	
Preop / Ekstübasyon Sonrası	0,001	
Kross Kalktığında / Yoğun Bakım Girişi	0,317	
Kross Kalktığında / Ekstübasyon Sonrası	0,569	
Yoğun Bakım Girişi / Ekstübasyon Sonrası	0,505	

Şekil 5:Oksijen indeksi Değerlerinin Zamana Göre Değişim Grafiği



Çalışma ve kontrol grubunun tüm zamanlarda ölçülen laktat ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak kontrol grubunda kros kaldırıldığında alınan pulmoner ven ve arterial kan gazı karşılaştırmalarında pulmoner ven laktat değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

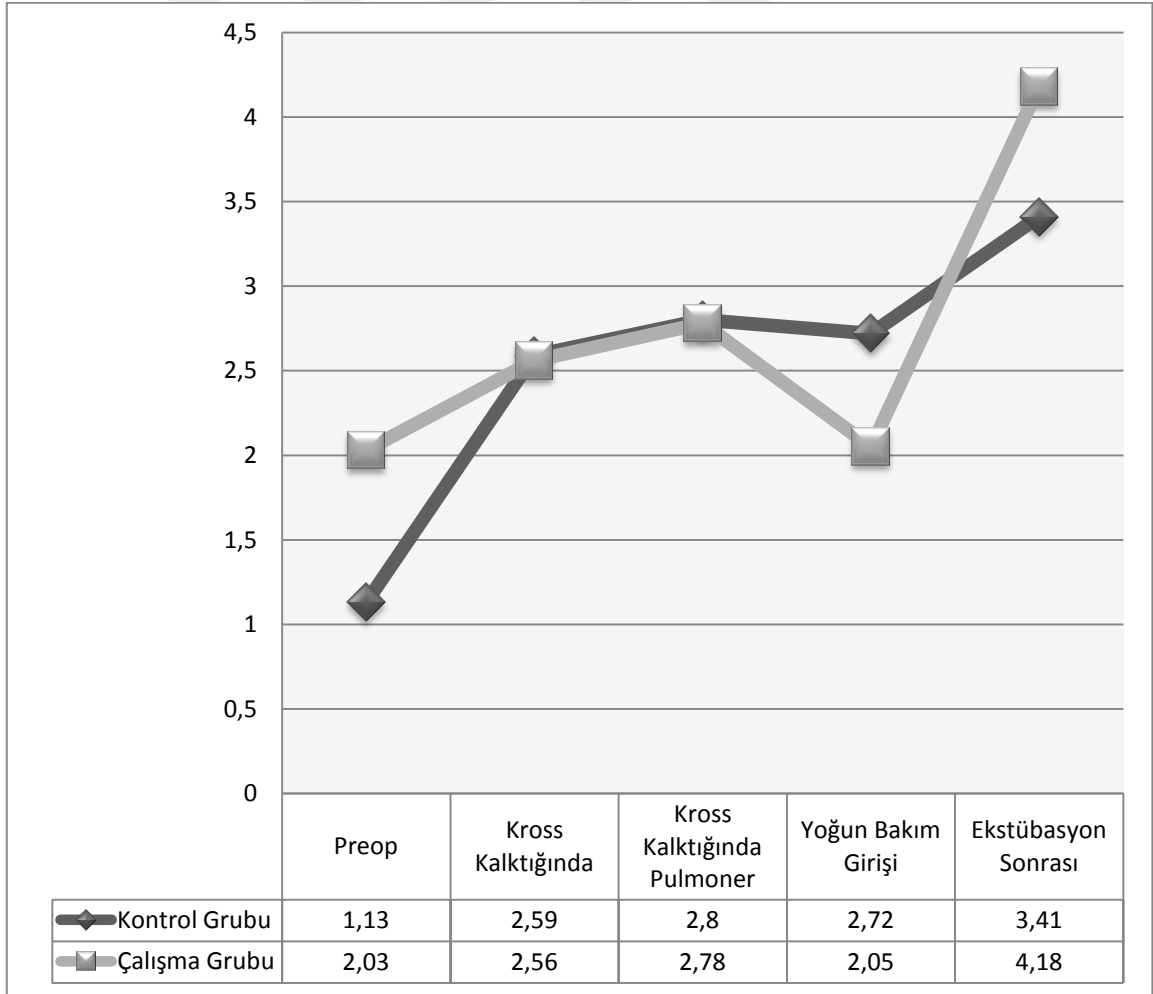
Tablo 28:Laktat Değerleri			
Laktat	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop	1,13±0,36	2,03±2,74	0,271
Kross Kalktığında Arterial	2,59±0,95	2,56±0,99	0,940
Kross Kalktığında Pulmoner Ven	2,8±0,95	2,78±1,58	0,977
Yoğun Bakım Girişi	2,72±1,11	2,05±0,7	0,094
Ekstübasyon Sonrası	3,41±1,48	4,18±2,42	0,361
p	0,0001	0,013	
p (Kros Kaldırıldığında Arterial-Pulmoner)	0,008	0,280	

Kontrol grubunun ölçülen laktat ortalamaları, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Preoperatif laktat ortalamaları diğer tüm zamanların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışma grubunun ölçülen laktat ortalamaları, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,013$). Ekstübasyon sonrası laktat ortalamaları diğer tüm zamanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,045$, $p=0,012$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 29:Laktat Değerlerinin Çoklu Karşılaştırılması		
Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
Preop / Kross Kalktığında	0,0001	0,403
Preop / Yoğun Bakım Girişi	0,0001	0,980
Preop / Ekstübasyon Sonrası	0,0001	0,045
Kross Kalktığında / Yoğun Bakım Girişi	0,467	0,163
Kross Kalktığında / Ekstübasyon Sonrası	0,101	0,024
Yoğun Bakım Girişi / Ekstübasyon Sonrası	0,076	0,012

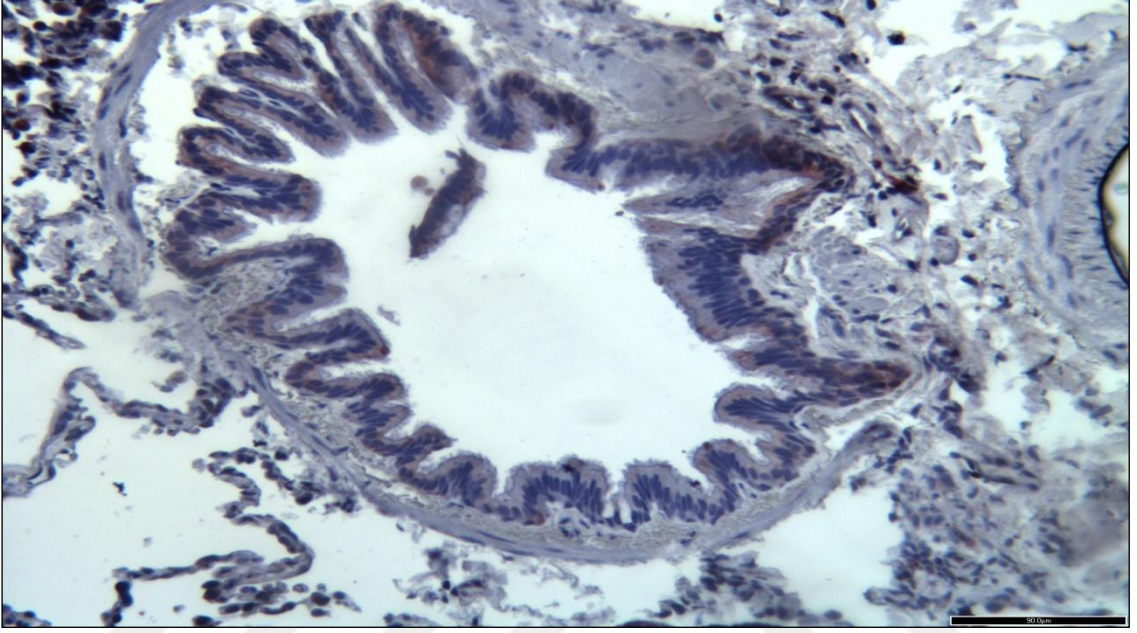
Şekil 6:Laktat Değerlerinin Zamana Göre Değişim Grafiği



Histolojik Değerlendirme

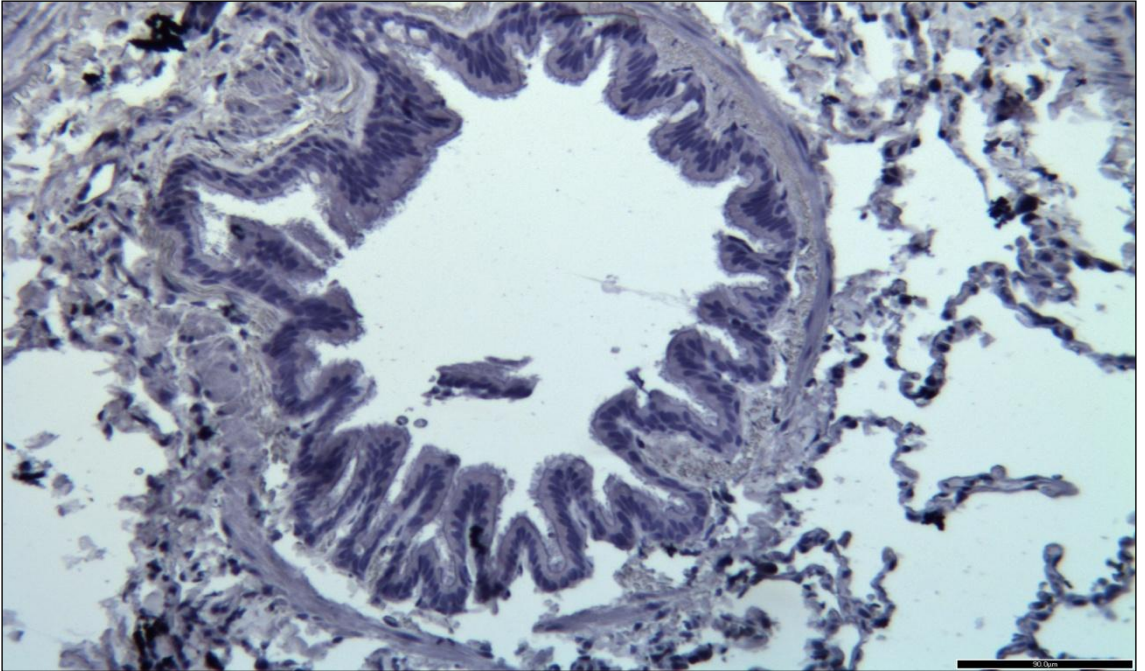
İmmunohistokimya sonuçlar: Kontrol grubunda akciğer doku kesitinde özellikle bronş epitelinde yoğun İNOS immün boyanması(+++), zayıf VEGF boyanması(+) ve hafif Bcl-2 boyanması (++) saptandı (Şekil 7, 8, 9).

Şekil 7: Kontrol Grubunda iNOS İmmün Boyanması



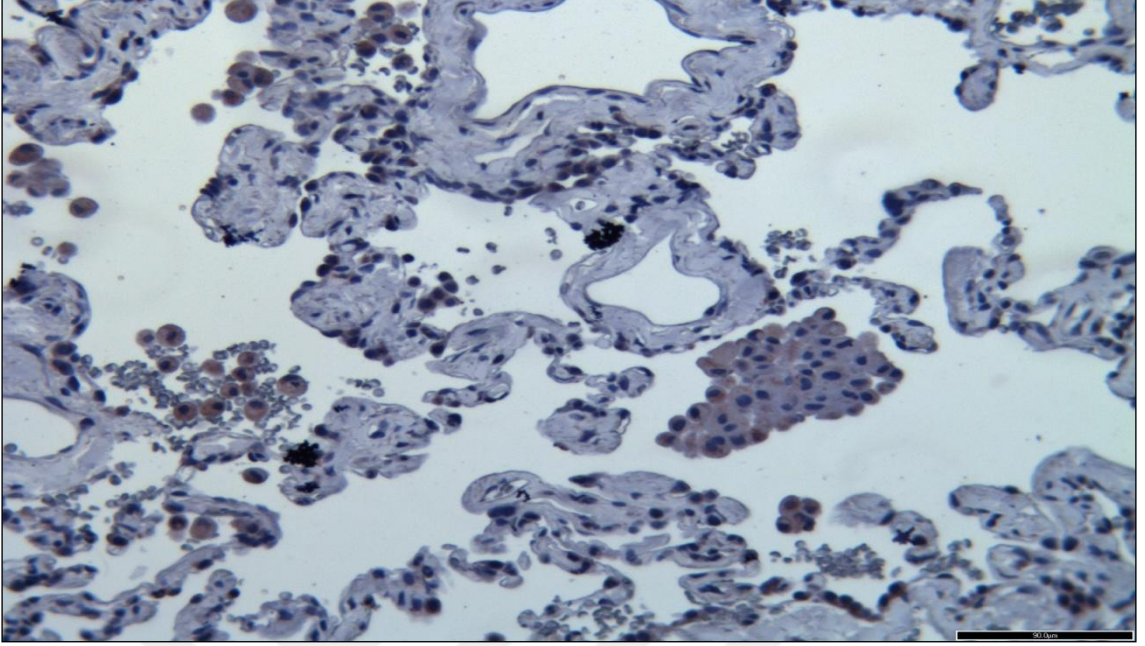
Kontrol grubundan alınan kesitte özellikle bronş epiteli stoplazmasında iNOS immün boyanması kuvvetli pozitif(+++) olarak izlenmektedir. Bar: 90 μ

