

# Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt

Bilge Çelebioğlu<sup>1</sup>, Esra Özer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Uzman Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

**K**alp cerrahisi mortalitesi düşük ama, postoperatif morbiditesi sık olan bir cerrahi tekniği olup, atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül fonksiyonu, infeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, renal bozukluk gibi nonkardiyak etyolojiye dayanan komplikasyonlar gelişebilir [1]. Cerrahi travmaya karşı artmış sistemik proinflamatuvar yanıt gelişmesi pek çok postoperatif komplikasyona sebep olur. İnflamatuvar yanıtlardan en şiddetlisi çoklu organ disfonksiyonu (MOF) ve ölümdür. Hafif formdaki proinflamatuvar yanıtlar yoğun bakım ihtiyacı gerektirmeyen şiddetli organ disfonksiyonuna neden olmaz, ancak hastanede kalış süresini ve maliyeti artırıcı rahatsızlıklara sebep olur.

Sistemik inflamatuvar yanıt multifaktöriyel bir olay olup, hasarlı ve sağlam dokuda sekonder etkileri mevcuttur. Proinflamatuvar mediatörlerin pek çok organ sistemine faydalı etkileri olabildiği gibi zararlı etkileri de bulunabilmektedir. Pek çok teoriye göre, doku hasarı, endotoksemi ve kardiyopulmoner by-pass (CPB) esnasında kanın yabancı bir yüzey ile teması sistemik inflamatuvar yanıtı açan temel nedenlerdir.

Buna rağmen, peroperatif dönemdeki inflamasyonun etyolojisi kadar patogenezi de hala bir tartışma konusudur.

## TERMINOLOJİ

İnflamasyon, “bir doku hasarına yanıt olarak kan damarları ve komşu dokularda sitolojik ve kimyasal reaksiyonlara yol açan veya (i) morfolojik reaksiyonlarla sonuçlanan lokal reaksiyonlar, (ii) zarara yol açan maddenin yok edilmesi veya vücuttan uzaklaştırılması, (iii) onarım ve iyileşmeye yol açan yanıtlar gibi anormal uyarılarla tanımlanabilen temel patolojik olay” olarak tanımlanır. Bu tanımlama noninfeksiyöz etyolojilerin rolünü kabul etmektedir; yani, inflamasyonun gelişiminde infeksiyon ön koşul değildir. Amerikan Koleji Göğüs Hekimleri/Yoğun Bakım Klinikleri Birliği Konferansı Cemiyeti inflamasyona ait kavramları açıklayan bir tanımlama yapmıştır (Tablo 1).

Özellikle, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) infeksiyon olmadan veya infeksiyon nedeni ile oluşan inflamatuvar bir olaydır. Tanımlanan terminoloji ile ilişkili olarak, sistemik inflamasyon organ hasarı oluşturmayan hafif formdan MOF’a ve ölüme neden olan şiddetli formlarla karakterize bir durumdur.

İnflamasyon mediatörlerinin sistemik artışı konağın savunma mekanizmasını artırır. Buna karşın, primer hasar veya inflamasyondan etkilenmemiş olan organlarda sekonder hasara yol açarak konakta “otodestruksiyona” neden olur.

**Tablo 1.** İnflamasyona ait tanımlamalar

**İnfeksiyon:** Mikroorganizmalara inflamatuvar yanıtla karakterize mikrobik bir olgu veya normal konak dokusunun bu organizmalarca invazyonu

**Bakteremi:** Kandaki canlı bakteri

**Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS):** Çeşitli şiddetteki klinik tahriklere sistemik inflamatuvar yanıt gelişmesi. Yanıt iki veya daha fazla bulgu ile ortaya çıkar.

- Vücut ısısı > 38°C veya < 36°C
- Kalp hızı > 90/dakika
- Solunum sayısı > 20/dakika veya PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Lökosit sayısı > 12.000/mm<sup>3</sup>, < 4000 mm<sup>3</sup> veya > %10 immatür (bant) formlar görülmesi

**Sepsis:** İnfeksiyona sistemik yanıt, infeksiyon sonucunda iki veya daha fazla bulgu ile ortaya çıkar:

- Vücut ısısı > 38°C veya < 36°C
- Kalp hızı > 90/dakika
- Solunum sayısı > 20/dakika veya PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Lökosit sayısı > 12.000/mm<sup>3</sup>, < 4000 mm<sup>3</sup> veya > %10 immatür (bant) formlar görülmesi

**Şiddetli sepsis:** Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili septik durum. Hipoperfüzyon ve perfüzyon anormalliklerini içerebilir, ama laktik asidoz, oligoüri veya bilinçte akut değişikliklere bağlı değildir.

**Septik şok:** Perfüzyon anormallikleri ile birlikte yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsisle ilişkili hipotansiyon olması, ama bunun laktik asidoz, oligoüri veya bilinçte akut değişikliklere bağlı olmamasıdır. Perfüzyon anormalliklerinin zamanında saptandığı inotropik veya vazopressör destek alanlarda hipotansiyona rastlanılmaması.

**Sepsisin uyardığı hipotansiyon:** Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya hipotansiyona ait diğer nedenlerin ekarte edildiği durumda kan basıncının bazal değerine göre ≥ 40 mmHg değişiklik göstermesidir.

