

Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Sistemik Lökosit Filtrasyonunun Postoperatif Erken Dönem Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

THE INFLUENCE OF LEUKOCYTE FILTRATION DURING CARDIOPULMONARY BYPASS ON EARLY POSTOPERATIVE LUNG FUNCTION

Dr. Ö. Naci EMİROĞULLARI,^a Dr. Fatih AŞGÜN,^b Dr. Hakan CEYRAN,^a
Dr. Cemal KAHRAMAN,^a Dr. Kutay TAŞDEMİR,^a Dr. Faruk SERHATLIOĞLU,^a
Dr. Reha ARSAN,^a Dr. Ali ÖZBEK,^a Dr. Sonay OĞUZ^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ

^bKalp ve Damar Cerrahi Kliniği, Karşıyaka Devlet Hastanesi, İZMİR

Özet

Amaç: KPB esnasında lökositler aracılığıyla oluşan hasar, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde bazı komplikasyonların oluşumuna yol açar. Bu hasarın azaltılabilmesi için araştırılan yöntemlerden birisi de, KPB esnasında lökosit filtrasyonudur. Biz bu çalışmamızda, KPB sisteminin arteriyel hattı üzerinden uygulanan lökosit filtrasyonunun postoperatif erken dönem akciğer fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Elektif koroner arter bypass cerrahisi (KABC) uygulanacak 30 hasta çalışmaya alınarak eşit sayıda 2 gruba ayrıldı, gruplardan biri standart arteriyel hat filtrasyonunun kullanıldığı kontrol grubunu oluştururken diğeri lökosit filtrasyonu uygulanan çalışma grubunu meydana getirdi. Çalışma grubunda standart filtre ile lökosit filtrasyonu paralel olarak KPB sistemine bağlandı ve reperfüzyon aşamasından itibaren lökosit filtrasyonu uygulandı. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntem kullanılarak kıyaslandı.

Bulgular: Gruplar arasında preoperatif ve intraoperatif veriler açısından farklılık yoktu. Tam kan sayımı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede yatış süreleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Postoperatif 1. saatte Qs/Qt (%11.64 ± 2.80'e karşılık %9.17 ± 1.82, p= 0.02) ve postoperatif 24. saatte PaO₂ (74.20 ± 8.24 mmHg'ya karşılık 81.80 ± 10.04 mmHg, p= 0.04), solunum sayısı (24.27 ± 2.05 solunum/dk'ya karşılık 22.20 ± 3.14 solunum/dk, p= 0.02), A/aDO₂ (138.73 ± 44.87 mmHg'ya karşılık 131.37 ± 28.70 mmHg, p= 0.04) ve oksijenizasyon indeksi (353.33 ± 39.23'e karşılık 389.52 ± 47.83, p= 0.05) lökosit filtrasyonu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi sonuçlar ortaya koydu.

Sonuç: Çalışmada şu sonuçlara ulaşıldı: Elektif KABC uygulanan hastalarda reperfüzyon aşamasında ve sonrasında arteriyel hat üzerinden sistemik lökosit filtrasyonu uygulanması periferik kandaki lökosit sayısını yeterli düzeyde düşürememektedir, lökosit filtrasyonu ile akciğer hasarını azaltılabilmekte ancak bu etki sınırlı düzeyde, kısa süreli ve geçici vasıfta olup, belirgin bir klinik fayda sağlamamaktadır. Lökosit filtrasyonunun postoperatif komplikasyon gelişimine aday hastalarda uygulanması daha yararlı sonuçlar ortaya koyabilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, lökosit filtrasyonu, akciğer fonksiyonu

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:43-50

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2005

Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VIII. Ulusal Kongresi (1-5 Eylül 2004 Nevşehir)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ö. Naci EMİROĞULLARI
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, 38039, KAYSERİ
naci@erciyes.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

Abstract

Objective: The damage occurred during cardiopulmonary bypass (CPB) by activated leukocytes is a common problem in open-heart surgery and may cause postoperative morbidity. Several techniques have been investigated to limit these damaging effects of leukocytes. One of these is leukocyte filtration during CPB either systemically through the arterial or venous line of the bypass circuit or through the cardioplegic solution. We studied the effects of systemic arterial line filtration during reperfusion period, on early postoperative heart functions.

Material and Methods: Thirty patients scheduled for an elective coronary artery bypass grafting were registered for the study and they were divided equally into 2 groups as control and systemic leukocyte filtration through the arterial line of the CPB circuit. Conventional arterial line filter was used in the control group while in the leukocyte filtration group, a commercially available leukocyte filter and a conventional arterial line filter were parallelly incorporated into the CPB circuit. Blood passed through the arterial line was filtered during the reperfusion phase and the rest of the CPB duration.

Results: Preoperative and intraoperative data obtained from the participants did not reveal any differences between groups. Similarly no statistically significant difference was present in terms of complete blood count, duration of mechanic ventilation, and length of intensive care unit and hospital stay. Intrapulmonary shunt calculations at postoperative hour 1 (11.64 ± 2.80% vs. 9.17 ± 1.82%, p= 0.02), and arterial oxygen pressure (74.20 ± 8.24 mmHg vs. 81.80 ± 10.04 mmHg, p= 0.04), respiratory rate (24.27 ± 2.05 breath/min vs 22.20 ± 3.14 breath/min, p= 0.02), alveolar-arterial oxygen differences (138.73 ± 44.87 mmHg vs 131.37 ± 28.70 mmHg, p= 0.04) and oxygenization index (353.33 ± 39.23 vs 389.52 ± 47.83, p= 0.05) measurements at postoperative hour 24 were significantly better in the leukocyte filtration group.

