

Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Hepatoselüler Yetersizlik ve Hiperbilirubinemi

Atilla ARAL, Haldun ÖZBERRAK, Adnan UUYSALEL, Yeşim BATISLAM, Neyyir T. EREN, Refik TAŞÖZ, Othman BDER, Mehmet OĞUZ, Hakkı AKALIN

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi ve Anesteziyoloji Anabilim Dalları, Ankara

Açık kalp operasyonu geçiren 50 hasta kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen hepatoselüler yetersizlik ve postoperatif hiperbilirubinemi sıklığı, risk faktörleri ve mortaliteye etkisi yönünden araştırılmıştır. Serum total bilirubin konsantrasyonları, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDL), alkalin fosfataz, albumin, globulin değerleri operasyon öncesi ve postoperatif 1., 2., 7. günlerde incelenmiştir. Postoperatif 1. ve 2. günlerde hastaların %90'ında AST değerinde preoperatif döneme göre belirgin artış tespit edilmiştir ($p<0.001$). Postoperatif 7. günde hastaların %70'inde AST düzeyi normale inmiştir. ALT düzeyi postoperatif dönemde belirgin olarak yüksek seyretmiştir ($p<0.001$). Serum total bilirubin konsantrasyonunun 3 mg/dl'yi geçtiği durumlar postoperatif hiperbilirubinemi olarak değerlendirilmiştir. Postoperatif hiperbilirubinemi gelişme oranı %38 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif total bilirubin konsantrasyonu artmış olgular ($p<0.01$), kapak cerrahisi, preoperatif artmış sağ atriyal basınç, uzamış kardiyopulmoner bypass zamanı, artmış LDL, ALT, alkalin fosfataz postoperatif hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Hiperbilirubinemi gelişen gruptaki bir hasta multiple organ yetersizliği nedeni ile kaybedilmiştir.

GKD Cer Derg 1996;1:41-49

Açık kalp cerrahisi sonrasında, multifaktöriyel etyolojiye bağlı olarak değişik oranlarda hepatoselüler yetmezlik ve hiperbilirubinemi gelişmektedir. Postoperatif dönemde vakaların %80-90'nında değişik şiddetlerde hepatoselüler hasarlanma görülür iken, hiperbilirubinemi insidansı %10-40 olarak saptanmıştır (1,2).

Bu konuya yönelik çalışmaların çoğu on, yirmi yıl öncesine ait olup yakın tarihli tıbbi çalışma sayısı oldukça azdır. Günümüzde kullanılan

Hepatic Dysfunction and Hyperbilirubinemia After Open ; Heart Surgery

Fifty consecutive patients who had undergone cardiac operations for various cardiac lesions were investigated prospectively to evaluate the incidence, risk factors and the associated mortality of postoperative hyperbilirubinemia and hepatic dysfunction after cardiopulmonary bypass. Concentrations of serum total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase (LDH) alkaline phosphatase, albumin, globulin were measured before the operation and again on the 1., 2., 7. postoperative days. On the 1. and 2. postoperative days 90% of the patients showed abnormal AST activity on the 7th postoperative day. ALT levels were significantly higher than the preoperative period ($p<0.001$). Postoperative hyperbilirubinemia defined as occurrence of a serum total bilirubin concentration of more than 3 mg/dl in any measurement during the postoperative hyperbilirubinemia was 38%. The incidence was higher in patients with high preoperative total bilirubin concentrations ($p<0.01$). Valve surgery, preoperative high right atrial pressure, prolonged cardiopulmonary bypass, preoperative elevated ALT, LDH, alkaline phosphatase are significant risk factor ($p<0.001$). One patient with late postoperative hyperbilirubinemia died due to multiple organ failure.

gelişmiş kardiyopulmoner bypass tekniklerini ve medikal tedavilerin postoperatif hepatoselüler yetersizlik ve hiperbilirubinemi gelişmesinde belli oranda etkisi olabileceği düşüncesi ile bu konu Anabilim dalı'mızda yeniden incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim

Dalı'nda açık kalp ameliyatı uygulanan ardarda 50 hasta prospektif olarak postoperatif hepatoselüler hasarlanma, hiperbilirubinemi sıklığı, risk faktörleri ve beraberinde getirdiği morbidite ve mortalite yönünden incelenmiştir. Preoperatif hiperbilirubinemi tespit edilen (Bilurubin >2 mg/dl) hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara standart anestezi tekniğimiz uygulanmıştır. Bütün operasyonlarda rutin monitorizasyon; EKG, radyal arter kateteri, pulse oksimetri, end tital CO₂, nazofaringeal ve rektal ısı problemleri, foley kateteri, santral venöz basınç ve Swan – Ganz kateteri ile yapılmıştır. Operasyonda non-pulsatil flow, membran oksijenatör, orta derecede hipotermi yöntemi uygulanmıştır. Ekstrakorporeal sistem; 1500 ml ringer laktat, 70 ml bikarbonat, 200 ml %20 manitol, 200 ml %5'lik human albumin ile doldurulmuştur.