**Çoklu organ disfonksiyonu sendromu (MODS):** Müdahale gerektirmeden hemostazın sağlanamadığı akut hastalarda organ fonksiyonlarının bozulması.

Doku hasarı ve infeksiyona karşı gelişen akut faz yanıtı, lökositoz, ateş, vasküler geçirgenlikte artış, negatif nitrojen dengesi, plazma steroid ve mineral konsantrasyonlarında değişiklik ve karaciğer akut faz reaktanlarında artış ile karakterizedir.

Kardiyak cerrahi hastalarının kültür ortamındaki bakteremi insidansı düşük bulunmasına rağmen, intraoperatif endotoksemi insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir [2].

## SİSTEMİK İNFLAMASYON ve KARDİYAK CERRAHİ

Kardiyak cerrahiyi takiben gelişen sistemik inflamasyon multifaktöriyeldir. SIRS terimi kardiyak cerrahideki inflamasyonun patogenezi açıklamada tam olarak yeterli bulunmamıştır. Kardiyak cerrahi hastalarında görülen birtakım olaylar ve komplikasyonlardan sistemik inflamasyonun sorumlu olabileceği de tartışma götürmez bir konudur. Doku hasarı, endotoksemi ve CPB'de kanın yabancı yüzey ile temasının kardiyak cerrahi hastalarında sistemik inflamasyonu başlatan olay olduğu düşünülmektedir. Majör cerrahinin sistemik inflamasyonun nedeni olduğunun kabul edilmesi ve CPB'nin de proinflamatuvar yanıtı arttırdığının bilinmesi gerekir.

## İNFLAMASYONA BAĞLI HASARIN MEKANİZMALARI

İnflamasyona bağlı hücre hasarına ait teorilerin pek çoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin, intraselüler proteazların ve arazişonik asit metabolitlerinin salınmasına neden olur. Bu ürünler gibi, makrofaj ve trombositlerden açığa çıkanlar, doku hasarına neden olur.

Aktive nötrofillerden hidrojen peroksit, hidroksi radikalleri ve süperoksit anyonlar gibi toksik miktarda serbest oksijen radikalleri salınır. Serbest oksijen radikallerinin lipid membranda hasarlanma yaparak hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Malondialdehid gibi lipid peroksidasyon ürünleri doku hasarında rol alan serbest oksijen radikallerinin şiddetini yansıtır. Royson ve arkadaşları, bu modelle uyumlu olarak, kardiyak cerrahi geçirenlerde peroksidasyon ürünlerinde artış olduğunu göstermiştir [3].

İnflamasyona bağlı hasarın diğer bir mekanizması mikrovasküler tıkanıklıktır. Nötrofillerin aktivasyonu endotele lökositlerin tutunmasını ve inflamatuvar hücrelerin, mikroagregatların birikmesine neden olur. Aktive lökositlerin hücre zarları daha az deforme olur, bu da kapillerlere geçişlerini kolaylaştırır. Mikroagregatlar

mikrovasküler tıkanıklıklara ve bölgesel kan akımındaki azalma ile oksijen miktarında azalmaya yol açarak organ disfonksiyonuna neden olabilir. Mikroagregatların kaybolmasını ve kan akımının yeniden sağlanması takiben reperfüzyon hasarı görülebilir.

Aktive lökositlere bağlı bu etkiler sistemik inflamasyonun bazı klinik bulgularını, özellikle üçüncü boşluğa olan kayıplar olarak gelişen jeneralize ödemi açıklamaktadır. Siklooksijenaz yolu ile araşidonik asitten oluşan prostaglandinler, aynı zamanda inflamasyonun mediatörüdür.

## İNFLAMASYONUN FİZYOLOJİK MEDIATÖRLERİ

### Sitokinler

Aşırı miktardaki sitokinler, sistemik inflamasyonun artmasına ve sekonder doku hasarına neden olabilir. Pek çok sitokin [tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL)-1'den 16'ya kadar], diğer protein mediatörleri gibi (dönüştürücü büyüme faktörü, makrofaj inflamatuvar proteinleri) postoperatif sistemik inflamasyonun patogeneğinde rol aldığı belirtilmiştir. Kardiyak cerrahide en çok dikkati çeken sitokinler TNF ve IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8 ve IL-10'dur.

*Tümör nekroz faktörü (TNF):* TNF makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan sitokinlerden birisidir. TNF'nin tepe konsantrasyonlarının artan vücut ısısı ve kalp hızı ile olduğu kadar dolaşımdaki ACTH ve epinefrin düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [4].

Benzer çalışmaların ortak bulgusu olarak, TNF seviyesinin proinflamatuvar yanıtı takiben aniden artıp sonra da aniden kaybolduğu açıklanmıştır. Kardiyak cerrahi çalışmalarında TNF seviyesinde artışa neden olurken, diğerlerinde bu artışın görülmemesi nedenini açıklayabilir [5,6].