Conclusion: We concluded that, in the elective coronary artery bypass grafting patients, leukocyte filtration through the arterial line during the reperfusion period did not reduce the white blood cell count in the peripheral blood adequately. Moreover, although filtration performed in this fashion may reduce lung damage, this effect is temporary in nature and does not extend beyond 24 hours of operation, and does not provide an evident clinical benefit.

Key Words: Cardiopulmonary bypass, leukocyte reduction procedures, Lung

Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulanması, cerraha hareketsiz, kansız ve yeterli dolaşımın güvenlik altına alındığı bir alan sağlarken, pek çok patolojik sürecin yaşanmasına da neden olur. Bu süreçlerin merkezinde endotel hücre hasarı ve endotelle etkileşime giren lökosit-

lerin oluşturduğu hasar mekanizmaları bulunur.^{1,2} Lökositler ve endotelial hücreler, kompleman 3a ve 5a fragmanı (C3a, C5a), araşidonik asit metabolitleri (tromboksan A₂, lökotrien B₄, prostaglandinler), platelet aktive edici faktör, sitokinler (tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8), indüklenebilir nitrik oksit sentaz, endotoksin ve serbest oksijen radikallerine (süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, singlet oksijen) maruz kaldıklarında yüzeylerinde adhezyon molekülleri eksprese ederek aktive olurlar.^{3,4} Bu sürecin yürütülmesi hücrel adhezyon molekülleri (P-selektin, E-selektin, L-selektin, integrinler ve immünglobulin gen süperfamilyası) aracılığıyla oluşan bir seri etkileşim ve harekete bağlıdır.⁵ Aktivasyon sürecinin ardından nötrofiller, endotel yüzeyinde beliren selektinlerle temasa geçerek endotelial hücre yüzeyi boyunca yuvarlanmaya başlarlar.⁶ Ardından integrin ve immünglobulin gen süperfamilyası olarak isimlendirilen 2. grup adhezyon molekülü arasındaki sıkı bağlar aracılığıyla yeterli nötrofil yavaşlaması ve adhezyonu sağlar.⁵ Nötrofiller endotele tutunduktan sonra, toksik içeriklerini (elastaz, metalloproteinazlar, miyeloperoksidaz, oksijen kökenli aktif metabolitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri) salgılayarak, endotelial hücre bağlantıları arasından hasarlanmış doku bölgesine göç ederler.⁷ Adhezyon ve transendotelial göç ile nötrofiller büyük miktarda non-spesifik hasar meydana getirirler.⁸ Bu hasar, oldukça reaktif oksijen kaynaklı serbest radikaller ile hücrelere ve ekstrasellüler matrikse hasar veren bir çok proteolitik enzim tarafından oluşturulur.^{9,10} KPB sonrası nötrofillerin, akciğerlerde sekestre olduğu tespit edilir.¹¹ Bronşiyal yıkama mayilerinde yapılan çalışmalarda, alveollerde lökosit sayısının yükselmiş olduğu tespit edilmiştir.² Reperfüzyondan sonra oluşan bu hadise endotelial hücre şişmesi, alveoler-arteriyel oksijen farklılığı, pulmoner damar geçirgenliğinin, damar direncinin ve şantların artışı, pulmoner kompliyansın azalması, alveoler sahaya eritrosit ve proteinden zengin sıvı geçişi, koyu mukoid sekresyonla beraberdir.³

Son 10 yılda KPB esnasında lökosit filtrasyonu uygulaması, kalp cerrahisinde bir araştırma alanı bulmuştur. Lökosit filtrasyonunun te-

mel amacı, aktive lökositlerin dolaşımından uzaklaştırılması ile inflamatuvar hasar oluşumu esnasında bulunabilirliklerinin azaltılmasıdır.^{1,12} Aktive lökosit sayısındaki azalma beraberinde endotel hücresi lökosit etkileşiminin ve KPB'ye sekonder endotel hasarının daha sınırlı düzeyde gerçekleşmesine yol açacaktır.¹³

Bu çalışmada, KPB esnasında sistemik lökosit filtrasyonunun, postoperatif erken dönem akciğer fonksiyonları üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda elektif KABC uygulanan 30 hasta eşit sayıda 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (grup 1) standart 40 µm'lik mikropartikül filtresi (Dideco D734) oksijenatör sonrasında arteriyel hatta yerleştirildi. Kardiyopleji için gereken kan filtre üzerinden ayrılan ayrı bir hattan alındı. Tüm KPB sürecinde standart filtre kullanıldı. Çalışma grubunda (grup 2) standart filtre (Dideco D734) ile lökosit filtresi (Leukoguard LG6B) paralel olarak oksijenatör sonrası arteriyel hatta bağlandı. Lökosit filtresinin giriş ve çıkış hatları klemlenerek perfüzyona standart filtre ile başlandı. Kardiyopleji için ihtiyaç duyulan kan lökosit filtresinin giriş hattındaki klemp açılarak, filtre üzerinden verildi ve klemp tekrar kapatıldı. Isınmaya başlandığında lökosit filtresinin giriş ve çıkışındaki klemler açılarak, standart filtre girişi klemlendi ve perfüzyona lökosit filtresi ile devam edildi.

