

Koroner bypass sonrasında endojen nitrik oksit ile pulmoner disfonksiyon arasındaki ilişkinin 80 yaş üzeri hastalarda incelenmesi

Evaluation of the relationship between endogenous nitric oxide and pulmonary dysfunction after coronary bypass surgery in octogenarians

Serap Aykut Aka,¹ Gökçen Orhan,¹ Müge Taşdemir,¹ Ayliz Velioglu Ögünç,² Şahin Şenay,¹ Okan Yücel,¹ Hüseyin Kuplay,¹ İbrahim Yekeler¹

¹Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği;

²Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada, 80 yaş üzeri koroner arter hastalarında kardiopulmoner bypass (KPB) sonrasındaki sistemik ve bronşiyal nitrik oksit (NO) salınımındaki değişiklikler ve bu değişimlerin pulmoner disfonksiyon ile ilişkisi araştırıldı ve bulgular daha genç hasta grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya elektif şartlarda primer koroner arter bypass cerrahisi uygulanan, 80 yaş üzeri 12 hasta (ort. yaş 83.8±2.3) ve 60 yaş altı 15 hasta (ort. yaş 52.6±9.5) alındı. Hastalarda ameliyat sonrası pulmoner fonksiyon değerlendirilmesinde solunum indeksi kullanıldı. Nitrik oksit düzeylerinin ölçülmesi için ameliyattan hemen önce, ameliyat bitiminden hemen sonra ve ameliyat sonrası altıncı saatte sistemik kan ve endotrakeal aspirasyon örnekleri alındı ve NO düzeyleri kalorimetrik yöntemle belirlendi.

Bulgular: Ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hiçbir hastada ölüm ve solunum yetmezliği görülmedi. Ameliyat sonrasında ve altıncı saatte tüm hastalarda NO düzeylerinde anlamlı derecede azalma, solunum indeksi değerlerinde anlamlı artış görüldü (p<0.05). Bu değişiklikler 80 yaş üstü hasta grubunda daha fazla olmasına karşın, daha genç yaşta hasta grubuyla anlamlı farklılık oluşturmadı.

Sonuç: Her iki yaş grubunda da ameliyat sonrası solunum indeksi değerlerindeki artışla kendini gösteren pulmoner yetersizlik bulguları NO salınımındaki bozukluk ile ilişkili olabilir. Solunumsal komplikasyonların azaltılabilmesi için NO metabolizmasını göz önüne alan tedavi yaklaşımları yararlı olabilir.

Anahtar sözcükler: İleri yaş, 80 ve üstü; kardiopulmoner bypass/yan etki; inflamasyon/metabolizma; akciğer hastalığı; nitrik oksit/kan; ameliyat sonrası komplikasyon.

Background: We evaluated changes in systemic and bronchial nitric oxide (NO) levels and the relationship between NO and pulmonary dysfunction in octogenarians undergoing cardiopulmonary bypass, in comparison with the findings of a younger patient group.

Methods: The study included 12 patients above 80 years of age (mean age 83.8±2.3 years) and 15 patients younger than 60 years of age (mean age 52.6±9.5 years) undergoing elective primary coronary artery bypass surgery. Postoperative pulmonary function was determined by the respiratory index. Nitric oxide levels were determined by calorimetric measurements in sera and endotracheal aspiration samples obtained before and at the end of surgery, and at six hours postoperatively.

Results: Postoperative complications were similar in both groups. Mortality and respiratory failure did not occur. Following operation and at six hours postoperatively, NO levels showed significant decreases and respiratory index values showed significant increases in all the patients (p<0.05). Both decreases in NO levels and increases in respiratory index tended to be higher in the elderly patients, but these changes did not reach significance.

Conclusion: Findings of pulmonary dysfunction manifested by increased respiratory index after cardiopulmonary bypass may be related with disruptions in NO release in both age groups. Treatment options considering NO metabolism may be beneficial to reduce postoperative respiratory complications.

