

T.C

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA PULMONER ARTERDEN VERİLEN
İLOROST'UN AKCİĞER HASARINA KARŞI KORUYUCU ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA HAKAN ZOR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HALİM SONCUL

ANKARA-2006

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	4
II. GENEL BİLGİLER	6
II.1. Kardiyopulmoner Bypass (KPB)	6
II.2. KPB'den sonra görülen Pulmoner Disfonksiyon	7
II.2.1. Kompleman	8
II.2.2. Nötrofiller	10
II.2.3. Monosit, Makrofaj ve Sitokinler	11
II.2.4. Trombositler	12
II.2.5. Endotel Hücreleri	13
II.3. KPB sonrası iskeminin pulmoner disfonksiyona etkisi	15
II.3.1 Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS)	15
II.4. İLOPROST	17
II.4.1. İloprost Farmakolojisi	17
II.4.2. İloprost Farmakokinetiği	18
II.4.3. İloprost Klinik Kullanım Alanları	19
II.4.4. İloprost Yan Etkileri	19
II.4.5. İlaç Etkileşimleri	20
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
III.1. Anestezi	23
III.2. Cerrahi	23
III.3. Laboratuar Ölçüm Yöntemleri	24
III.4. Postoperatif Dönem	26
III.5. İstatistik	26
IV. BULGULAR	32
IV.1. Serum IL-1 β Düzeyleri	32
IV.2. Serum IL-6 Düzeyleri	32
IV.3. Serum IL-8 Düzeyleri	33
IV.4. Serum TNF- α Düzeyleri	33
IV.5. Kan Beyaz Küre(WBC) Düzeyleri	34
IV.6. Solunum Fonksiyon Testi FEV1/FVC Sonuçları	34
IV.7. Arteriyel Kan Gazı pCO ₂ Sonuçları	34
IV.8. Bronş Lavajı Hücre Sayımı Sonuçları	35
IV.9. Akciğer Biyopsi İncelemesi	35
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
VI.ÖZET	54
VII. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR:

KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
vWF	: Von Willebrant Faktörü
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
LİMA	: Sol İnternal Mammarian Arter
PA	: Posteroanterior
DM	: Diabetes Mellitus
E.F	: Ejeksiyon Fraksiyonu
M.İ	: Miyokard İnfarktüsü
İ.A.B.P	: İnter Aortik Balon Pompası
WBC	: Kan Beyaz Küresi

I.GİRİŞ

Kalp cerrahisinin erken dönemlerinden beri KPB'nin özellikle major organ disfonksiyonuna yol açan sistemik inflamasyonla olan ilgisi tanımlanmıştır. Organ disfonksiyonu doğrudan infeksiyon yada iskemi gibi spesifik nedenlerle ilgili olmadığında, pompa sonrası sendromu yada KPB'a sistemik inflamatuvar yanıt sendromu alternatif açıklama olarak kullanılır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu değişik doku hasarı tiplerine vücudun inflamatuvar reaksiyonundan kaynaklanan klinik sendrom varlığı anlamına gelir (3). Kalp cerrahisinde sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan sorumlu 4 ana hasar mekanizması vardır;

- 1- Kanın bypass dolaşımındaki yabancı yüzeylerle etkileşimi
- 2- İskemi-reperfüzyon hasarı.
- 3- Endotoksemi
- 4- Operasyon travması

KPB sonrası pulmoner disfonksiyon 40 yıl önce tanımlanmış olup bu konuda önemli miktarda deneysel ve klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (53). Pek çok çalışma KPB'den sonra en sık görülen akciğer hasarı formu olan ARDS'nin fizyopatolojik mekanizması üzerine odaklanmıştır. KPB sonrası görülen pulmoner komplikasyonlarda öncelikle kardiyojenik ve infektif nedenler düşünülmele birlikte, kanın bypass dolaşımındaki yapay yüzeylerle etkileşimi ile oluşan lökosit ve trombosit aktivasyonu major yardımcı faktör olarak görülmektedir (18).

Açık kalp cerrahisi sonrası kardiyopulmoner bypassın neden olduğu, mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan akciğer hasarını minimuma indirmek için çeşitli ilaçlar kullanılmakta ve bu konu üzerinde araştırmalar halen devam etmektedir.

Stabil bir prostasiklin analogu olan iloprost, revaskülarizasyonun mümkün olmadığı kritik ekstremitte iskemisi bulunan ilerlemiş tromboanjitis obliterans (Buerger Hastalığı) olgularının

tedavisi, ciddi periferik tıkaçıcı arter hastalığı tedavisi, özellikle amputasyon riski taşıyan ve cerrahi girişim yada anjiyoplastinin mümkün olmadığı olgular, diğer tedavilere cevap vermeyen ve ciddi kısıtlamaya neden olan Raynaud Fenomenli hastaların tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca idiopatik pulmoner hipertansiyonu bulunan olgularda, pulmoner arter basıncını düşürmek için, bazı hastalarda da transplantasyon için bridging amacıyla kullanılmaktadır.

Bu kullanım alanları yanında sahip oldukları vasküler doku bütünlüğünü koruyucu, trombosit agregasyonunu ve nötrofil adezyonunu azaltıcı, pulmoner yatakta vazodilatatör etkileri ve serbest radikalleri temizleyici etkileri olması nedeniyle pek çok sistem üzerinde oluşturduğu değişik etkiler araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedir. KPB sonrası gelişen akciğer hasarına karşı koruyucu etkileri bazı hayvan deneylerinde ortaya konulmaya çalışılmıştır(49,26). Yapılan bir başka çalışmada da KPB esnasında kullanılan iloprostun ortalama pulmoner arter basıncını azalttığı ve kardiyak outputta artış sağladığı gösterilmiştir(10).

Bu çalışmanın amacı; açık kalp ameliyatları sonrasında gelişen akciğer hasarı üzerinde, KPB sırasında ana pulmoner arterden uygulanan iloprost infüzyonunun koruyucu etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. KARDİYOPULMONER BYPASS (KPB)

Pek çok kalp hastalığının tedavi edilmesi için kansız ve kalbin hareket etmediği bir ortamda çalışılması gerekmektedir. Bunun için de kalp ve akciğerin çalışmasının durdurulması gerekir. Bunun sağlanması için kalp ve akciğerin durması, kanın vücut dışında dolaşması, ancak, hücresel bütünlüğün ve yaşamsal fonksiyonların korunması için gerekli besin maddelerinin ve oksijenin hücrelere sunulması gerekir. Bu KPB olarak bilinen bir işlem sayesinde sağlanmaktadır. İlk kez Dr.Gibbon tarafından Kalp-Akciğer Makinesi olarak adlandırılan, ekstrakorporeal mekanik oksijenatör kullanılarak 6 Mayıs 1953'te ilk başarılı açık kalp ameliyatı gerçekleştirmiştir.

KPB, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerin gaz değişim fonksiyonunun, geçici olarak hastanın damar sistemine bağlanan bir pompa oksijenatörle sağlandığı sistemdir. Bazı organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon sekeli kalmakla birlikte, KPB, kalp cerrahisinde vazgeçilmez bir unsur haline gelmiştir. Sağlam insanlarla karşılaştırıldığında pek çok fizyolojik değişken, KPB esnasında dışarıdan kontrol altındadır. Bu değişkenler sistemik kan akımını, input basınç dalgasını, sistemik venöz basıncı, pulmoner venöz basıncı, ilk perfüzatın hematokriti ve kimyasal bileşeni, arteriyel oksijen ve karbondioksit düzeylerini, perfüzatın ve hastanın ısını içermektedir. KPB ile az yada çok yan etkiler oluşur. Bu yan etkiler kan pıhtılaşma bozuklukları, eritrositlerin ve plazma proteinlerinin ekstrakorporeal sistemden geçerken uğradıkları bozuklukları ve kanın değişik yabancı yüzeylerle teması sonucunda ortaya çıkan vazoaaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımıyla ortaya çıkan durumları içermektedir. Bunların yanında nörolojik, renal ve pulmoner fonksiyonlarda da bir miktar geçici yada bazen kalıcı olabilen

bozukluklar gelişmektedir(12). Tüm bunlara paralel olarak güvenli KPB, perfüzyondan sonra yapısal yada işlevsel hasarın oluşmamasıyla kendini belli eder(72).

KPB esnasında doku perfüzyonunun istenilen düzeyde olmasını sağlamak için yapılan hemodilüsyon, beraberinde bir seri değişikliklere neden olur ve plazma proteinleri, endojen hormonlar ve substratlar, nicelik ve nitelik bakımından değişikliğe uğrarlar. Bunun yanında, KPB esnasında kanın yabancı yüzeylerle teması sonucunda, immün sistem aktive olur. İmmün sisteme aktivasyonu, ekstrakorporeal dolaşıma bağlı morbiditenin en önemli faktörlerinden biridir.

II.2. KPB'den sonra görülen Pulmoner Disfonksiyon

KPB'den sonra oluşan pulmoner disfonksiyon, alveolo-arteriyel O₂ gradienti, intrapulmoner şant, pulmoner ödem derecesi, pulmoner uyum ve pulmoner vasküler dirençteki değişikliklerle belirlenebilir. Farklı kardiyak cerrahi uygulanan 400 hastada yapılan bir çalışmada, postoperatif olarak ilk 4 saatte dinamik pulmoner uyumda ve ilk 24 saatte alveolo-arteriyel O₂ gradientinde % 40 oranında azalma olduğu saptanmıştır (32). Yapılan son çalışmalar inflamatuvar akciğer hasarı sırasındaki hücre aktivasyonunun önemini ortaya koymuştur. Nötrofil, monosit ve makrofajların aktivasyonu lokal ve sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımıyla sonuçlanır. Benzer şekilde akciğer hasarı, kompleman, lökositler, endotel hücrelerinin aktivasyonu ve sitokinlerle diğer çözünebilir inflamatuvar mediatörlerin salınımıyla ilişkilidir.

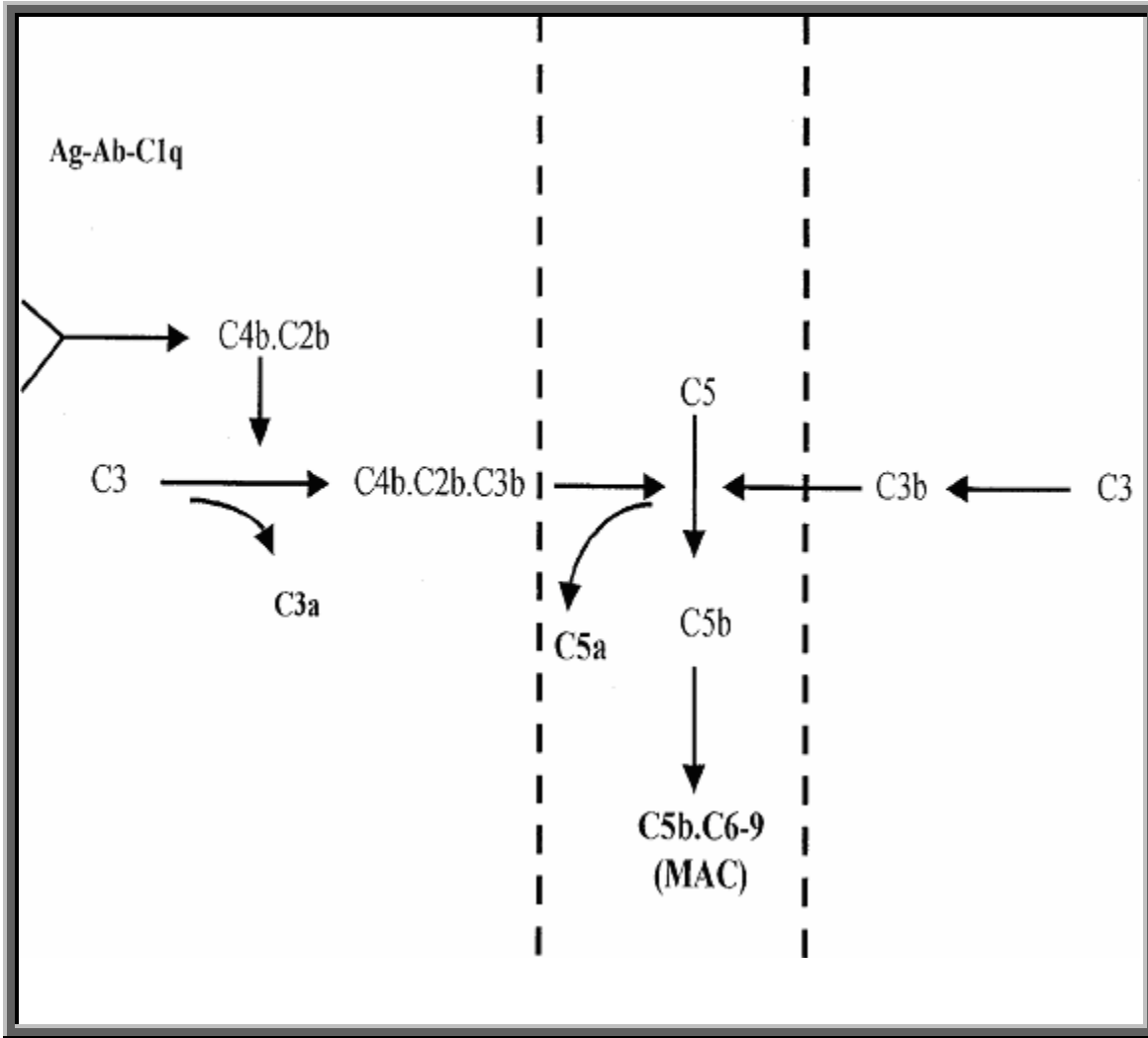
II.2.1. Kompleman

Kompleman, inflamatuvar yanıtın erken aşamasında aktive olan bir protein sistemidir ve KPB uygulanan hastalarda araştırılan ilk inflamatuvar mediatörlerdendir. Ancak komplemanın

inflamatuvar prosesteki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. C3a'nın kemotaktik etkileri ve C3a ile C5b-C9'un lökosit ve endotel hücrelerini aktive etmesi, inflamatuvar doku hasarına yol açan önemli faktörlerdendir (30).