Çalışma dışı kalma kriterleri;

- 1) Acil cerrahi uygulananlar,
- 2) Reoperasyon, preoperatif dönemde olanlar,
- 3) 75 yaş ve üzerinde olanlar,
- 4) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olanlar,
- 5) Sol ventrikül anevrizması bulunanlar,
- 6) Kararsız anjina pektoris hikayesi verenler,
- 7) Ek kalp içi veya kalp dışı işlem uygulama gereksinimi olanlar, (bilinen veya cerrahi öncesi rutin tetkiklerde ortaya çıkarılan)
- 8) Hematolojik hastalığı olanlar,
- 9) Periferik arter hastalığı olanlar

10) Kronik tıkayıcı akciğer hastalığı bulunanlar ile postoperatif dönemde olanlar,

11) Kanama nedeniyle reeksplorasyon uygulananlar,

12) Perikardiyal tamponad gelişen hastalar,

13) Sol plevrası açılanlar,

14) Enfeksiyon gelişen olgular olarak belirlendi.

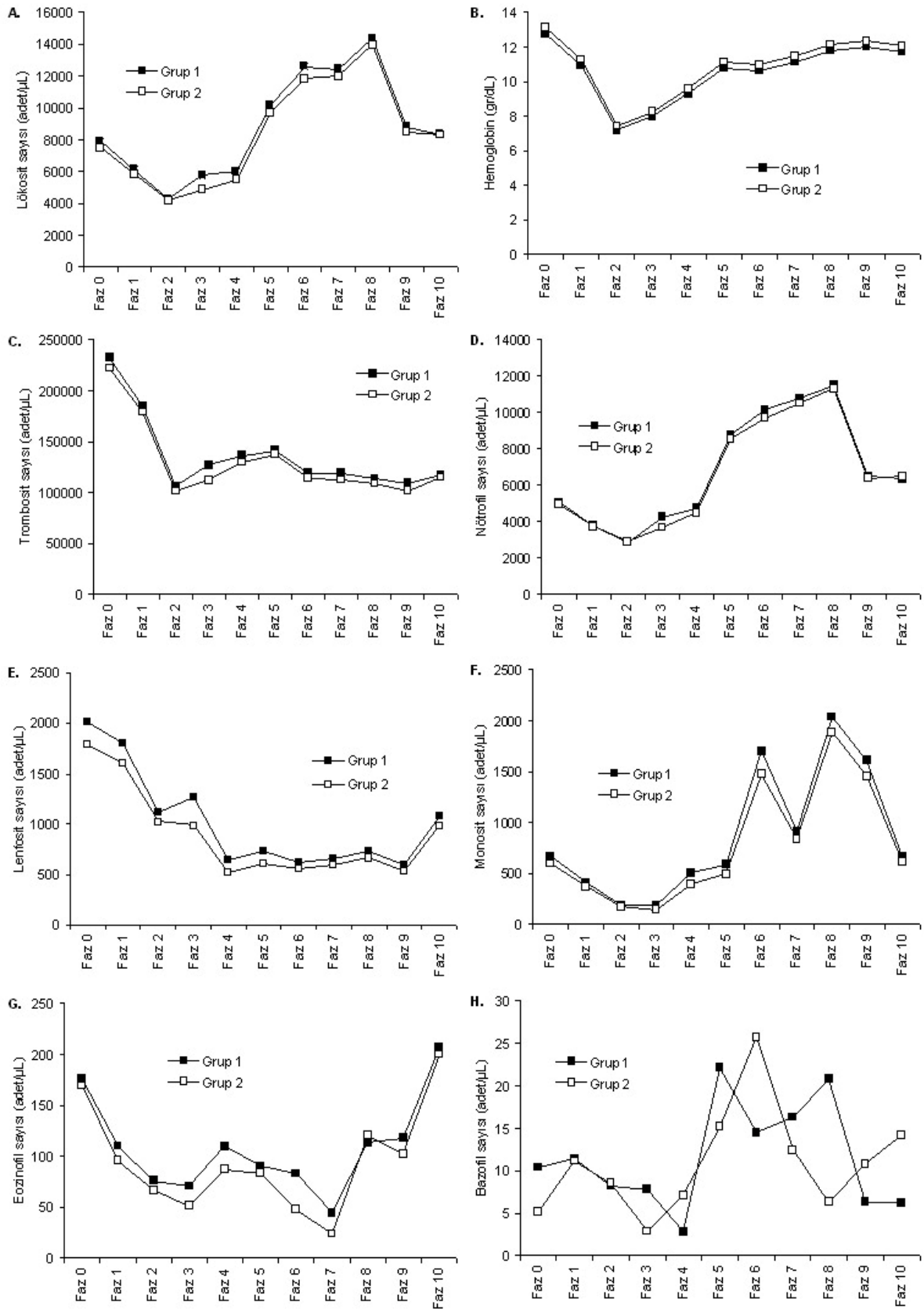
Tüm hastaların yaş, cinsiyet, Kanada Kalp Damar Birliği (Canadian Cardiovascular Society-CCS)'nin sınıflamasına göre anjina evresi, koroner arter hastalığı için taşıdıkları risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara, aile hikayesi), geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, uygulanan distal anastomoz sayısı, süreler (toplam cerrahi, KPB, aortik kros klemp, ventilatör, yoğun bakım ve servis süreleri), inotropik ilaç kullanımı ve dozları, toplam mediyastinal kanama miktarı, toplam kan transfüzyonu miktarı ve postoperatif dönemde gelişen komplikasyon bilgileri kaydedildi. Preoperatif ve perioperatif bu veriler Tablo 1'de görülmektedir. Ölçümü yapılan veriler preoperatif dönemde (faz 0), indüksiyondan sonra, ancak sternotomiden önce (faz 1), perfüzyona başladıktan sonra, ancak aortik kros klemp konmadan önce (faz 2), KPB esnasında, aortik kros klemp kaldırılıp proksimal anastomozların tamamlanmasını takiben, yan klempin alınmasından sonra (faz 3), perfüzyondan çıkıldıktan sonra, ancak sternum kapatılmadan önce (faz 4), postoperatif 1. saatte (faz 5), 6. saatte (faz 6), 12. saatte (faz 7), 24. saatte (faz 8), 2. günde (faz 9) ve 4. günde (faz 10) toplandı. Kayıtı yapılan veriler hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve lökosit formülü, arteriyel kan oksijen basıncı (PaO₂), arteriyel kan karbondioksit basıncı (PaCO₂), arteriyel kan oksijen doygunluğu (SaO₂), venöz kanın oksijen basıncı (PvO₂), karışık pulmoner arter kanının oksijen doygunluğu (MvO₂), solunum sayısı, inspire edilen havadaki oksijen konsantrasyonu (FiO₂) ve postero-anterior pozisyonda göğüs röntgenografisinde tespit edilen bulgular. Kan gazları ve solunumsal veriler hastanın invaziv monitörizasyonunun devam ettiği KPB öncesi (faz 1), KPB sonrası (faz 4) ve postoperatif fazlarda (faz 5-9) kaydedildi. Bunlardan solunumsal veriler faz 0 ve 10'da da alındı.