Key words: Aged, 80 and over; cardiopulmonary bypass/adverse effects; inflammation/metabolism; lung diseases; nitric oxide/blood; postoperative complications.

Geliş tarihi: 19 Şubat 2006 Kabul tarihi: 17 Mart 2006

Yazışma adresi: Dr. Serap Aykut Aka, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34668 Haydarpaşa, İstanbul. Tel: 0216 - 372 99 30 e-posta: serapaykutaka@hotmail.com

Gelişen cerrahi teknik ve yoğun bakımdaki gelişmelerle koroner arter cerrahisi düşük mortalite ve morbidite ile gerçekleştirilmektedir. Ancak, ileri yaş hasta grubunda, özellikle ameliyat sonrası erken dönemde, çeşitli risk faktörleri ile de ilişkili olarak, sistemik sorunlar halen sık görülmektedir. Kardiyopulmoner bypass (KPB) sonrası akut akciğer hasarı, solunum fonksiyon testlerinde hafif bozulmadan uzamış entübasyona kadar değişebilen geniş bir klinik ile karşımıza çıkabilir.^[1] Ameliyat sonrasındaki akciğer hasarı gelişiminde KPB'ye karşı artmış sistemik inflamatuvar yanıt önemli rol oynamaktadır. Bu sorun hastanede kalış süresini ve maliyeti artırabilen komplikasyonlara, çoklu organ disfonksiyonu ve ölüme kadar varabilen klinik sonuçlara neden olabilir.^[1,2]

Sistemik inflamatuvar yanıt çöketkenli bir olaydır. Gelişen doku hasarı, endotoksemi ve KPB sırasında kanın yabancı bir yüzey ile teması etyolojide temel nedenlerdir.^[1-3]

Nitrik oksit (NO) ve KPB sonrası gelişen inflamasyonun patofizyolojisine yönelik çok sayıda yayın vardır.^[4,5] *Endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) olarak da bilinen NO, birçok organ sisteminde bulunur.^[6] Nitrik oksit ekspiryum havasında 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanmıştır. Akciğer fizyolojisi ve patolojilerinde önemli rol oynamaktadır.^[7]

Özellikle gelişmiş toplumlarda, sağlık alanındaki ilerlemelere paralel olarak toplumda 80 yaş üzerindeki hasta sayısı giderek artmaktadır; bu yaş grubundakilerin toplam nüfusa oranı %3'e varabilmektedir.^[8] Bu hasta grubunun en temel özellikleri, yaşam beklentisinin ortalama sekiz yıl olması ve yaklaşık %40'ında kardiyovasküler sistem hastalıklarının bulunmasıdır.^[9,10] Bu grupta kardiyovasküler hastalıklara morbiditeyi artıran ciddi faktörler eşlik eder. Koroner arter cerrahisi sonrasında komplikasyon beklentisi yüksektir.^[11,12] Pulmoner komplikasyonlar ciddi sorunlara ve mortaliteye yol açar. Koroner arter cerrahisi sonrası gelişebilen pulmoner disfonksiyon fizyopatolojisinin aydınlatılması bu sorunları azaltmada yardımcı olabilir.

Bu çalışmada, ileri yaştaki koroner arter hastalarında KPB sonrası gelişebilecek sistemik ve bronşiyal NO salınımındaki değişiklikler ve bu değişimlerin olası pulmoner doku hasarı ile ilişkisi araştırıldı ve bulgular göreceli genç hasta grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta grupları. Çalışmaya Eylül 2004 - Mayıs 2005 tarihleri arasında elektif şartlarda primer koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 27 hasta alındı. Ek sistemik hastalığı olmayan bu hastalar 80 yaş üzeri (12 hasta; ort. yaş 83.8±2.3) ve 60 yaş altı (15 hasta; ort. yaş

52.6±9.5) şeklinde iki yaş grubunda incelendi. Son 30 gün içinde hemodinamik ve elektrokardiyografik bulgularında akut değişiklik görülen, sistemik inflamatuvar hastalığı bulunan, kortikosteroid ya da immünesupresif tedavi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma için hastane etik kurulundan izin alındı ve tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi.