*İnterlökinler:* İnterlökinler; TNF'nin ortaya çıkışını takiben, kardiyak cerrahi hastalarında, IL-1 düzeyleri artmaktadır. Bu artış cerrahiye takip eden birinci günde maksimum seviyeye ulaşmaktadır. IL-1, CPB'yi izleyen süreçte

vasküler endotelial hücrelerde nitrik oksit sentezini uyularak sistemik vasküler dirençte düşüşe neden olabilir. İnflamatuvar döngünün başlatılması ve devamında, IL-1 önemli olmasına rağmen, IL-1 düzeylerinin, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda organ disfonksiyonunda belirleyici bir faktör mü olduğu tam açıklığa kavuşmamıştır.

CPB'ye giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin CPB'den çıktıktan üç saat sonra tepe yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca aynı seviyede kaldığı, IL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunmadığı gösterilmiştir [7]. Öte yandan, son yıllarda sitokin toleransından, dokuların sitokinlerin tekrarlayan dozlarına dirençli hale geldiklerinden söz edilmektedir [1].

### Antiinflamatuvar sitokinler

Kardiyak cerrahi hastalarından peroperatif dönemde alınan kan örneklerinde CPB öncesi ve sırasında, TNF, IL-1 ve IL-8 gibi proinflamatuvarlarda artış olduğu gösterilmiştir [8]. Proinflamatuvar sitokin seviyesinde azalmanın başlaması ile eş zamanlı olarak, antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistinde (IL-1ra) de artış olduğu gözlenmiştir. Otörler bu iki tip sitokin arasındaki etkili dengenin, hastanın sistemik inflamasyona bağlı ciddi etkilerden (postoperatif organ disfonksiyonu) mi veya immün sistemin yetersiz etkilerinden (postoperatif infeksiyon ve kötü yara iyileşmesi) mi etkilendiğini anlamaya çalışmaktadırlar.

### Kompleman sistemi

Kompleman sistemi kemoatraksiyon, aktivasyon, opsonizasyon ve hücre lizisine katkıda bulunur. Kompleman ayrıca kanın pıhtılaşmasını, fibrinolizisi ve kinin formasyonunu sağlar. Bu proteinler, intraselüler alanda bulunduğu kadar plazmada da enzim prekürsörü olarak bulunur. Tablo 2'de kompleman sisteminin fizyolojik etkileri özetlenmektedir.

**Tablo 2.** Çeşitli kompleman bölünme ürünlerinin belirgin bazı biyolojik etkileri

Biyolojik etki	Kompleman bölünme ürünleri
Mast hücre degranülasyonu, düz kas kontraksiyonu, damar geçirgenliğinde artış	C3a, C5a
Nötrofillerin kemotaksisi	C5a, C5a des Arg
Nötrofil agregasyonu	C5a, C5a des Arg
Lizozomal enzim salınması	C5a, C3b
Lökositöz	C3e
İmmün adezyon/opsonizasyon	C3b, C4b
Membran lizisi	C5b-9 (membran akım kompleksi)

Cerrahi uyarı ile C3a seviyesi etkilenmezken, CPB sırasında kompleman aktivasyonunda artış olmaktadır. CPB sırasındaki kompleman artışının postoperatif morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. CPB'ye girmeden cerrahi geçirenlerde ise kompleman artışına rastlanmamıştır [9].

Son yıllarda; nitrik oksit, çözünebilir TNF- $\alpha$  reseptörleri ve bunlara karşı kullanılan antikorlar, adezyon molekülleri (ICAM-1, E-selektin, P-selektin, VCAM-1), ısı şok proteinleri (HSP 70), peroksinitrit, sfingomyelin-seramid yolağı, tirozin kinaz, nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), poli ADP-riboz sentaz (PARS) enzimi ile ilgili SIRS patofizyolojisine yönelik çok sayıda yayın vardır.

Endotoksin, kompleman ve sitokinlerin potent aktivatördür ve sistemik inflamasyonun başlamasını tetikleyen komponentlerden birisi olabilir.

## ENDOTOKSEMİ

Canlı bakterilerin kana sızması ve çoğalması endotoksemi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, bağırsaktaki bakterilerin çoğu ölür ve böylece endotoksin ölü bakteriye ait hücre membran parçasını içine alarak kana karışabilir. Bu durumda, endotoksin makrofaj ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonu yolu ile sistemik inflamatuvar yanıtı başlatabilir. Endotoksin kana geçerek yüksek dansiteli lipoprotein, lipopolisakarid bağlayıcı protein ve endotoksin spesifik immünglobulinleri içeren çok sayıda intravasküler bileşenlerle kompleksler oluşturur. Endotoksin vücuttaki organ sistemlerinin disfonksiyon nedenidir ve sistemik inflamasyonun gelişimini başlatan anahtar olabilir.

### *Endotoksemiye karşı normal konak savunması*

Eğer endotoksemi hastalara zarar veriyorsa, hastaların her yerde rastlanabilen bu toksine karşı savunma mekanizması sağlaması makul kabul edilebilir. İki farklı tipte endotoksin toleransı mevcuttur; erken tolerans ve geç tolerans.

Erken tolerans endotoksinlere maruziyetten saatler sonra başlar ve iki gün içinde hemen hemen başlangıç seviyesine düşer. Plazma ile taşınmayabilir. Erken tolerans konağı endotoksinlere karşı gelişen öldürücü sistemik inflamasyona karşı koruyabilir.

Endotoksine geç tolerans immünglobulinlerin sentezine bağlıdır. Geç tolerans endotoksine maruziyeti takip eden 72 saat içinde başlar ve farklı endotoksinlere karşı koruyucu etki göstermez.