Tam kan sayımı tüm fazlarda ölçüldü. Hastaların anket formlarına kaydedilen bu veriler bilgisayarda oluşturulan bir veri tabanına aktararak, hemodinami ölçümü yapılan her faz için, akciğer içi şant oranı (Qs/Qt), alveoler arteriyel oksijen farkı (A/a DO₂), pulmoner damar direnci (PVR) ve oksijenizasyon indeksi (OI) hesaplatıldı. OI hesaplamasında OI= PaO₂/FiO₂ formülünden yararlanıldı (Grafik 1 ve 2). Tüm hastalara preoperatif dönemde ve postoperatif 4. gün spirometri yöntemiyle, solunum fonksiyon testi yaptırılarak zorlu vital kapasite (FVC), 1 dk.lık zorlu ekspiryum hacmi (FEV1), 1 dk.lık zorlu ekspiryum hacminin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC), zorlu

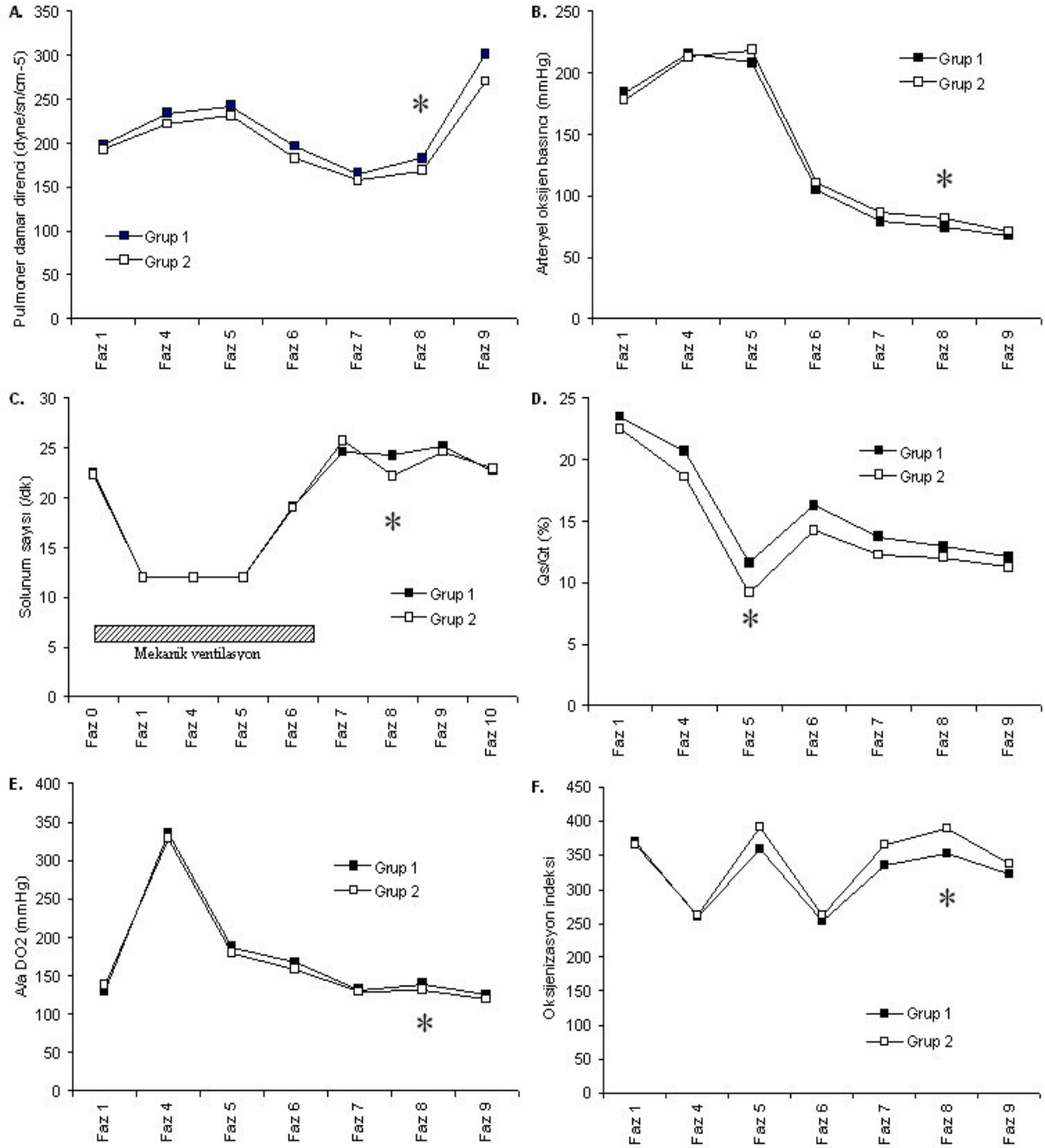
Tablo 1. Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verilerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	p
Ortalama yaş (yıl)	64.60 ± 7.12	61.40 ± 8.84	0.285
Cinsiyet (K/E)	4/11	3/12	0.666
CCS'ye göre anjina evresi (n)			0.254
Evre I	2	6	
Evre II	9	6	
Evre III	4	3	
Evre IV	0	0	
Koroner arter hastalığı için risk faktörleri (n)			
Diyabet	5	6	0.705
Hipertansiyon	5	3	0.409
Hiperkolesterolemi	0	0	-
Sigara içimi	5	7	0.456
Aile hikayesi	3	4	0.666
Geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü (n)	6	8	0.464
Geçirilmiş PTCA öyküsü (n)	2	2	-
Miyokard performansı			
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	57.0 ± 8.19	58.0 ± 7.02	0.251
Diyastol sonu sol ventrikül basıncı (mmHg)	16.73 ± 4.68	15.93 ± 6.01	0.687