Şekil 8: Kontrol Grubunda VEGF İmmün Boyanması



Kontrol grubundan alınan akciğer doku kesitinde bronş epitelinde VEGF immün boyanması zayıf olarak(+) izlenmektedir. Bar: 90μ

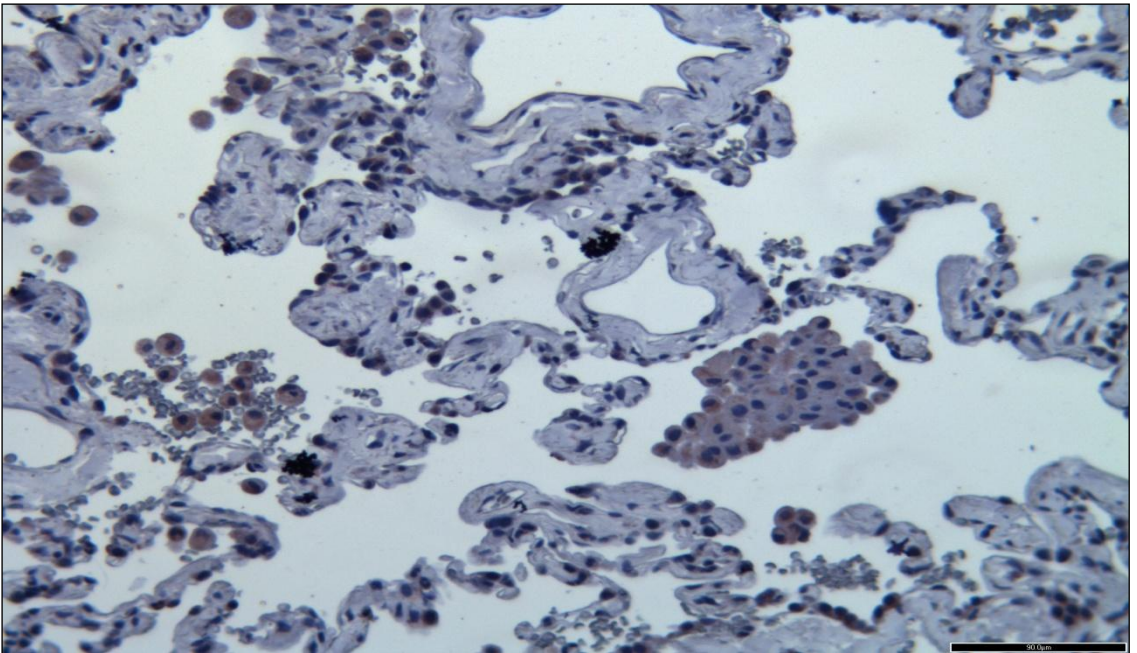
Şekil 9: Kontrol Grubunda Bcl-2 İmmün Boyanması



Kontrol grubundan alınan doku kesitinde Bcl-2 İmmün boyanması hafif şiddette(++) izlendi. Bar: 90µ

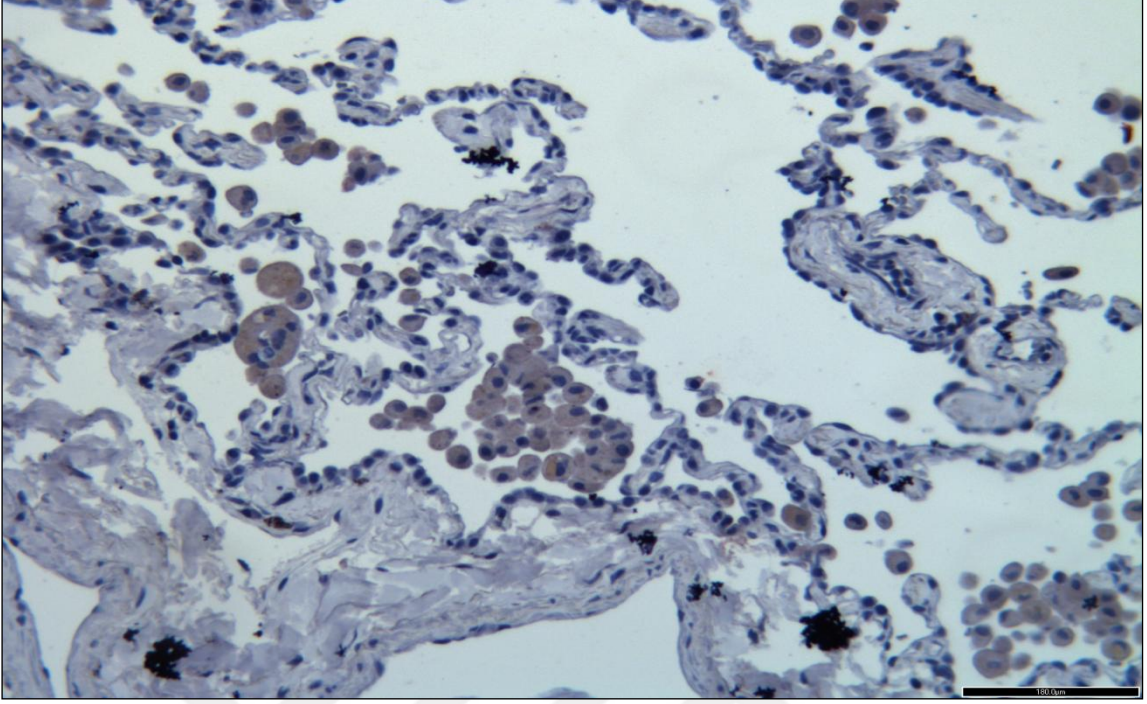
Deney grubuna ait doku kesitlerinde iNOS ve VEGF boyanması makrofajlarda yoğun şekilde izlendi (+++) (Şekil 10, 11). Bcl-2 immün boyanması ise damarların çevresinde ve makrofajlarda görüldü (+++) (Şekil 12). Ayrıca deney grubundaki kesitlerde yoğun makrofaj infiltrasyonu ve damar duvarlarında kalınlaşma görülmüştür.

Şekil 10: Çalışma Grubunda iNOS İmmün Boyanması



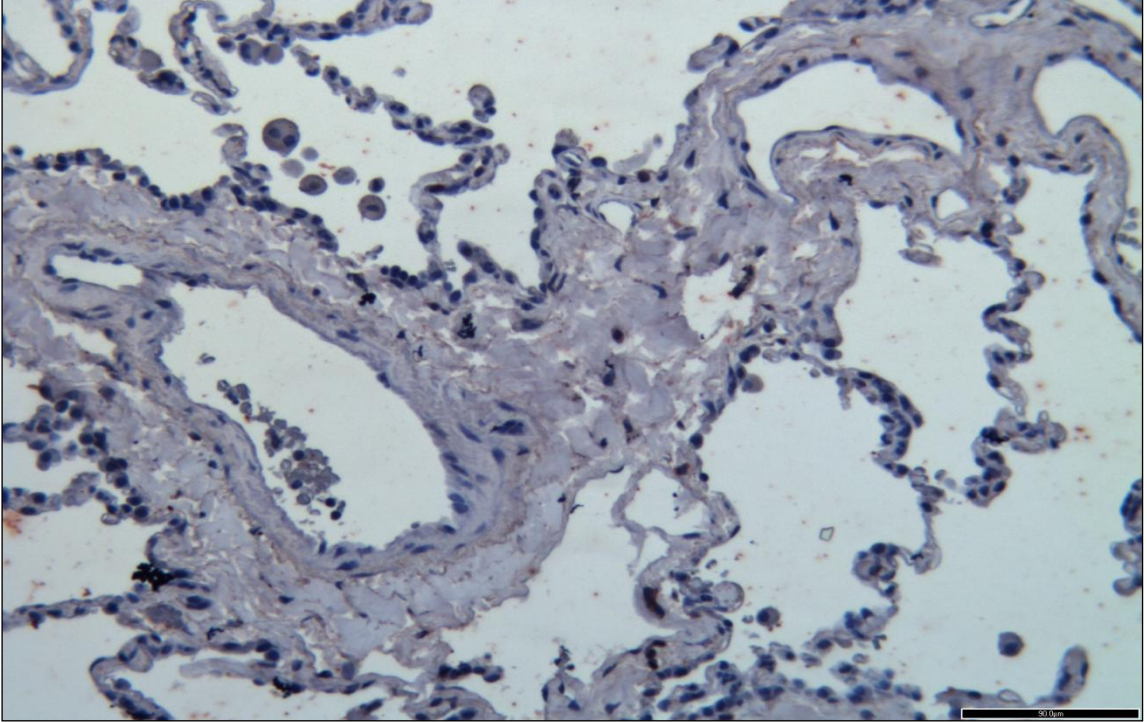
Deney grubundan alınan kesitte iNOS boyanması özellikle makrofajlarda izlendi. Ayrıca kesitte makrofajlarda kümelenme ve damar duvarında kalınlaşma dikkati çekmektedir. Bar: 90

Şekil 11:Çalışma Grubunda VEGF İmmün Boyanması



Deney grubuna ait doku kesitinde VEGF pozitif boyanma özellikle makrofajlarda izlenmektedir. Yoğun makrofaj infiltrasyonu dikkati çekmektedir. Bar: 90µ

Şekil 12:Çalışma Grubunda Bcl-2 İmmün Boyanması

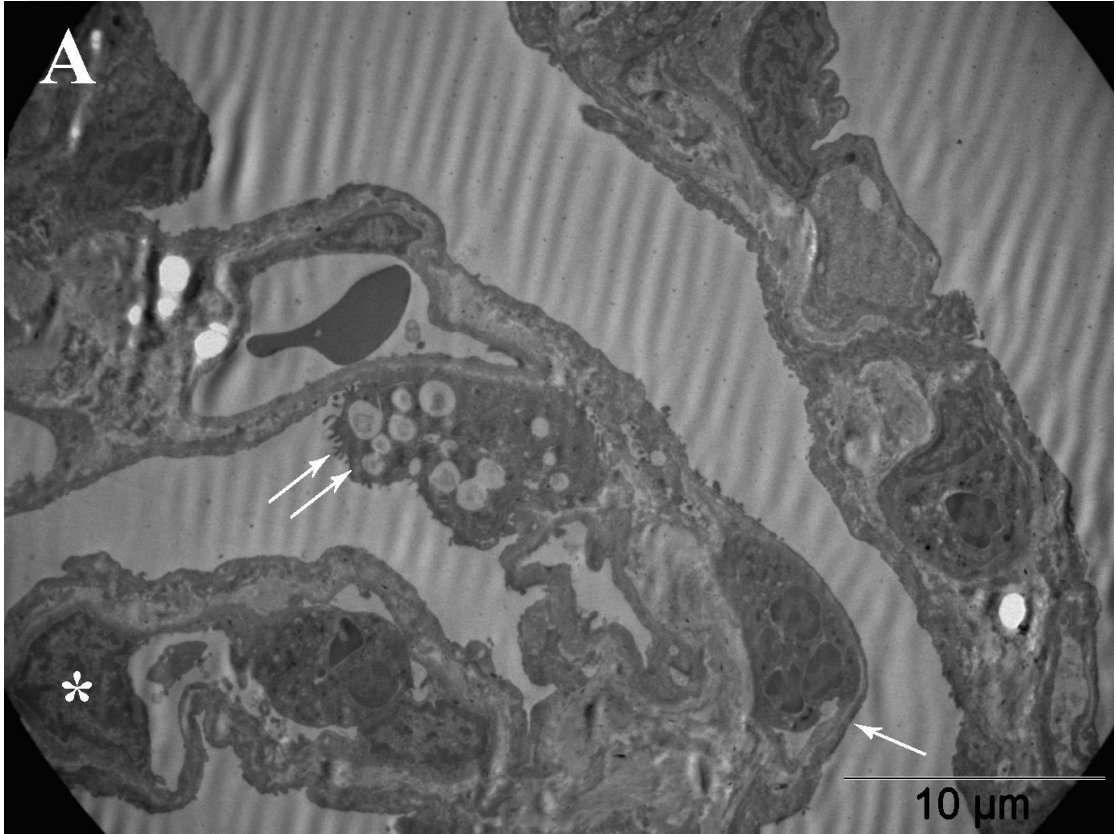


Deney grubundan alınan kesitte Bcl-2 immün boyanması damarların etrafında(+++) ve makrofajlarda izlenmektedir. Bar: 90 µ