Ortalama pompa debisi 2.2-2.4 lt/m²/dk olacak şekilde ayarlanmış, pompa sırasında arteriyel kan basıncının 60 mmHg olması sağlanmıştır. Kan sıcaklığı sabit 28 C olarak şekilde hasta soğutulmuş, rektal sıcaklık 28-32 C arasında tutulmuştur. Kross klemp konduktan sonra 10-15 ml/kg plegisol (kristaloid kardiyopleji) ile birlikte topikal hipotermi uygulanmış ve bu işlem her 20 dakikada bir tekrar edilmiştir. Aralıklı olarak Eschweiler asit baz analizatörü ile kan gazlarına bakılmış ve hastanın pH'sı 7.35-7.45 olacak şekilde ayarlanmıştır. Operasyon tamamlandıktan sonra sistemin havasının alınmasına takiben, kross klemp kaldırılmış kalbin soptan çalışmadığı durumlarda kalp DC akım ile çalıştırılmıştır. Yeterli hemodinami sağlandıktan sonra ve hasta normal vücut sıcaklığına kadar ısıtıldıktan sonra pompadan çıkılmıştır. Operasyon süresi, kardiyopulmoner bypass zamanı, aortik kross klemp süresi kayıt edilmiştir.

Sağ atriyal ve pulmoner arter basınçları preoperatif kateterizasyon bilgilerinden elde edilmiştir. Biyokimyasal analiz için kan örnekleri operasyondan iki gün önce alınmıştır.

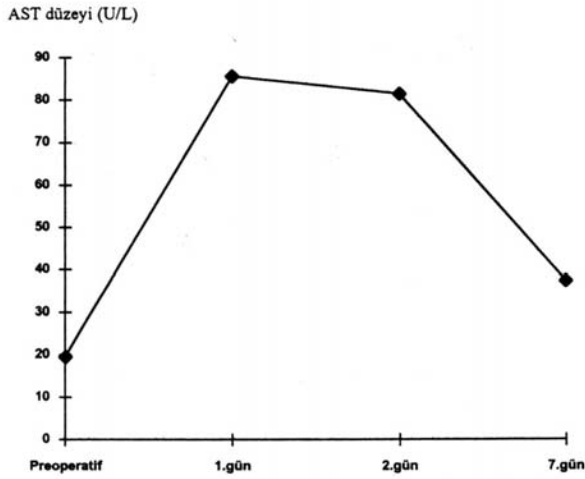
Operasyon sonrası biyokimyasal analiz için kan, santral venöz kateterden veya periferik venden postoperatif 1., 2., ve 7. günlerde alınmıştır. Kan örnekleri otomatik biyokimyasal analizatör ile albumin, globulin AST, ALT; LDL, Alk fosf, total bilirubin, konjuge ve ankonjuge bilirubin yönünden incelenmiştir. Postoperatif hiperbilirubinemi tanısı bu tetkiklerden herhangi birinde total bilirubin 3.0 mg/dl'nin üstüne çıkması ile saptanmıştır. Postoperatif 1. ve 2. günlerde ortaya çıkan hiperbilirubinemi geç dönem hiperbilirubinemi olarak kabul görmüştür. Postoperatif hiperbilirubinemi gelişen hastalardan bir grup, hiperbilirubinemi gelişmeyen hastalardan ise kontrol grubu oluşturulmuştur.

Bu iki grup hiperbilirubinemi gelişmesinde muhtemel risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Hastalar ile ilgili bütün veriler Microsoft Works entegre programına ve Micdostat (1984 Ecosoft, Inc) programına yüklenmiş, verilerin özelliklerine göre iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi, uygulanmış ve değerler aritmetik ortalama (\pm) standart hata şeklinde verilmiştir. Herhangi bir parametrenin değişiminde etkili olabilecek diğer parametreler korelasyon matrisinde incelenmiş, aralarında korelasyon olan parametrelere regresyon analizi uygulanmıştır.