Kardiyak cerrahi sırasında komplemanın hem klasik hem de alternatif yollar ile aktive olduğu gösterilmiştir (43,80). Faktör XII'nin aktivasyonu da kompleman sistemini aktive edebilir. Nötrofiller için kemotaktik olan C5a, endotel hücrelerine P-selektin molekülünün adezyonunu destekler ve bu da nötrofil sekestrasyonunu artırır (27). Yapılan çalışmalarda kardiyak cerrahi sonrası uzun süreli yapay solunum desteği gerektiren hastalarda, destek gerektirmeyen hastalara göre C3a plazma düzeyi yaklaşık 2 kat fazla bulunmuştur (60).

KPB'ye ilk fizyolojik yanıtlardan biri özellikle alternatif yolla masif kompleman aktivasyonudur (17). Plazma C3a düzeyleri KPB başında 2 dakika içinde artar ve KPB süresi ile paralel olarak yüksek kalır. Aort klempinin alınması ve yeniden ısıtma C3a düzeyinde ek artışa yol açar. KPB bitiminde bazal düzeyin 5-10 kat üzerinde tepe noktasına ulaşır ve cerrahiden 18-48 saat sonra normale döner. KPB'yi takiben gelişen çoklu organ disfonksiyonu yüksek C3a düzeyleri ile güçlü korelasyon halindedir (50,51). C3a düzeyinin kapalı kalp ameliyatlarında değişmediği görülmüştür (51).

Klasik yol**(Protaminle aktive olur)****Alternatif Yol****(Yabancı yüzeylerle temas edildiğinde aktive olur)**

Sekil 1. Kompleman Sistemi. Alternatif yol, kompleman sistemi elemanlarıyla yabancı yüzeylerin teması sonucunda aktive olurken, klasik yol muhtemelen protamin uygulanmasıyla aktive olmaktadır. Membran Atak Kompleksi(MAC) reaksiyonun son ürünüdür.

II.2.2.Nötrofiller

Nötrofiller, komplemanla yada komplemandan bağımsız mekanizma ile aktive olabilirler. Bu aktivasyon nötrofilin endotele adezyonu ve nötrofil birikimi ile sonuçlanır. Böylece aktive olmuş endotel hücreleri ile nötrofillerin etkileşimi artar. İnflamatuar protein olan selektinler, nötrofilin endotele bağlantısının başlangıç fazına aracılık eder. Daha sonra integrinler ve immünoglobulinler, nötrofillerin aktive endotele bağlanmasını kolaylaştırır (1). Yapışkan nötrofiller daha sonra interlökin-8 gibi kemokinlerin aktivasyonu ile daha fazla aktive olurlar. Serbest oksijen radikalleri, proteazlar ve myeloperoksidaz, yapışkan nötrofillerle üretilir ve endotel hücreleri ile subendotelyal matriks proteinlerinde yıkıma yol açıp, doku hasarını oluştururlar (87). Ayrıca KPB'den sonra plazma elastaz düzeyi ile postoperatif respiratuar disfonksiyon arasında, respiratuar indeks değişiklikleri ve intrapulmoner şantta artış gösterilerek pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir (81,37). Elastazın ulinastatin ile inhibisyonu intrapulmoner şantta iyileşme sağlamaktadır (41).

Komplemana ek olarak, sitokinler ve endotoksinler de nötrofilleri aktive edebilir. Hayvan deneylerinde endotoksine bağlı akciğer hasarının, akciğer kapillerlerinde 45 dakika içinde nötrofil birikimine yol açtığı gösterilmiştir (18).

İskemi-reperfüzyon ve kompleman aktivasyonunun endotoksemiye eşlik ettiği KPB ile ilişkili akciğer hasarında nötrofiller önemli rol oynar. Farelerde oluşturulan akciğer iskemi-reperfüzyon hasarında, reperfüzyonun 4. saatinde çok sayıda nötrofilin alveollerde biriktiği gösterilmiştir (25). Protamin verilmesinden sonra, pulmoner arterdeki nötrofil sayısı, sistemik arteriyel kandakinin çok üzerinde bulunmuştur. Bu durum nötrofillerin akciğerde biriktiğini ve hasar yarattığını desteklemektedir (37,13). Yapılan bir başka çalışmada KPB'dan sonra nötrofil konsantrasyonunun bronşiyal lavaj sıvısında da yüksek olduğu gösterilmiştir (46).

KPB'a bağlı akciğer hasarında l6kosit aktivasyonunun 6nemi, l6kosit aktivasyonunu inhibe eden pentoksifilinin kardiyak cerrahili hastalarda akciğer disfonksiyonunu azaltması ile de kanıtlanmıştır (82). Benzer şekilde arteriyel filtre ile l6kositlerin tutulması, insanlarda KPB'dan sonra akciğer hasarını azaltmıştır (34).

N6trofillerin aktivasyonu, n6trofillerin akciğer damarlarının endoteline adezyonu, proteazlarla endotel hasarı, altta yatan fizyopatolojik mekanizmanın ana basamakları olarak g6r6nmektedir.

II.2.3.Monosit,Makrofaj ve Sitokinler

Monositlerin pulmoner damarlardan, pulmoner infiltrasyon sırasında makrofajlara transfer oldukları intersitisyel ve alveoler alanlara g66 ettikleri bilinmektedir. Pulmoner makrofajlar, hava yolunda, alveoler alanda, intersitisyumda, plevra alanında ve non-inflame pulmoner kapillerin l6meninde bulunabilirler (85). Monositler kemotaktan protein-1, TNF- α , IL-1, endotoksin ve iskemi-reperfüzyon ile uyarılabilir.

Makrofajlar akut inflamatuvar akciğer hasarında doğrudan sitokin, sitotoksik metabolitler ve l6kositler i6in kemotaktan sekresyonu ile 6nemli rol oynarlar. Alveoler makrofajlar, akut akciğer hasarının erken d6neminde (30 dakika) aktive olurlar (25).

Bu bilgiler doğrultusunda, endotoksin yada iskemiye bağlı akut akciğer hasarı başladıktan sonra, aktive olmuş akciğer makrofajlarının monosit ve n6trofiller i6in kemotaktanlar salgıladığı d6ř6n6lmektedir. Daha sonra, aktive n6trofiller pulmoner endotele yapışır, fakat ilk olarak dokuya g66 eden monositler, toksik etkilerini direkt olarak veya yeni makrofajlara d6n6şerek

ortaya koyarlar. Başlangıçta oluşan hasarın etkisi, aktive monositler ve endotel hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerle artırılır.

KPB sırasında ve sonrasında endotoksemi ve iskemi reperfüzyon direkt olarak nötrofilleri aktive eden kompleman aktivasyonu gibi faktörlerle birlikte bulunabilir. Bu olguda akciğer inflamasyonuna yol açan mekanizmalar, KPB bağlantısız iskemi modelinden daha komplikedir ve akciğer hasarı nötrofillerce oluşturulur.

İnflamatuvar akciğer hasarı, plazma monositlerine ek olarak alveoler makrofaj ve monositleri de içerir. Son dönemde yapılan bir çalışmada aorta klempinin kaldırılmasından sonra alveoler makrofajlardan elde edilen integrin'in, KPB'dan önce elde edilen alveoler makrofajlardaki ile karşılaştırıldığında artış olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada alveoler makrofajların, postoperatif invitro kültürde yüksek düzeyde TNF ve inflamatuvar bir sitokin olan IL-8 ürettiği gösterilmiştir. Bronşiyal lavaj sıvısında, aktive monositler ve endotel hücreleri tarafından üretilen IL-8 konsantrasyonları, KPB'dan sonra kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (46).

II.2.4 Trombositler

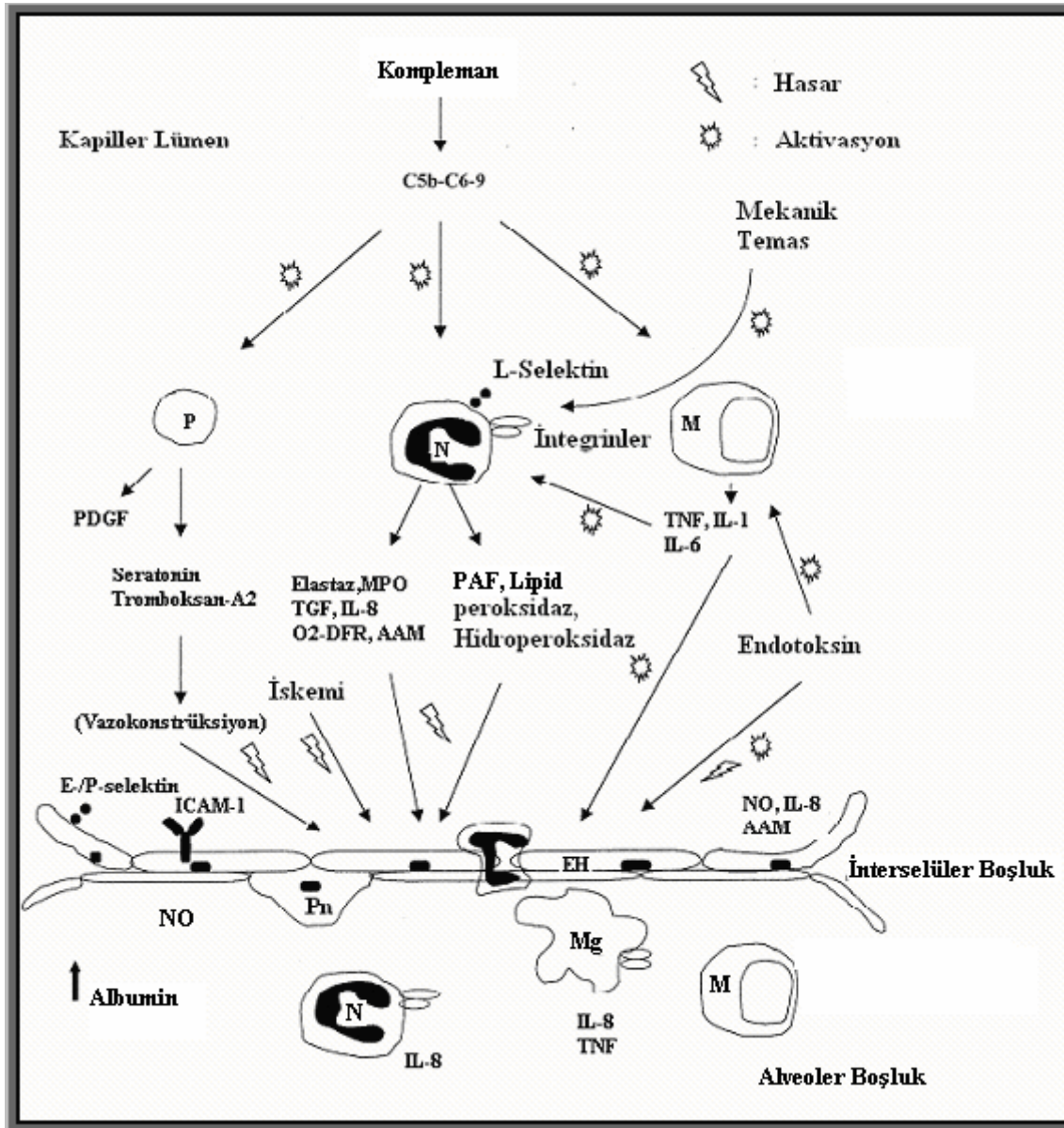
Akut akciğer hasarında trombositlerin rolü tam olarak bilinmemektedir. Ciddi hasarlarda pulmoner kapillerlerde trombosit birikimi gösterilmiştir. Bu trombositler, sitotoksik metabolit sekresyonu ile endotelial hasara ve doku ödemeine yol açar (74). Benzer şekilde, trombositlerin bypass sırasında küçük damarlarda toplandığı gösterilmiştir. Trombosit agregasyonunu inhibe eden prostasiklinin KPB uygulanan köpeklerde kullanımı trombosit sayısının korur, trombosit agregasyonunu azaltır ve pulmoner arteriollerin fibrin, lökosit ve küçük trombositlerden oluşan mikroagregatlar ile oklüzyonunu önler. KPB sırasında akciğerlerdeki trombosit agregasyonunun

patofizyolojik önemi hala bilinmemektedir (26). Ancak bu görüşün tam tersini savunan çalışmalar da yapılmıştır. Wang ve arkadaşları aktive trombositlerin endotel üzerine koruyucu etkileri olduğunu savunmaktadır. Trombosit ve nötrofillerin, bir trombosit aktivatörü olan forbal mirisat asetat ile infüzyonunun, izole fare akciğerinde hasarı azalttığı ve endotel bütünlüğünü koruduğu düşünülmektedir (39).