Elektron mikroskopik değerlendirmede

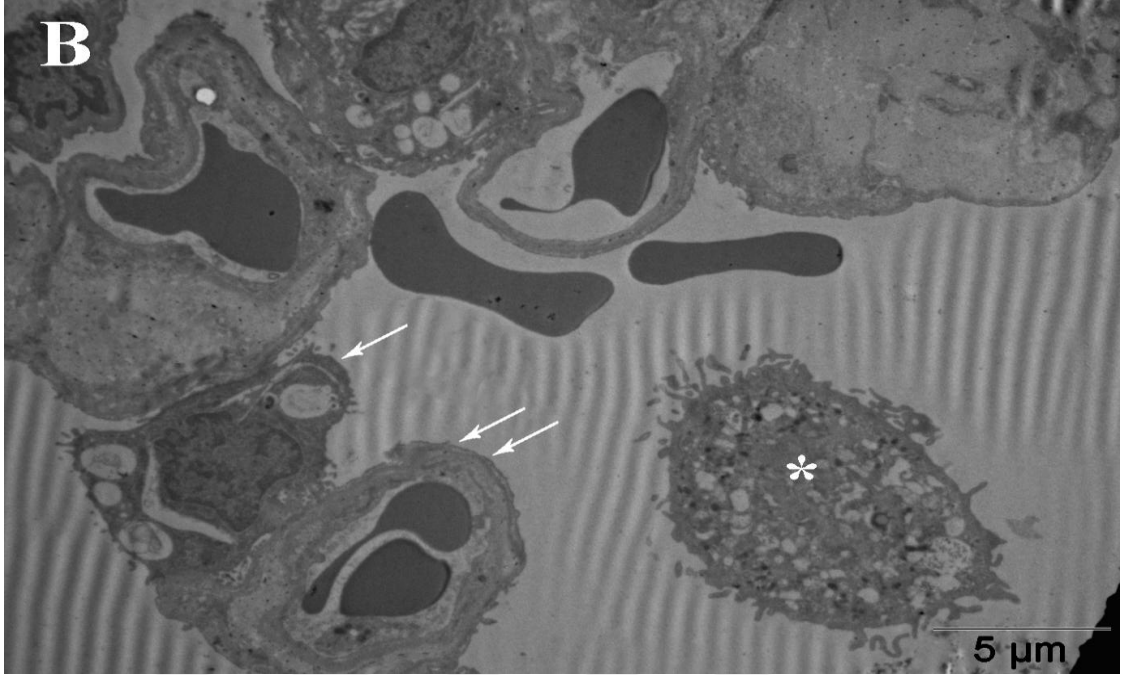
Elektron mikroskopik değerlendirmede kontrol grubunda alveoller interstisyel doku ve hücreleri ile kapiller damarlar göze çarpmaktadır. Alveoller lümende eritrositler ya da nadir makrofajlar izlenebilir ( ekil 13,14,15, 17, 18). Bron iol epitel hücreleri ve alveoller duvar yapısı beraber izlenmektedir ( ekil 16). Bazal membranda bütünlüğünde bozulma gözlemlenmiştir. Deney grubuna ait elektron mikroskopik değerlendirmede de alveoller septa veya duvar yapısına ait ince yapı ayırt edilmektedir. Alveoller epitel hücreleri, damarlar ve interstisyel doku görülmektedir. Alveoller lümende makrofajlar izlenmektedir ( ekil 19, 20, 21, 22, 23,24).

Şekil 13: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



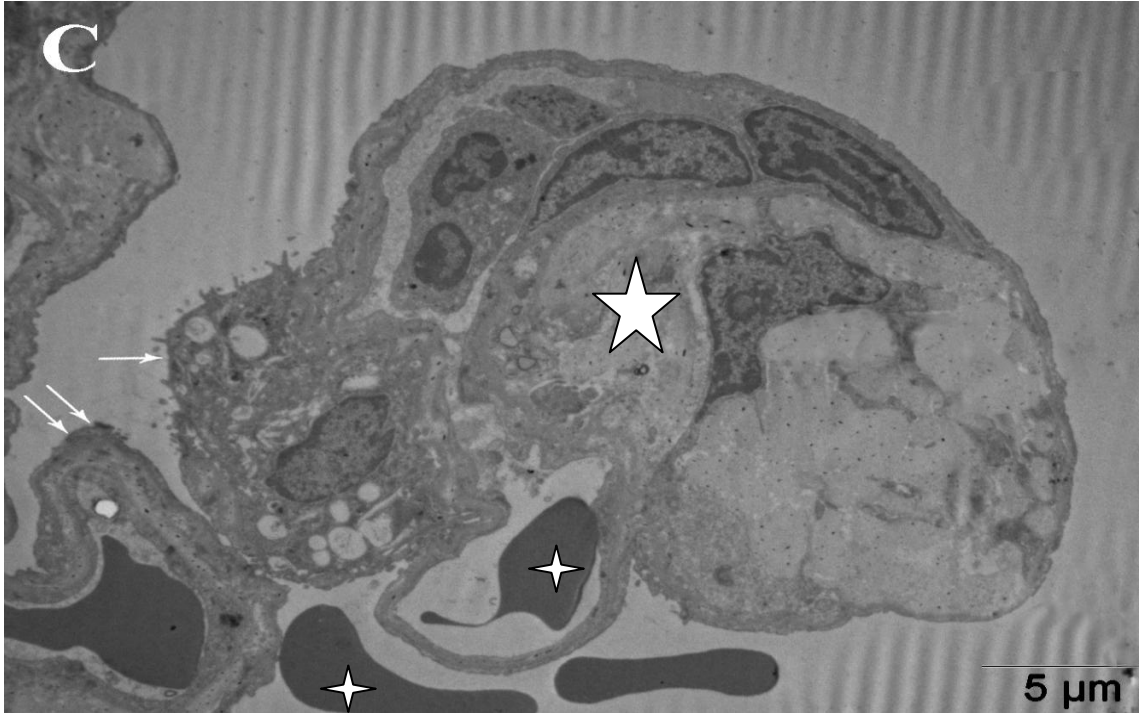
Kontrol grubuna ait ince kesitte alveol duvarı izlenmektedir. Bu kesitte tip 1 ve tip 2 alveoller epitel hücreleri (pn notositler), damarlar ile duvarlarında endotel hücreleri ve diğer bağ doku elemanları dikkati çekmektedir. Tek ok: Tip 1 alveol hücresi, çift ok: Tip 2 alveol hücresi, yıldız: endotel hücre  ekirdeği

Şekil 14: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



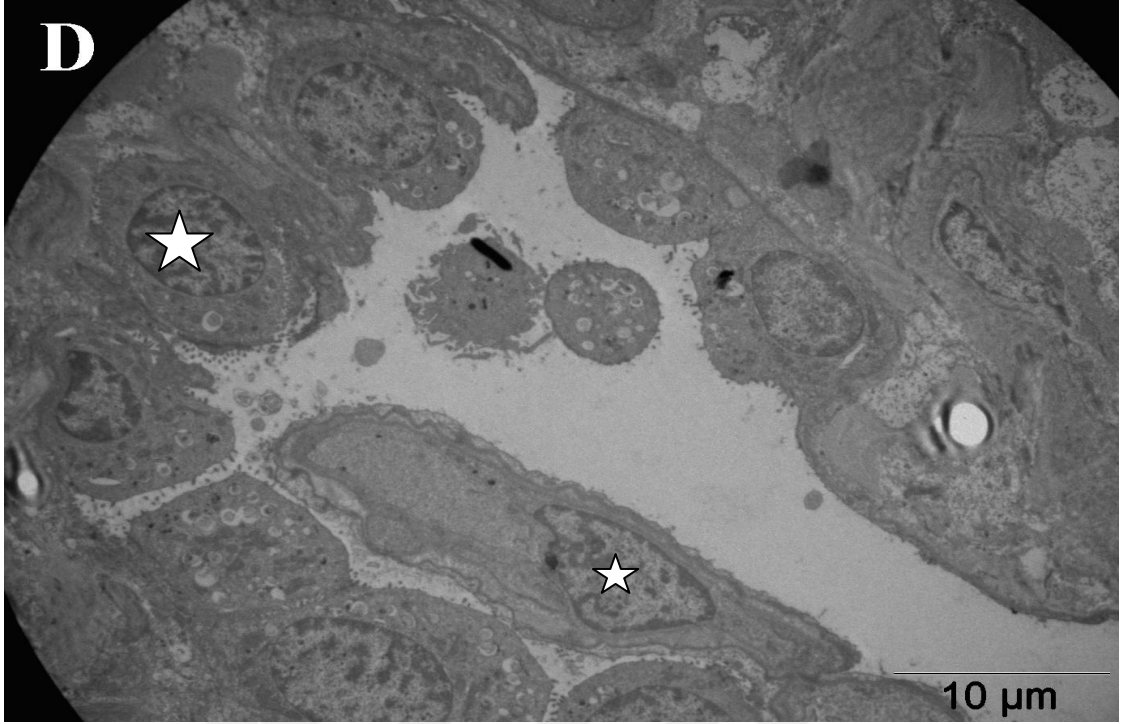
Kontrol grubuna ait ince kesitte alveol duvarı izlenmektedir. Bu kesitte alveoller epitel hücreleri (pnönotositler), damarlar ile duvarlarında endotel hücreleri ve lümenlerinde eritrositler dikkati çekmektedir. alveoller boşlukta eritrositler ve makrofaj görülmektedir. Tek ok: Tip 2 alveol hücresi, çift ok: damar, yıldız: makrofaj

Şekil 15 Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



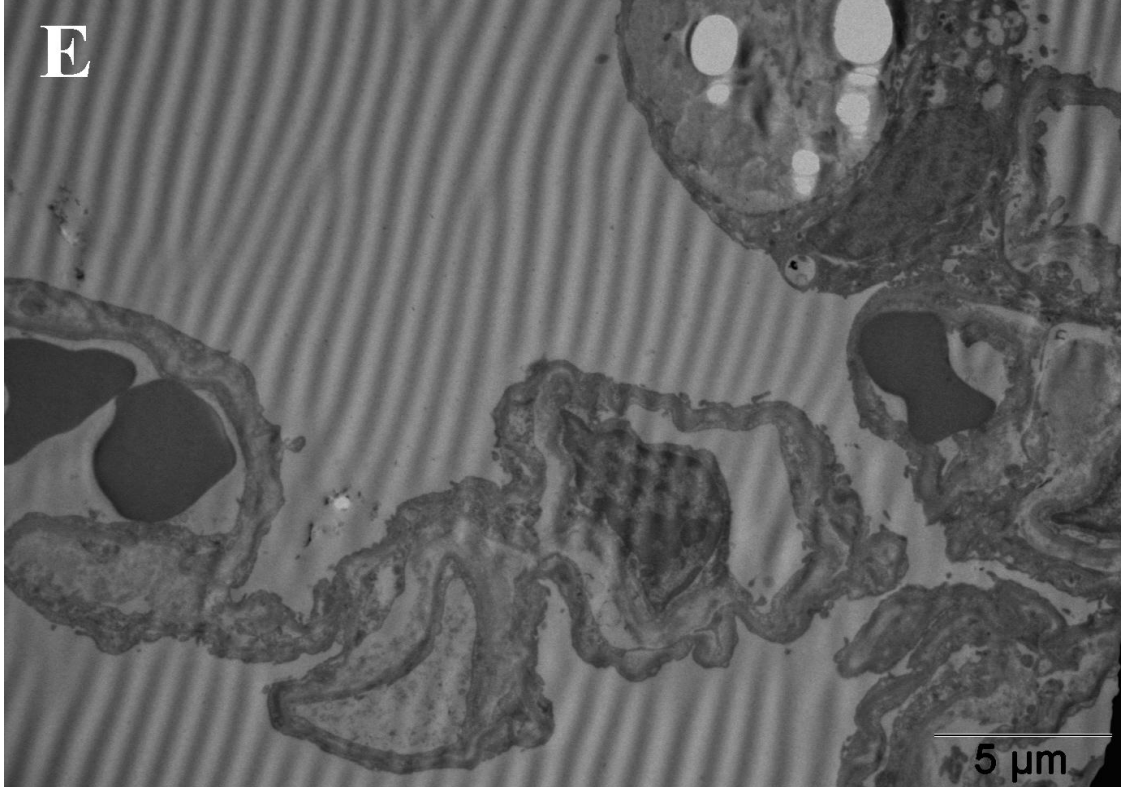
Kontrol grubu ince kesitte alveol duvarında alveoller hücreler, kapiller damarlar ve interstisyel doku dikkat çekmektedir. alveoller lümeninde eritrositler bulunmaktadır. Tek ok: Tip 2 alveol hücresi, çift ok: tip 1 alveoller hücre ve kapiller damar, büyük yıldız: interstisyel alan, küçük yıldız: eritrosit