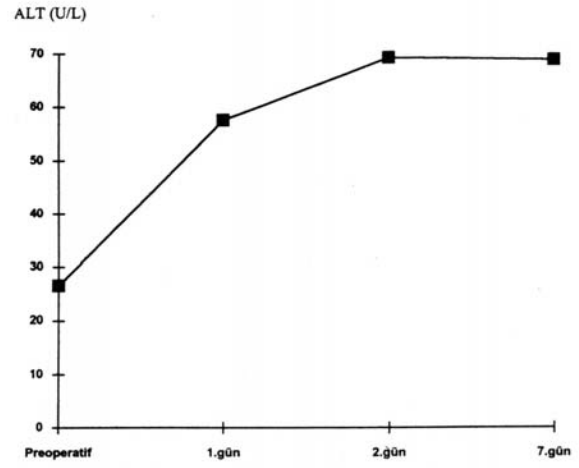
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların AST düzeyleri incelendiğinde; preoperatif dönemde AST 19.54 \pm 0.74 IU 1 günde 85.64 \pm 4.18 IU, 2. günde 81.40 \pm 6.12 IU ve 7. günde 37.26 \pm 3.35 IU olarak tespit edilmiştir. AST düzeyleri Grafik 1'de gösterilmiştir. AST, postoperatif 1. veya 2. günde tepe yaptıktan sonra postoperatif 7. günde belirgin olarak azalmaktadır. 1., 2. ve 7. günlerdeki AST düzeyleri, preoperatif AST düzeyine göre istatistiki olarak yüksektir (p<0.001). Postoperatif 7. gündeki AST değeri 1. ve 2. günlerdeki AST değerinden göre belirgin olarak düşüktür (p<0.001).



Grafik 1. Hastaların aspartat aminotransferaz düzeyleri 1., 2. günde tepe yaptıktan sonra 7. günde belirgin olarak düşmektedir.

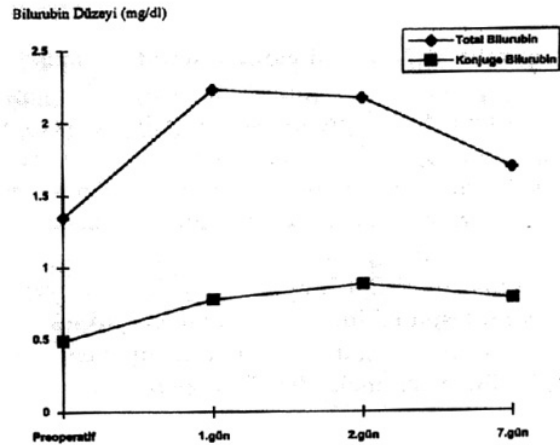


Grafik 2. Hastaların 1., 2., 7. günlerdeki alanin aminotransferaz değerleri preoperatif değerlere göre belirgin yüksek bulunmuştur.

Hastalar AST'nin değerine göre değil, AST'nin normal veya yüksek oluşuna göre incelendiğinde daha farklı bir durum ortaya çıkmaktadır. 45 hastada (%90) AST'nin postoperatif 1. veya 2. günde yükseldiği, 15 hastada (%30) postoperatif 7. günde dahil yüksek kaldığı ancak (%70) oranında bu dönemde normale döndüğü tespit edilmiştir. 5 vakamızda ise AST'nin postoperatif dönemde normal sınırların dışına çıkmadığı gözlenmiştir.

Postoperatif dönemde AST yükselmesinde etkili olabilecek muhtemel preoperatif risk faktörleri preoperatif AST değerleri, CVP, kardiyopulmoner bypass süresi korelasyon matriksinde incelenmiş, ancak AST ile aralarında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların ALT düzeyleri incelendiğinde; preoperatif dönemde ALT 25.52 ± 1.44 IU, 1. günde 57.58 ± 3.46 IU, 2. günde 69.32 ± 5.72 , 7. günde 68.78 ± 8.06 IU olarak tespit edilmiştir. ALT düzeyleri Grafik 2'de gösterilmiştir.

Yapılan istatistiksel çalışmada postoperatif 1., 2. ve 7. günlerdeki ALT değerlerinin farksız olduğu tespit edilmiştir. 1., 2. ve 7 günlerdeki ALT değerlerine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Postoperatif ALT yükselmesinde etkili olabilecek muhtemel preoperatif risk faktörleri; preoperatif ALT düzeyi, CVP, CPB süresi korelasyon mat-



Grafik 3. Hastaların 1., 2. günlerdeki total ve konjuge bilirubin değerleri preoperatif değerlere göre belirgin yüksek bulunmuştur.

riksinde incelenmiş ancak ALT ile aralarında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Global olarak 50 hastanın 19'unda (%38) postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişmiştir. Hiperbilirubinemi gelişen hastaların 14'ünde (%74) hiperbilirubinemi erken dönemde ortaya çıkarken, 5'inde (%26) genç dönemde ortaya çıkmıştır.

Hastaların preoperatif ve postoperatif 1., 2. ve 7. günlerdeki total bilirubin ve konjuge bilirubin değerleri Tablo 2 ve Grafik 3'de gösterilmiştir. Çalışma grubundaki bütün hastalar incelendiğinde bilirubinün 1. ve 2. günlerde tepe değerine ulaştıktan sonra 7. günde preoperatif

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş ortalaması	48.7±3.21
Erkek/Kadın oranı	29/21
Koroner cerrahisi	17 hasta
Redo koroner cerrahisi	3 hasta
Konjenital kalp cerrahisi	3 hasta
Kalp kapak cerrahisi	22 hasta
Kalp kapak rereplasmanı	5 hasta