Ventrikül performans skor indeksi	1.68 ± 0.36	1.62 ± 0.27	0.644
Uygulanan distal anastomoz sayısı (adet)			0.710
2'li bypass	3	3	
3'lü bypass	5	7	
4'lü bypass	4	4	
5'li bypass	3	1	
Süreler			
Toplam cerrahi süresi (dk.)	320.47 ± 56.16	298.53 ± 45.76	0.251
KPB süresi (dk.)	111.87 ± 24.72	101.53 ± 15.0	0.180
Aortik kros klemp süresi (dk.)	40.47 ± 7.68	39.80 ± 6.12	0.795
Ventilatör süresi (saat)	8.40 ± 2.64	8.93 ± 2.71	0.590
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (saat)	44.80 ± 5.28	44.93 ± 4.95	0.944
Cerrahi sonrası serviste yatış süresi (gün)	9.20 ± 1.66	8.87 ± 1.88	0.611
Inotropik ilaç kullanımı (n)	5	5	-
Toplam inotropik ilaç dozları (mg)			
Dopamin	219.10 ± 430.69	135.76 ± 205.88	0.507
Dobutamin	146.70 ± 387.24	79.52 ± 149.80	0.539
Adrenalin	2.44 ± 7.77	1.65 ± 4.37	0.735
Toplam mediyastinal kanama miktarı (mL)	833.33 ± 240.61	782.33 ± 200.97	0.534
Toplam kan transfüzyonu (ünite)	5.13 ± 2.90	4.40 ± 2.61	0.473
Postoperatif komplikasyonlar			
Atriyal fibrilasyon (n)	2	1	0.543
Re-eksplorasyon gerektirmeyen	2	1	0.543
Kanama (n)			

CCS: Kanada Kalp-Damar Birliği (Canadian Cardiovascular Society).



Grafik 1. Hastaların tam kan sayımlarının ve lökosit formüllerinin ölçüm zamanına göre değişimi.



Grafik 2. Hastaların pulmoner fonksiyon verilerinin zamana göre değişimi.

*: İstatistiksel olarak anlamlı fark var.

ekspiryum akımı (FEF %25-75) ve ekspiryum tepe akımı (PEF) değerleri kaydedildi (Tablo 2).

Tüm hastalara standart anestezi, perfüzyon ve KABC uygulandı.