### *Antiendotoksin antikorları*

Endotoksin antikorları; kardiyak cerrahiye takiben endotokseminin etkilerini tamponlayabilir, çünkü endotoksine maruziyetin yaşandığı cerrahiye takiben yeni antikor oluşumu için en az 72 saat gerekir. Bilindiği üzere CPB antikor denatürasyonu ile sonuçlanır, bu da koruyucu antikorların sayısını daha da azaltır. Bunun da ötesinde, B-lenfositlerce (plazma hücreleri) üretilen antikorların kardiyak cerrahiye takiben deprese olması, cerrahi sırasında karşılaşılan toksinlere humoral immün cevap etkinliğinde azalma olduğunun bir kanıtıdır.

### *Apopitozisin rolü*

SIRS patofizyolojisinde 1996 yılında Bone teorik olarak CHAOS'a dikkat çekmiştir [4,6]. CHAOS'un ortasındaki A harfi apopitozisi simgelemektedir. Sepsis modellerinde, parankimal dokulardan akciğer, karaciğer, böbrek ve intestinal yapılarda apopitozis artışı ve bu artışın serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ile doğru orantısı saptanmıştır. Özellikle sepsiste geciken nötrofil apopitozisi immün yanıtın aşırı boyutlarda sürmesinde ve multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS)'na giden kısır döngünün kırılmamasında çok önemlidir. İnflamasyon alanındaki lökositlerin apopitozisi doku hasarını önlemeye yönelik önemli mekanizmalardan birisidir. Oysa SIRS nötrofil apopitozisini geciktirmektedir. Apopitozis gelişen nötrofillerin makrofajlar tarafından fagositozunun proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmelerine yol açmadıkları saptanmıştır. Oksidan-antioksidan dengesinde enzimlerin gördüğü işlevi, apopitoziste genler görmektedir. LPS ile indüklenen sepsis modelinde antiapopitotik Bcl-2 ekspresyonunda azalma bildirilmiştir. Bcl-2 ekspresyonu fazla olan transjenik farelerin apopitozisinin azaldığı ve sepsiste surveyin uzadığı saptanmıştır [10].

### *Cerrahi öncesinde antiendotoksin antikorlarının ölçülmesi*

Yapılan çalışmalarda kardiyak cerrahi hastalarında endotoksin antikorlarının varlığı veya yokluğu ölçülmüştür. Ateş ve infeksiyon sıklığındaki düşüş preoperatif antiendotoksin antikorlarına bağlanmıştır. Çalışmalar sonucunda antiendotoksine bağlı humoral immünitenin klinikle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Koroner arter by-pass grefti ve/veya kapak ameliyatı geçiren hastalarda preoperatif serum EndoCAB ve total immünglobulin seviyeleri perioperatif endotokseminin toksik komplikasyonlarını göstermektedir.

## SPLANİK HİPOPERFÜZYON

Sistemik inflamasyonun en önemli nedeni splanik hipoperfüzyon olarak görülmektedir. Travma veya stres sırasında hipoperfüzyona en çok duyarlılık gösteren organlardan birisi bağırsaktır. Price ve arkadaşları, sağlıklı gönüllülerin kanlarının %15'ini almışlardır, bu da splanik dolaşımda %40 azalmaya neden olmuştur [11]. Bu çalışmada, kardiyak output, kan basıncı ve kalp hızı bazaline göre değişmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma da Hamilton-Davies ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olup, altı sağlıklı hastanın kan volümünün %25'i alınmıştır [12]. Tuzlu su tonometrisi ile ölçülen mide mukoza perfüzyonu, altı kişinin beşinde azalma gösteren değişkenlerden ilki olmuştur. Atım hacmi (SV) de azalmıştır; bununla birlikte, kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak output gibi rutinde ölçülen kardiyovasküler değişkenlerde hipovolemi şüphesine neden olacak şekilde bazale göre anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu çalışmalar hipovolemi sırasında, bağırsak vazokonstriksiyonunun, kanın kalp ve beyin gibi hayati organlara yönlendiğini göstermektedir. Hipovolemiye ilaveten, CPB sırasında anjiyotensin II, tromboksan A<sub>2</sub> ve vazopressin gibi endojen vazokonstriktörler salınarak splanik perfüzyonda azalmaya yol açabilmektedir. Fenilefrin gibi vazokonstriktörler, kan basıncını arttırmak için uygulanır ve bu da benzer şekilde bağırsak perfüzyonunu oldukça azaltır. Kardiyak cerrahi sırasındaki bağırsak geçirgenliği ve endotoksin düzeyi, bağırsak sızıntısı oral olarak uygulanan sellobiyoz miktarının hasta idrarında ölçülmesi ile değerlendirilmiştir [13]. Bağırsak geçirgenliği cerrahi sırasında artar ve dolaşımdaki endotoksin düzeyleri ile ilişkilidir. Düşük santral basınçlarda uygulanan efedrin ve cerrahi sırasındaki düşük sıvı dengesi bağırsak perfüzyonunun hipovolemi ile olduğu kadar vazokonstriktörlerle de azaldığını destekleyen bir teoridir. Başka bir kanıt da sistemik endotokseminin bağırsak geçirgenliğini kötüleştirir, bu da splanik hipoperfüzyonu artırır ve kısır bir döngüyü başlatır [3].