Tablo 2. Postoperatif total ve konjuge bilirubin değerleri

	Total bilirubin (mg/dl)	Konjuge bilirubin (mg/dl)
Preoperatif	1.35±0.13	0.49±0.08
1. gün	2.23±0.12	0.78±0.07
2. gün	2.17±0.12	0.88±0.08
7. gün	1.69±0.13	0.78±0.10

değerine döndüğü tespit edilmiştir. Postoperatif 1. ve 2. günlerdeki total ve konjuge bilirubin değeri preoperatif bilirubin değerine göre belirgin olarak yüksektir ($p<0.001$). Hiperbilirubinemi gelişen 19 hastanın 8'inde (%42) bilirubin tepe artışının 1. günde 6'sında (%32) bilirubin tepe artışının 2. günde olduğu, 5 vakada ise (%26). 7. günde en yüksek seviyeye çıktığı tespit edilmiştir. Bilirubin en yüksek seviyeye çıktığı gün ile artan komponent değişiklik göstermektedir. Postoperatif 1. ve 2. günlerdeki artışlardan ankonjuge bilirubinindeki

artış sorumludur. 1. gündeki konjuge/total bilirubin oranı 0.36 iken, bu oran 2. günde 0.44 olarak tespit edilmiştir. 7. gündeki artışlardan ise konjuge bilirubinindeki artış sorumludur. Bu dönemde konjuge / total bilirubin oranı 0.66 olarak saptanmıştır. Hiperbilirubinemi gelişen hastaların demografik özellikleri incelendiğinde kapak replasmanı uygulanan hastaların %48'inde hiperbilirubinemi gözlenirken, bu oran koroner bypass cerrahisinde %30 olarak saptanmıştır. Konjenital vakalarımızda hiperbilirubinemi tespit edilmemiştir. Kapak cerrahisinden sonra hiperbilirubinemi gelişme riski istatistiki olarak diğer hasta gruplarına göre belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir.

Postoperatif hiperbilirubinemi gelişen hastalardan bir grup, gelişmeyen hastalardan ise diğer bir grup oluşturulmuştur. Bu iki grup muhtemel risk faktörleri açısından incelenmiştir. Tablo 3'den de anlaşılacağı gibi postoperatif hiperbilirubinemi gelişen grupta ortalama yaş 49.68 ± 2.57 iken, gelişmeyen grupta 47.51 ± 3.03 olarak tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiki olarak anlamsızdır. Yani postoperatif hiperbilirubinemi açısından yaşın önemli bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde postoperatif hiperbilirubinemi gelişimi yönünden diğer risk faktörleri incelenmiştir.

Tablo 3. Postoperatif hiperbilirubinemi gelişen grup ile kontrol grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

Risk faktörü	Hiperbilirubinemi gelişmeyen grup	Hiperbilirubinemi gelişen grup	p değeri
Yaş	47.51±3.03	49.68±2.57	NS
Total bilirubin (mg/dl)	1.02±0.03	1.88±0.29	<0.01
CVP (mmHg)	4.35±0.19	6.94±0.59	<0.001
PA sistolik basınç (mmHg)	24.45±1.41	38.78±3.91	<0.001
PA diyastolik basınç (mmHg)	11.87±0.80	19.36±1.82	<0.001
CPB süresi (dk)	110.58±1.53	122.10±2.64	<0.001
X-klomp süresi (dk)	65.61±2.90	69.26±3.09	NS
Preoperatif AST (U/L)	20.22±0.74	18.42±1.52	NS
Preoperatif ALT (U/L)	20.90±0.96	35.68±2.20	<0.001
Preoperatif LDH (U/L)	456.80±1.61	620.73±18.07	<0.001
Alkalen fosfataz (U/L)	118.16±0.76	147.78±2.28	<0.001
Preoperatif albumin (gr/dl)	3.56±0.04	3.48±0.06	NS
Preoperatif globulin (gr/dl)	2.57±0.04	2.50±0.06	NS

AST: aspartat aminotransferaz, CPB: kardiyopulmoner bypass, PA: pulmoner arter, ALT: alanin aminotransferaz, CVP: santral venöz basınç.

Preoperatif bilirubin düzeyinin, preoperatif sağ atriyum basıncının, operasyon türünün, CPB süresinin ve karaciğer düzeyinin, preoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişmesi açısından önemli birer risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bu parametreler incelendiğinde;

Preoperatif bilirubin düzeyi: Preoperatif dönemde hiperbilirubinemisi olan hastaların % 83.3'ünde postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişirken, preoperatif dönemde hiperbilirubinemi saptanmayan hastaların %31.81'inde postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişmektedir. İki yüzde arasındaki farkın önemlilik testine göre aradaki fark önemli bulunmuştur. Aynı şekilde hiperbilirubinemi gelişmeyen grupta preoperatif total bilirubin düzeyi 1.02 ± 0.03 mg/dl iken, gelişen grupta 1.88 ± 0.29 mg/dl olarak tespit edilmiş iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testine göre aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p < 0.01$).