Tüm istatistiksel hesaplamalar bilgisayardaki veri tabanında kayıtlı bilgilerin aktarıldığı bir paket

program (SPSS for Windows Version 8.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) aracılığıyla gerçekleştirildi. Ölçümsel veriler ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SD) şeklinde ifade edildi. Bağımsız örneklerin gruplar arası karşılaştırması Mann-Whitney U testiyle, cerrahi veya işlem öncesi ve

Tablo 2. Olguların solunum fonksiyon testi verilerinin, gruplara göre dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	p
FVC (L)			
Preoperatif	2.79 ± 0,72	2.81 ± 0.63	0.967
Postoperatif	1.88 ± 0.44	1.89 ± 0.38	0.983
FEV₁ (L)			
Preoperatif	2.02 ± 0.45	2.09 ± 0.40	0.633
Postoperatif	1.26 ± 0.26	1.29 ± 0.22	0.756
FEV₁ /FVC			
Preoperatif	0.73 ± 0.11	0.76 ± 0.07	0.170
Postoperatif	0.68 ± 0.09	0.69 ± 0.06	0.318
FEF %25-75 (L/sn)			
Preoperatif	1.65 ± 0.64	1.66 ± 0.43	0.756
Postoperatif	1.03 ± 0.42	1.04 ± 0.27	0.771
PEF (L/sn)			
Preoperatif	4.48 ± 0.88	4.55 ± 0.73	0.604
Postoperatif	2.83 ± 0.51	2.88 ± 0.46	0.787
Atelektazi mevcudiyeti (n)			
Faz 1	0	0	-
Faz 4	2	2	-
Faz 5	3	3	-
Faz 6	3	4	0.666
Faz 7	6	4	0.439
Faz 8	6	5	0.705
Faz 9	6	5	0.705

FVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁: Bir dk.lık zorlu ekspiryum hacmi,

FEV₁/FVC: Bir dk.lık zorlu ekspiryum hacminin zorlu vital kapasiteye oranı,

FEF %25-75: Zorlu ekspiryum akımı, PEF: Ekspiryum tepe akımı.

sonrası ölçümlerle elde edilen bağımlı örneklerin incelenmesi ise Wilcoxon işaretli sıra testi ile yapıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzdeler (%) şeklinde belirtilerek Pearson χ^2 testi ile kıyaslandı. Tekrarlayan ölçümlerle elde edilen ve tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Z testi ile normal standart dağılıma uygunluk gösteren niceliksel veriler arasında anlamlı farkın araştırılması tekrarlayan ölçümler için varyans analizi (ANOVA) kullanılarak tek değişkenli (univariate) yöntemle yapıldı. Mauchly's Sphericity testinin koşulları sağlanamadığında Huynh-Feldt Epsilon düzeltmesinden yararlandı. Farkı yaratan ölçüm fazının incelenmesi (Post Hoc) Bonferroni düzeltmeli eşleştirilmiş kıyaslama testi ile yapıldı. Normal standart dağılıma uygunluk göstermeyen tekrarlı ölçümlerle elde edilmiş verilerin kıyaslanmasında Friedman testi kullanıldı ve Post Hoc analizi varyans eşitliği kabulüne göre Tukey's HSD testi veya Tamhane's T2 testi ile yapıldı. %95 güvenlik sınırında elde

edilen iki yönlü "p" değerinin 0.05'in altında olması, istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

Sonuçlar

Gruplar arasında preoperatif ve operatif özellikler benzerdi (Tablo 1). Cerrahi sonrası dönemde olguların mekanik ventilasyonla takip, yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış ve cerrahi sonrası toplam hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Postoperatif dönemde inotropik ajan desteği, atriyal fibrilasyon gelişimi, kanama sorunu ve toplam drenaj miktarları açısından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirisinde majör komplikasyon gelişmedi. Hastanede kalış süresi içerisinde mortalite görülmedi (Tablo 1).

Olguların trombosit sayıları, toplam lökosit sayıları ve lökosit formülleri (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayı ve yüzdeleri) hiçbir ölçüm fazı içinde farklılık göstermedi (Grafik 1). Periferik kandaki lenfosit ve trombosit sayılarının preoperatif değerlerinin oldukça altında kaldığı, diğer hücrelerin ya ilk değerlerinden yüksek ya da ilk değerlerine yakın olduğu tespit edildi. Bu verilerin ölçüm zamanlarına göre değişimleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

İki grup arasında solunum fonksiyon testleri ile röntgende atelektazi varlığı arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2). Yirmi dördüncü saatte PaO₂ grup 2'de daha yüksek (81.80 ± 10.04 mmHg'ya karşılık 74.20 ± 8.24 mmHg, $p = 0.043$), solunum sayısı ise daha düşük (22.20 ± 2.21 solunum/dk.ya karşılık 24.27 ± 2.05 solunum/dk. $p = 0.016$) idi. Qs/Qt 1. saatte grup 2'de daha düşük (9.17 ± 1.82 'ye karşılık 11.64 ± 2.80 , $p = 0.019$) bulundu. Yirmi dördüncü saatte A/aDO₂ grup 2'de daha düşük (131.37 ± 28.70 mmHg'ya karşılık 138.73 ± 44.87 mmHg, $p = 0.036$), OI ise yüksek (389.52 ± 47.83 'e karşılık 353.33 ± 39.23 , $p = 0.046$) ölçüldü. PVR 24. saatte grup 2'de düşük (168.93 ± 14.51 dyne/sn/cm⁻⁵'e karşılık 183.00 ± 18.43 dyne/sn/cm⁻⁵, $p = 0.050$) tespit edildi. Diğer ölçüm zamanlarında ve parametrelerde 2 grup arasında anlamlı fark yoktu (Grafik 2). İstatistiksel değerlendirme her 2 grupta da solunum fonksiyonunun postoperatif dönemde anlamlı düzeyde bozulduğunu ortaya koydu ($p < 0.001$).