II.2.5 Endotel Hücreleri

KPB'nin endotelial permeabilitede artışla ilişkili olduğu bilinmekle beraber, endotelial hücrelerin hasarı henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Kan komponentlerinin bypass dolaşımındaki yüzeylerle direk temasına karşın; endotel kompleman, sitokinler, endotoksin ve iskemi-reperfüzyon ile potansiyel olarak aktive olur. KPB'dan sonra aktive endotellerden üretilen moleküllerin plazma düzeyinde artmış olduğu gözlenmiştir. Endotel hasarının göstergesi olan vWF'nin plazma düzeyleri kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda artmıştır. Aktive monosit ve endotel hücrelerince oluşturulan IL-8 düzeyleri de KPB'dan sonra önemli miktarda artmaktadır (73). Bu mediatörlerin kaynağı olan spesifik organlar hala kesin değildir.

Bir araşidonik asit metaboliti olan, aktif endotel hücrelerinden salınan ve vazokonstriksiyona neden olan tromboksan düzeyleri, hayvanlarda total KPB'dan sonra sol atriyum kanında yüksek bulunmuştur. KPB uygulanan koyunlarda tromboksan sentezinin inhibisyonu akciğer hasarının eliminasyonu ile sonuçlanmıştır (29).



Şekil 2. Lökositler, endotel hücreleri ve humoral inflamatuvar mediatörler, KPB'ye bağlı akciğer hasarında önemli rol oynamaktadırlar.

II.3. KPB SONRASI İSKEMİNİN PULMONER DİSFONKSİYONA ETKİSİ

Pulmoner hipertansiyon konjenital kalp hastalıklarında sıktır ve özellikle açık kalp ameliyatlarından sonra önemli bir sorun olarak görünmektedir (47,19,68). KPB tarafından uyarılan pulmoner hipertansiyonun mekanizması net değildir. Daha önceden yapılan çalışmalar, pulmoner vasküler endotel disfonksiyonunun önemli rol oynadığını düşündürmektedir (83,67). Vasküler endotel, vasküler düz kas tonusuna etki ederek hem vazodilatasyon hem de vazokonstriksiyon oluşturur. KPB'dan sonra çocuklarda, erişkinlerde(4,5) ve hayvan deneylerinde(75), endotelin, asetilkoline yanıtında bozulma olduğu belirtilmiştir(88). Asetilkolin, reseptör aracılığıyla endotelden vazodilatatör ajanların oluşumunu uyararak etki gösterir. En önemli ajan NO'dur. Bunun prekürsörü L-Arginin endotel hücreleri tarafından oluşturulan etkili bir vazodilatatördür ve vasküler düz kas relaksasyonunda önemli bir moleküldür. Daha önceki çalışmalarda, KPB'nın endotel bağımlı vazodilatasyon etkileri araştırılmıştır ve KPB'dan sonra reseptör aracılı endotel bağımlı vazodilatasyonda önemli bozulma olduğu gözlenmiştir (52). Bu endotelyal hasarın arkasındaki mekanizma net değildir.

II.3.1 Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS)

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ilk olarak 39 yıl önce Ashbaugh ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olup halen yüksek mortalite nedenidir(6). Her iki akciğeri de içine alan non-kardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur. KPB, ARDS için risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır (33,36). KPB uygulanan hastalarda pulmoner endotel hasarı gelişmekte bunun göstergeleri ise plazma ve havayolunda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir

Etyolojisinde çok değişik faktörler rol oynamaktadır(11). Patofizyolojisi kompleman-nötrofil bağımlı inflamatuvar teoriyle açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda kompleman aktivasyonunun, ARDS'ye neden olan nötrofil aktivasyonu üzerindeki önemli etkileri gösterilmiştir.(8). ARDS gelişen hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinde, nötrofil sayısının ve nötrofil kaynaklı proteaz miktarlarının arttığı ve bu örneklerdeki nötrofil yüzdesiyle, akciğerdeki hasarın ciddiyetinin direk ilişkili olduğu saptanmıştır(86). Aktive olan nötrofillerin ARDS gelişimindeki rolü, bu hastalardan ARDS öncesinde ve esnasında alınan örneklerde, plazma ve alveol sıvılarında artmış elastaz aktivitesi gösterilerek ortaya konulmuştur(56). Plazma ve alveol sıvılarında yapılan çalışmalarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve özellikle IL-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin artışı, bu konuda sistemik mekanizmaların önemi olduğunun göstergesidir(38,44,31).

ARDS'de endotel bozulmasına yardım eden ve endoteli önemli oksidatif stres altında bırakan etken serbest O₂ radikallerinin salınımıdır (21,66). Kompleman aktivasyonunun da endotel hasarında önemli olduğu düşünülmektedir. KPB uygulanan hastalarda, kardiyak yada nonkardiyak pulmoner ödemin ayırımı yapabilen araştırma tekniklerinin kullanılması ile, ARDS tipi akciğer hasarına benzer şekilde alveoler endotel bütünlüğünde hasar geliştiği ortaya konulmuştur (76). Bu hastaların çoğunda düşük dereceli akciğer hasarı olurken, bazı olgularda ciddi akciğer hasarı oluşmaktadır. Hastalar arasındaki bu farklı sonuçların nedeni bilinmemektedir. Literatürde KPB'dan sonra ARDS prevalansı rapor edilen 3 çalışma olup (59,7,22) bu çalışmalardaki oran % 0.5-1.7 olarak bildirilmiştir. ARDS'li olguların % 91'inde çoklu organ yetmezliği gelişmektedir. Kardiyak cerrahi hastalarında bakteriyemi, hipotansiyon, zayıf sol ventrikül fonksiyonu ve acil cerrahi girişim ARDS gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

II.4.İLOPROST

Prostasiklin 1976 yılında keşfedildiği zaman biyoloji, tıp ve kimya alanlarında çalışan bilim adamlarının hayal dünyalarını alt üst etmişti. Prostasiklin, trombositler, lökositler ve endotel hücreler üzerinde etkileri olan bir molekül olarak tanımlanmış ve damar duvarlarını etkileyen hastalıklar üzerinde potansiyeli olabileceği düşünülmüştü. Kimyacılar, prostasiklin yarılanma ömrünün son derece kısa olması nedeniyle, oral yoldan uygulanabilmesi, bağırsaklardan alınımını sağlayabilmek üzere kimyasal stabilite ve karaciğerin düşük ilk geçiş eliminasyonunu korumak üzere metabolik stabilite arayışına girdiler ve kabul edilebilir bir yarılanma ömrü elde ettiler.

Profesor Skuballa, 1978 yılında, prostasiklin analogu olan iloprostun sentez basamaklarını tasarladı.(63). Biyologlar ilacın farmakolojik ömrünü daha da uzatan sürekli salınım formunu tasarladılar. Klinisyenler de iloprostun endikasyonlarını tanımladılar.

Prostasiklin, endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asit metabolizması üzerinden sentezlenen bir maddedir. Prostasiklin, mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, daha açık belirtmek gerekirse trombosit agregasyonu ve vazodilatasyonun inhibe edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca endotel doku üzerine sitoprotektif etkisi de varmış gibi görünmektedir. Mikrovasküler sistemde, vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A2 ile prostasiklin arasında bir denge vardır.

II.4.1. İloprost Farmakolojisi

İloprostun etki mekanizması komplekstir ve net olarak tanımlanamamıştır. Etkilerini, prostasiklin reseptörleriyle etkileşerek; trombosit adezyonunu ve agregasyonunun inhibisyonu, damar duvarındaki media tabakasındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu,

profibrinolitik aktivite, vazodilatör etkileri, lökositlerin aktivasyonunun ve kemotaksisinin inhibisyonu, lökositler tarafından üretilen süperoksit anyonlarının azaltılması, trombosit-lökosit etkileşiminin azaltılması, kollateral sirkülasyon formasyonunun ve büyümesinin stimüle edilmesi, mikrovasküler sistemde akımın regüle edilmesi yollarıyla gerçekleştirmektedir.

İloprost, intraselüler cAMP konsantrasyonunu düzenleyerek; pulmoner vazodilasyon (90), trombosit agregasyonunun inhibisyonu (64), nötrofil adezyonunun azalması (70), serbest radikalleri temizleyici etkiler gösterir(79) ve vasküler fonksiyonların devamlılığını sağlar (2,42).

II.4.2. İloprost Farmakokinetiği

İntravenöz infüzyon başladıktan 10-20 dakika gibi kısa bir süre sonra kararlı durum plazma düzeylerine ulaşılır. Kararlı durum plazma seviyeleri infüzyon hızı ile doğru orantılıdır. 1-3 ng/kg/dk infüzyon hızı ile sırasıyla yaklaşık 46 ± 8 pg/ml - 135 ± 24 pg/ml plazma konsantrasyonu elde edilir (55). İnfüzyonun sona erdirilmesinden sonra yüksek metabolizma hızı nedeni ile iloprost plazma konsantrasyonu hızla düşer. Plazma yarı ömrü 0.5 saattir, bunun sonucu olarak infüzyonun sona ermesinden hemen 2 saat sonra madde düzeyi denge konsantrasyonunun % 10'unun altına düşer. Karaciğer sirozlu hastalarda ve diyalize gerek gösteren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda iloprost klerensi 2 – 4 misli azalır. İloprostun büyük kısmı plazma albuminine %60 oranında bağlanır. İloprost, metabolitlerine dönüşerek elimine olur. Ana metabolit tetranor-iloprost'dur ve farmakolojik olarak inaktiftir. İloprost metabolitlerinin % 80 kadarı böbrek yolu ile, % 20'si safra yolu ile atılır.

II.4.3. İloprost Klinik Kullanım Alanları

İloprost ile ilgili klinik çalışmaların çoğu pulmoner hipertansiyon (9,57,65,89) tıkalıcı ve vazospastik arter hastalıklarında kullanımlarıyla ilgili olup akciğerde oluşan pompa hasarı üzerine etkisini araştıran pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Daha çok primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon üzerine olan etkileri, Raynaud ve Buerger Hastalığı'nda etkileri araştırılmış olup, postiskemik akciğer hasarında (49) ve akut akciğer hasarında faydalı etkileri (24) son yıllarda yapılan 2 hayvan çalışmasında gösterilmiştir.

İloprost, Fontaine sınıflandırmasına göre evre 3 ve 4 tıkalıcı periferik damar hastalıklarının tedavisinde, diyabetik anjiyopatilerin tedavisinde, tromboanjitis obliterans (Buerger Hastalığı) ve Raynaud Hastalığı'nın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu endikasyonlarının yanında kalp-akciğer nakli esnasında iloprost kullanımının serbest oksijen radikallerinin salınımını azalttığı ve postoperatif dönemde akciğer fonksiyonlarında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (79). Bunların yanında KPB'nin neden olduğu inflamasyon sonucu artan pulmoner arter basıncının düşürmede ve inhale prostasiklin kullanımının KPB'nin neden olduğu pulmoner endotel disfonksiyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.(28)

II.4.4 İloprost Yan Etkileri

İloprostun farmakolojik etkisi, kızarıklığa neden olan vazodilatasyon (% 58) veya başağrısı (% 68,8) veya gastrointestinal semptomlar (% 29,7) gibi yan etkiler olarak kendini gösterir. Tedavinin başlangıcında, her hasta için kişisel en iyi tolere edilebilir dozu tespit etmek amacı ile doz titrasyonu yapılırken, bunların ortaya çıkması olasıdır. Bununla birlikte, genellikle bütün bu yan etkiler doz azaltıldığında hızla kaybolur.

Başka bir grup yan etki de infüzyon yerinde lokal reaksiyonlara bağlıdır. Örneğin; infüzyon yerinde kızarıklık ve ağrı meydana gelebilir veya kutanöz vazodilatasyon infüzyon yapılan venin üzerinde çizgi halinde eriteme neden olabilir.

İlave ilaç yan etkileri; konfüzyon durumu, kan basıncı artışı, taşikardi ve allerjik reaksiyonlardır. İleri derecede ateroskleroza olan yaşlı hastalarda münferit dispne vakaları ve nadir pulmoner ödem ve kalp yetmezliği gözlemlenmiştir. İloprost, özellikle koroner kalp hastalığı olanlarda anjinayı tetikleyebilir. İloprost uygulanması esnasında oluşan miyokardiyal iskemi bazı çalışmalarda bildirilmiştir (15,16). Ancak bu çalışmalarda anjinayı tetikleyen minimal iloprost düzeyleri sırasıyla 4 ve 6 $\eta\text{gr/kg/dk}$ olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan maksimum iloprost dozu 2 $\eta\text{gr/kg/dk}$ olup hiçbir zaman bu yayınlarda bildirilen düzeye çıkılmamıştır. Yine bu çalışmalarda oluşturulan anjina , ilaç kesilmesini takiben 3 dakika içerisinde medikasyona gerek olmadan ortadan kalkmıştır.