Preoperatif sağ atriyal basınç: Postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişen grupta preoperatif sağ atriyum basıncı 6.94 ± 0.59 mmHg iken, gelişmeyen grupta 4.35 ± 0.19 mmHg olarak tespit edilmiştir. İki ortalama arasındaki fark önemlidir ($p < 0.001$). Aynı şekilde preoperatif pulmoner arter basıncı da postoperatif hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Hiperbilirubinemi gelişen grupta preoperatif sistolik pulmoner arter basıncı 38.78 ± 3.91 mmHg, gelişmeyen grupta ise 24.45 ± 1.41 mmHg olarak ölçülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Kardiyopulmoner bypass süresi: Postoperatif hiperbilirubinemi gelişen grupta kardiyopulmoner bypass süresi 122.10 ± 2.64 dk iken, gelişmeyen grupta 110.58 ± 1.53 dk olarak tespit edilmiştir. İki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testine göre aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Preoperatif karaciğer fonksiyon testleri: AST, ALT, LDH ve alkalen fosfataz düzeyleri preoperatif dönemde incelenmiştir. Hiperbilirubinemi gelişen grupta preoperatif AST 18.42 ± 1.52 IU iken, gelişmeyen grupta 20.22 ± 0.74 IU saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdir. Postoperatif hiperbilirubinemi gelişen gruptaki ALT, LDH, alkalen fosfataz değerleri hiperbilirubinemi gelişmeyen gruptaki hastalara göre belirgin olarak yüksektir. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Postoperatif dönemde bilirubin yükselmesinde etkili olabilecek muhtemel preoperatif risk faktörleri korelasyon matrisinde incelenmiştir. Preoperatif total bilirubin değerinin; ($r: 0.72$ $r^2:0.51$, $p < 0.01$), CVP'nin ($r: 0.58$ $r^2:0.33$, $p < 0.001$), preoperatif ALT ($r:0.56$ $r^2:0.31$, $P < 0.01$) düzeylerinin postoperatif hiperbilirubinemi gelişimi açısından önemli birer gösterge olduğu ortaya konmuştur. Bu parametreler için tüm olası regresyon eşitlikleri incelendiğinde, total bilirubin değerinin, CVP, ALT, preoperatif LDH düzeylerinin postoperatif bilirubin değerinin %62'sinden sorumlu oldukları tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Hiperbilirubinemi gelişen gruptaki hastaların 5'inde (%26) uzun süreli inotropik ajan kullanılmıştır. Hiperbilirubinemi gelişmeyen grupta ise 2 vakada (%6.4) uzun süreli inotropik ajan kullanılmıştır.

Geç dönem hiperbilirubinemi tespit edilen 5 hastanın %80'inde 4 günden uzun süreli düşük kalp debisi nedeni ile vazoaktif farmakolojik ajanlar kullanılmış ve 1 vakada İABP mekanik destek olarak uygulanmıştır. Bu gruptaki 1 hasta multipl organ yetersizliği nedeni ile kaybedilmiştir.

Tartışma

Kardiyopulmoner bypass, hastalarda fizyolojik strese neden olmaktadır. Bu dönemde belli oranda hipovolemi, hipotansiyon ve hipoperfüzyon gözlenmekte ve stres ile birlikte bir takım abdominal sendromlar ortaya çıkmaktadır. Abdominal organ iskemisi, organ

yetersizliği, inflamasyonu ve perforasyonu bu grup içinde yer almaktadır(3,4).

Açık kalp cerrahisi sonrasında ortaya çıkan hepatobilyer komplikasyonlar ise başlıca iki grup altında incelenmektedir; birinci grupta transaminazların hafif yükselmesi ile akut karaciğer yetersizliği arasında geniş spektrumda bulunan hepatoselüler nekroz, ikinci grupta ise prehepatik, hepatik ya da posthepatik orijinli hiperbilirubinemi vakaları bulunmaktadır(5).

Çalışma grubumuzdaki hastaların büyük çoğunluğunda postoperatif ve ikinci günlerde aminotransferazların yükseldiği, ancak ALT ve AST düzeylerinin birbirinden bağımsız bir trend izlediği tespit edilmiştir. AST düzeyleri postoperatif çok erken dönemde artmış ve 7. günde %70 oranında normal değerlere inmiştir. ALT ise; ilk günlerde hafif bir yükselme göstermiş ve postoperatif 7. günde dahi yüksek olarak seyretmiştir. Özellikle postoperatif 1. ve 2. günlerde ALT/AST oranının sürekli olarak 1'in altında kaldığı gözlenmiştir.