Fizyolojik stres sırasında bağırsak hipoperfüzyonunu saptamak amacı ile gastrik tonometre kullanılmaktadır. Son dönemde gastrik tonometre ile değerlendirilen gastrik intramukozal pH yerine gastrik-arteryel PaCO<sub>2</sub> değerinin önemi üzerinde yine durulmaktadır [14].

## İNFLAMASYONA BAĞLI POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

Splanik hipoperfüzyon endotoksemi yolu ile pulmoner, renal, kardiyak ve vasküler sistemde zararlı etkilere neden olur. Endotoksin hem koagülasyon sistemini hem de antihemostatik sistemi etkiler, bu da ka-

namayı ve protrombotik durumu açıklamaktadır. Protrombotik etkiler postoperatif strok, derin ven trombozu, pulmoner emboli durumlarını ve nörolojik hasarın nedenini açıklamaktadır.

CPB geçiren hastalarda ciddi gastrointestinal komplikasyonlara (yani; perforasyon, bağırsak nekrozu, ciddi gastrointestinal kanama) %0.78 oranında rastlanmaktadır. Bu durumun da klinikte splanik hipoperfüzyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

### *İnflamasyona bağlı komplikasyonların önlenmesinde etkili tedaviler*

Yirmibeş kardiyak cerrahi hastanın katıldığı çift-kör randomize bir çalışmada, deksametazon kullanımının (anestezi indüksiyonunda 1 mg/kg) TNF'deki artışı önlediği gibi postoperatif hipotermi ve hipotansiyonu da önlediği belirlenmiştir [3]. Yine, glukokortikoid kullanımının hem plazma endotoksini hem de IL-6 düzeylerindeki intraoperatif artışları azalttığı gösterilmiştir, ancak postoperatif dönemdeki sonuçlara ait bir gelişme bildirilmemiştir [15].

Heparinle kaplı kardiyopulmoner by-pass devrelerin pek çok avantajı olmasına rağmen, kardiyak cerrahide klinik olarak anlamlı yan etkilere neden olduğuna dair az sayıda kanıt mevcuttur. Steinberg ve arkadaşları, heparinle veya geleneksel yöntemle CPB'ye giren hastalarda, sitokin düzeyleri ve kompleman belirleyicilerinin aktivasyonu arasında bir fark saptamamışlardır [7]. Bunun aksine, heparin kaplı devrelerle CPB'ye giren hastalarda miyeloperoksidaz ve laktoferrin (inflamasyonun belirleyicisi) plazma sitokin ve/veya nötrofil proteaz düzeylerinde düşme gözlemlenmiştir [16]. Kardiyak hastalarda kullanılan sentrifugal akımlı kan pompa sistemi, standart roller kan pompa sistemi ile kıyaslandığında, kompleman ve nötrofil aktivasyonunda olduğu kadar hemolizde de azalmaya neden olabilir. Bu by-pass tekniğine göre randomize edilen 17 çocuk hastada, sentrifugal pompanın sitokin artışını belirgin şekilde önlemediği saptanmıştır [17].

Onbeş hastalık randomize bir çalışmada, pulsatil akımlı CPB'nin nonpulsatil akımlı CPB'den daha az endotoksemi ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Levine ve arkadaşları, pulsatile karşı nonpulsatil akımla CPB'ye giren 20 hastayı randomize etmişler ve pulsatil akımla perfüze olan hastalarda vazopressin (bir endojen vazokonstriktör) seviyesindeki artışın daha az olduğunu gözlemişlerdir [18]. Nonpulsatil akım ya da pulsatil akımla CPB'ye giren hastalar kıyasladıklarında endojen vazokonstriktör olan anjiyotensin II seviyesinde artış olduğu belirtilmiştir. Pulsatil akım için randomize edil-

miş olan hastalarda tromboksan A<sub>2</sub> ve prostasiklin düzeylerinin çok az artış gösterdiğini gözlemlemiştir. Pulsatil akımı değerlendiren bu çalışmalar splanik perfüzyonun, endojen kaynaklı vazokonstriksiyonun az olması nedeni ile, pulsatil akımda daha iyi korunabildiğini iddia etmişlerdir [19].

Sistemik inflamasyona bağlı komplikasyonları azalttığı düşünülen membran oksijenatörlerinin fonksiyonları hala tartışmalıdır. Membran oksijenatörleri kullanıldığında daha az kompleman aktivasyonu olduğu gözlenmiştir; buna rağmen, diğer çalışmalarda bununla ilgili bir fark bulunmamıştır. Membranlı oksijenatörlerin kullanılması, havalı oksijenatör kullanımı ile karşılaştırıldığında daha iyi pulmoner fonksiyonlarla karşılaşılmıştır; buna rağmen, gözlenen farklılığın protokol grubunda sistemik inflamasyonu azalttığına dair bir açıklık yoktur. Membranlı oksijenatörlerin kullanılması konak savunmasını daha iyi kontrol edebilir [20].