Anestezi ve cerrahi teknik. Hastaların premedikasyonunda intramusküler olarak 3 mg midazolam ve 0.5 mg skopolamin kullanıldı. İndüksiyon 15 µg/kg fentanil sitrat, 1.5 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg pankuronyum bromür ile sağlandı. İdamede 7 µg/kg/saat fentanil sitrat, 2 mg/kg/saat propofol, birer saat arayla 2 mg intravenöz pankuronyum bromür ve inhale anestezikler (sevofluran) kullanıldı. Ameliyat sırasında arteriyel kan basıncını normal sınırlarda tutmak amacıyla gereğinde fenilefrin ve nitroglişerin kullanıldı.

Tüm hastalarda aorttan arteriyel ve sağ atriyumdan tek venöz kanül ile standart kanülasyon uygulandı. Miyokardı koruma 28 °C sistemik hipotermi, antegrad kan kardiyoplejisi ve lokal soğuk ile sağlandı. Tüm hastalarda roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. Başlangıç sıvısı olarak 2 ml/kg/saat hesabıyla günlük sıvı ihtiyacının 1/3'ü pompaya eklendi. Hematokrit değeri %24'ün altına inince pompaya kan ilavesi yapıldı. Kan kardiyoplejisi 1 litre arteriyel kana, 20 mEq K⁺, 16 mEq HCO₃⁻, 7.164 mg sitrat, 16 mmol Mg⁺⁺ ve 1 gr glukoz eklenerek hazırlandı. Proksimal anastomozlar atan kalpte lateral klemp altında yapıldı.

Kardiyopulmoner bypass altında koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda 400 IU/kg heparin kullanılarak ACT (Actalyke T. M. Activated Clotting Time Test System, Array Medical, Somerville, NJ, ABD) değerleri 450 sn üzerinde tutuldu. Kardiyopulmoner bypass sonunda heparin 1:1.3 oranında protamin sülfatla nötralize edildi.

Ameliyattan sonra hastalar solunumsal ve hemodinamik açıdan stabil hale geldiğinde, yaklaşık sekizinci saatte ekstübe edildi.

Klinik parametreler. Hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ile entübasyon süreleri kaydedildi. Hemodinamik parametreler, santral venöz kateter ile basınç ölçümleri, arteriyel kan gazları, miks venöz değerleri takip edildi.

Pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesi. Solunumsal sorunların değerlendirilmesinde solunum indeksi (Sİ) kullanıldı. Solunum indeksi akciğerdeki doku hasarına bağlı oksijenizasyon bozulmasını yansıtmaktadır, Sİ değerindeki artış akciğerde doku hasarı ile ilişkilidir.^[13] Kan gazı ölçme cihazlarında gerekli parametreler girildiğinde Sİ otomatik olarak hesaplanmaktadır.

Tablo 1. Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastaların özellikleri

	Yaş >80 (n=12)			Yaş <60 (n=15)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			83.8±2.3			52.6±9.5	0<0.05
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			27.3±2.7			29.6±3.2	AD
Erkek sayısı	8	66.7		11	73.3		AD
Diabetes mellitus	4	33.3		5	33.3		AD
Hipertansiyon	5	41.7		6	40.0		AD
NYHA sınıf >3	3	25.0		3	20.0		AD
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	5	41.7		6	40.0		AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)			54.6±10.2			58.5±12.53	AD
<i>Ameliyat özellikleri</i>							
Distal anastomoz sayısı			2.4±0.5			2.8±0.5	AD
Proksimal anastomoz sayısı			1.4±0.5			1.8±0.5	AD
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)			68.6±8.3			72.5±13.5	AD
Kros klemp süresi (dk)			46.5±0.3			49.7±8.8	AD
Kan transfüzyonu (ünite)			2.6±0.5			2.2±0.6	AD
Mekanik ventilasyon (sa)			9.1±1.4			8.5±1.5	AD
Yoğun bakımda kalış (sa)			22.6±1.8			20.4±2.3	AD
Hastane kalış süresi (gün)			7.7±0.3			7.2±1.3	AD
Mortalite	—			—			AD

NYHA: New York Heart Association; AD: Anlamli değil.