Bu çalışmaların yayınlanması üzerine 1996 yılında Buerke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 $\eta\text{gr/kg/dk}$ dozunda yapılan iloprost infüzyonu sonucunda herhangi bir anjina, ST segment depresyonu yada koroner çalma fenomeni gözlemlenmediği bildirilmiştir (14).

II.4.5 İlaç Etkileşimleri

Farmakolojik deneylerde iloprostun β -reseptör blokerlerinin, kalsiyum antagonistlerinin ve vazodilatatörlerin antihipertansif aktivitesi üzerine additif etkisi ve ACE inhibitörlerinin antihipertansif aktivitesi üzerine potansiyelize edici etkisi olduğu görülmüştür. Bu bulgular gönüllüler üzerinde doğrulanamamıştır. Önemli hipotansiyon görülürse bu iloprost dozu azaltılarak düzeltilebilir.

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, diğer hemostatik mekanizmaları etkileyen heparin veya kumarin tipi antikoagülanlar ile beraber kullanıldığında teorik olarak kanama riskini arttırabilir. Şayet bu meydana gelirse, iloprost infüzyonu sona erdirilmelidir.

Diğer trombosit agregasyon inhibitörleri (asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri ve nitrovazodilatörler ile beraber kullanıldığında iloprostun trombosit fonksiyonları üzerine additif veya supraadditif etkisi vardır. 1999 yılında Lindemann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında trombositlerin prostasiklin ve analoglarına karşı artmış duyarlılık gösterdikleri, bu moleküllerin trombosit agregasyonuna neden olan Gp2b/3a ve CD 62p ekspresyonunu azalttıkları gösterilmiştir (58).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda koroner arter hastalığı nedeniyle operasyona alınacak olan 20 hasta çalışmaya alındı (Tablo II – III). Hastalar çalışma ve kontrol grubu olmak üzere eşit sayıda 2 gruba dağıtıldılar (Çalışma grubunda 10, kontrol grubunda 10 hasta). Çalışma grubundaki hastalara uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alındı.

Koroner arter hastalığı dışında ek kardiyak patoloji, belirgin akciğer hastalığı (KOA, Restriktif Akciğer Hastalığı), daha önce geçirilmiş kalp cerrahisi, kötü ventrikül fonksiyonu (EF<35), acil ameliyat endikasyonu, tek damar bypass ameliyatı geçirecek hastalar, sistemik hastalık (Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kanama diyatezi ve hematolojik problemleri olanlar gibi), geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve malign hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Çalışma ve kontrol grubunda bulunan hastaların yaş, cinsiyet bilgileri, preoperatif kardiyak fonksiyonları, laboratuvar incelemeleri ve klinik bulguları Tablo IV'te gösterilmiştir. Preoperatif dönemde, tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Rutin laboratuvar incelemeleri (kan biyokimyası, idrar mikroskopisi ve biyokimyası, serolojik testler, hematolojik testler) yapıldı. Hastaların PA akciğer grafileri çekildi ve değerlendirildi. Hastalara solunum fonksiyon testleri, kan gazı analizi ve akciğer grafileri ile göğüs hastalıkları konsültasyonu istendi. Ekokardiyografi ile hastaların ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısaltmaları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalar 52 ile 75 yaş arasında idi. Hastaların koroner arterlerinin ikisi ile dördü arasında lezyon vardı.

III.1. Anestezi

Anestezi öncesi radyal arter kateteri ile kan basınçları, subklavyen ven kateteri ile santral venöz basınçları, elektrokardiyografileri ve vücut ısıları devamlı olarak monitörize edilerek izlendi.

Her iki grupta bulunan hastalar için anestezi ve cerrahi protokoller aynı ekip tarafından ve standart olarak uygulandı. Preoperatif dönemde hastalara premedikasyon için 10 mg diyazepam verildi. İndüksiyonda 5 mg/kg tiyopental ve 0.05 µgr/kg fentanil kullanıldı. Nöromusküler blokaj 0.1 mg/kg pankuronyum ile sağlandı. Entübasyon sonrası anestezi O₂ / N₂O : % 50 - % 50 ve 1-1.5 MAC izofluran ile idame ettirildi.

III.2. Cerrahi Yöntem

Tüm hastalara median sternotomi uygulanarak mediasten açıldı. Hastalar heparinize edildikten sonra sol internal mammariyan arter (LİMA) hazırlandı. Aort kanülasyonunu takiben iki aşamalı venöz kanül sağ atrium apendiksinden yerleştirildi. Aortaya kardiyopleji vermek ve ventrikülü dekomprese etmek için kanül yerleştirildi. Çalışma grubundaki hastaların ana pulmoner arterlerine iloprost infüzyonu için kateter yerleştirildi. Hastalara membran oksijenatör ve non-pulsatil pompa kullanıldı. Pompaya girmeden önce her iki gruptaki hastalardan bronş lavajı ve sağ üst pulmoner ven yoluyla girilerek sol atriyumlarından 10 cc kan örneği alındı. Çalışma grubundaki hastalarda, aortaya klemp konulmasını takiben pulmoner artere yerleştirilen kateter aracılığıyla 2 µgr/kg/dk dozunda iloprost infüzyonu başlanarak aorta klempi süresince

infüzyona devam edildi. Aorta klempinin 5. ve 20. dakikalarında her iki gruptaki hastaların sağ üst pulmoner venlerinden girilerek sol atriyumlarından 10'ar cc kan örneği alındı. Aorta klempini kaldırılıp kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal bypasslar tamamlanarak pompadan çıkıldı. Pompa çıkışında hastaların sağ üst pulmoner venlerinden girilerek sol atriyumlarından 10'ar cc kan örneği ve bronş lavajı alındı. Plevrası açılan hastaların sol akciğer üst lobundan 0.5 X 0.5 cm boyutlarında akciğer biyopsisi alındı.

Çalışma ve kontrol grubunda kardiyak arrest antegrad yolla verilen kan kardiyoplejisi ile sağlanmıştır. Kan kardiyoplejisi 4 birim kan ve 1 birim kristalloid kardiyoplejiden oluşmakta ve +8°C'de kullanılmaktadır. Çalışma ve kontrol grubunda aortaya klemp konulduktan sonra distal anastomozlar yapılmıştır. Tüm hastalarda aorta klemp süreleri kaydedilmiştir. Distal anastomozlar yapıp aorta klempini kaldırıldıktan sonra kalbin spontan çalışıp çalışmadığına bakılıp, çalışmayan vakalarda internal defibrilasyon yapılarak kalp çalıştırılmıştır. Proksimal anastomozlar yapılırken hastalara ısıtılmaya devam edilmiş, anastomozlar bittikten sonra kardiyopulmoner bypass sonlandırılmıştır. Dekanülasyon işleminden sonra kanama kontrolü yapılarak sternum kapatılıp operasyona son verilmiştir. Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların aorta klemp süreleri ve total pompa süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo V).

III.3. Laboratuvar Ölçüm Yöntemleri

Çalışmada bakılan tüm parametreler Tablo I' de gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma grubunda alınan tüm kan örneklerinde beyaz küre, serum interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) çalışılmıştır.

IL-1 β (birim: pg/mL)

Serum IL-1 β düzeyleri Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kit kullanılarak (Biosource International, Inc. USA) analiz edilmiştir.

Sensitivite: <1 pg/mL

Spesifite : 50 ng/mL

Intra-Assay Precision: SD=2.7, % CV=4.1

Inter-Assay Precision: SD=4.1, % CV=6.0

IL-6(birim: pg/mL)

IL-6 düzeyleri IRMA (Immunoradiometric Assay) yöntemi ile hazır kitler (Biosource International, Inc. USA) kullanılarak analiz edilmiştir.

IL-8 (birim: pg/mL)

Serum IL-8 düzeyleri Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile hazır kit kullanılarak (Biosource International, Inc. USA) analiz edilmiştir.

Sensitivite: <5 pg/mL

Spesifite : 50 ng/mL

Intra-Assay Precision: SD=2.9, % CV=2.6

Inter-Assay Precision: SD=4.5, % CV=5.0

TNF- α (birim: pg/mL)

TNF- α düzeyleri IRMA (Immunoradiometric Assay) yöntemi ile hazır kitler (Biosource International, Inc. USA) kullanılarak analiz edilmiştir.

Alınan kanlardaki beyaz küre (WBC) düzeylerine hematoloji laboratuvarında bakılmıştır. EDTA'lı tüplere konulan kanlar argon lazer optik spektrofotometri yöntemiyle çalışılmıştır.

(ABOTT CELL DYN 4000)

Hastaların solunum fonksiyon testleri Teknikel Sensor Medics V Max 20 C ve kan gazı analizleri NOVA Stat Profil SP 5 cihazlarıyla standart olarak yapılmıştır.

Alınan akciğer biyopsileri formaldehit ile tespit edilip, takip cihazında 1 gün işleminden geçirildikten sonra parafin bloklama işleminden geçirildi. Parafin bloklardan hazırlanan 0.4 mikron kalınlıktaki kesitler hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Alınan bronş lavajları Shandon Cytospin 3 cihazında 800 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra, agregattan alınan örnek lam üzerine yayıldı. Papa-Nicolo ve Hematoxilen boya ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

III.4. Postoperatif Takip

Hastalar postoperatif dönemde yoğun bakımda; hemodinamik değişiklikler, aritmi, drenaj, respiratör desteği, PA akciğer grafileri, kan gazları ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından yakın takip edilmiştir. Tüm hastalara postoperatif 5. günde solunum fonksiyon testleri ve kan gazı analizleri yapılmıştır.

III.5. İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 13.0 for Windows programıyla yapıldı. Aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplamalarının yanında; istatistiksel anlamlılığa; grup içi değerlendirme için Wilcoxon, gruplar arası değerlendirme için Mann Whitney-U testleri kullanılarak bakılmıştır.

TABLO I

ÇALIŞMADA İNCELENEN PARAMETRELER**SOL ATRİYUM İNTERLÖKİN-1 β DEĞERLERİ****SOL ATRİYUM İNTERLÖKİN-6 DEĞERLERİ****SOL ATRİYUM İNTERLÖKİN-8 DEĞERLERİ****SOL ATRİYUM TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR- α DEĞERLERİ****SOL ATRİYUM KAN BEYAZ KÜRE DEĞERLERİ****BRONŞ LAVAJI İNFLAMATUAR HÜCRE SAYIMI****AKCİĞER BİYOPSİSİ****SOLUNUM FONKSİYON TESTİ FEV1/FVC DEĞERLERİ****ARTERİYEL KAN GAZI pCO₂ DEĞERLERİ**

TABLO II

ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ HASTALARIN KORONER ARTER LEZYONLARI

HASTA NO	RCA	LAD	DG	CX	INTM
Ç1	+	+		+	
Ç2		+	+		
Ç3	+	+		+	
Ç4		+	+		
Ç5	+	+	+	+	
Ç6		+	+		
Ç7	+	+			+
Ç8		+	+		
Ç9	+	+		+	
Ç10	+	+			

RCA: SAĞ KORONER ARTER

LAD: SOL ÖN İNEN KORONERARTER

CX: SİRKUMFLEX KORONER ARTER

DG. DIAGONAL KORONER ARTER

INTM: İNTERMEDİATE KORONER ARTER

TABLO III

KONTROL GRUBUNDAKİ HASTALARIN KORONER ARTER LEZYONLARI

HASTA NO	RCA	LAD	DG	CX	INTM
K1	+	+		+	
K2		+	+		
K3	+	+	+	+	
K4	+	+			
K5		+	+	+	
K6	+	+			
K7	+	+		+	
K8		+	+		
K9		+		+	
K10	+	+		+	

RCA: SAĞ KORONER ARTER

LAD: SOL ÖN İNEN KORONERARTER

CX: SİRKUMFLEX KORONER ARTER

DG. DİAGONAL KORONER ARTER

INTM: İNTERMEDİATE KORONER ARTER

TABLO IV

HASTA GRUPLARINDA PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

	KONTROL	ÇALIŞMA	P
YAŞ	63,9 ± 6,8	62,7 ± 7,8	0,733 (p > 0,05)
E.F	53,1 ± 8,2	50,5 ± 8,6	0,791 (p > 0,05)
ERKEK/KADIN	7 / 3	7 / 3	
M.İ GEÇİRENLER	4	4	
D.M	6 / 4	6 / 4	

*** Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı

E.F : Ejeksiyon Fraksiyonu

M.İ : Miyokard İnfarktüsü

D.M : Diabetes Mellitus

TABLO V

HASTA GRUPLARINDA PEROPERATİF VERİLER

	KONTROL	ÇALIŞMA	P
TOTAL POMPA ZAMANI (dakika)	94,6 ± 25,2	95,3 ± 25,6	0,910 (p > 0,05)
AORT KLEMP ZAMANI (dakika)	46,5 ± 14,4	49,9 ± 13,5	0,449 (p > 0,05)
İABP GEREKSİNİMİ	-	-	
PERİOPERATİF Mİ	-	-	

*** Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

M.İ : Miyokard İnfarktüsü

İABP : İnter Aortik Balon Pompası

IV.BULGULAR

IV.1.Serum IL-1 β Düzeyleri

Kontrol ve çalışma grubunun pompa öncesi, 5. dakika, 20.dakika ve pompa sonrası değerleri Tablo VI ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma grubunun pompa öncesi değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.111$, $p>0.05$). Kontrol ve çalışma grubunda 5. dakika değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,325$, $p>0,05$). Kontrol grubunun 20. dakika değerleri, çalışma grubunun 20. dakika değerlerine göre daha fazla artış göstermiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,069$, $p>0,05$). Çalışma grubunda, pompa öncesi değerlere göre, 5. ve 20. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, pompa sonrası değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$, $p<0.05$). Kontrol grubunda ise, pompa öncesi değerlere göre 5. dakika, 20. dakika ve pompa sonrası değerlerde anlamlı istatistiksel farklar bulunmuştur ($p<0.05$). Her iki grupta da pompa sonrası değerler, pompa öncesi değerlere göre yüksek bulunmuş ve artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ancak çalışma grubu değerlerindeki artışın, kontrol grubu değerlerindeki artışa oranla daha az olduğu saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=,004$, $p<0,05$).