Şekil 16: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



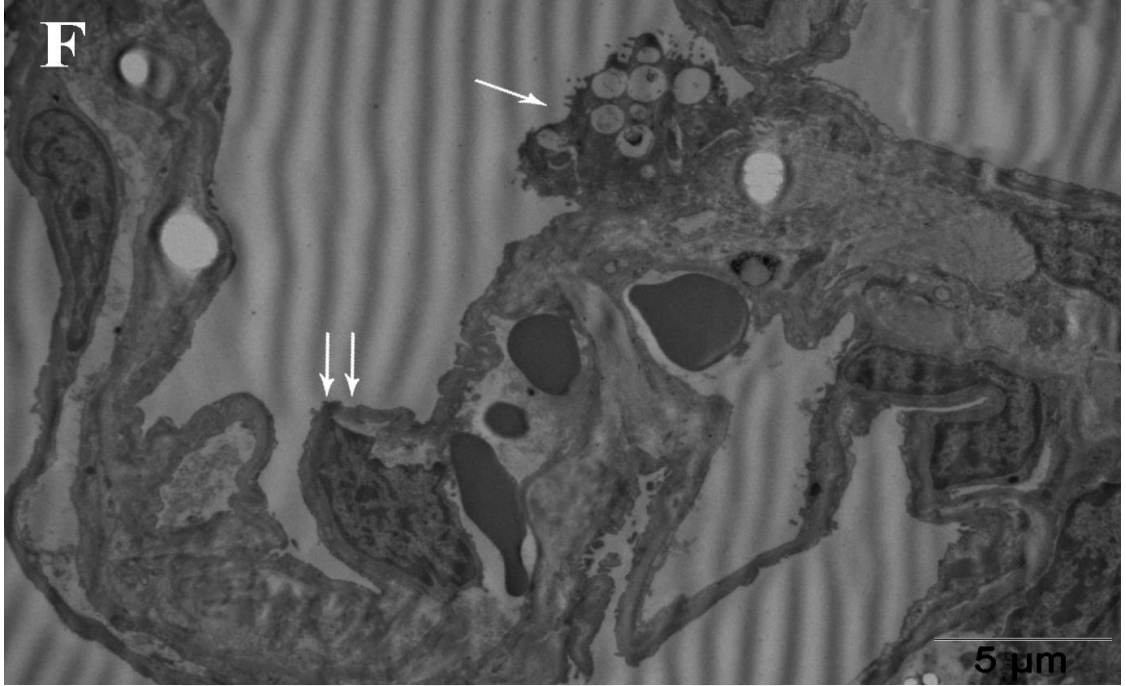
Kontrol grubuna ait ince kesitte bronşiol epitel hücreleri izlenmektedir. Büyük yıldız: Bronşiol hücre, küçük yıldız: endotel hücre çekirdeği

Şekil 17: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



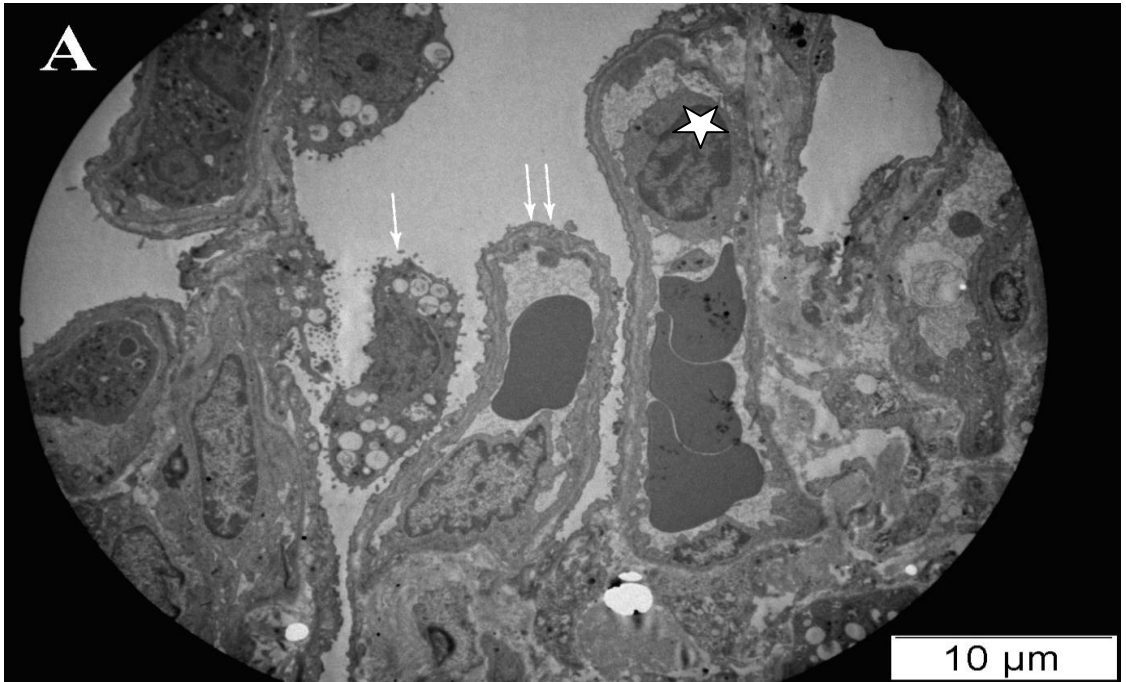
Kontrol grubu ince kesitte alveol duvarında kapiller damarlar ve interstisyel doku dikkat çekmektedir. Kapiller lümende eritrositler bulunmaktadır.

Şekil 18: Kontrol Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



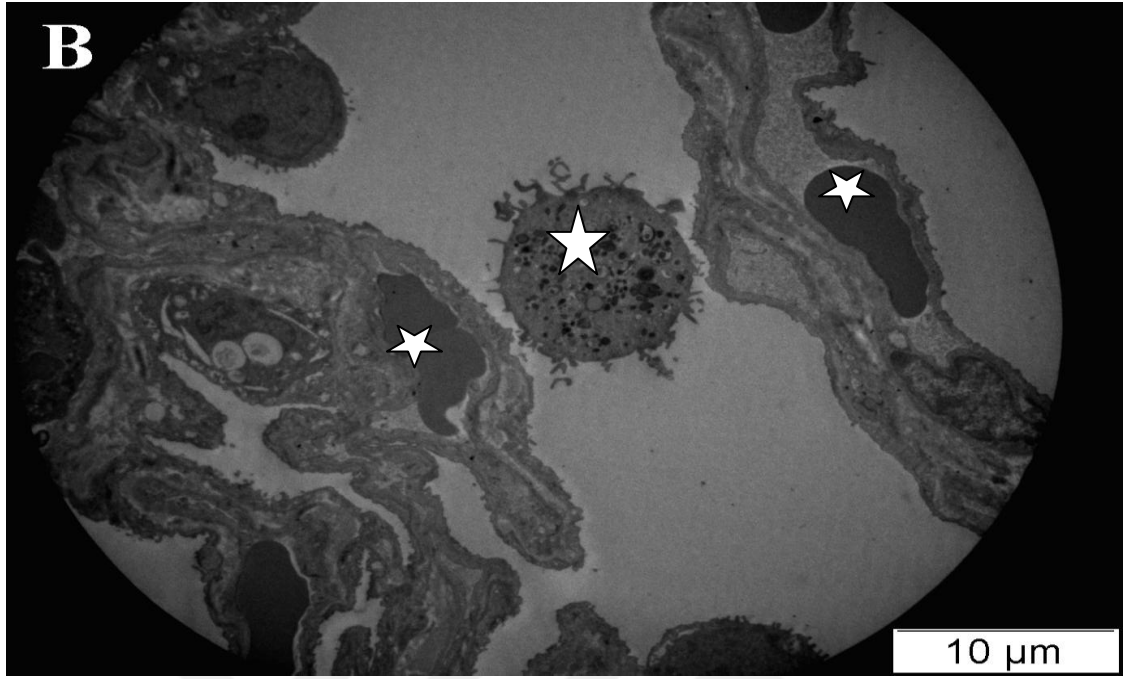
Kontrol grubu ince kesitte alveol duvarında kapiller damarlar, alveoller epitel hücreleri ve interstisyel doku dikkat çekmektedir. Kapiller lümeninde eritrositler bulunmaktadır. Tek ok: tip 2 alveol hücresi, çift ok: kapiller damar

Şekil 19: Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



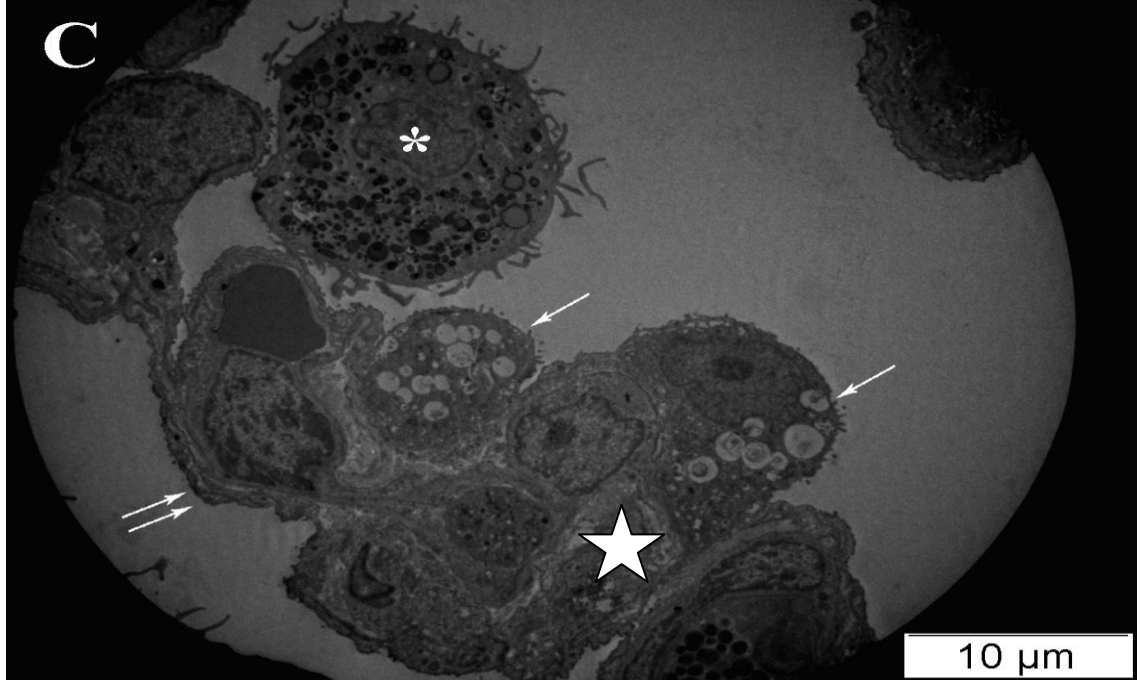
Çalışma grubuna ait ince kesit. Alveol duvarında alveoller epitel hücreleri, kapiller damarlar ve interstisyel doku dikkati çekmektedir. Tek ok: alveoller tip 2 epitel hücresi, çift ok: alveoller tip 1 epitel hücresi ve kapiller damar, yıldız: endotel hücre çekirdeği

Şekil 20:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



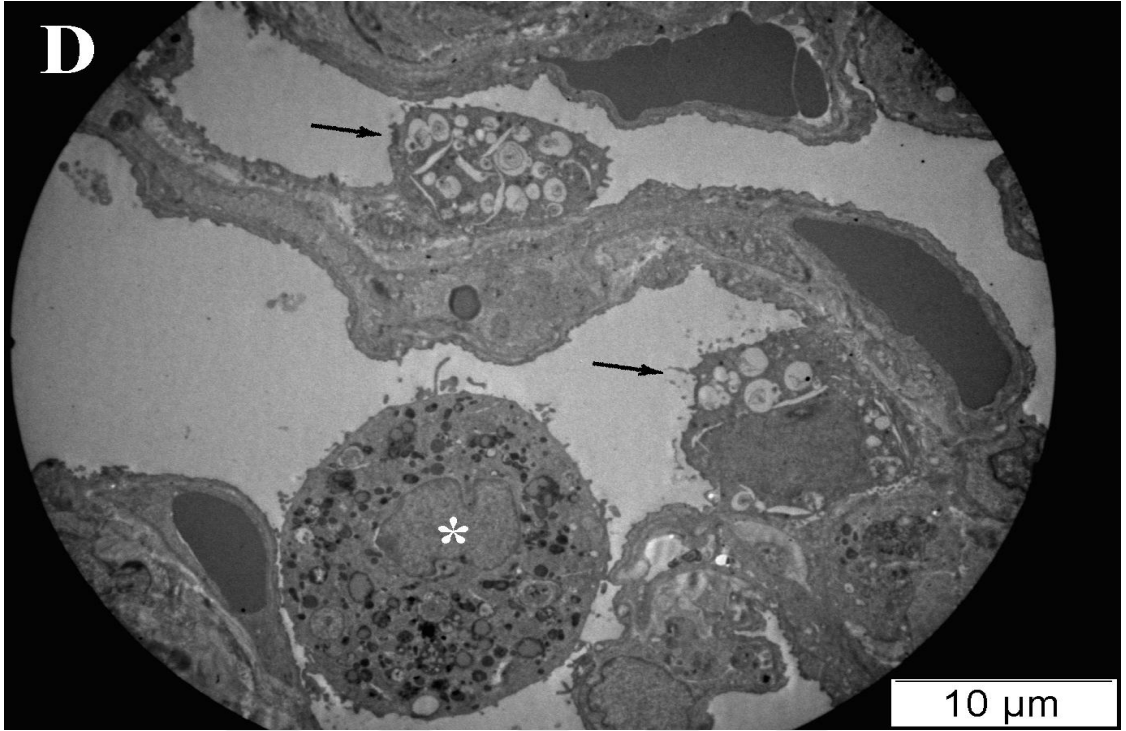
Çalışma grubu ince kesitinde alveoller duvarda alveoller epitel hücreleri ve kapiller damarlar görülmektedir. alveoller lümende makrofaj izlenmektedir. Büyük yıldız: makrofaj, küçük yıldız: eritrositler