Örneklerin toplanması ve nitrik oksit ölçümleri.

Nitrik oksit düzeyleri sistemik kan ve endotrakeal aspirasyon (ETA) örneklerinden alınan sıvıda bakıldı. Tüm ETA ve arteriyel kan gazı örnekleri hastalar entübe iken eşzamanlı olarak alındı. İlk örnekler KPB başlamadan hemen önce, ikinci örnekler KPB'nin sonlandırılmasından hemen sonra ve son örnekler ameliyat sonrası altıncı saatte alındı. Periferik venöz kan örnekleri 2 ml'lik enjektörlere alınarak 2000 devir/dk hızda santrifüje edildi ve -20 °C'de saklandı.

Endotrakeal aspirasyon örnekleri, 37 °C steril izotonik solüsyonla endotrakeal lavaj yapılarak, dikkatli bir aspirasyonla toplandı. İlk aspire edilen örnekler çalışmaya alınmadı, ikinci aspirasyonlar kullanıldı. Örnekler etilen oksitte sterilize edilmiş plastik kaplarda toplandı. Tüm örnekler elde edildiğinde, +4 °C'de, 1200 g'de, 15 dakika süreyle, etilen oksitle sterilize edilmiş propilen tüplerde santrifüj edildi. Ölçüm için hücreden yoksun süpernatant kullanıldı.

Serum ve ETA örnekleri Marmara Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu Biyokimya Laboratuvarı'nda toplanarak analiz edilecekleri güne kadar -20 °C'de Centrisart 1 tüplerinde (cut-off 10.000, Sartorius, Goettingen, Almanya) yoğunlaştırılarak saklandı. Konsantrasyon öncesi ETA örnekleri, %0.1 DDT (dithiothreitol) içerisinde çözüldü ve 37 °C'de PBS (pH 7.2) ile karıştırılarak enkübe edildi. Serum ve ETA örneklerinde nitrik oksit tayini için nitrik oksit kalorimetrik ölçüm kiti (Roche Molecular Biochemical, Mannheim, Almanya) kullanıldı. Nitrik oksit düzeyleri fotometrik ola-

rak oksidasyon ürünleri olan nitrit ve nitrat üzerinden yapıldı.

İstatistiksel analiz. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında ortalamalar karşılaştırılırken t-testi kullanıldı, sınıflanmış verilerin karşılaştırılması ki-kare, Fisher exact testi ile yapıldı. Nitrik oksit ve Sİ tekrarlayan ölçümleri arasında, karşılaştırmaların yapılabilmesi için tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik parametreleri, ameliyat ve ameliyat sonrası özellikleri Tablo 1'de gösterildi. İki grupta da ameliyat sonrası dönemde ciddi akciğer komplikasyonu (pnömotoraks, plevral efüzyon, majör atelettazi), sistemik sorunlar ve mortalite görülmedi.

Serum NO düzeyleri tüm hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrasında ve ameliyat sonrası altıncı saatte, ilk ölçüm değerlerine göre anlamlı derecede azalma gösterdi (p<0.05) (Tablo 2). Bu düşüş 80 yaş üstü hasta grubunda daha belirgin olmasına karşın, daha genç yaş-taki hasta grubuyla anlamlı farklılık oluşturmadı.