IV.2.Serum IL-6 Düzeyleri

Kontrol ve çalışma grubunun pompa öncesi, 5. dakika, 20.dakika ve pompa sonrası değerleri ve dağılımları Tablo VII ve Şekil 4'te gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarının pompa öncesi, 5. dakika ve 20.dakika değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grubun kendi içinde karşılaştırılmalarında ise, pompa öncesi değerlere göre; 5.dakika, 20.dakika ve pompa sonrası değerlerindeki artışların istatistiksel olarak anlamlı

olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Pompa sonrası değerler ele alındığında; kontrol grubunda, çalışma grubuna göre artışın daha fazla olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,005$, $p<0,05$).

IV.3.Serum IL-8 Düzeyleri

Kontrol ve çalışma grubunun pompa öncesi, 5. dakika, 20.dakika ve pompa sonrası değerleri ve dağılımları Tablo VIII ve Şekil 5'te gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarının pompa öncesi ve 5. dakika değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunda, 5. dakika değerleri pompa öncesi değere göre anlamlı bir değişiklik göstermezken 20. dakika ve pompa sonrası değerler, pompa öncesi değerlere göre artış göstermiş ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda, 5.dakika, 20. dakika ve pompa sonrası değerlerde pompa öncesi değerlere göre belirgin artış olmuş ve bu artışlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubundaki 20. dakika ve pompa sonrası değerleri çalışma grubu değerlerine göre daha yüksek saptanmış ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

IV.4.Serum TNF- α Düzeyleri

Kontrol ve çalışma grubunun pompa öncesi, 5. dakika, 20.dakika ve pompa sonrası değerleri ve dağılımları Tablo IX ve Şekil 6'da gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarının pompa öncesi değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubunda pompa sonrası değerlerde pompa öncesi değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken, 5. ve 20. dakika değerlerinde anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise pompa öncesi değerlere göre 5. dakika, 20. dakika ve pompa sonrası

değerlerdeki artışlar istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Her iki grup karşılaştırıldığında 5.dakika ve 20. dakikalarda anlamlı fark saptanamazken, pompa sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

IV.5.Kan Beyaz Küre(WBC) Düzeyleri

Gruplar arasında pompa öncesi değerler açısından fark saptanamazken; kontrol ve çalışma gruplarının, pompa öncesi ve pompa sonrası değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$, $p<0,05$). Çalışma grubundaki pompa öncesi ve pompa sonrası değerleri arasındaki artış anlamlı olmakla birlikte ($p=0,005$, $p<0,05$) kontrol grubuna göre daha az olduğu görüldü. Kontrol grubundaki WBC artışı çalışma grubuna göre daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. ($p=0,031$). (Tablo X)

IV.6.Solunum Fonksiyon Testi FEV1/FVC Sonuçları

Çalışma ve kontrol grupları arasında preoperatif FEV1/FVC değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,970$, $p>0,05$). Çalışma grubunda preop ve postop FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,389$, $p>0,05$). Kontrol grubunda değerler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,005$, $p<0,05$). Kontrol ve çalışma grubu arasında postop değerler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,029$, $p<0,05$). (Tablo XI)

IV.7.Arteriyel Kan Gazı pCO₂ Sonuçları

Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların preop pCO₂ değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,345$, $p>0,05$). Çalışma grubunda preop ve postop değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır

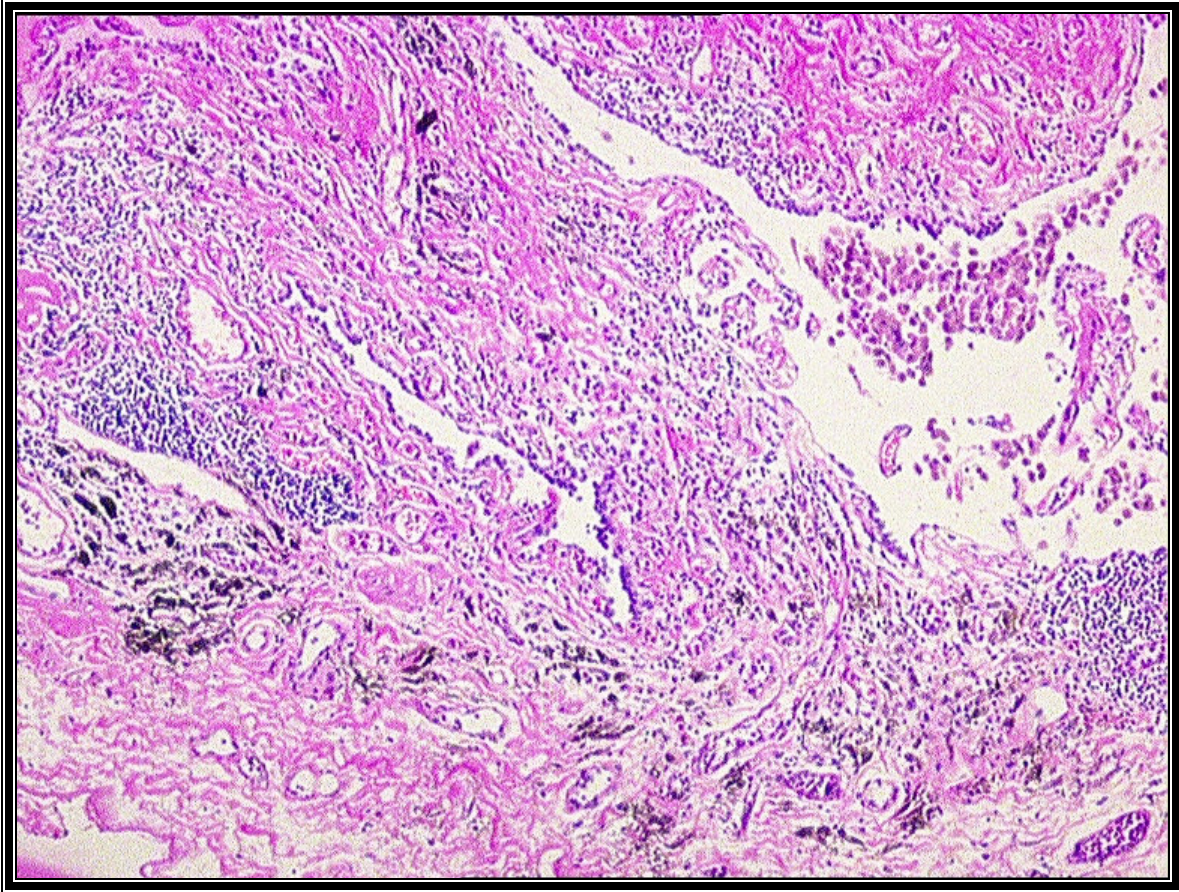
($p=0,005$, $p>0,05$). Çalışma ve kontrol grupları arasında postop pCO_2 değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,002$, $p<0,05$). (Tablo XII)

IV.8. Bronş Lavajı İnflamatuvar Hücre Sayımı Sonuçları

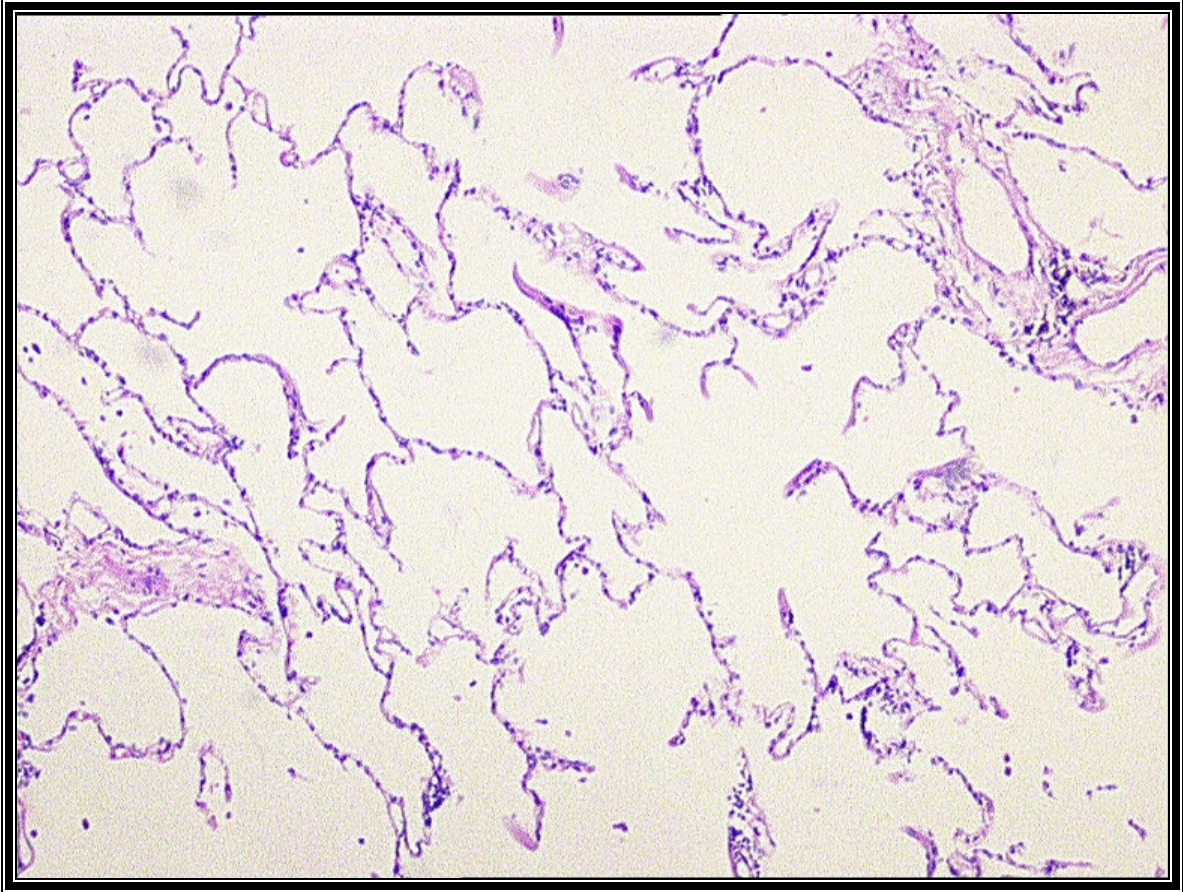
Kontrol ve çalışma grupları arasında pompa öncesi inflamatuvar hücre sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,262$, $p>0,05$). Çalışma grubundaki hastalarda anlamlı inflamatuvar hücre artışı görülmezken ($p=0,096$, $p>0,05$), kontrol grubundaki hastaların bronş lavajlarındaki inflamatuvar hücre sayısındaki artışının ($p=0,023$, $p<0,05$) ve çalışma grubu ile kontrol grubu pompa sonrası inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,037$, $p<0,05$) (Tablo XIII).

IV.9. Akciğer Biyopsi İncelemesi

Kontrol grubu hastalarından alınan biyopsi örneklerinde; akciğer parankiminin lenfositlerle infiltre olduğu, bu lenfositlerin yer yer agregatlar oluşturduğu ve alveoler boşluklarda köpüksü histiositlerin varlığı gözlemlenirken (Resim1), çalışma grubu hastalarında inflamasyon daha az oranda gözlemlendi (Resim 2).