Şekil 21:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



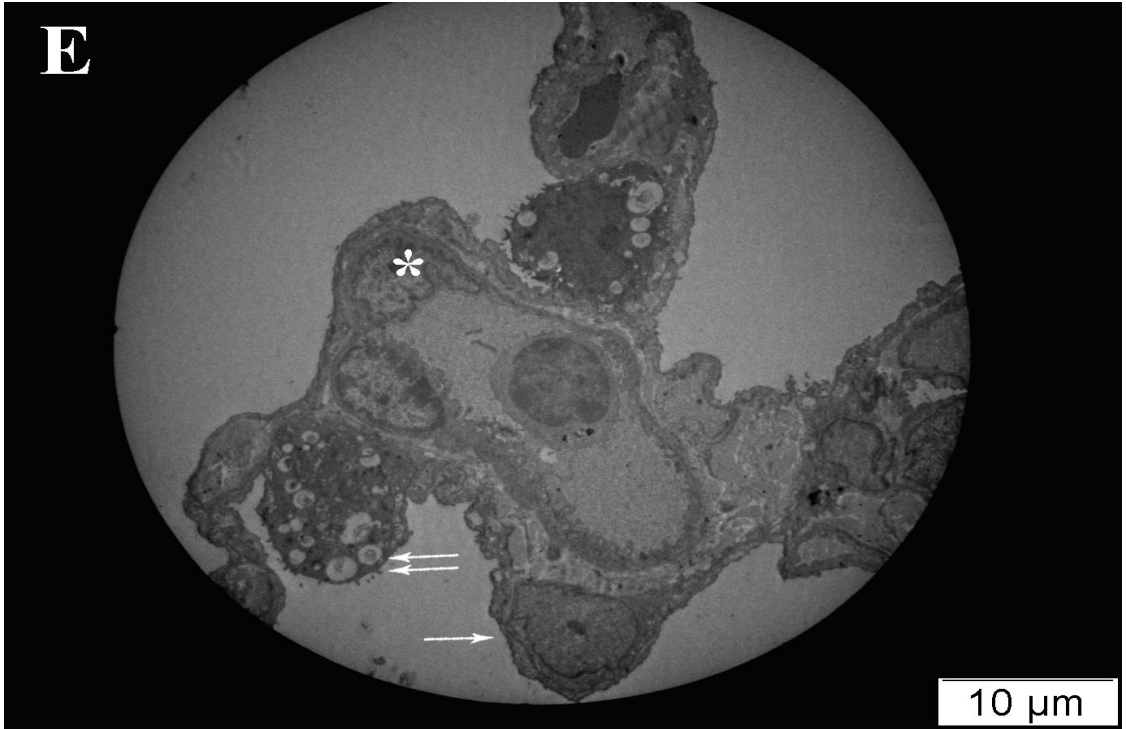
Çalışma grubuna ait ince kesitte alveoller duvarda alveoller hücreler, interstisyel hücreler ve kapiller görülmektedir. alveoller lümende makrofaj görülmektedir. Tek ok: Tip 2 pnömosit, çift ok: tip 1 pnömosit ve kapiller damar, büyük yıldız: interstisyel alan, küçük yıldız: makrofaj

Şekil 22:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



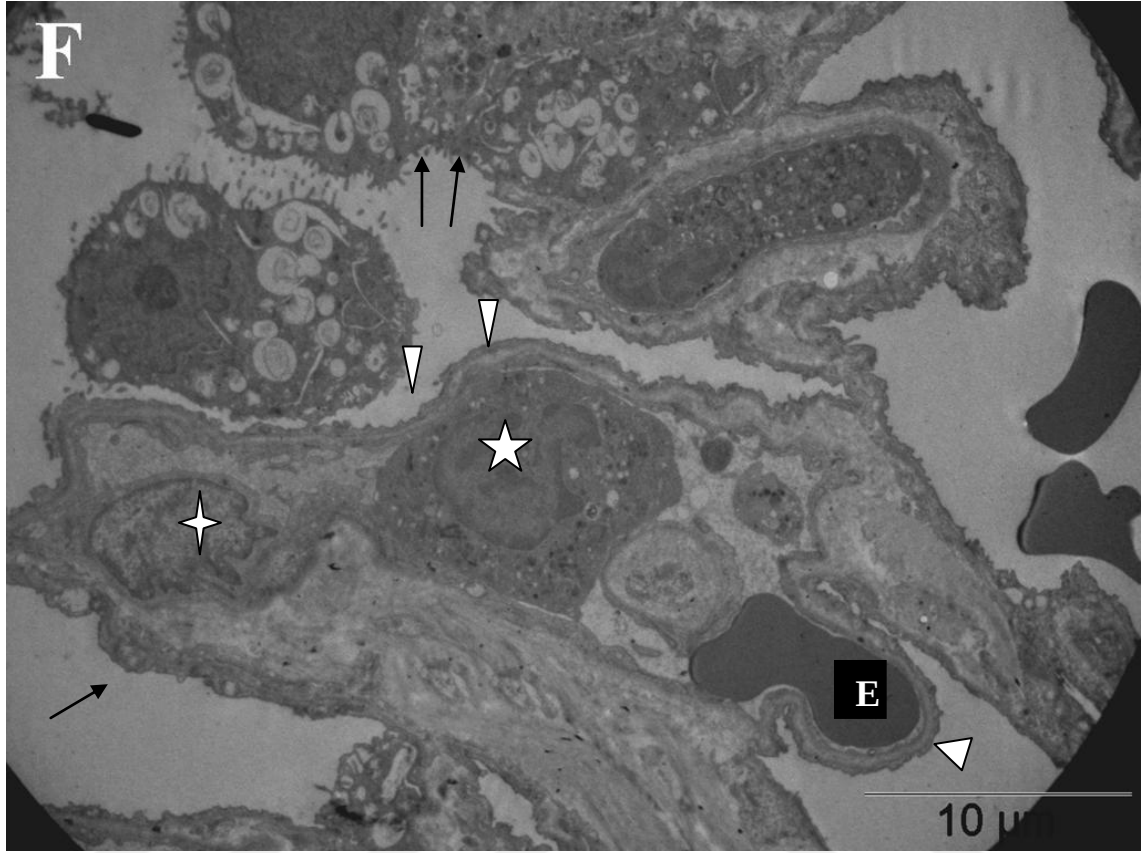
Çalışma grubu ince kesit. alveoller duvarda interstisyel doku, kapiller damarlar ve alveoller hücreler görülmektedir. Ok: Tip 2 alveoller hücreler, yıldız: makrofaj

Şekil 23:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



Çalışma grubuna ait ince kesitte alveoller duvar hücreleri ve kapiller görülmektedir. Kapiller lümende lökosit izlenmektedir. Tek ok: Tip 1 alveoller epitel hücresi, çift ok: tip 2 alveoller epitel hücresi, yıldız: endotel hücre çekirdeği

Şekil 24:Çalışma Grubuna Ait İnce Bir Elektron Mikroskop Kesiti



Çalışma grubuna ait ince kesitte alveoller duvar hücreleri, interstisyel alan ve kapiller görülmektedir. Tek ok: Tip 1 alveol hücre, çift ok: tip 2 alveol hücreler, E: eritrosit, ok başları: bazal membranlar, Büyük yıldız: makrofaj, küçük yıldız: endotel hücre çekirdeği

5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde ameliyat sonrası gelişen sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), kan bileşenlerinin baypass devresinin yapay yüzeyi ile teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, kan kaybı, ameliyat travması ve KPB kaynaklı laminer perfüzyonu ve splankik alandan endotoksinlerin salınması gibi faktörlerinin herbirinin tek başına veya kombinasyonu halinde olduğu düşünülen tehlikeli bir komplikasyondur. Kanın kardiyopulmoner baypass devresinin yapay yüzeyine teması sonucu çok sayıda inflamatuvar bileşenler salınır ve bunlar pulmoner kapiller geçirgenliği artırıp pulmoner ödem oluşmasına sebep olurlar(29, 120, 121).

Asimakopoulos ve ark.(122) KPB sonrası oluşan epitel hasarı, elastik lif hasarı alveoler ödemi ve bunların sonucunda interstisyel inflamatuvar yanıtta sekonder akciğerlerde fibrozis geliştiğini göstermişlerdir. Sievers ve ark.(123) KPB sonrası bronkoalveolar lavaj sıvısında yüksek miktarda α 2-makroglobülin tespit etmişlerdir. Yüksek molekül ağırlıklı olan bu protein ancak alveolar yapının bütünlüğünün bozulduğu durumda alveolar boşluğa geçer. Bu da KPB'nin alveolar yapıyı hasara uğratarak, alveolar kaçağa sebep olduğunu göstermektedir.

Off- Pump kardiyak cerrahi ile konvansiyonel KABG operasyonu karşılaştıran bir çalışmada off-pump cerrahi grubunda operasyon sonrası sistemik inflamasyon ve pulmoner komplikasyonlarında azalma gösterilmiştir(21). Goebel ve ark.(127) yaptıkları hayvan deneyinde sadece sternotomi uygulanan ve iki saat KPB uygulanan grupları karşılaştırdığında; KPB'nin dokularda inflamasyonu tetiklediğini ve apoptozis artırdığını tespit etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında KPB inflamasyonu tetiklediğini rahatlıkla söyleyebiliriz.

Bilindiği üzere aorta kross klemp konulduktan sonra pulmoner akım kesilip akciğerler sadece bronşiyal arter perfüzyonu ile beslenmektedir. Deneysel koşullar altında KPB sırasında bronşiyal arter kan akımında on kattan fazla bir azalma ortaya konmuştur(6). Ekstrakorporeal dolaşımdan sonra kalp ve akciğerlerin reperfüzyonu bir inflamatuvar yanıtı neden olur(10). Ayrıca, yapılan çalışmalarda akciğerin reperfüzyonu sonrası nötrofillerin akciğerde sekestre olduğunu gösterilmiştir(124, 125). Kontrollü

pulmoner perfüzyon kollateral bağlantılar yoluyla akciğere metabolik substrat sağlayarak iskemi perfüzyon hasarını azaltabilir.

Serraf ve ark.(79) 1997 yılında yenidoğan domuz yavrusunda KPB kaynaklı akciğer hasarını hafifletmek için ilk kez ilave pulmoner perfüzyonunu bildirdiler. Total KPB sırasında akciğerle ek olarak düşük akımlı sürekli pulmoner perfüzyonun doku ATP depolarının ve arteriyal oksijen indeksinin daha iyi korumasına yol açtığını gösterdiler.

Chai ve ark.(13) yenidoğan domuz yavrularını kullanarak yaptıkları deneysel çalışmada tek başına KPB ın pulmoner disfonksiyonu önemli ölçüde şiddetlendirdiğini ancak ilave pulmoner perfüzyon ile birlikte akciğer fonksiyonlarında iyileşme olduğunu tespit etmişler. Suzuki ve ark.(80) 2000 yılında doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda ameliyat sonrası akciğer hasarı azaltmak için sürekli akciğer perfüzyonun mümkün olduğunu bildirdiler. Siepe ve ark.(81) deneysel bir çalışmada KPB sırasında sürekli pulmoner perfüzyonun IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) seviyelerini düşürdüğü, akciğerde apoptoz ve enflamatuvar yanıtı azalttığını göstermiştir. Paul ve ark.(126) yaptıkları deneysel çalışmalarda pulmoner perfüzyon uygulanan domuz yavrularında postopertif daha düşük pulmoner vasküler rezistans daha düşük alveola arterial gradient ve daha iyi akciğer kompliansını tespit etmişlerdir.