Tartışma

Çalışmamızda elektif KABC uygulanan hastalara arteriyel hat üzerinden sistemik lökosit filtrasyonu uygulanmıştır. Filtrasyon, kalp-akciğer reperfüzyonu aşamasında yeterli lökosit ayırma etkinliği elde edilebilmesi amacıyla, tüm KPB süresince değil, aortik kros klemp kaldırılmadan hemen önce (ısınmaya başladıktan sonra) başlanarak geri kalan KPB süresince devam edilmiştir. Çalışmaya alınan olgularda mortalite görülmemiştir. Atriyal fibrilasyon gelişimi, postoperatif kanama, inotropik ajan gerektiren düşük kalp debisi ve enfeksiyon gibi komplikasyonların gelişimi açısından lökosit filtrasyonu uygulanan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ventilatörde kalma süreleri, yoğun bakım ve servis süreleri açısından da 2 grup arasında anlamlı fark yoktur.

Tüm hastalarda toplam lökosit ve alt hücre gruplarının sayısı, anestezi indüksiyonu ile düşmeye başlamış ve bu düşüş KPB'ye geçilmesi ile daha belirginleşmiştir. Lökosit sayılarının hemoglobin düzeyleri ile orantılı düşüşü, söz konusu durumun hemodilüsyonel olduğunu düşündürmektedir. Lökosit alt gruplarının seyri Grafik 1'de sunulmuştur. Her ne kadar lökosit sayıları filtrasyon uygulanan grupta bir miktar düşük seyretmiş olsa da aradaki fark anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Bu farksızlık toplam lökosit sayısında olduğu gibi alt lökosit gruplarında da izlenmiştir.

Gerek arteriyel hat üzerinden uygulanan sistemik lökosit filtrasyonu gerekse lökositleri filtre edilmiş kan kardiyoplejisi ile elde edilen veriler tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Çalışmalarda arteriyel hattan lökosit filtrasyonu uygulamasının, sistemik lökosit sayısında anlamlı bir düşüşe yol açmadığı gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁹ Laboratuvar çalışmalarında %70-75 lökosit tutma etkinliğine sahip olduğu gösterilen filtrelerin, klinik uygulamada bu sonuçları elde edememesi başlıca 2 nedene bağlanmıştır; (1) sistemik dolaşımdaki büyük lökosit popülasyonu nedeniyle filtreler bir süre sonra ya doyumluk düzeyine erişip lökosit tutmuyor ya da yakaladığı lökositleri bırakıyor olabilir veya (2) filtre lökosit yakalamaya devam etmesine rağmen kemik iliğinden büyük miktarda yeni lökosit dolaşıma aktarılıyor olabilir.^{14,15,18} Gott, Baksaas ve

Smit tarafından yapılan çalışmalarda ise filtre etkinliğinin zaman içerisinde azaldığı gösterilmiştir.¹⁹⁻²¹ Wilson ve ark.nın yaptığı çalışmada KPB sonrasında dolaşımdaki immatür lökosit sayısının arttığı gösterilmiş ve bu durum dolaşıma bol miktarda yeni lökosit geçişine bağlanmıştır.²²

KPB'nin olumsuz etkilediği organlar arasında akciğerler ön sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmaların hemen tamamında akciğer fonksiyonunun cerrahi sonrası ciddi düzeyde bozulduğu gösterilmiştir. Çalışmaya aldığımız hastalarda da benzer bir hasar süreci yaşanmıştır. Ancak solunum fonksiyon testi sonuçları 2 grup arasında anlamlı farklılık ortaya koymamaktadır. Johnson ve ark. tarafından bildirilen çalışmada da solunum fonksiyon testleri lökosit filtrasyonundan etkilenmemiştir.²³

Lökositler aracılığı ile oluşan hasardan sorumlu tutulan asıl mekanizma, aktive lökositlerin endotel ile etkileşime girmesidir. Lökosit filtrasyonundaki asıl amaç da, aktive lökositleri dolaşımdan uzaklaştırarak lökosit-endotel etkileşimini azaltmaktır, ancak bunu yaparken immün mekanizmaların faaliyetini devam ettirebilmek amacıyla yeterli miktarda aktive olmamış lökosit dolaşımda bırakmaktır. Çalışmamızda, lökosit aktivasyonunun düzeyini gösteren belirleyiciler araştırılmadığı için aktive lökositlerin filtrede tutulumu konusunda yorum yapılamamıştır.