Resim 1: Kontrol Grubu Hastası Akciğer Biyopsisi (HE X 40)



Resim 2 : Çalışma Grubu Hastası Akciğer Biyopsisi (HE X 40)

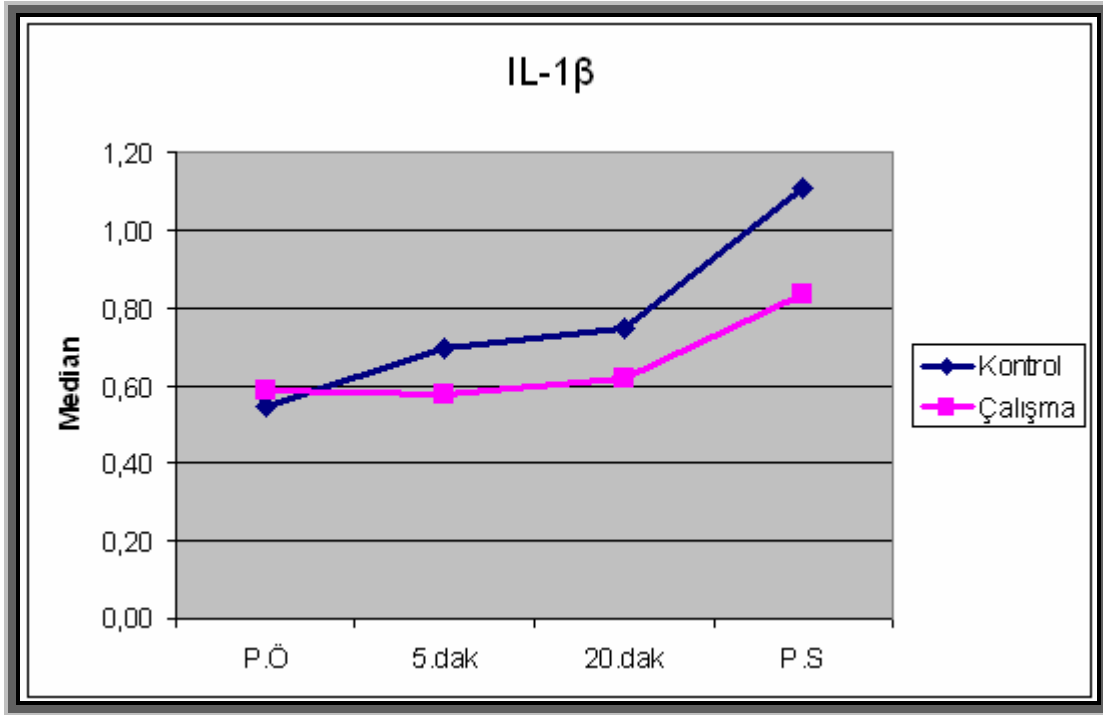
TABLO VI

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBU SOL ATRİYUM IL-1 β DEĞERLERİ

	POMPA ÖNCESİ	5.DAKİKA	20.DAKİKA	POMPA SONRASI
KONTROL	0,56 \pm 0,12	0,71 \pm 0,14 [^]	0,78 \pm 0,17 [^]	1,17 \pm 0,24 [^]
ÇALIŞMA	0,63 \pm 0,12	0,58 \pm 0,21	0,63 \pm 0,18	0,87 \pm 0,16 ^{*,^}
p	0,111	0,325	0,069	0,004

[^] : p < 0,05 Pompa öncesi değerle karşılaştırıldığında (Grup içi karşılaştırma)

* : p < 0,05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 3 : Kontrol ve Çalışma grubu IL-1 β sonuçlarının dağılımı

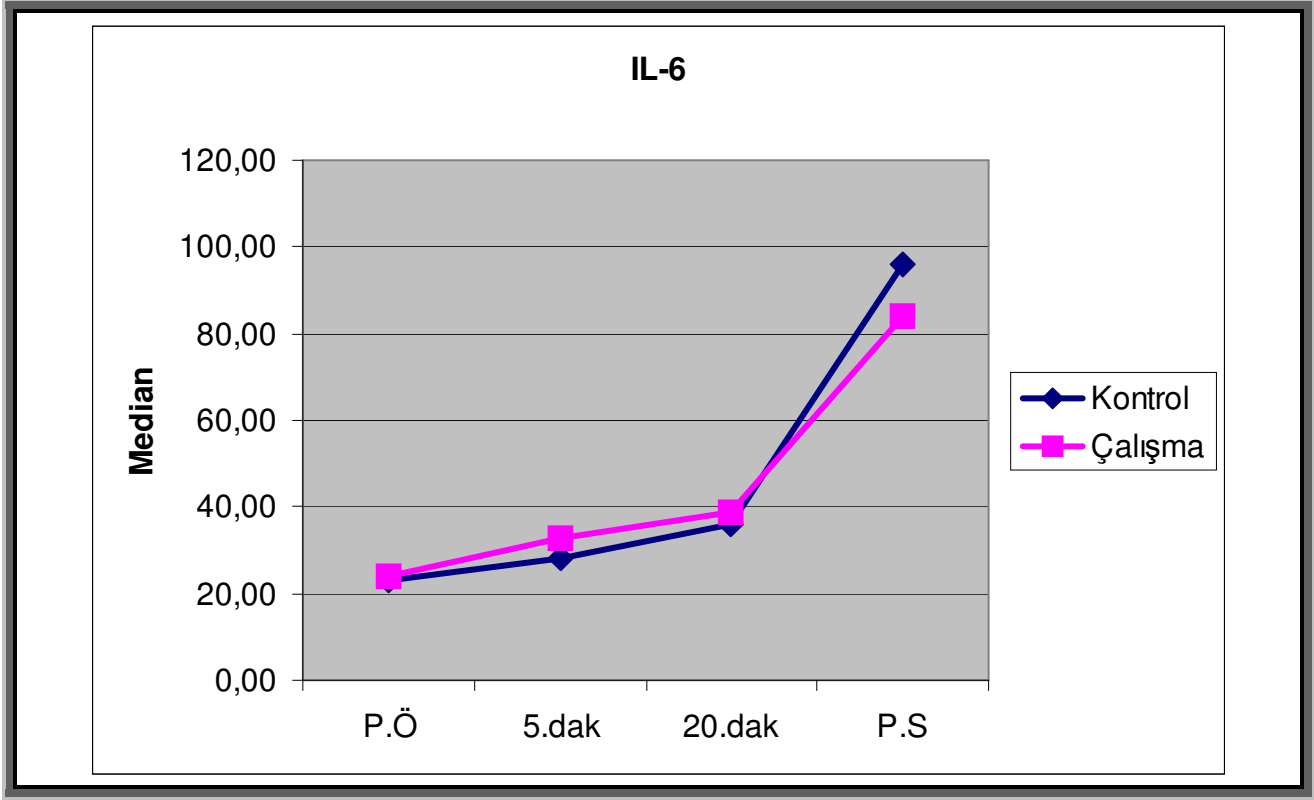
TABLO VII

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBU SOL ATRİYUM IL-6 DEĞERLERİ

	POMPA ÖNCESİ	5.DAKİKA	20.DAKİKA	POMPA SONRASI
KONTROL	23,7 ± 10,0	30,2 ± 13,0 ^	35,1 ± 12,8 ^	120,2 ± 58,2 ^
ÇALIŞMA	27,2 ± 11,4	37,9 ± 19,2 ^	39,0 ± 16,4 ^	84,0 ± 22,2 *,^
p	0,364	0,326	0,406	0,005

^ : p < 0,05 Pompa öncesi değerle karşılaştırıldığında (Grup içi karşılaştırma)

* : p < 0,05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4 : Kontrol ve Çalışma grubu IL-6 sonuç dağılımları

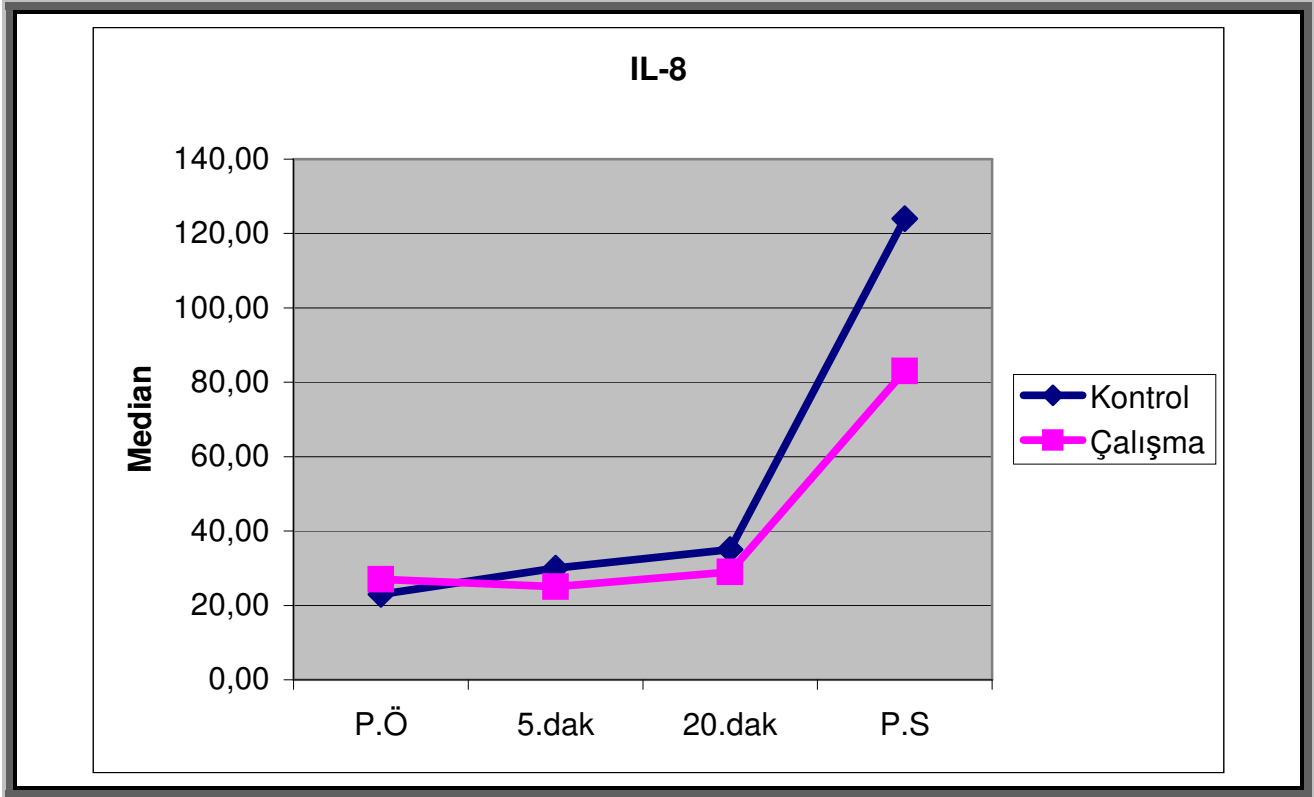
TABLO VIII

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBU SOL ATRİYUM IL-8 DEĞERLERİ

	POMPA ÖNCESİ	5.DAKİKA	20.DAKİKA	POMPA SONRASI
KONTROL	23,9 ± 8,3	31,3 ± 9,2 [^]	41,3 ± 13,8 [^]	131,2 ± 38,6 [^]
ÇALIŞMA	27,3 ± 7,3	25,9 ± 6,0	30,2 ± 9,1 ^{*,^}	81,5 ± 27,1 ^{*,^}
p	0,199	0,257	0,026	0,002

[^] : p < 0,05 Pompa öncesi değerle karşılaştırıldığında (Grup içi karşılaştırma)

^{*} : p < 0,05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 5 : Kontrol ve Çalışma grubu IL-8 sonuç dağılımları

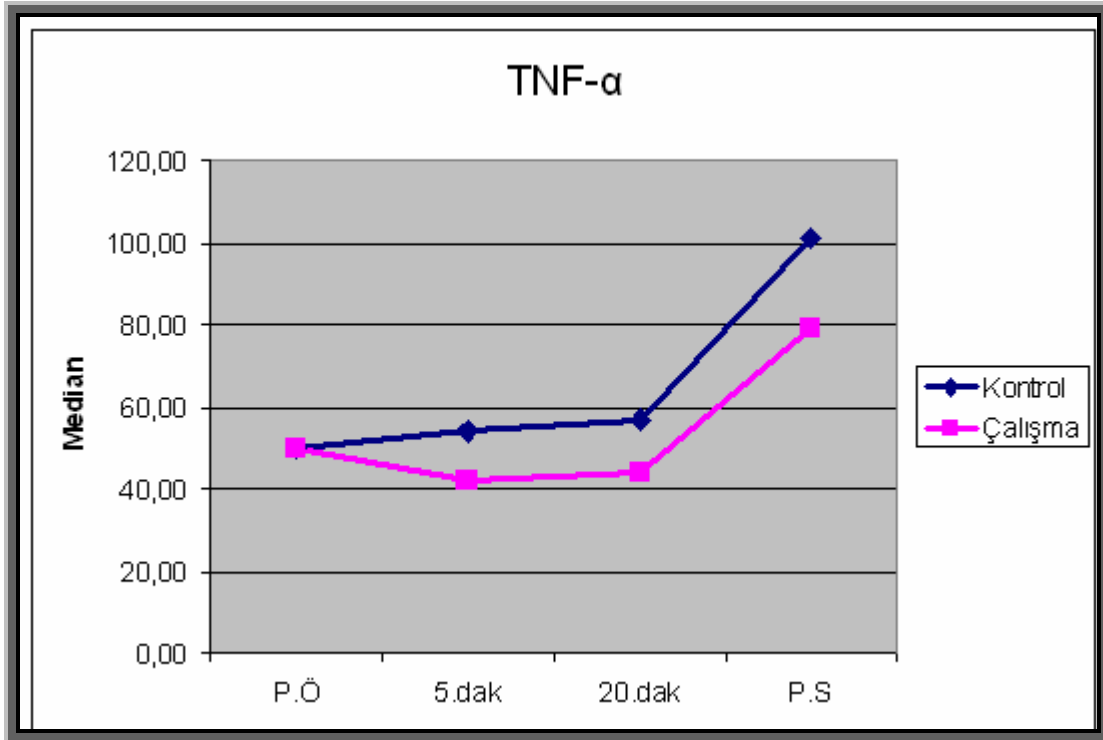
TABLO IX

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBU SOL ATRİYUM TNF- α DEĞERLERİ