Olsson ve ark. yaptığı çalışmalarda da açık kalp cerrahisi sonrasında vakaların %94'ünde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır. Enzimatik yükselmeler genellikle ilk üç gün içinde olmuş ve vakaların çoğunda kısa sürede normal değerlere inmiştir. Aynı çalışmada transaminazların ortaya koydukları değişik trend incelenmiş ve AST seviyelerindeki ani yükselmenin sadece hepatoselüler orijinli olmadığı ortaya konmuştur. Preoperatuar miyokardiyal hasarlanmanın, eritrosit harabiyetine bağlı olarak ortaya çıkan hemolizin, hepatoselüler hasarlanmanın ve az da olsa iskelet kasındaki travmanın AST yükselmesinden sorumlu olduğu ortaya konmuştur(1).

Teoh ve ark. miyokardiyal antioksidan enzim aktiviteleri konusunda yaptıkları çalışmada soğuk kardiyoplejik arrest sırasında iskemik miyokardiyumun permeabilitesinde artma olduğu, bunun da CK-MB ve ventriküler myozin hafif zinciri serum düzeylerini yükselttiği tespit edilmiştir (6). İşte bu mekanizma ile kardiyoplejik arrest sırasında

miyokardiyal hücre permeabilitesindeki artış ile AST seviyeleri karaciğer haraplanmasından bağımsız olarak yükselmektedir.

AST düzeyleri karaciğer dışı birçok parametreden etkilendiğinden ALT karaciğer haraplanmasının göstergesi olarak kabul edilmiş ve çalışmamızda karaciğere yönelik risk faktörleri açısından incelenmiştir. GGT daha karaciğer spesifik bir parametre olmasına rağmen çalışmamızda kullanılmamıştır. Çünkü GGT karaciğer enzim indüksiyonundan sonra yükselmekte ve yükselmesi zaman almaktadır. Bu nedenle erken dönem karaciğer disfonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır (1).

Olsson ve ark. yaptıkları çalışmalarda ALT düzeylerindeki yükselmenin kardiyopulmoner bypass zamanı, operasyon türü ile ilgisi olmadığı ortaya konmuştur(1). Çalışmamızda da ALT ile muhtemel risk faktörleri (CVP, kardiyopulmoner bypass zamanı ve preoperatif ALT düzeyi) korelasyon matrisinde incelenmiş ve ALT ile aralarında korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Açık kalp cerrahisi sonrasında ortaya çıkan hepatoselüler hasarlanmadan; karaciğer hipoperfüzyonu, viral etkenler ve hepatotoksik ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Hepatik arter kan akımındaki azalma, özellikle karaciğerde oksijen sunulmasının en güç olduğu "centrilobular" bölgede nekroza neden olmaktadır. Hepatik arter kan akımı kalp yetersizliğinde ve özellikle vazoaaktif ilaçların kullanılmasına bağlı olarak splanknik kan akımının azaldığı durumlarda belirgin olarak azalmaktadır.

Sağ kalp yetersizliklerine ve diğer etiyolojilere bağlı olarak gelişen karaciğer pasif konjesyonları da hepatoselüler haraplanmada önemli bir predispozun faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Uzamış kardiyopulmoner bypass süreleri artmış sağ atriyal basınç, uzun süreli hipotansiyon ve düşük kap debisi hepatoselüler yetersizlik gelişmesi açısından önemli diğer risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (5).

Transfüzyona bağlı viral hepatitler ise erken postoperatif dönemde bulgu vermemekte, haftalar ve aylar süren inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda erken dönemde ortaya çıkan hepatoselüler hasarlanma ve hiperbilirubinemi incelendiğinden bu konuda herhangi bir çalışma yapılmamıştır (5). Açık kalp cerrahisi sonrasında vakaların %20-50'sinde hiperbilirubinemi gözlenmektedir. Çalışmamızda postoperatif hiperbilirubinemi görülme sıklığı %38 olarak saptanmıştır. Bu sonuç Chu, Collins ve ark., Kleptko, Base, Müller'in prospektif çalışma sonuçları ile uyumludur (7-11).

Postoperatif bilirubin yükselmeleri; prehepatik, hepatik, posthepatik olmak üzere 3 grupta incelenmiştir:

Prehepatik bilirubin yükselmesinden kardiopulmoner bypass pompaları, prostetik kapaklara bağlı hemoliz, fazla miktarda kan transfüzyonu ve postoperatif gelişen hematoma rezorpsiyonu sorumlu tutulmaktadır. Burada dikkat çeken nokta postoperatif kanamanın hiperbilirubinemi gelişiminde multifaktöryel etiyoloji teşkil etmesidir. Bunlar kanama sırasında ve/veya sonrasında gelişen hematoma rezorpsiyonu ile yapılan kan transfüzyonlarıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda 500 cc kan transfüzyonunun 250 mg bilirubin yüküne neden olduğu ve bunun da kardiopulmoner bypass sonrası fonksiyonları belli oranda deprese olan karaciğer için önemli bir yük teşkil ettiği tespit edilmiştir (5).