Benzer şekilde, ETA örneklerinde incelenen NO düzeyleri tüm hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrasında ve ameliyat sonrası altıncı saatte ilk ölçülen değerlere göre anlamlı derecede azaldı (p<0.05) (Tablo 2);

Tablo 2. Nitrik oksit ve solunum indeksi ölçümleri

	Bronşiyal NO (µM/l)*		Plazma NO (µM/l)**		Solunum indeksi***	
	Yaş >80	Yaş <60	Yaş >80	Yaş <60	Yaş >80	Yaş <60
Kardiyopulmoner bypass öncesi	4.4±0.5	4.4±0.2	31.4±1.6	27.8±1.7	0.39±0.02	0.37±0.02
Kardiyopulmoner bypass sonrası	3.6±0.4	3.7±0.1	21.7±1.4	20.2±1.8	1.36±0.03	1.26±0.03
6. saat	1.4±0.8	1.8±0.3	10.2±0.6	10.0±0.6	1.38±0.06	1.34±0.02

NO: Nitrik oksit; *Grup içi p<0.01, gruplar arası p=0.57; **Grup içi p<0.01, gruplar arası p=0.24; ***Grup içi p<0.01, gruplar arası p=0.43.

ancak bu düşüşler iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturacak derecede değildi.

İki grupta da kardiyopulmoner bypass sonrasında ve ameliyat sonrası altıncı saatteki Sİ değerlerinde ilk ölçüme göre anlamlı artış görüldü (p<0.05; Tablo 2). Ancak, Sİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA

Nitrik oksit, L-argininden nitrik oksit sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda oluşan lipofilik bir moleküldür.^[6] Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve bazı ko-faktörlerin (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat [NADPH], flavin adenin dinükleotid [FAD], flavin mononükleotid [FMN], tetrahidropterin ve kalmodulin) varlığı gerekir.^[7]

Nitrik oksit ve metabolitleri ile kardiyopulmoner bypass ve pulmoner komplikasyonlarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu çalışmaların verileri birbirleriyle uyumlu değildir. Nitrik oksit metabolitlerinin akciğerin kronik inflamatuvar hastalıkları ile ilişkisi belirlenmiş olmasına rağmen, KPB'ye bağlı gelişen pulmoner disfonksiyon ile NO ve metabolitlerinin salınımlarındaki değişiklikleri kesin olarak açıklayabilecek yeterli veri yoktur. Bazı çalışmalarda KPB sonrasında akciğer kaynaklı NO düzeylerinin ciddi derecede azaldığı, bir kısmında arttığı, bazılarında ise değişmediği belirtilmiştir. Çoğu çalışmada ise sadece kan örnekleri ile çalışıldığı için sistemik seviyelerdeki değişimler değerlendirilebilmiştir. Yarılanma ömrü çok kısa olan NO'nun akciğerlerden lokal sentez ve salınımı hakkında tartışmalı yayınlar bulunmaktadır.^[14,15]

Doku hasarına karşı gelişen yanıt, lökositöz, ateş, vasküler geçirgenlikte artış, negatif nitrojen dengesi, plazma steroid ve mineral konsantrasyonlarında değişiklik ve karaciğer akut faz reaktanlarında artış şeklinde olabilir. Hasarlı ve sağlam dokularda ikincil etkiler ile proinflamatuvar medyatörlerin salınımı tetiklenir. Bu medyatörlerin pek çok organ sistemine yararlı etkileri olabildiği gibi zararlı etkileri de bulunabilmektedir.^[1-3]

Kardiyopulmoner bypass, halen kardiyovasküler patolojilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan, koroner

arter cerrahisinde kabul görmüş temel yöntemlerdendir. Kardiyopulmoner bypass uygulanmasıyla ilişkili ortaya çıkabilen inflamatuvar mekanizmalar vücudun değişik organları üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Etkilenen en önemli organlardan biri olan akciğerlerde, kalp cerrahisi sonrasında ciddi morbidite ve yüksek mortaliteye neden olan hasar meydana gelebilir.^[1,4]