	POMPA ÖNCESİ	5.DAKİKA	20.DAKİKA	POMPA SONRASI
KONTROL	45,6 \pm 10,0	51,4 \pm 10,2 [^]	55,4 \pm 10,6 [^]	111,4 \pm 34,3 [^]
ÇALIŞMA	49,4 \pm 12,9	48,0 \pm 18,3	47,2 \pm 12,9	78,8 \pm 15,9 ^{*,^}
p	0,496	0,290	0,131	0,013

[^] : p < 0,05 Pompa öncesi değerle karşılaştırıldığında (Grup içi karşılaştırma)

* : p < 0,05 Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 6 : Kontrol ve Çalışma grubu TNF- α sonuç dağılımları

TABLO X

**KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBU SOL ATRİYUM KAN BEYAZ KÜRE (WBC)
DÜZEYLERİ**

	POMPA ÖNCESİ WBC	POMPA SONRASI WBC	p2
KONTROL	7484 ± 1364	14770 ± 1829	0,005
ÇALIŞMA	7368 ± 1635	12940 ± 1755	0,005
p1	0,910	0,031	

p1 : Kontrol ve Çalışma grupları arasında

p2 : Kontrol ve Çalışma grupları kendileri içerisinde

TABLO XI

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUBU PREOP VE POSTOP FEV-1/FVC DEĞERLERİ

	PREOP FEV-1/FVC	POSTOP FEV-1/FVC	p2
KONTROL	86,1 ± 7,7	73,4 ± 4,6	0,005
ÇALIŞMA	85,9 ± 8,5	82,5 ± 8,5	0,389
p1	0,970	0,029	

p1 : Kontrol ve Çalışma grupları arasında

p2 : Kontrol ve Çalışma grupları kendileri içerisinde

TABLO XII

KONTROL VE ÇALIŞMA GRUPLARI PREOP VE POSTOP pCO₂ DEĞERLERİ

	PREOP pCO ₂	POSTOP pCO ₂	p2
KONTROL	28,2 ± 1,8	33,8 ± 1,7	0,005
ÇALIŞMA	27,0 ± 4,4	29,0 ± 3,7	0,203
p1	0,345	0,002	

p1 : Kontrol ve Çalışma grupları arasında

p2 : Kontrol ve Çalışma grupları kendileri içerisinde

TABLO XIII

**KONTROL VE ÇALIŞMA GRUPLARI POMPA ÖNCESİ VE POMPA SONRASI
BRONŞ LAVAJINDA İNFLAMATUAR HÜCRE SAYILARI**

	POMPA ÖNCESİ HÜCRE SAYAISI	POMPA SONRASI HÜCRE SAYISI	p
KONTROL	49,5 ± 6,4	57,0 ± 10,6	0,023
ÇALIŞMA	46,5 ± 9,4	49,0 ± 7,8	0,96
p	0,262	0,037	

V.TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüz modern toplumlarında giderek artmakta olduğu görülen koroner arter hastalığı, tedavisi erken yaşlarda hatta yenidoğan dönemi ve infant döneminde gerçekleştirilebilen doğumsal kalp hastalıkları nedeniyle kardiyopulmoner bypass vazgeçilmez bir yöntem haline gelmiştir. Bununla birlikte KPB'nin rutin uygulamaya girmesi bunun getirdiği mortalite ve morbiditenin de tartışılmaya başlamasına neden olmuştur. KPB yararlı ve hayat kurtarıcı olmasının yanında bazı hastalarda yarattığı istenmeyen etkilerle zararlı olabilmektedir. En önemli yan etkiler beyin, akciğer, böbrek ve karaciğer gibi hayati organlar üzerine olmaktadır. Beyinde istenmeyen yan etkiler genellikle doğrudan KPB ile ilişkili olmayıp emboli, hipotansiyon ve hipoksi gibi durumlardan kaynaklanan beyin hasarı şeklinde olmaktadır. Hastaların aterosklerotik olmaları bu konuda predispozan faktör olmaktadır. Böbrek ve karaciğerde oluşan komplikasyonlar da genellikle hipoperfüzyon nedeniyle oluşmaktadır. Hastanın böbrek fonksiyonlarının önceden bozulmuş olması bu tehlikeyi artırıcı faktör olmaktadır.

KPB'nin akciğerler üzerindeki olumsuz etkisi diğer organlarda olduğu gibi hipoperfüzyondan kaynaklanmamakta, daha çok pompaya verilen inflamatuvar yanıt sonucu gelişmektedir. Bu konuda en çok suçlanan, yabancı yüzey ile temas sonucu yapılarında değişiklik (ve genellikle de bozulma) gerçekleşen kan hücreleridir. İskemi-reperfüzyon, cerrahi travma, endotoksemi ve kompleman aktivasyonu bilinen diğer olumsuz faktörlerdir (71,35).

KPB sonrası pulmoner disfonksiyon ilk olarak 44 yıl önce tanımlanmış ve önemli miktarda klinik çalışmaya konu olmuştur. Pek çok çalışma KPB'dan sonra en sık görülen akciğer hasarı formu olan ARDS'nin patofizyolojik mekanizması üzerine yapılmıştır. İlk olarak 1953'te gerçekleştirilen izole akciğer transplantasyonundan sonra iskemi-reperfüzyon hasarı daha ayrıntılı tartışılmaya başlanmıştır (48). Bu durum, pulmoner iskemi-reperfüzyon hasarı, pulmoner

vasküler rezistansta artış, oksijen kapasitesinde azalma, akciğer kompliyansında azalma ve ödem gelişimi ile karakterizedir (8,19). Mevcut bulgular bu perfüzyon hasarında nötrofillerin endotele yapışması ve sonra da nötrofil aracılı organ hasarının önemli rol oynadığını göstermiştir (40). İskemi- reperfüzyon hasarına aracılık eden hücrel ve moleküler kanıtların keşfi özellikle son yıllarda gerçekleştirilen akciğer transplantasyonları sonucunda olabilmektedir. KPB'dan sonra oluşan pulmoner disfonksiyon alveolo-arteriyel O₂ gradiyenti, intrapulmoner şant, pulmoner ödem derecesi ve pulmoner vasküler değişikliklerle ölçülebilir (32).

Prostanoidler, adenilat siklaz enzimini aktive ederek hücre içi adenozin 3',5'-siklik monofosfat (cAMP) düzeylerini artırır (23). cAMP düzeylerindeki bu artış, endotelial bariyer özelliklerinin korunmasını (77) ve iskemi-reperfüzyon esnasında akciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlamaktadır (61,45). İskemi sürecinde akciğerde, hücre içerisindeki cAMP seviyeleri ve endojen prostasiklin üretimi azalmakta ve bu da postiskemik reperfüzyon döneminde vasküler disfonksiyonun daha da bozulmasına neden olmaktadır (61,84,62). İloprost'un akciğer hasarını önleme yönündeki etkileri üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma vardır (26,49,90,24). Bu çalışmalarda iloprostun akciğer hasarını azalttığı, endotelin-1 dengesini koruduğu ve pulmoner ödem oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (49,24).

KPB sonrası gelişen akciğer hasarı erişkinlerde olduğu gibi özellikle doğumsal kalp hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan infantlarda da yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyon durumundadır (54). KPB boyunca devam eden nötrofil sekestrasyonuna karşı Suzuki ve arkadaşları, pulmoner arterden akciğerleri perfüze ederek postoperatif gelişen akciğer hasarını azalttıklarını açıkladılar(78). KPB uygulanan hastaların akciğerlerinde PMNL birikiminde artış olduğunun gösterilmesiyle lökosit düzeyinin azaltılmasına yönelik girişimler başlamış, böylece lökosit aracılı inflamasyon ve organ reperfüzyon hasarını azaltma gündeme gelmiştir. KPB esnasında akciğer kapiller yatağında oluşan nötrofil sekestrasyonu endotelial

hücre ve pnömosit hasarı oluşturmaktadır (69). KPB esnasında ve sonrasında akciğerlerde PMNL birikiminde artış insanlarda da gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada pompa öncesi ve pompa sonrası sol atriyum kanında beyaz küre (WBC) düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo IX). Her iki grup arasında pompa öncesi sol atriyum WBC değerleri arasında anlamlı fark yokken, pompa sonrasında kontrol grubunda bakılan WBC değerleri, çalışma grubuna oranla belirgin derecede artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu iloprostun akciğerler üzerinde koruyucu etkisi olduğunu gösteren bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

KPB sonrası akciğer hasarını değerlendirmede sol atriyumdan alınan kanda bakılan IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α önemli bir parametreyi oluşturmuştur. Biz yaptığımız çalışmada kontrol grubunda tüm değerlerde pompa süresince ve pompa sonrasında artış olduğunu, buna karşı iloprost verilen grupta tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı artış olmadığını gözlemledik. Çalışma grubundaki hastaların pompa sonrası değerlerindeki artış, pompa öncesi değerlere göre anlamlı derecede farklı olmasına rağmen tüm değerler kontrol grubundaki hastaların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif solunum fonksiyon testleri yapılarak oluşan akciğer hasarının klinik olarak tespiti amaçlanmıştır. Solunum fonksiyon testinde ise kriter olarak FEV₁/FVC değeri alınmıştır. Kontrol grubu hastalarında postoperatif FEV₁/FVC değerlerinde belirgin düşme görülmüştür. İloprost verilen grupta ise anlamlı bir düşme saptanmamıştır. Ayrıca bu konuda parametre olarak preoperatif ve postoperatif dönemde hastalardan, oda havası solurken arteriyel kan gazı analizi yapılmış ve pCO₂ değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışma grubu hastalarının kan gazında bir miktar artış saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın, kontrol grubu hastalarının postoperatif değerlerinde artış gözlenmiş ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bunun yanında alınan bronş lavajı örneklerinde bakılan inflamatuvar hücre sayıları değerlendirilmiş;

iloprost verilen grupta bu hücre sayılarında anlamlı bir artış saptanmazken, kontrol grubu hastalarının bronş lavajlarında bakılan inflamatuvar hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, iloprostun akciğer fonksiyonlarını iyi yönde etkilediğini ve pompaya bağlı oluşan akciğer hasarını azalttığını göstermektedir. Çalışma grubundaki hastaların postoperatif dönemde klinik olarak daha az akciğer problemleri geliştirdiğini gözlemlememiz de, bu düşüncemizi desteklemektedir.

SONUÇ : İloprost'un KPB esnasında direk olarak pulmoner arterden verilmesi, pompanın oluşturduğu akciğer hasarına karşı koruyucu etki oluşturmaktadır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar anlamlı olmakla birlikte; KPB'ın oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromu düşünüldüğünde bu konunun daha uzun süre araştırılması, daha başka parametrelerin de çalışmaya katılması gerekliliğini göstermiştir.

VI.ÖZET

Bu çalışmada bir prostasiklin analogu olan iloprostun, aorta klempli olduğu süre içerisinde pulmoner arterden infüzyonu ile KPB pompasının oluşturduğu akciğer hasarına karşı koruyucu etkinliğinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya 10'u kontrol, 10'u çalışma hastası olmak üzere toplam 20 hasta alınmıştır. Hastaların hepsi koroner arter hastası olup; karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, malignite, hematolojik bozukluklar gibi sistemik hastalığı bulunmayan, kadın erkek oranı eşit olarak seçilmiştir. Elektif koroner arter cerrahisi uygulanan hastaların pompa öncesi, kros klempin 5.dakikası, 20.dakikası ve pompa sonrası sol atriyum kanları alınmış; ayrıca hastaların preoperatif ve postoperatif kan gazı ve solunum fonksiyon testleri klinik olarak değerlendirilmiştir.

İloprost verilen grupta solunum fonksiyon testinde FEV₁/FVC ve pCO₂ değerlerinde artış olmazken, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı artışların saptanmış olması klinik olarak iloprostun akciğer üzerindeki koruyucu etkisini göstermiştir.

Laboratuar verisi olarak çalışma grubunun sol atriyumundan bakılan WBC, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı çıkmıştır.