#### *Ultrafiltrasyon*

Otörler hemofiltrasyonun sadece vücuttan sıvı çekilmesine bağlı olmayan yararlı etkileri olduğunu öne sürmektedir [21]. Ultrafiltrasyon grubundaki hastalarda daha az postoperatif ateş, perioperatif kan kaybında azalma, ekstübasyon zamanında kısılma ve postoperatif alveoler-arteryel oksijen gradienti olduğu bildirilmesine rağmen ispatlanmamış olup, proinflamatuvar sitokinemi ve çeşitli sonuçlarla arasında klinik olarak anlamlı sebebe dayalı bir ilişki olduğu belirtilmiştir [22]. Bu çalışmanın küçük örnek sayısı, MODS insidansı veya hastanede kalış süresi gibi sonuçlarla ilişkili herhangi bir sonuç çıkarmaya engel teşkil etmektedir.

#### *Lökosit tüketimi*

Kardiyak cerrahi öncesi hastalarda lökositleri ve trombositleri plazmaferez yöntemi ile uzaklaştırma metodunu kullanarak lökosit tüketiminin sağlandığı hastalarda, postoperatif torasik drenajda azalma, allojenik kan transfüzyonunda azalma ve pulmoner fonksiyonlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir [23].

#### *Aprotinin kullanımı*

Aprotininin kardiyak cerrahi geçiren hastalarda antiinflamatuvar olarak değerlendirilmesi ile kanamaya olan etkileri açık olarak gösterilmiştir. Yüksek doz aprotininin antiinflamatuvar ve mikrovasküler akımı artırıcı etkileri hastalardaki strok insidansını azaltmaktadır [24].

#### *TNF antagonistleri*

Bu ajanlar, sepsis/septik şok tedavisinde etkisizdir, ama kardiyak cerrahideki yerleri test edilmemiştir. Anti-TNF monoklonal antikorları, kardiyak cerrahi hastalarında profilaktik olarak henüz test edilmemiştir.

#### *Erken endotoksin toleransının uyarılması*

Erken endotoksin toleransının uyarılması kardiyak ve diğer cerrahi hastaların endotokseminin yan etkilerinden korundukları bir yol olarak önerilmiştir. Astsız ve arkadaşları, lipid A'nın daha az toksik formu olan, monofosforil lipid A'yı (MPLA), sağlıklı gönüllülere uygulamış ve intravenöz MPLA uyguladığını izleyen 24 saatte, karışık reaksiyon gelişmesi için 4 ng/kg intravenöz olarak *Escherichia coli* LPS'si uygulanarak, daha az ateş ve ateş semptomları ile birlikte proinflamatuvar cevapta da istikrarlı bir düşüşün olduğu semptomlar gözlenmiştir [25]. Bu tekniğin bir avantajı da, nonspesifik antiendotoksin toleransı sağlamasıdır. Bu metodun diğer bir dezavantajı da, özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, miyokardın oksijen tüketiminin artması ile ilişkili olarak iyi tolere edilmemesidir. Bu teknik hastanede kalmayı ve cerrahi öncesinde hastanın iyi izlenmesini gerektirir.

Koruyucu antiendotoksin antikorlarının serum konsantrasyonu yüksek antiendotoksin antikor titresine sahip olan vericilerin plazmalarından elde edilerek artırılabilir. Pasif immünizasyon, antiendotoksin monoklonal antikorların kullanılması ile de sağlanabilir.

Endotoksine bağlı inflamatuvar komplikasyonları azaltmada başka bir metot da aşılama olarak bilinen aktif immünizasyondur. Ancak klinik olarak canlı aşının yapısı gereği ve toksik olması, ateş, halsizlik gibi yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler, miyokardiyal oksijen taşınması ve tüketimi arasındaki dengesizliğin sık görüldüğü kardiyak cerrahi hastaları gibi yüksek riskli kişilerde özellikle dezavantajdır. Ne yazık ki, hiçbir aşının kardiyak cerrahi veya majör nonkardiyak cerrahi geçiren hastalardaki koruyuculuğuna ait klinik bir çalışma gösterilememiştir.

Polimiksin B endotoksinin toksik etkisini nötralize eder, buna karşın toksisite profilaktik intravenöz kullanımını önlemiştir. Dekstran-polimiksin B polimiksin B'nin bir çeşidi olarak antiendotoksin özelliklere sahip olduğu kadar hayvan modellerinde minimal toksisiteye sahip olduğu bildirilmiştir. Çözünebilen TNF reseptör proteinleri öldürücü özellikteki endotoksinin başlattığı toksik etkileri antagonize eder. Bu ajan sepsis/septik şokun tedavisinde etkili değildir, ancak kardiyak cerrahi uygulamalarında test edilmemiştir. Öte yandan, siklook-

sijenaz inhibitörleri, PGE1, pentoksifilin, N-asetil sistein, selenyum, antitrombin-III, IV immünglobulinler, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), growth hormon ve ketokonazol tedavide etkinliklerinin olduğu vurgulanan diğer ajanlardır [8]. Trombosit aktive edici faktörün (PAF) hem iskemi/reperfüzyonun hem de endotoksinin başlattığı sistemik inflamasyonun bir başka potansiyel mediatörü olduğu gerçeği kabul edilmiştir.