Asada ve Yamaguchi^[16] vücut dışı dolaşım destekleri sonrası görülen solunum sistemi komplikasyonlarının %15 ile %25 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Kardiyopulmoner bypass sonrasında ölen hastaların %70'inde perfüzyon sonrası pulmoner konjesyon sendromu denen durumun geliştiği bildirilmiştir.^[16] Günümüzde bu sorunlar ile daha az karşılaşılmasına karşın, pulmoner disfonksiyon açık kalp cerrahisi sonrası için hala ciddi bir süreçtir. Özellikle ileri yaş hasta grubunda ameliyat sonrası morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^[17] Bu grup hastalarda, atan kalpte koroner arter cerrahisi dahil birçok yöntem kullanılarak morbiditenin azaltılması hedeflenmiştir.^[17]

Ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonların etyolojisinde sistemik ve lokal faktörler araştırılmıştır. Bronşiyal sekresyonlar ile yapılmış birçok çalışmada, bu sıvıların içeriğinde yer alan medyatörlerin büyük öneme sahip olduğu gösterilmiştir.^[5,18] Bu çalışmalarda, alveoler tip 2 hücrelerden salınan sürfaktanın, ekspirasyon sonunda alveollerin kapanmasını önlemede ve akciğerlerin savunma mekanizmalarında önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Bronşiyal sekresyonlarda yapılan incelemelerde, KPB'den sonra gözlenen pulmoner disfonksiyondan ve ateletaziden, sürfaktan kaybının veya inhibisyonunun sorumlu olduğu gösterilmiştir.^[18] Bronşiyal epitelinin fonksiyonlarında yaş ve bazı risk faktörlerine bağlı olarak azalma meydana gelmektedir. Scott ve ark.^[19] ileri yaşta hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacının daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, diğer yaş gruplarına göre mortalite ve morbidite oranları daha yüksek olan ve sayısı giderek artan ileri yaş hasta grubunda pulmoner komplikasyonların önlenbilmesini amaçlayan çalışmaların değerli olacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamızda seçtiğimiz bronşiyal sekresyonların incelenmesi, gittikçe yaygınlaşan uygulamalar arasın-

dadır. Kardiyopulmoner bypassın bronşiyal salgılarda zamanla değişen miktarda azalmaya neden olduğu görüldü. Bu azalma ileri yaş grubunda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum hasta ve örnek sayımızın kısıtlı olmasıyla da ilişkili olabilir.

Kardiyopulmoner bypass sonrası bronşiyal NO miktarlarındaki azalma ile, aynı zamanda alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde artışı yansıtan, artan Sİ değerleri arasında ilişki vardır. Pulmoner endotel fonksiyonlarda bozulma, dolayısıyla da alveolo-kapiller alanda hasarlanma ile ilişkili olabilecek bu durum, NO'nun alveol seviyesinde endotel fonksiyon bütünlüğünün korunmasında etkili olduğunu gösterebilir.