Çalışmamıza dahil olan 3 hastada postoperatif 1000 cc üzerinde drenaj olmuş ortalama 5 ünite kan transfüzyonu yapılan bu vakalarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından başka hiçbir risk faktörü olmamasına rağmen hastaların takibinde indirekt bilirubin düzeyinde belirgin bir artış tespit edilmiştir. Prostetik kapaklara bağlı hemoliz de prehepatik bilirubin yükselmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda kapak replasmanı uygulanan hastaların %48'inde hiperbilirubinemi gözlenirken bu oran koroner bypass cerrahisinde %30 olarak saptanmıştır.

Prehepatik bilirubin yükselmesinden kardiopulmoner bypass pompaları da sorumlu tutulmakta ve uzamış kardiopulmoner bypass süreleri postoperatif hiperbilirubinemi gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda hiperbilirubinemi gelişen grupta CPB süresi, istatistiksel olarak uzun tespit edilmiştir. Hepatik orijinli hiperbilirubinemi gelişen hastalarda risk faktörleri çalışmamızda preoperatif, operatif ve postoperatif olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Çalışmamızda preoperatif artmış sağ atriyal basınç ve preoperatif yüksek bilirubin değerleri postoperatif hiperbilirubinemi açısından önemli birer predispozan faktör olarak karşımıza çıkmıştır. Bu bulguların ikisi de karaciğerin bir dereceye kadar konjesyone olduğunun göstergesidir.

Preoperatif hiperbilirubinemisi olan hastaların %83.3'ünde postoperatif hiperbilirubinemi gelişmiş ve genelde ağır seyretmiştir. Wing ve ark. yaptığı çalışmalarda bu değer %90 olarak bildirilmiş ve sonuç, çalışmamızdaki bulgular ile uyum göstermiştir (8). Çalışmamızda postoperatif sarılık gelişen hastaların %31.2'sinde preoperatif artmış sağ atriyal basınç saptanırken, sarılık gelişmeyen hastalarda artmış sağ atriyal basınç değerinin %8.1 olduğu görülmüş ve $p < 0.01$ olduğundan fark anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hiperbilirubinemi gelişen grupta ortalama sağ atriyal basınç 6.94 ± 0.56 iken gelişmeyen grupta 4.35 ± 0.19 mmHg olarak tespit edilmiştir.

Chia-Ming, Chu ve ark. bildirdiği sonuçlar bulgularımızla uyumludur (7,9). Kingsley, Robinson'da preoperatif ağır kalp yetersizliği tablosunun kardiopulmoner bypass sonrası ortaya çıkan sarılıkta predispozan faktör olduğunu savunmaktadır. Kısaca preoperatif dönemde karaciğerin konjesyone olması postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişmesi bakımından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (11,12,13). Preoperatif dönemde bozuk karaciğer fonksiyonları da postoperatif dönemde hiperbilirubinemi gelişiminde etkindir. Çalışmamızda hiperbilirubinemi gelişen grupta ALT, LDH, alkalin fosfataz değerleri

preoperatif dönemde kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksektir.

Bazı araştırma sonuçlarında halotan anestezisi ile karaciğer disfonksiyonu dolayısıyla artmış bilirubin değerleri arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiş ise de, anestezi rejimimizde halotan kullanmadığımız için biz bu konuda herhangi bir karşılaştırma yapmadık. Çalışmamızda postoperatif hepatik orjinli hiperbilirubinemi gelişiminde etkili olan operatif faktörler incelendiğinde, kardiyopulmoner bypass süresi önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmakla birlikte operasyonunun kompleks olup olmamasının ve kross klep süresinin sarılık gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir. Kardiyopulmoner bypass sırasında hepatik arter kan akımında azalma ile birlikte özellikle karaciğerde oksijen sunulmasının en güç olduğu "centrilobular" bölgede hasarlanma olmaktadır(5). İşte bu nedenle uzamış CPB süreleri hem prehepatik hem de hepatik orjinli hiperbilirubinemiye neden olmaktadır.

Postoperatif farmakolojik ajan ve mekanik dolaşım desteğinin daha fazla ve uzun süreli kullanımı, yani hastanın postoperatif dönemde uzun süre düşük kalp debisinde kalması ise geç dönem hiperbilirubinemiye neden olmakta ve daha yüksek mortalite ile seyretmektedir. Hiperbilirubinemi gelişen gruptaki hastaların 5'inde (%216) uzun süreli inotropik ajan kullanılmıştır. Hiperbilirubinemi gelişmeyen grupta ise 2 vakada (%6.4) uzun süreli inotropik ajan kullanılmıştır.

Geç dönem hiperbilirubinemi tespit edilen 5 hastanın %80'inde 4 günden uzun süreli düşük kalp debisi nedeni ile vazoaaktif farmakolojik ajanlar kullanılmış ve bir vakada ise dolaşım İABP ile mekanik olarak desteklenmiştir. Bu gruptaki bir hasta multipl organ yetersizliği ile kaybedilmiştir.