#### *Intravasküler sıvı optimizasyonu*

Perioperatif sıvı optimizasyonu, kardiyak cerrahiye takiben gelişen endotoksemi sıklığını ve şiddetini sınırlandıran başka bir yaklaşımı ifade eder. Bağırsaktaki LPS translokasyonunu seçici sindirim dekontaminasyonundan farklı olarak azaltan bir stratejidir. SV'nin optimize edildiği kardiyak cerrahi hastalarında düşük mide mukoza hipoperfüzyon insidansı olduğu kadar postoperatif komplikasyonlar da azdır [26]. Kardiyak cerrahide, sistemik inflamasyonu önlemede en önemli koruyucu nedenin yetersiz intravasküler volüm olduğu öne sürülmektedir.

Alışlagelen kardiyak cerrahi pratiğinde, kanın kalpden pompalanma miktarına (kardiyak output ve CI) karşılık, sistemden çekilen sıvı miktarı arasındaki değiş tokuş, sıvı optimizasyonunu ifade etmektedir.

#### *Intravasküler volümün izlenmesi*

Hafif hipovolemi durumunda normal kardiyak output, kan basıncı ve kalp hızının kompensatuar mekanizmaları yansıttığı çeşitli çalışmalarda öne sürülmektedir. Venöz vazokonstriksiyonun normal kompensatuar mekanizmaları belirgin hipovolemi durumunda normal PCWP kadar normal CVP sağlayabilmektedir. Hatta, hipovolemi varlığına rağmen sıklıkla klinik olarak artmış katekolaminlere bağlı kan basıncı, CI ve kalp dolma basınçlarında kabul edilebilir değişikliklere rastlanılır. Artmış katekolaminler endojenöz olarak, genellikle yüzeysel anesteziyenin veya ekzojenöz olarak, sıklıkla kan basıncı ve kardiyak outputu arttıran uygulamalarla ortaya çıkabilir. Kalp dolma basınçlarının (CVP veya PCWP) bir kerelik ölçümü hipovolemi varlığını ekarte etmez. Sıvı resüsitasyonu hemodinamik destek açısından sistemik inflamasyonda ilk basamağı oluşturur. Kardiyak output artışını sağlar ve pulmoner arter kateterinin yönlendirdiği tedavinin sonuçları etkilediği belirsizdir. Sıvının tipi konusunda tartışmalar sürmektedir. "Albumin septik şokta kaçınılması gereken bir ajan mıdır?" sorusu halen belirsizliğini korumaktadır [9,27].

Transözefageal ekokardiyografi (TEE)'de intravasküler sıvı tahmini yapmada kullanılabilir. Yapılan çalış-

malarda kardiyak cerrahi hastalarında, sol ventrikül sonu diyastolik alanı (EDA) TEE ile ölçülmüş olan hastalara verilen kan miktarı ile EDA'daki belirgin azalmanın ve TEE'ye bağlı diğer ventriküler volüm değerlerinin birbiri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kontrolün sıkı yapıldığı durumlarda hipovoleminin TEE değerleri ile saptanabildiği gösterilmiştir [28].

#### *Anestezi tekniğinin splanik perfüzyon/sistemik inflamasyondaki rolü*

Hipnoz, amnezi, kas gevşekliliğini uyaran ilaçlar olarak tanımlanan anestezi ajanlarının veya rejyonel anestezinin, kardiyak cerrahi veya diğer tip cerrahileri takiben sistemik inflamasyonda klinik olarak anlamlı azalmaya neden olduğu hiçbir şekilde gösterilememiştir. Çeşitli çalışmalar bu ajanların immün sistem üzerine olan etkilerini çeşitli sonuçlarla değerlendirmiştir; buna karşın, hiçbir çalışma bir tekniğin diğerine göre farklı sonuçlandığını belirtmemiştir.

Miyokardiyal fonksiyon depresyonu ile tüm genel anestezipler indirekt olarak splanik perfüzyonu ve kardiyak outputu azaltabilir ve böylece, splanik mukozaya oksijen taşınımı da azalmış olur. İzofluran teorik olarak halotan, enfluran veya propofolden vazodilatör özelliği nedeni ile daha iyidir, bu da splanik kan akımını ve kan volümünü koruyabilmektedir. Kardiyak cerrahi hastalardaki prospektif randomize bir çalışma propofol veya enflurana karşılık olarak izofluranın kullanıldığı hastalarda splanik perfüzyonun daha iyi olduğunu göstermiştir. Cerrahide, anestezi düzeyinin sıklıkla sağlandığı olgularda yeterli amnezi ve iyi bir kan basıncı sağlanmaktadır. Bu teknik splanik hipoperfüzyonun zararına olabilir, bu durum da sadece saatler ve günler sonra sistemik inflamasyon ve organ disfonksiyonu şeklindeki yan etkilerle kendini gösterecektir. Derin anestezi hafif hipovolemiyi maskeleyeceğinden, bu durum anında sıvı uygulaması ile düzeltilebilir [29].