Akciğerlerde, NO ile sürfaktan sentezi arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu gösterilmiştir.^[20] Kudoh ve ark.^[21] alveoler makrofaj fonksiyonları ile NO arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu yaklaşımlar, ileri yaş grubunda daha fazla düştüğünü gözlediğimiz endotelial NO düzeyleri ile bozulmuş gaz alışverişi arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Pulmoner patolojilerle ilgili NO fonksiyonları üzerine birçok araştırma yapılmış olmasına karşın, sağlanan verilerle NO'nun kesin fizyopatolojik önemini belirtmek mümkün değildir. Bu nedenle, NO metabolizmasının regülasyonunu içeren terapötik yaklaşımlar henüz standartlaştırılmamıştır. Yine de, bazı çalışmalar umut vermektedir. Honda ve ark.^[22] akut erişkin respiratuvar distres sendromu gelişen olgularda, inhale NO tedavisiyle alveolo-arteriyel oksijen transportunda düzelme olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda bronşiyal salgıdaki NO ölçümleriyle serum örneklerindeki ölçümlerin ilişki göstermesi, KPB sonrası gelişen inflamatuvar yanıtla bağlı oluşabilecek endotelial disfonksiyon sürecine bağlanmıştır. Ayrıca, alveolo-kapiller gaz alışverişinde gelişen bozulmanın NO düzeylerindeki azalma ile paralellik göstermesi, NO'nun koruyucu ve fizyolojik süreçte gereksinim duyulan bir faktör olabileceği yönünde değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, KPB sırasında yaygın bir inflamatuvar süreç izlenmektedir. Süreç sonucunda gelişebilecek akciğer hasarı, ameliyat sonrası morbidite ve mortalite riskinin artmasında önemli rol oynamaktadır. Bu durum ileri yaş grubundaki hastalarda daha da önem kazanmaktadır. Sistemik ve bronşiyal NO salgılanması, bu inflamatuvar sürece bağlı endotel disfonksiyonu nedeniyle bozulabilir. Pulmoner disfonksiyonun bronşiyal NO düzeyleri ile ilişki olması nedeniyle, ameliyat öncesi ve sonrasında NO'ya yönelik tedavi stratejileri pulmoner komplikasyonların azaltılmasında rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.
2. Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:115-9.
3. Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Fukuyama N, Ichikawa H, Ohtake S, et al. Peroxynitrite, a product between nitric oxide and superoxide anion, plays a cytotoxic role in the development of post-bypass systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:276-80.
4. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1008-16.
5. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:563-73.
6. van der Vliet A, Eiserich JP, Cross CE. Nitric oxide: a pro-inflammatory mediator in lung disease? *Respir Res* 2000;1:67-72.
7. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:371-7.
8. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey 1983-1985. Hyattsville, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1986.
9. Craver JM, Puskas JD, Weintraub WW, Shen Y, Guyton RA, Gott JP, et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1104-10.
10. Avery GJ 2nd, Ley SJ, Hill JD, Hershon JJ, Dick SE. Cardiac surgery in the octogenarian: evaluation of risk, cost, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;71:591-6.
11. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald RD, Smith PK, Jones RH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:731-8.
12. Sahar G, Abramov D, Erez E, Sagie A, Barak J, Raanani E, et al. Outcome and risk factors in octogenarians undergoing open-heart surgery. *J Heart Valve Dis* 1999;8:162-6.
13. Wasowicz M, Sobczynski P, Drwila R, Marszalek A, Biczysko W, Andres J. Air-blood barrier injury during cardiac operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB). An old story? A morphological study. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:216-21.
14. McMullan DM, Bekker JM, Parry AJ, Johengen MJ, Kon A, Heidersbach RS, et al. Alterations in endogenous nitric oxide production after cardiopulmonary bypass in lambs with normal and increased pulmonary blood flow. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III172-8.
15. Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, Pepper JR, Evans TW. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1998;26:272-8.
16. Asada S, Yamaguchi M. Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Its relationship to early postoperative course. *Chest* 1971;59:478-83.

17. Al-Ruzzeh S, George S, Yacoub M, Amrani M. The clinical outcome of off-pump coronary artery bypass surgery in the elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20: 1152-6.
18. Charman J, Lopez-Vidriero T, Keal E, Reid L. The physical and chemical properties of bronchial secretion. *Br J Dis Chest* 1974; 68:215-27.
19. Scott BH, Seifert FC, Grimson R, Glass PS. Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery: resource utilization, postoperative mortality, and morbidity. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:583-8.
20. Ruano ML, Nag K, Casals C, Perez-Gil J, Keough KM. Interactions of pulmonary surfactant protein A with phospholipid monolayers change with pH. *Biophys J* 1999;77: 1469-76.
21. Kudoh I, Miyazaki H, Ohara M, Fukushima J, Tazawa T, Yamada H. Activation of alveolar macrophages in acid-injured lung in rats: different effects of pentoxifylline on tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production. *Crit Care Med* 2001;29:1621-5.
22. Honda K, Kobayashi H, Hataishi R, Hirano S, Fukuyama N, Nakazawa H, et al. Inhaled nitric oxide reduces tyrosine nitration after lipopolysaccharide instillation into lungs of rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:678-88.