Wei ve ark.(128) TOF total düzeltme ameliyataları uygulanan çocuklarda pulmoner perfüzyon ile konvansiyonel CBP'ı karşılaştırdıkları çalışmalarında; pulmoner perfüzyon grubunda postopertif dönemde daha düşük alveolo oksijen gradyenti ve daha yüksek oksijen indeksi saptamışlardır. Ayrıca alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında da perfüzyon grubunda IL-6, IL-8 , TNF- α , von willebrand faktörü ve malondialdehit düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptamışlar. Paul ve ark.(126) yaptıkları deneysel çalışmalarda pulmoner perfüzyon uygulanan domuz yavrularında postopertif daha düşük pulmoner vasküler rezistans daha düşük alveola arterial gradient ve daha iyi akciğer kompliansını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda da pulmoner perfüzyon yapılan grupta postoperatif daha düşük alveolo oksijen gradyenti ve daha yüksek oksijen indeksi saptadık. Ayrıca kross kaldırıldığında alınan pulmoner ven ve arterial kan gazlarında kontrol grubunda pulmoner vende daha daha yüksek alveolo-arterial oksijen gradyenti ve daha düşük oksijen indeksi saptadık. Oysa pulmoner perfüzyon yapılan grupta kross kaldırıldığında alınan pulmoner ven ve arterial kan gazlarında bir fark saptamadık. Bu bilgiler ışığında pulmoner perfüzyon postoperatif gaz değişimini olumlu etkilediğini söyleyebiliriz. Her iki grup arasında laktat seviyeleri açısından bir fark yoktu. Ama kross kaldırıldığında alınan pulmoner ven ve arterial kan gazlarında kontrol grubunda pulmoner vende daha yüksek laktat seviyeleri saptadık. Pulmoner perfüzyon grubunda ise pulmoner vende laktat yükselmemişti. Bu da pulmoner perfüzyon uygulanmayan grupta oksijen ihtiyacının arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda postoperatif ikinci günde her iki grupta preoperatif dönemden daha yüksek beyaz küre ve CRP değerleri mevcuttu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda off-pump bir grupta dahil edilmiş olsaydı beyaz küre ve CRP yüksekliğini daha net açıklayabilirdik. Belki çalışmada hasta sayısının artırılması ile birlikte bu farklılıkta istatistiksel anlamlılık ifade edebilirdi.

Schlensak ve ark.(6) yaptıkları deneysel çalışmada KPB başlangıcında bronşiyal arter akımının 10 kattan fazla azaldığını KPB sonrası ikinci saatte bile normalin yarısı seviyede olduğunu göstermişlerdir. Kross altında sadece bronşiyal arterler ile beslenen akciğerde iskeminin olması kaçınılmaz görünmektedir. Reperfüzyon ile birlikte oluşacak serbest oksijen radikallerin akciğerlere ciddi hasar verdiği bilinmektedir(39, 40). Bu bulgular KPB'nin akciğerlerde iskemiye neden olduğunu ve pulmoner perfüzyonun iskemi reperfüzyonu engeldiğini gösterir.

Wei ve ark.(128) akciğerleri havalandırılmadan önce alınan akciğer doku örneklerinin histolojik inclemesinde kontrol grubunda kapiller hiperemi, kanama ve lökosit birikimini görmüşlerdir. Perfüzyon grubunda ise önemli bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Elektron mikroskop çalışmaları, kontrol grubunda intraalveolar ödem, gaz-kan bariyerinde genişleme tespit edilmiştir. Ayrıca vasküler endotelial hücre vakuolizasyonu ve mitokondride şişme gözlemlenmiş. Akciğer vasküler endotelial hücreler üzerinde, ICAM-1 ekspresyonu perfüzyon grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Liu ve ark.(129) yaptıkları deneysel çalışmada KPB sırasında her iki grup ta sol pulmoner arter klemplenmiş olup pefüzyon grubunda sağ pulmoner artere koruyucu solüsyon perfüzyonu yapılırken kontrol grubunda ise sağ pulmoner artere ise ringerli laktat çözeltisi verilmiştir.Her iki grupta pulmoner vasküler rezistans, pik havayolu basınçları, beyaz küre ve serum malondialdehit düzeyleri preoperatif değerlerine göre anlamlı yükselmesine rağmen koruyucu solüsyonla pulmoner perfüzyon yapılan grupta kontrol grubuna göre daha düşük seyretmiştir. Ayrıca her iki akciğer dokusundan histolojik inceleme için doku örnekleri almışlardır. Her iki grupta da sol akciğerlerden histolojik değerlendirilmesi bol intraalveoler nötrofiller ve intraalveoler ödem saptandı. Kontrol grubundaki sağ akciğer orta derecede intraalveoler kanama ve interstisyel konjesyonu saptanmış. Koruyucu solusyonla perfüze edilen grupta ise sağ akciğerde normal akciğer parankimi görüntülenmiş.

Buggeskov ve ark.(130) yaptıkları ve henüz devam eden çok merkezli pulmoner perfüzyon çalışmalarında akciğerlerden doku alıp çalışılması planlanmaktadır. Bu sonuçlarının, pulmoner perfüzyonun koruyucu etkisini hücresele düzeyde kanıtlamaya büyük katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda yapılan histolojik değerlendirmede immunohistokimya sonuçlarına göre kontrol grubunda özellikle iNOS immün boyanması bronş epitelinde artmıştı. Bu ekspresyon artışını, iskemiye karşı koruma mekanizması olarak dokuda iNOS molekülü sekresyonunun artmasına bağlıyoruz. Çalışma grubunda ise dokuda yoğun makrofaj infiltrasyonu ve Bcl-2 immün boyanmasının arttığı görüldü. Antiapoptotik bir protein olan Bcl-2, dokunun iskemi perfüzyon hasarına karşı oluşan savunma mekanizmasına bağlı olarak artmış olabilir. Ayrıca deney grubunda iNOS ve VEGF boyanması kontrol grubuna göre daha zayıftı. Perfüzyona bağlı akciğer dokusunda iNOS ve VEGF düzeyleri fizyolojik sınırlarda kaldığı için boyanma veya ekspresyon artmamış olabilir. Anti apoptotik protein Bcl-2 artışı, iNOS ve VEGF moleküllerinin fizyolojik sınırlarda salgılanması perfüzyonun dokuyu hasara karşı koruduğunu işaret etmektedir. Ayrıca bu grupta damar duvarlarında kalınlaşma dikkati çekmiştir. Kontrol ve deney grubunda makrofajlarda iNOS, VEGF ve Bcl-2 boyanması yoğun şekilde görüldü. Deney grubunda dokuda makrofaj infiltrasyonuna bağlı alveol duvarında ve yer yer alveoller içerisinde kümelenmiş makrofajlar görüldü.

Elektron mikroskopik resimlerin değerlendirmesine göre, kontrol grubu akciğer dokusu ince kesitlerinde alveoler duvara ait yapıları gözlemekteyiz. İnterstisyel alanda bağ doku lifleri ile hücreler, alveoler duvarı döşeyen alveoler epitel hücreleri ve onlara komşuluk eden kapiller damarlar izlenmektedir. Aralarındaki bazal membran sürekliliği yer yer izlenmemektedir. Alveoler lumende eritrositler ve nadir makrofaj izlenmektedir. İskemiye bağlı gelişen histopatolojik değişiklikler sonucu veya alveoler ödem nedeniyle alveoler lumende eritrositleri veya makrofajları izlemiş olabiliriz. Ayrıca bazal membran bütünlüğünün bozulması sonucu akciğerde postoperatif gaz değişimi bozulabilir. Çalışmamızda kontrol grubunda postoperatif A-aO₂ değerlerinin çalışma grubuna göre yüksek kalması kontrol grubunda bozulmuş bazal membran ile ilişkili olabilir. Çalışma grubunda elektron mikroskopik resimlerde akciğer dokusuna ait ince kesitlerde alveoler septa yapıları net olarak izlenmektedir. İnterstisyel alan ve hücreler, alveoler epitel hücreleri ile kapiller damarlar görülmektedir. Bazal membranların devamlılığı kontrol grubuna göre daha net ve korunmuş olarak izlenmektedir. Alveoler lumende sıklıkla makrofajlar bulunmaktadır. Artan kan akımı veya perfüzyona bağlı dokuda makrofaj infiltrasyonu gelişmiş olabilir. Benzer durum ışık mikroskopik resimlerde de net olarak görülmektedir. Ayrıca artan perfüzyona bağlı olarak alveoler septalarda veya interstisyel dokuda hiperaktivite veya bir miktar proliferasyon gelişmiş olabilir. Işık mikroskopik resimlerde de bu bulgulara paralel olarak damar duvarlarında kalınlaşma dikkat çekmişti.

Pulmoner perfüzyon ilgili alışmlar kısıtlı olduğundan pulmoner perfüzyon teknikleri tartışmaya açık bir konudur. Pulmoner perfüzyonda hangi sıvıların kullanılacağı tartışmaya açık bir konudur. Serraf ve ark.(79) 1997 de pulmoner perfüzyonu ilk kez yaptıklarında ayrı bir pompa başı kullanarak venöz kan perfüze etmişlerdir. Liu ve ark.(129) ve Wei ve ark.(128) pulmoner perfüzyon için kendi solusyonlarını hazırlamışlardır. Jian-an ve ark.(131) pulmoner perfüzyonda histidin-triptofan-ketoglutarat(HTK) zeltisi kullanmışlardır. HTK zeltisi birçok organın korunması için dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Hayvan ve klinik çalışmalarda dokuları iskemi reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir(132, 133). Bir çok çalışmada ise oksijenize kan kullanımıştır(80, 123, 127, 134). Bizler de kullanım kolay olması, yüksek oksijen içeriği ve ek maliyet gerektirmemesi nedeniyle oksijenize kanı tercih ettik. Gabriel ve ark.(135) pulmoner perfüzyonda venöz kan ile arterial kanı

karşılaştırdığında her iki grupta iyi korunmuş akciğer fonksiyonları tespit etmişler. Histolojik incelemede iki grup arasında bir fark bulamamışlardır.

Pulmoner perfüzyondaki başka tartışmalı bir konu da verilecek sıvının miktarıdır. Serraf ve ark.(79) pulmoner perfüzyonu ilk yaptıklarında 35ml/kg/dk dozunda venöz kan vermişlerdir. Mevcut akım hızının % 20 si yapılan çalışmalar da mevcuttur(80, 127). Buggeskov ve ark.(130) şu an devam eden çalışmalarında mevcut akım hızının % 10 ile perfüzyon yapmaktalar. Öte yandan, Kagawa ve ark(136) tarafından yapılan bir çalışmada pulmoner perfüzyon düşük akım (10 ml/kg/dakika) ile yüksek akımı (20ml/kg/dakika) karşılaştırmışlardır. Düşük akım yapılan pulmoner perfüzyonunun KPB ilişkili akciğer zedelenmesi önlemede daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. Normalde de bronşiyal kan akımı, sistemik kan akımının yaklaşık % 8 ile % 10, arasındadır(7). Bizler de fizyolojik olması açısından mevcut akım flowunun % 10 ile pulmoner perfüzyon uyguladık. Santini ve ark.(134) 7ml/kg/dk dozunda perfüzyon, Sievers ve ark.(123) 1 litre oksijenize kanı 10 dakika boyunca perfüze etmişlerdir. Tüm veriler incelediğinde pulmoner perfüzyon dozunun tartışmaya açık olduğu bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ortaya çıkmaktadır.

Akciğerler kollateral bağlantıları ile pulmoner ve bronşiyal arterlerden bimodal bir kan dolaşımı var. Kross süresince akciğerler sadece bronşiyal arter akımı ile beslenmektedir. KPB sırasında akciğerlerin kan sağlayan bronşiyal arter akımının azaldığı daha önce tespit edilmişti(6). Bu yüzden bir çok çalışmada kross süresince pulmoner perfüzyon yapılmıştır(128,129,130,131). Öte yandan tüm KPB süresince pulmoner perfüzyon uygulanan çalışmalar da mevcuttur(80,81,126). Bu iki farklı uygulamayı karşılaştıran bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bizler yukarıda bahsedilen akciğerlerdeki iskemi ve reperfüzyonu takiben oluşacak hasarı önlemek için kross süresince pulmoner perfüzyon uyguladık.

Organ nakli deneyimlerinde , hipotermi organları iskemik hasardan koruduğu bilinmektedir(137). Pulmoner arter akımının kesilmesi ile akciğerler, nispeten sıcak kalır. Hipotermik çözeltilerle ile pulmoner arter perfüzyonu akciğerlerde homojen bir hipotermi oluşturur ve sıcak iskemik hasarı önlemede yardımcı olabilir(138). Hans ve ark.(123) yaptıkları çalışmada pulmoner perfüzyon grubunda 15 C sıcaklıktaki 1 L oksijenize kanı 10 dakika boyunca perfüze ettiler. Böylece akciğer sıcaklığını 18 C°'ye kadar düşürdüler. Deneysel çalışmalar hipotermik preseedörlerde kardiyopulmoner

bypass normotermik prosedürlere göre pro-inflamatuar faktörlerin, IL-1, IL-6, TNF- α , ve elastaz üretiminde azalma görülmüştür(41,42). Bizler de çalışmamızda mevcut pompa ısısı ile (28-32 C°) pulmoner perfüzyon uyguladık.