Çalışmaya alınan olgulardan hiçbirinde 24 saatten uzun mekanik ventilasyon ve re-entübasyon ihtiyacı görülmemiştir. Akciğer röntgenografileri 2 grup arasında benzer bulgular sergilemiştir. Çalışmamızda, intrapulmoner şant oranı postoperatif 1. saatte anlamlı farklılık göstermiş olsa da PVR'nin, PaO₂'nin, solunum sayısının, A/a DO₂ farklılığının ve OI'nin postoperatif 24. saatte lökosit filtrasyonu lehine anlamlı farklılık ortaya koyması dikkate değer bir bulgudur. Yapılan çalışmalarda bahsedilen bu parametreler açısından, lökosit filtrasyonu lehine anlamlı sonuçlar bulunduğu kadar anlamlı fark ortaya koymayan yayınlar da mevcuttur.^{15,17,19,24,25} Veriler, lökosit filtrasyonunun pulmoner hasar gelişiminde koruyucu bir rol oynadığını desteklemektedir. Postoperatif 12. saatten itibaren başlayan etki, 24. saatte belirginleşmektedir. Fakat bu olumlu etki sadece bir ölçüm fazında

anamlı düzeyde elde edilebilmiş ve ne ventilatör süresine ne yoğun bakım ünitesinde kalış süresine ne de postoperatif solunum fonksiyon testleri üzerine de bir katkısı olmamıştır. Zaten belirgin bir pulmoner morbidite beklenmeyen elektif olgular da, lökosit filtrasyonunun sınırlı düzeyde, kısa süreli ve geçici bir fayda sağladığı, daha etkin bir lökosit kontrolüyle bu etkinin klinik bulgular düzeyinde aşık hale geçebileceği söylenebilir. Bu durum özellikle akciğer fonksiyonları preoperatif dönemde ciddi kısıtlanmış hastaların daha olaysız bir postoperatif süreç yaşamalarında önemli faydalar sağlayabilir.

Sonuç olarak: Elektif KABC uygulanan hastalarda, reperfüzyon aşamasında ve sonrasında arteriyel hat üzerinden sistemik lökosit filtrasyonu uygulanması, periferik kandaki lökosit sayısını yeterli düzeyde düşürememektedir. Lökosit filtrasyonu ile akciğer hasarı azaltılabilmekte ancak bu etki sınırlı düzeyde, kısa süreli ve geçici vasıfta olup belirgin bir klinik fayda sağlamamaktadır. Lökosit filtrasyonunun postoperatif komplikasyon gelişimine aday hastalarda uygulanması incelemeye açık bir konudur.

KAYNAKLAR

- Morris SJ. Leukocyte reduction in cardiovascular surgery. *Perfusion* 2001;16:371-80.
- Asimakopoulos G. The inflammatory response to CPB: The role of leukocyte filtration. *Perfusion* 2002;17:7-10.
- Asimakopoulos G. Mechanism of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999;14:269-77.
- Wan S, Yim AP. Cytokines in myocardial injury: Impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(Suppl 1): S107-11.
- Tanio JW, Basu CB, Albelda SM, Eisen HJ. Differential expression of the cell adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in normal and posttransplantation myocardium. *Cell adhesion molecule expression in human cardiac allografts. Circulation* 1994;89:1760-8.
- Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994;343:831-6.
- Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1107-15.
- Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995;92:1866-75.
- Boyle EM Jr, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277-84.
- Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872-85.
- Alat I, Yuksel M, Buket S, Nalbantgil S, Askar F, Bayindir U. The side-effects of cardiopulmonary bypass on the lungs: Changes in bronchoalveolar lavage fluids. *Perfusion* 2001;16:121-8.
- Matheis G, Scholz M, Simon A, Dzemali O, Moritz A. Leukocyte filtration in cardiac surgery: A review. *Perfusion* 2001;16:361-70.
- Morioka K, Muraoka R, Chiba Y, et al. Leukocyte and platelet depletion with a blood cell separator: Effects on lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:45-54.
- Mihaljevic T, Tonz M, von Segesser LK, et al. The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1138-45.
- Mair P, Hoermann C, Mair J, Margreiter J, Puschendorf B, Balogh D. Effects of a leucocyte depleting arterial line filter on perioperative proteolytic enzyme and oxygen free radical release in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:452-7.
- Matheis G, Scholz M, Gerber J, Abdel-Rahman U, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Leukocyte filtration in the early reperfusion phase on cardiopulmonary bypass reduces myocardial injury. *Perfusion* 2001;16:43-9.
- Yalçınbaş YK, Kınoğlu B, Bilal MS, et al. Konjenital kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass sırasında Leukoguard-6 lökosit filtresinin kullanımı ve etkilerinin değerlendirilmesi. *GKD Cer Derg* 1995;3:236-44.
- Whitaker DC, Stygall JA, Newman SP, Harrison MJ. The use of leucocyte-depleting and conventional arterial line filters in cardiac surgery: A systematic review of clinical studies. *Perfusion* 2001;16:433-46.
- Smit J, de Vries AJ, Gu YJ, van Oeveren W. Efficiency and safety of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. *Transfus Sci* 1999;20:151-65.
- Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE, et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: Trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998;66:747-54.
- Baksaas ST, Flom-Halvorsen HI, Ovrum E, et al. Leukocyte filtration during cardiopulmonary reperfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999;14:107-17.
- Wilson IC, Gardner TJ, DiNatale JM, Gillinov AM, Curtis WE, Cameron DE. Temporary leukocyte depletion reduces ventricular dysfunction during prolonged posts ischemic reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:805-10.
- Johnson D, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, Mayers I. Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995;107:1253-9.
- Gu YJ, deVries AJ, Boonstra PW, van Oeveren W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:494-500.
- Pillai R, Bando K, Schueler S, Zebley M, Reitz BA, Baumgartner WA. Leukocyte depletion results in excellent heart-lung function after 12 hours of storage. *Ann Thorac Surg* 1990;50:211-4.