Tartışılan yöntemler atım hacmini maksimize eden sıvı yüklenmesi kadar volatil anesteziplerin yeterli seviyedeki vazodilatör etkilerini içermektedir. Milrinon, amrinon, dopeksamin ve dobutamin gibi inodilatör ajanlar, splanik perfüzyonu epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi inokonstrüktör ajanlardan daha çok koruyabilmektedir. Kardiyak cerrahide enoksimon uygulanmasına göre randomize edilen hastalar düşük endotoksin düzeyi gösterdiğinden, bağırsak bariyeri üzerinde faydalı etkileri olduğu öne sürülmüştür. Endotoksemi büyük olasılıkla bariyer fonksiyonu kaybında mide mukozası hipoperfüzyonunda daha

duyarlı bir belirleyicidir, çünkü bu hastaların hesaplanmış mide mukozası pH'sında (PHi) azalma görülmektedir.

İn vitro test edildiğinde, amrinon klinik ilaç konsantrasyonlarında endotoksinin uyardığı TNF üretiminin potent inhibitörüdür, bu fosfodiesterazın kullanımının ek avantaj sağladığı öne sürülmektedir [30]. Dopamin sıklıkla splanik kan akımını koruması ile övülür; buna karşın, bu ajanın bazı hastalarda düşük dozdaki uygulamaları (3-5 µg/kg/dakika) vasküler direnci arttırdığından umulmadık yanıtlar ortaya çıkabilir.

Bu detaylı yöntem uygun olarak, splanik hipoperfüzyon riski taşıyan hastalarda ve ciddi sistemik inflamasyonda, vazodilatör uygulanması desteklenebilir. Zayıf bir alfa-sempatik bloker olan ketanserin, kardiyak cerrahi hastalarında uygulandığında endotoksemi oranı azalmıştır [31]. Kardiyak cerrahide nifedipin uygulanması düşük laktoferrin ve elastaz α-PI kompleksi, aktive nötrofil ürünleri, seviyesi ile sonuçlanmıştır [32].

Vazopressör tedavi ile adrenerjik desteğin sağlanması sonuçları düzeltmektedir. Vazopressörlerin renal etkileri göz önüne alındığında düşük doz dopamin + norepinefrin; vazopressörlerin splanik perfüzyona etkileri göz önüne alındığında norepinefrin + dobutamin önerilen ajanlardır. Kardiyak debiyi arttırmak için birinci seçenek dobutamindir [8,10,32].

Yeterli splanik perfüzyonun tedavinin en önemli amaçlarından biri olmasına büyük ilgi bulunmasına rağmen, kardiyak cerrahi hastalarında yukarıda tanımlanan rutin yöntemlerin kullanımına ait henüz geniş çaplı klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

#### **Kaynaklar**

1. Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 869.
2. Andersen LW, Baek L, Degn H, et al. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:115-9.
3. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759.
4. Michie HR, Manouge KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:1481.
5. Michie HR, Spriggs DR, Manouge KR. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104:280.
6. Tracey KJ, Lowry SF, Fahey TJ, et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surgery Gynecol Obstet* 1987; 164:415.

7. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.
8. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1008.
9. de Waal MR, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174:1549.
10. Best N, Teisner B, Grudzinskas JG, et al. Classical pathway activation during an adverse response to protamine sulfate. *Br J Anaesth* 1983; 55:1149.
11. Oberhoffer M. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of TNF-α and IL-6 in ICU patients with SIRS or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000; 26:170-4.
12. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997; 23:276.
13. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *JCTVA* 1996; 10:187.
14. Mythen MG, Faehrich J. Monitoring gut perfusion. In: Rombeau JL, Takala J (eds). *Gut Dysfunction in Critical Illness*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1996: 246-63.
15. Mythen MG, Webb AR. Intraoperative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased postoperative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994; 20:99.
16. Borowicz J, Thellin S, Bagge L. Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:642.
17. Ashraf SS, Tian Y, Cowan D. Proinflammatory cytokine levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:718.
18. Levin FH, Philbin DM, Kono K. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:63.
19. Watkins WD, Peterson MB, Kong DL. Thromboxane and prostacyclin changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:250.
20. Byrick RJ, Noble WH. Postperfusion lung syndrome: Comparison of Travenol bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:685.
21. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 112:494.
22. Anderson S, Göthberg S, Berggren H. Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1515.
23. Davies GG, Wells DG, Mabee TM. Platelet-leukocyte plasmapheresis attenuates the deleterious effects of cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:274.



## Çelebioğlu ve Özer

24. Seghava M, Duchateau J, Grabitz RG. Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1205.
25. Astsiz ME, Rackow EC, Still JG. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin: A prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995; 23:9-17.
26. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130:423.
27. Lust RM, Bode AP, Yang L. In-line leukocyte filtration during bypass: Clinical results from a randomized prospective trial. *ASAIO J* 1996; 42:819.
28. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 1994; 81:376.
29. Conzen PF, Peter K. Volatile anesthetics and organ blood flow. In: Torri G, Damia G (eds). *Update on modern Inhalation Anesthetics*. New York: Worldwide Medical Communications, 1989: 29-35.
30. Giroir BP, Beutler B. Effect of amrinone on tumor necrosis factor production in endotoxic shock. *Circ Shock* 1992; 36:200.
31. Spapen HD, Diltoer M, Huyghens LP. Passive immunotherapy of gram-negative bacteremia, sepsis and septic shock. *Acta Clin Belg* 1993; 48:20.
32. Riegel W, Spillner G, Schlosser V. Plasma levels of main granulocyte components during cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 1014.