Apne, KPB sırasında pulmoner dolaşımda lizozomal enzimlerin aktivasyonunu teşvik ettiği için postoperatif pulmoner disfonksiyonu sıklığı ile ilişkilidir(94). Bu disfonksiyon önlemek için KPB sırasında aralıklı havalandırma veya sürekli hava yolu basıncı (CPAP) uygulaması gibi bazı manevralar uygulanmıştır(5,11, 95). KPB sırasında CPAP uygulaması, bazı çalışmalarda etkili olarak bildirilmiştir(95, 96). KPB sırasında pulmoner arter perfüzyon ile birlikte ventilasyonun devamı, KPB sonrası akciğer fonksiyon bozukluğunu azaltmak için başka bir seçenek olarak öne sürülmüştür. Friedman ve ark.(22) 'de KPB sırasında pulmoner arter perfüzyon ile birlikte akciğerlerin ventilasyonu ile trombosit , nötrofil sekestrasyonunu ve Tromboksan B2 tepkisini azaltarak, akciğer fonksiyonu korunmasında faydalı bir rol aldığını gösterdiler. Buna karşılık, bir başka deneysel çalışma KPB sırasında sürekli bir havalandırmanın pulmoner vasküler dirençte önemli bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir(79). Daha yakın zamanda, John ve ark (97) KPB sırasında 5ml / kg tidal hacim ile akciğer ventilasyonunu devam ettirdiği randomize çalışmada; ventilasyonun akciğerlerde ekstrasvasküler sıvı miktarında azalma ve kısa ekstübasyon zamanı ile sonuçlandığını göstermişlerdir.

Pulmoner perfüzyonun akciğerleri tek başına KPB etkisinden koruyamaz.Bu yüzden pulmoner perfüzyona ek maniplasyonlar uygulanmıştır. Paul ve ark(126) pulmoner perfüzyon çalışmalarında; pulmoner perfüzyona ilave ultrafiltrasyonun akciğerleri , KPB etkilerinden tek başına pulmoner perfüzyon uygulamasından daha iyi koruduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada da inhaler CO ve pulmoner perfüzyon kombinasyonunun, tek başına pulmoner perfüzyondan daha fazla akciğerlerde inflamatuvar yanıtı inhibe ettiğini, kan ve akciğer doku örneklerinde göstermişlerdir(127).

KPB kaynaklı akciğer hasarı multifaktöriyeldir. İlave pulmoner perfüzyon, postoperatif akciğer hasarını önlemede tek başına yeterli olmayabilir. Ancak çalışmamızda görüldüğü gibi pulmoner perfüzyon, postoperatif gaz değişimini olumlu yönde etkilemiştir. Ayrıca immünohistokimyasal ve elektromikroskopik incelemelerinde görüldüğü üzere ; KPB akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olmakta ve pulmoner perfüzyon bu hasarı azaltmaktadır. Diğer ek yöntemler (ultrafiltrasyon, ilaçlar, vb.) KPB sırasında akciğerlerin daha iyi korunmasına katkıda bulunabilirler. Hasta sayımız sınırlı olsa da; bizler KPB süresinin uzayacağı kardiyak cerrahi prosedürlerde postoperatif akciğer hasarını önlemek için pulmoner perfüzyonu öneriyoruz.



6. SONUÇ

1- Kontrol grubunda postoperatif beyaz küre ve CRP değerleri çalışma grubuna göre yüksek çıkmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

2- Kontrol grubunda entübasyon süresi çalışma grubuna göre uzun çıkmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

3- Kontrol grubunun yoğun bakım girişinde ve ekstübasyon sonrası alınan arterial kan gazlarında A-aO₂ (alveolloarterial oksijen gradyenti) değerleri çalışma grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. (sırasıyla $p:0,004$, $p:0,002$). Ayrıca kross kaldırıldığında alınan arterial ve pulmoner ven kan gazları karşılaştırıldığında; kontrol grubunda A-aO₂ değerleri pulmoner ven kan gazlarında arterial kan gazlarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p:0,003$) ancak çalışma grubunda fark saptanmamıştır ($p:0,335$).

4- Kontrol grubunda ekstübasyon sonrası alınan arterial kan gazlarında OI (oksijen indeksi) değerleri çalışma grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p:0,0001$). Ayrıca kross kaldırıldığında alınan arterial ve pulmoner ven kan gazları karşılaştırıldığında; kontrol grubunda OI değerleri pulmoner ven kan gazlarında arterial kan gazlarına göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p:0,006$) ancak çalışma grubunda fark saptanmamıştır ($p:0,1$) .

5- Kontrol grubunda intraoperatif ve postoperatif alınan arterial kan gazlarındaki laktat değerleri çalışma grubuna göre yüksek çıkmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca kross kaldırıldığında alınan arterial ve pulmoner ven kan gazları karşılaştırıldığında; fakat kontrol grubunda laktat değerleri pulmoner ven kan gazlarında arterial kan gazlarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p:0,008$) ancak çalışma grubunda fark saptanmamıştır ($p:0,280$).

6-Kontrol grubunda akciğer doku kesitinde özellikle bronş epitelinde yoğun İNOS(İndüklenebilir nitrik oksit sentaz) immün boyanması(+++), zayıf VEGF (vasküler endothelial büyüme faktörü) boyanması(+) ve hafif Bcl-2 (B Hücreli Lenfoma-2) boyanması (++) saptanmıştır. İNOS dokuda inflamasyonla artış gösteren bir moleküldür. Kontrol grubunda artmış İNOS boyanması kross süresince akciğerlerin iskemik kaldığını desteklemektedir.

7-Çalışma grubuna ait doku kesitlerinde damarların çevresinde ve makrofajlarda Bcl-2 immün boyanması görüldü (+++). İNOS ve VEGF boyanması zayıf kaldı. Çalışma grubunda anti apopitotik protein olan Bcl-2 artışı, İNOS ve VEGF moleküllerinin fizyolojik sınırlarda salgılanması; pulmoner perfüzyonun dokuyu iskemik hasara karşı koruduğu tezini desteklemektedir.

8-Çalışma grubunun elektron mikroskop incelemelerinde bazal membran bütünlüğü korunmuşken; kontrol grubunda bazal membran bütünlüğünde bozulma, alveoller boşlukta eritrosit ve makrofaj gözlemlendi. Çalışma grubunda bazal membran bütünlüğünün korunması pulmoner perfüzyonun dokuyu iskemik hasara karşı koruduğu tezini desteklemektedir.

9- Tüm bu sonuçlar neticesinde; KPB sırasında özellikle kross süresince akciğerlerin iskemik hasara uğradığı ve pulmoner perfüzyonun akciğerleri iskemik hasardan koruduğunu söyleyebiliriz.

10- Pulmoner perfüzyon süresince pulmoner arter basınçlarının mönitörize edilmesi, hasta sayısının daha fazla tutulması ve hastaların uzun dönem sonuçlarının araştırılması bu konu ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalarda faydalı olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Komai H, Haworth SG. The effect of cardiopulmonary bypass on the lung. In: Jonas RA, Elliott MJ, eds. *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants, and young children*. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994:242–62.
2. Taggart DP, El-Fiky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1123–8.
3. Hall RI, Smith MS, Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766–82.
4. Milot J, Perron J, Lacasse Y, et al: Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001;119:884-888.
5. Speekenbrink R, van Oeveren W, Wildevuur C: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. In Golstein D, Oz M (eds): *Minimally Invasive Cardiac Surgery*. 2nd ed. Humana Press, Totowa, NJ, 2004, pp. 3-18.
6. Schlensak C, Doenst T, Preusser S: Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: Assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:326-331.
7. Kuratani T, Matsuda H, Sawa Y, Kaneko M, Nakano S, et al. Experimental study in a rabbit model of ischemia reperfusion lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 564–8.
8. Pennock J, Pierce W, Waldhausen J. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass. *Surg Gynecol Obstet* 1977;145:917-927
9. Ascione R, Loys CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1198–204.
10. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IYP, Tang NLS, Yim APC. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 52–7.
11. Ng CS, Wan S, Yim AP, et al: Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002;121:1269-1277.
12. Apostolakis E, Filos K, Koletsis E, Dougenis D: Lung Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass. *J Card Surg* 2009.
13. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, Cheifetz IM, Jaggars JJ, Ungerleider RM: Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999, 67:731-5.
14. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. *Mastery of Cardiothoracic Surgery*, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007
15. Shwartz SM, De Blois D, O'Brien ER. The intima: Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995; 77:445-465.
16. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, Masai T, Fukuda H, Ohata T, Taniguchi K, Matsuda H. Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces

myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:29-35.

17. Alaa-Basiouni S, Mahmoud, MD, Mohamed S. Burhani, MD, Ali A. Hannef, MD, Ahmad A. Jamjoom, MD, Iskander S. Al-Githmi, MD, Ghassan M. Baslaim, MD. Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005 Nov; 128(5): 3447-3453.
18. Huimin Huang, MD, Tingjun Yao, MD, Wei Wang, MD, Deming Zhu, MD, Wei Zhang, MD, Hong Chen, MD, Weiding Fu, MD. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 136-140.
19. Butle J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559.
20. Maehara T, Novak I, Wyse RKH, et al. Perioperative monitoring of total body water by bioelectrical impedance in children undergoing open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 258-265.
21. Sladen RN, Berkowity DE. Cardiopulmonary bypass and the lung in Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary bypass*. Baltimore, Williams & Wilkins 1993; p: 468.
22. Friedman M, Sellke FW, Wang SY, et al: Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994;90:II262-II268.
23. Davies MG, Hagen PO: Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-935.
24. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-244.
25. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-252.
26. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, et al: Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;97:944-949.
27. Grunenfelder J, Umbehr M, Plass A, et al: Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor beta as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:92-97.
28. McBride WT, McBride SJ: The balance of pro- and antiinflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;11:15-22.
29. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-857.
30. Warltier D: The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-252.
31. Frerking B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 636-641.
32. Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 234-241.
33. Menasche P, Edmunds LHJ: The inflammatory response. In: Cohn LH, Edmunds LH (eds): *Cardiac Surgery in the Adult*. 2nd ed. McGraw Hill, New York, 2003, pp. 349-360.

34. Edmunds LH Jr: Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: Strategies to control the blood-synthetic surface interface. *Adv Card Surg* 1995;6:131-67.
35. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. In: Kaplan JA ed. *Cardiac anesthesia*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999:1061-110.
36. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J. Int. Med.* 2005;258(3):199-215.
37. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
38. Gillinov AM, Redmond JM, Zehr KJ, Wilson IC, Curtis WE, Bator JM, Burch RM, Reitz BA, Baumgartner WA, Herskowitz A, Cameron DE. Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 126-33
39. Martin WJ II. Neutrophils kill pulmonary endothelial cells by a hydrogen-peroxide-dependent pathway. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:209-13.
40. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985;65:513-25.
41. Luster AD: Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-445.
42. Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G: Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996;94:1578-1584.
43. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, et al: Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: Effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997;12:309-315.
44. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al: Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995;108:1551-1556.
45. Shiroka A, Rah KH, and Kenan RL. Bronchospasm during cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* 1982; 61: 538-540
46. Kyosola K, Takkunen O, Maamies T, et al. Bronchospasm during cardiopulmonary bypass: a potentially fatal complication of open-heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 35: 375-377.
47. Westbrook RE, Stuvv SE, Sesler AD, et al. Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanisms in normal man. *J Appl Physiol* 1973; 34: 81.
48. Tschernko EM, Bambazek A, Wisser W, Partik B, Jantsch U, Kubin K, Ehrlich M, Klimscha W, Grimm M, Keznickl FP: Intrapulmonary shunt after cardiopulmonary bypass: the use of vital capacity maneuvers versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 124:732-8.
49. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach M, Huber P, Garas S, Sammons BH, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Chu H, Mahoney EM, Weintraub WS, Guyton RA: Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125:797-808.
50. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EWL, Nathoe HM, Suyker WJL, Diephuis JC, Van Boven WJ, Borst C, Buskens E, Grobbee DE, Robles de Medina EO, De Jaegere PPT: Early

outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001, 104:1761-6.

51. Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Panagiotides GP, Declusin RJ: Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000, 70:1546-50.
52. Cox CM, Ascione R, Cohen AM: Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomised study. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:140-5.
53. Kochamba GS, Yun KL, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S: Pulmonary abnormalities after coronary arterial bypass grafting operation: cardiopulmonary bypass versus mechanical stabilization. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:1466-70.
54. Taggart DP: Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 18:31-7.
55. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, Puskas JD: Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest* 2005, 127:892-901.
56. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL: Drew- Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000, 69:77-83.
57. Jansen PG, te VH, Huybregts RA, Paulus R, Bulder ER, Spoel van der HI, Bezemer PD, Slaats EH, Eijssman L, Wildevuur CR: Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110:829-34.
58. Suhara H, Sawa Y, Nishimura M, Oshiyama H, Yokoyama K, Saito N, Matsuda H: Efficacy of a new coating material, PMEA, for cardiopulmonary bypass circuits in a porcine model. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:1603-8.
59. Wimmer-Greinecker G, Matheis G, Martens S, Oremek G, Abdel-Rahman U, Moritz A: Synthetic protein treated versus heparin coated cardiopulmonary bypass surfaces: similar clinical results and minor biochemical differences. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999, 16:211-7.
60. De Somer F, Francois K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, Van Nooten G: Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 18:602-6.
61. Altmay E, Karaca P, Yurtseven N, Ozkul V, Aksoy T, Ozler A, Canik S: Continuous positive airway pressure does not improve lung function after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006, 53:919-25.
62. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE: Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 103:806-13.
63. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Venge P: Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110:1623-32.
64. de Vroeghe R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts MA, Hack CE, van Barneveld L, Eijssman L, Wildevuur CR: The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004, 98:1586-94.

65. Ranucci M, Cirri S, Conti D, Ditta A, Boncilli A, Frigiola A, Menicanti L: Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996, 61:76-81.
66. Wildevuur CR, Jansen PG, Bezemer PD, Kuik DJ, Eijssman L, Bruins P, De Jong AP, Van Hardevelt FW, Biervliet JD, Hasenkam JM, Kure HH, Knudsen L, Bellaiche L, Ahlburg P, Loisanse DY, Baufreton C, Le Besnerais P, Bajan G, Matta A, Van Dyck M, Renotte MT, Ponlot-Lois A, Baele P, McGovern EA, Ahlvin E: Clinical evaluation of Duraflo II heparin treated extracorporeal circulation circuits (2nd version). The European Working Group on heparin coated extracorporeal circulation circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 11:616-23.
67. Wan S, LeClerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL: Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:1230-5.
68. te Velthuis H, Baufreton C, Jansen PG, Thijs CM, Hack CE, Sturk A, Wildevuur CR, Loisanse DY: Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997, 114:117-22.
69. Gorman RC, Ziats N, Rao AK, Gikakis N, Sun L, Khan MM, Stenach N, Sapatnekar S, Chouhan V, Gorman JH III, Niewiarowski S, Colman RW, Anderson JM, Edmunds LH Jr: Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 111:1-11.
70. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, Altorki N, Ko W, Hartman GS, Isom OW, Krieger KH: Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998, 115:426-38.
71. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, Kur F, Christ F, Fraunberger P, Reichart B, Vicoli C: Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg* 2005, 80:2326-32.
72. Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, Reitz BA, Baumgartner WA: Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990, 99:873-7.
73. Sheppard SV: Mechanisms and technical aspects of leucocyte depletion, *Leukocyte Depletion in Cardiac Surgery and Cardiology*. Karger Matheis G, Moritz A, Scholz M 2002, 16-32.
74. Gu YJ, de Vries AJ, Vos P, Boonstra PW, van Oeveren W: Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999, 67:604-9.
75. Sheppard S, Gipps R, Smith D: Does leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass improve oxygenation indices in patients with mild lung dysfunction?. *Br J Anesth* 2004, 93:789-92.
76. Warren O, Alexiou C, Massey R, Leff D, Purkayastha S, Kinross J, Darzi A, Athanasiou T: The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 31:665-76.
77. Drew CE, Anderson IM. Profound hypothermia in cardiac surgery. Report of three cases. *Lancet* 1959; 1: 748-50.
78. Mendler N, Heimisch W, Schad H. Pulmonary function after biventricular bypass for autologous lung oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 325-30.

79. Serraf A, Robotin M, Bonnet N, Détruit H, Baudet B, Mazmanian MG, Hervé P, Planché C. Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1061–9.
80. Suzuki T, Fukuda T, Ito T, Inoue Y, Cho Y, et al. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 602–6.
81. Siepe M, Goebel U, Mecklenburg A, Doenst T, Benk C, et al. Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 115–22.
82. Keenan HT, Thiagarajan R, Stephens KE, Williams G, Ramamoorthy C, Lupinetti FM: Pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 119:501-5.
83. Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW: Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B2, leukotriene B4, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:1369-75.
84. Nagashima M, Shin'oka T, Nollert G, Shum-Tim D, Rader CM, Mayer JE Jr: High-volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 1998, 98:II378-II384.
85. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O'Connor GT: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg Northern New England Cardiovascular Disease Study Group* 2001, 71:769-76.
86. Jansen P, te Velthuis H, Wildevuur W: Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatine and heparin-coated circuits. *Br J Anesth* 1996, 6:13-9.
87. Takai H, Eishi K, Yamachika S, Hazama S, Nishi K, Ariyoshi T, Nakaji S, Matsumaru I: The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary Cardiovasc Surg 2004, 10:178-82.
88. Philippou H, Adami A, Davidson SJ, Pepper JR, Burman JF, Lane DA: Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 2000, 84:124-8.
89. de Haan J, Boonstra PW, Monnink SH, Ebels T, van Oeveren W: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:901-7.
90. Schoenberger J, van Overen W, Bredee J: Systemic blood activation during and after auto-transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994, 57:1256-62
91. Boonstra PW, van Imhoff GW, Eysman L, Kootstra GJ, Heide van der JN, Karliczek GF, Wildevuur CR: Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiectomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89:900-6.
92. Tatar H, Cicek S, Demirkilic U, Ozal E, Suer H, Ozturk O, Isiklar H: Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993, 55:659-61.

93. Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 106:828-33.
94. Muller H, Hugel W, Reifschneider HJ, Horpacsy G, Hannekum A, Dalichau H: Lysosomal enzyme activity influenced by various types of respiration during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 37:65-71.
95. Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, Wernlund J, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G: Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1998, 88:134-42.
96. Ishikawa S, Ohtaki A, Takahashi T, Sakata K, Koyano T, Kano M, Ohki S, Kawashima O, Hamada Y, Morishita Y: PEEP therapy for patients with pleurotomy during coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2000, 15:175-8.
97. John L, Ervine I: A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2008, 7:14-17.
98. Lodge AJ, Chai PJ, Daggett CW, Ungerleider RM, Jagers J: Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of important. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999, 117:515-22.
99. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonarybypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997, 112:676-92.
100. Jansen NJ, van Oeveren W, van Vliet M, Stoutenbeek CP, Eysman L, Wildevuur CR: The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991, 5:211-7.
101. Tassani P, Richter JA, Barankay A, Braun SL, Haehnel C, Spaeth P, Schad H, Meisner H: 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.
102. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA: Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110:1658-62.
103. Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, Rennard SI, Robbins RA: Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1996, 83:696-700.
104. Rahman A, Ustunda B, Burma O, Ozercan IH, Cekirdekci A, Bayar MK: Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 18:583-8.
105. Prendergast TW, Furukawa S, Beyer AJ III, Eisen HJ, Mc Clurken JB, Jeevanandam V: Defining the role of aprotinin in heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996, 62:670-4.
106. Upchurch GR, Valeri CR, Khuri SF, Rohrer MJ, Welch GN, MacGregor H, Ragno G, Francis S, Rodino LJ, Michelson AD, Loscalzo J: Effect of heparin on fibrinolytic activity and platelet function in vivo. *Am J Physiol* 1996, 271:H528-H534.
107. John LC, Rees GM, Kovacs IB: Inhibition of platelet function by heparin. An etiologic factor in postbypass hemorrhage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 105:816-22.

108. Shastri KA, Logue GL, Stern MP, Rehman S, Raza S: Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: effect of C4A null allele. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:482-8.
109. Riess FC, Potzsch B, Behr I, Jager K, Rossing R, Bleese N, Schaper W, Muller-Berghaus G: Recombinant hirudin as an anticoagulant during cardiac operations: experiments in a pig model. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:739-45.
110. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, et al: The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;85:1394-1398.
111. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR: The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998;86:1289-1293.
112. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al: Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998;87:266-271.
113. Tanguay M, Blaise G, Dumont L, et al: Beneficial effects of volatile anesthetics on decrease in coronary flow and myocardial contractility induced by oxygen-derived free radicals in isolated rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:863-870.
114. Nakamura T, Kashimoto S, Oguchi T, et al: Hydroxyl radical formation during inhalation anesthesia in the reperfused working rat heart. *Can J Anaesth* 1999;46: 470-475.
115. Makman MH, Bilfinger TV, Stefano GB: Human granulocytes contain an opiate alkaloid-selective receptor mediating inhibition of cytokine-induced activation and chemotaxis. *J Immunol* 1995;154:1323-1330.
116. Spengler RN, Allen RM, Remick DG, et al: Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *J Immunol* 1990;145:1430-1434.
117. Brix-Christensen V, Tonnesen E, et al: Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:63-70.
118. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, et al: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-709.
119. Seccombe JF, Schaff HV: Coronary artery endothelial function after myocardial ischemia and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:778-8.
120. Cave AC, Manche A, Derias NW, Hearse DJ. Thromboxane A2 mediates pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in 959–67.
121. Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990;50:597–601.
122. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1107–15.
123. Sievers H-H, Freund-Kaas C, Eleftheriadis S, Fischer T, Kuppe H, Kraatz EG, Bechtel JFM. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion: preliminary results of a novel perfusion strategy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1167–72.
124. Friedman M, Wang SY, Sellke FW, Cohn WE, Weintraub RM, Johnson RG. Neutrophil adhesion blockade with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:460–8.

125. Howard RJ, Crain C, Franzini DA, Hood CI, Hugli TE. Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation. *Arch Surg* 1988;123:1496–501.
126. Paul J. Chai, MD, J. Andrew Williamson, BA, Andrew J. Lodge, MD, C. William Daggett, MD, John E. Scarborough, BA, Jon N. Meliones, MD, Ira M. Cheifetz, MD, James J. Jagers, MD, and Ross M. Ungerleider, MD. Effects of Ischemia on Pulmonary Dysfunction After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;67:731–5
127. Ulrich Goebel, Matthias Siepe, Anne Mecklenburg, Torsten Doenst, Friedhelm Beyersdorf, Torsten Loop, Christian Schlensak. Reduced pulmonary inflammatory response during cardiopulmonary bypass: effects of combined pulmonary perfusion and carbonmonoxide inhalation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 34 (2008) 1165—1172
128. Bo Wei, MD, Yinglong Liu, MD, Qiang Wang, MD, Cuntao Yu, MD, Cun Long, MD, Yongnan Chang, MD, and Yingmao Ruan, MD. Lung Perfusion With Protective Solution Relieves Lung Injury in Corrections of Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2004;77:918–24
129. Yinglong Liu, MD, Qiang Wang, MD, Xiaodong Zhu, MD, Dongqing Liu, BS, Shiwei Pan, MD, Yingmao Ruan, MD, and Yongli Li, BS. Pulmonary Artery Perfusion With Protective Solution Reduces Lung Injury After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1402–7
130. Katrine B Buggeskov, Jørn Wetterslev, Niels H Secher, Lars W Andersen, Thomas Jonassen and Daniel A Steinbrüchel. Pulmonary perfusion with oxygenated blood or custodiol HTK solution during cardiac surgery for postoperative pulmonary function in COPD patients: a trial protocol for the randomized, clinical, parallel group, assessor and data analyst blinded Pulmonary Protection Trial. doi:10.1186/1745-6215-14-30
131. LI Jian-an, LIU Ying-long, LIU Jin-ping and LI Xiao-feng. Pulmonary artery perfusion with HTK solution prevents lung injury in infants after cardiopulmonary bypass. *Chin Med J* 2010;123(19):2645-2650
132. Yang SG, Wang CS, Chen H, Hong T, Zhuang YM, Zhang Y, et al. Experience of combined heart-lung transplantation for 2 Eisenmenger's Syndrome patients. *Chin J Clin Med (Chin)* 2008; 15: 588-589.
133. .Beghetti M, Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 421-428.
134. Francesco Santini, Berton, Francesco Onorati, Gianluigi Franchi, Mariassunta Telesca, Giuseppe Faggian, Fabio Patelli, Alessandro Mazzucco. Pulsatile pulmonary perfusion with oxygenated blood ameliorates pulmonary hemodynamic and respiratory indices in low-risk coronary artery bypass patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 40 (2011) 794—803
135. Gabriel EA, Locali RF, Matsuoka PK, Almeida LS, Silva IG, et al. Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 1089–95.
136. Kagawa H, Morita K, Nagahori R, Shinohara G, Kinouchi K, Hashimoto K. Prevention of ischemia/reperfusion-induced pulmonary dysfunction after

- cardiopulmonary bypass with terminal leukocyte-depleted lung reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:174—80.
137. 510 (k) Summary: Custodiol HTK Solution. Common/Classification Name. Isolated Heart Perfusion and Transport System and Accessories. Franz Köhler Chemie GmbH. [Internet], 876:5880; http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/K032794.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=custodiol&utm_content=1
138. Ege T, Huseyin G, Yalcin O, Us MH, Arar C, Duran E. Importance of Pulmonary Artery Perfusion in Cardiac Surgery. J Cardiovascular Anesthesia 2004; 18: 166-174