Bu çalışmanın sonucu olarak; KPB sırasında pulmoner arterden verilen iloprostun pompanın akciğerde oluşturduğu hasara karşı hem klinik, hem de laboratuar olarak koruyucu olduğunu tespit ettik.

VII. KAYNAKLAR

- 1- Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-12
- 2- Allison RC, Kyle J, Adkins WK, Prasad VR, McCord JM, Taylor AE. Effect of ischemia reperfusion or hypoxia reoxygenation on lung vascular permeability and resistance. *J Appl Physiol* 1990;69:597-603
- 3- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992;20:864-8
- 4- Angdin M, Settergren G: Acetylcholine reactivity in the pulmonary artery during cardiac surgery in patients with ischemic or valvular heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:458-462
- 5- Angdin M, Settergen G, Astudillo R, et al: Altered reactivity acetylcholine in the pulmonary circulation after cardiopulmonary bypass is part of reperfusion injury. *J Clin Anesth* 1998;10:126-132
- 6- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23
- 7- Asimakopoulos G, Taylor KM, Smith PLC, Ratnatunga CP. Prevalance of acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:620-21
- 8- Asimakopoulos G, FRSC, Smith LCP, FRSC, Chandana PR, FRSC, Taylor MK, MD. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999 Sep;68(3):1107-15. Review.

- 9- Baker SE, Hockman RH. Inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2005 Jul-Aug;39(7-8):1265-74
- 10- Baysal A, Bilsel S, Bulbul OG. Comparison of the usage of intravenous iloprost and nitroglycerin for Pulmonary Hypertension during Valvular Heart Surgery. *Heart Surg Forum*. 2006;9(1):536-42
- 11- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Concensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;149:818-824
- 12- Bert AA. Systemic Effects of Normothermic Cardiopulmonary Bypass. *Artif Organs* 1998 Jan;22(1):77-81
- 13- Braude S, Nolop KB, Feming JS, Krausz T, Taylor KM, Royston D. Increased pulmonary transvascular protein flux after canine cardiopulmonary bypass. *Am J Pathol* 1997;150:1773-84
- 14- Buerke M, Darius H, Rupperecht HJ, Meyer J. Effect of intracoronary and intravenous iloprost on coronary blood flow velocity in patients with coronary heart disease. *Z Kardiol*. 1996 Nov;85(11):882-888
- 15- Bugiardini R, Galvani M, Ferrini D et al. Myocardial ischemia during intravenous prostacyclin administration : Haemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J* 1987;113:234-240
- 16- Bugiardini R, Galvani M, Ferrini D et al. Effects of Iloprost, a stable prostacyclin analogue on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986;58:453-459

- 17- Buttler J, Pillai R, Rocker GM, Westaby S, Parker D, Shale DJ. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;105:25-30
- 18- Byrick RJ, Noble WH. Postperfusion Lung Syndrome. Comparison of Travenol bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:685-93
- 19- Calvin SH, Anthony PC, Ahmed AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1269-77
- 20- Carrel T, Bauer E, Laske A, Von Segesser L, Turina M. Low-dose aprotinin for reduction of blood loss after cardiopulmonary bypass(letter). *Lancet* 1991;337:673
- 21- Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JMC, Evans TW. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998;11:745-57
- 22- Christenson JT, Aeberhard JM, Badel P, Pepcak F, Maurice J, Simone F. Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg*. 1996 Feb;4(1):15-21
- 23- Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structures of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994;46:205-29
- 24- Dembinski R, Brackhahn W, Henzler D, Rott A, Bensberg R, Kuhlen R, Rossaint R. Cardiopulmonary effects of iloprost in acute lung injury. *Eur Respir J* 2005;25:81-87
- 25- Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Mediators of ischemia-reperfusion of rat lung. *Am J Pathol* 1997;150:1773-84
- 26- Fessatidis IT, Brannan JJ, Taylor KM, Kanallaki-Kyparissi M, Abdulla Ak, Olsen EC. Effect of prostacyclin on cardiopulmonary bypass induced lung injury. *Perfusion* 1994;9:23-33

- 27- Foreman KE, Vaporciyan AA, Bonish BK, et al. C5a induced expression of P-selectin in endothelial cells. *Clin Invest* 1994;94:1147-55
- 28- Fortier S, DeMaria RG, Lamarche Y, Malo O, et al. Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:109-16
- 29- Friedman M, Wang SY, Selike FW, Cohn WE, Weintraub RM, Johnson RG. Neutrophil adhesion blockage with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:460-8
- 30- Gerard C, Gerard NC. C5a anaphylatoxin and its seven transmembrane signal receptors. *Annu Rev Immunol* 1994;12:775-808
- 31- Goodman RB, Strieter Rm, Martin DP. Inflammatory cytokines in patients persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Intern Med* 1996;35:855-60
- 32- Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE Jr, et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: Trial of four anti inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998;66:747-54
- 33- Gu YJ, De Vries AJ, Vos P, Boonstra PW, Oeveren WV. Leucocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999;67:604-609
- 34- Hachida M, Hanayama N, Okamura T, et al. The role of leukocyte depletion in reducing injury to myocardium and lung during cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1995;41:M291-4
- 35- Hall RJ, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anest Analg* 1997;85:766-82

- 36- Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, Craddock PR, Jacob HS. Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1980;1:947-9
- 37- Hashimoto K, Miyamoto H, Suzuki K, et al. Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. The role of elastase and vasoactive mediators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:666-73
- 38- Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997;111:1306-21
- 39- Heffner JE, aron DA. Effects of prostaglandin E1 on platellet attenuation of oxidant induced edema in isolated rabbit lungs. *J Lab Clin Med* 1990;116:797-804
- 40- Hill GE, Springall DR, Robbins RA. Aprotinin is associated with a decrease in nitric oxide production during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1997;121:449-55
- 41- Hiyama A, Takeda J, Kotake Y, Morisaki H, Fukushima K. A human urinary protease inhibitor inhibits neutrophil extracellular release of elastase during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:580-4
- 42- Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:909-31
- 43- Howard RJ, Crain C, Franzini DA, Hood I, Hugli TE. Effecys of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation. *Arch Surg* 1988;123:1496-501
- 44- Ikuta N, Taniguchi H, Kondoh Y, Takagi K, Hayakawa T. Sustained high levels of circulatory interleukin-8 associated with a poor outcome in patiebts with adult respiratory distress syndrome. *Intern Med* 1996;35:855-60

- 45- Jiang XW, Kambara K, Gotoh N, Nishigaki K, Fujiwara H. Effects of low dose beraprost-sodium, a stable prostaglandin I₂ analogue, on reperfusion injury to rabbit lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1669-75
- 46- Jones PG, Van Damme J, De Backer W, et al. Interleukin-8 in the bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and patients at risk for ARDS. *Cytokine* 1992;4:492-7
- 47- Jones ODH, Shore DF, Rigby MI, et al. The use of tolazoline hydrochloride as a pulmonary vasodilator in potentially fatal episodes of pulmonary vasoconstriction after cardiac surgery in infants. *Circulation* 1981;64:134-9
- 48- Kaiser L, Kron I, Sprayt. *Mastery of cardiothoracic surgery. Technique of lung transplantation.* New York: Lippincott-Raven, 1998
- 49- Kawashima M, Nakamura T, Schneider S, Vollmar B. Iloprost ameliorates postischemic lung reperfusion injury and maintains an appropriate pulmonary ET-1 balance. *Heart Lung Transplant* 2003;22:794-801
- 50- Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif* 1987;5:168-78
- 51- 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;86:845-57
- 52- Kirshbom PM, Jacobs MT, Tsui SS, et al. Effect of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium-dependent vasodilatation in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1248-56
- 53- Kolf WJ, Effler DB, Groves LK. Pulmonary complications of open heart operations. Their pathogenesis and avoidance. *Cleve Clin Q* 1958;25:65-83

- 54- Komai H, Hawort SG. The effect of cardiopulmonary bypass on the lung. In Jonas RA, Elliott MJ. Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994;242-62
- 55- Krause W, Kraus Th. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. Eur J Clin Pharmacology 1986;30:61-68
- 56- Lee CT, Fein AM, Lippmann M, Holtzman H, Kimbel P, Weinbaum G. Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome. N Eng J Med 1981;304:192-6
- 57- Leuchte HH, Behr J. Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005 Mar;3(2):215-23
- 58- Lindemann S, Klingel B, Fisch A, Meyer J, Darius H. Increased platelet sensitivity during physical exercise in patients with coronary artery disease. Thrombosis Research 1999;03:51-59
- 59- Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Ewans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. Anesthesia 1992;47:267-8
- 60- Moore FD Jr, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Ann Surgery 1988;208:95-103
- 61- Naka Y, Roy DK, Liao H, et al. cAMP-mediated vascular protection in an orthotopic rat lung transplant model: Insights into the mechanism of action of prostaglandin E1 to improve lung preservation. Circ Res 1996;79:773-83
- 62- Novick RJ, Reid KR, Denning L, Duplan J, Menkis AH, McKenzie FN. Prolonged preservation of canine lung allografts: the role of prostaglandins. Ann Thorac Surg 1991;51:853-9

- 63- Oberender H, Kraiss T, Schafer et al. Clinical benefits of iloprost, a stable prostacyclin (PGI₂) analog, in severe peripheral arterial disease (PAD). *Adv Prost Tromb Leuk Res* 1989;19:311-16
- 64- Okada Y, Marchevsky AM, Kass RM, Matloff JM, Jordan SC. A stable prostacyclin analogue, beraprost sodium, attenuates platelet accumulation and preservation – reperfusion injury of isografts in a rat model of lung transplantation. *Transplantation* 1998;66:1132-6
- 65- Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996 May 1;124(9):820-4
- 66- Quinlan GJ, Lamb NJ, Tilley R, Evans TW, Gutteridge JMC. Plasma hypoxanthine levels in ARDS: Implications for oxidative stress, morbidity and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:479-84
- 67- Rabinovitch M, Andrew M, Thom H, et al. Abnormal endothelial factor VII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987;5:1043-57
- 68- Ratliff JL, Hill JD, Fallat RJ, Parrot J, Tucker HJ. Complications associated with membrane lung support by venoarterial perfusion. *Ann Thorac Surg* 1975;19:537-9
- 69- Ratliff NB, Young WG, Hackel DB, Mikat E, Wilson JM. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;65:425-32

- 70- Riva CM, Morganroth ML, Ljungman AG, et al. Iloprost inhibits neutrophil induced lung injury and neutrophil adherence to monolayers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:301-9
- 71- Royston D. Systemic inflammatory response to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996;11:177-89
- 72- Sabiston DC, Spencer FC. Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass. *Göğüs Cerrahisi*. 1983. S:147-166
- 73- Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, et al. Attenuation of cardiopulmonary bypass derived inflammatory reduction reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:29-35
- 74- Schneider RC, Zapo WM, Carvalho AC. Platelet consumption and sequestration in severe acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:445-51
- 75- Serraf A, Sellak H, Herve P., et al: Vascular endothelium viability and function after total cardiopulmonary bypass in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:544-551
- 76- Sinclair DG, Haslam PL, Qinlan GJ, Pepper JR, Ewans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995;108:718-24
- 77- Suttorp N, Weber U, Welsch T, Schudt C. Role of phosphodiesterases in the regulation of endothelial permeability in vitro. *J Clin Invest* 1993;91:1421-8
- 78- Takaaki S, Toyoki F, Tsutomu I, Yasunori C, Ichiro K. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants. *Ann Thorac Surg* 2000;69:602-9

- 79- Takeuchi K, Suzuki S, Kako N, et al. A prostacyclin analogue reduces free radical generation in heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1992;54:327-32
- 80- Tenneberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990;50:597-601
- 81- Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Fehr J, Schmid ED, Turina M. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995;108:1551-6
- 82- Turkoz R, Yorukoglu K, Akcay A, et al. The effect of pentoxifyllin on the lung during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:339-4
- 83- Turner-Gomes SO, Andrew M, Coles J, Trusler GA, Williams WG, Rabinovitch M. Abnormalities in von willebrand factor and antithrombin III after cardiopulmonary bypass for congenital heart disease. *J Thorac Surg* 1992;103:87-97
- 84- Urabe N, Fujisawa T, Saoith Y, et al. The capacity of dog lung to release prostaglandin I₂ as a biochemical parameter for evaluating lung damage during preservation. *Transplantation* 1994;57:194-8
- 85- Warner AE. Pulmonary intravascular macrophages. Role in acute lung injury. *Clin Chest Med* 1996;17:125-35
- 86- Weilan JE, Davis WB, Holter JF, Mohammed JR, Dorinsky PM, Gadek JE. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiological significance. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:218-25
- 87- Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-76
- 88- Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-38

- 89- Wheller J, George BL, Mulder DG, Jarmakani JM. Diagnosis and management of postoperative pulmonary crisis. *Circulation* 1979;70:1640-4
- 90- Yamashita C, Oobo H, Tsuji F, et al. Effect of prostaglandin I2 and superoxide dismutase on reperfusion injury of warm ischemic lung. *Ann Thorac Surg* 1992;54:921-4