Hastalarda postoperatif dönemde bilirubin düzeylerindeki yükselme incelendiğinde postoperatif 1. ve 2. günde görülen tepe artışında, artan komponentin ankonjuge bilirubin olduğu,

buna karşın tepe artışın 7. günde ortaya çıktığı vakalarda artan komponentin konjuge bilirubin olduğu saptanmıştır. Kleptko ve Michaile'in kalp operasyonu geçiren 155 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, postoperatif artan komponentinin ankonjuge bilirubin olduğunu bunun da hemolitik orijinli olduğunu savunmuşlardır (13).

Bu çalışmaya göre artmış total bilirubindeki asıl komponentin ankonjuge bilirubin olduğu saptanmıştır. Çalışmaya göre operasyon esnasında kullanılan kardiyotomi aspiratörleri, hipotermi, ısıtma işlemi, perfozyon tekniği ve mekanik protez kapaklar tarafından oluşturulan travma bunda etkili olmaktadır. Buna karşı Chu ve Collins, pompa sonrası ortaya çıkan sarılıklarda konjuge bilirubindeki artışın sorumlu olduğunu, bunun da bilirubinün kanaliküler ekskresyon bozukluğundan kaynaklandığını bildirmişlerdir (7,9).

Postoperatif 1. günde ortaya çıkan artmış bilirubin değerleri kan travması ile izah edilirken, total bilirubinün geç dönemde giderek yükselip daha geç dönemde tepe değere ulaşmasının temilinde hemodinamiyi etkileyen problemlerin olduğu göze çarpmaktadır. Geç dönemde ortaya çıkan hiperbilirubinemideki temel komponent konjuge bilirubin olarak gözlenmiş ve tablonun daha yüksek mortalite ve morbidite ile seyrettiği saptanmıştır.

Çalışmamızda postoperatif hiperbilirubinemi gelişen hastalarda mortalite %5.2 iken gelişmeyen grupta mortalitemiz yoktur. Collins ve ark. ise postoperatif hiperbilirubinemi gelişen hastalarda mortalite oranını %25 olarak vermişlerdir. Postoperatif dönemde total bilirubin değerinin ani yükselişi ve hemen düşmesi CPB sırasındaki kan elemanlarındaki hasaplamaya ve karaciğer fonksiyonlarında geçici bozulmaya bağlanırken total bilirubin giderek yükselerek 7. günde tepe değere ulaşması ve konjuge bilirubinün artması ise düşük kalp debisine bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer konjesyonu ve disfonksiyonu ile açıklanmaktadır.

Yaptığımız prospektif çalışmada, açık kalp cerrahisi operasyonları sonrasında ortaya çıkan hiperbilirubinemi insidensi %38 olarak tespit edilmiştir. Preoperatif artmış sağ atriyal basıç, uzamış CBP süreleri, postoperatif hiperbilirubinemi gelişim açısından önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Postoperatif dönemde hiperbilirubinemide iki değişik etiloyojiye bağlı iki tip artış paterni gözlenmektedir. Postoperatif erken dönemdeki artışlar mortalite açısından önemsizken, postoperatif geç dönemdeki artışlar, düşük kalp debisine bağlanmakta ve yüksek mortalite ile seyretmektedir.

Kaynaklar

1. Olsson R, Hermodsson S, Robertson D, Waldenström J: Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1984; 18:217-22.
2. Mitchell IM: Letters to the Editor. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995; 110:285.
3. Heikkinen OL, Ala-Kulju KV: Abdominal complications following cardiopulmonary bypass in open-heart surgery. *Scand j Thor Cardiovasc Surg* 1987; 21:1-7.
4. Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, et al: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988; 104:773-80.
5. Morris NK: *Cardiac and noncardiac complications of open heart surgery*. Newyork, Futura Publ Co 1992; p.182-89.
6. Teoh KH, Mickle DA, Weissel RD, et al: Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of Fallot and aorta-coronary bypass. *J Thorac Surg* 1992; 104:159-64.
7. Chu CM, Chang CH, Liaw YF, Shieh MJ: Jaundice after open heart surgery: a prospective study. *Thorax* 1984; 39:52-56.
8. Wang MJ, Chao A, Huang CH, et al: Hyperbilirubinemia after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:429-36.
9. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, et al: Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983; 1:1119-23.
10. Klepetko W, Base W, Müller M: Hyperbilirubinemia after bypass surgery. *Lancet* 1984; 1:403-4.
11. Kingsley DPE: Hepatic damage following profound hypothermia and extracorporeal circulation in man. *Thorax* 1966; 21:91-98.
12. Robinson JS, Cole FR, Gibson P, Simpson JA: Jaundice following cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1967; 22:232-37.
13. Klepetko W, Milholic J: Correspondence regarding "jaundice after open heart surgery: a prospective study." *Thorax* 1985; 40:80.