

Pulmoner tromboendarterektomi ameliyatlarında kullanılan inhale nitrik oksidin hemodinamik etkileri

*Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide used in pulmonary
thromboendarterectomy operations*

Meliha Zeynep Kahraman Karataş,¹ Füsün Güzelmeriç,¹ Bedrettin Yıldızeli,³ Korhan Erkanlı,²
Atakan Erkinliç,¹ Pınar Karaca Baysal,¹ Hayat Carus,⁴ Tuncer Koçak¹

Araştırma yapılan kurum:

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Yazar adresleri:

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

¹Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, ³Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

²Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, ⁴Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan ve pulmoner tromboendarterektomi ameliyatı geçiren hastalarda inhale nitrik oksit (iNO) kullanımının hemodinamik etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon nedeni ile ameliyat planlanan toplam 25 hasta (ASA I-II) çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı (grup 1 ve grup 2). Grup 1 (n=13) ve grup 2'deki (n=12) hastalara indüksiyon sonrası 20 ppm iNO verildi. Onuncu (T₁) ve 30. dakikalarda (T₂), perfüzyon sonrası (T₃) ve sternum kapatılır iken (T₄) pulmoner arter (PA) basıncı, santral venöz basınç, kalp hızı, sistolik arter basıncı, PA tıkanma basıncı, kardiyak indeks, pulmoner vasküler direnç (PVD) incelemeleri kayıt edildi.

Bulgular: Grup 1 ve grup 2'de PA ortalama sistolik ve diyastolik basınçlar ile PVD başlangıç dönemine (T₀) göre anlamlı olarak düşük idi (p<0.05). Grup 1'de kardiyak indeks T₁, T₂, T₃ ve T₄'te, T₀'a göre anlamlı olarak yüksek idi (p<0.05). Ortalama PA basıncı her iki grupta da başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi. İki grupta T₀ ve T₁ dönemleri arasında farklılık gözlenmez iken, diğer dönemlerde ortalama PA basıncı grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi (p=0.008). Grup 1'de T₁, T₂, T₃ ve T₄ döneminde başlangıç değerine göre ortalama PA basıncı anlamlı olarak düşük idi. Grup 2'de T₁ döneminde başlangıç değerine göre anlamlı azalma saptanır iken, T₃ ve T₄ dönemlerinde T₁ dönemine göre anlamlı azalma saptandı (p=0.04). T₀ ve T₁ dönemlerinde gruplar arası PVD'de anlamlı farklılık gözlenmez iken, T₂, T₃ ve T₄ dönemlerinde grup 1'de PVD istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi (p=0.03).

Sonuç: Kronik tromboendarterektomi ameliyatlarında iNO'nun farmakolojik özellikleri ile olumsuz hemodinamik değişikliklere yol açmadan en uygun pulmoner vazodilatör ajanlardan biri olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: İn hale nitrik oksit; pulmoner hipertansiyon; pulmoner tromboendarterektomi.

Background: This study aims to evaluate the hemodynamic effects of inhaled nitric oxide (iNO) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension who are undergoing pulmonary endarterectomy.

Methods: A total of 25 patients (ASA I-II) who were planned to undergo operation due to chronic thromboembolic pulmonary hypertension were included in the study. Patients were divided into two groups (group 1 and group 2). Inhaled nitric oxide at 20 ppm was given to patients in group 1 (n=13) and group 2 (n=12) after induction. Pulmonary artery (PA) pressure, central venous pressure, heart rate, systolic arterial pressure, PA wedge pressure, cardiac index, and pulmonary vascular resistance (PVR) were recorded at minutes 10 (T₁) and 30 (T₂), after perfusion (T₃), and while sternal closure (T₄).

Results: In group 1 and group 2, PA mean systolic and diastolic pressures, and PVR were significantly lower compared to the initial period (T₀) (p<0.05). In group 1, cardiac index was significantly higher in T₁, T₂, T₃, and T₄ compared to T₀ (p<0.05). Mean PA pressure in both groups was statistically significantly lower than the initial value. While no difference was observed in both groups between T₀ and T₁ periods, mean PA pressure was statistically significantly lower in other periods in group 1 (p=0.008). In group 1, mean PA pressure was significantly lower in T₁, T₂, T₃, and T₄ periods with respect to baseline value. In group 2, while a significant reduction was detected in T₁ period compared to baseline value, a significant reduction was detected in T₃ and T₄ periods compared to T₁ period (p=0.04). Although no significant differences were observed in PVR between the groups during T₀ and T₁ periods, PVR was significantly lower in group 1 in T₂, T₃, and T₄ periods (p=0.03).

Conclusion: We suggest that iNO is one of the most appropriate pulmonary vasodilator agents due to its pharmacological properties without causing adverse hemodynamic changes in thromboendarterectomy operations for chronic pulmonary hypertension patients.

Keywords: Inhaled nitric oxide; pulmonary hypertension; pulmonary thromboendarterectomy.



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2014.9147
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 03 Ağustos 2013 Kabul tarihi: 25 Kasım 2013

Yazışma adresi: Dr. Korhan Erkanlı, İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34303 Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0505 - 770 13 15 e-posta: kerkanli@gmail.com

Pulmoner endarterektomi tromboembolik hastalıktan kaynaklanan kronik pulmoner hipertansiyonun cerrahi tedavisi olarak tanımlanabilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon pulmoner damarlarda intraluminal trombüs organizasyonu, fibröz darlık ve yeni pulmoner vasküler yapılanma ile karakterize olup tek ya da tekrarlayan venöz trombüslerin pulmoner tromboemboliye yol açması sonucu pulmoner arteriyel tıkanıklık oluşur, pulmoner vasküler direnç (PVD) artar. Daha sonra sağ ventrikül hacim yükü artarak sağ kalp yetersizliğine neden olur. Özellikle pulmoner arter (PA)'in proksimal tıkanmalarında cerrahi olarak pulmoner endarterektomi yapılması hastalığın tedavisinde önemli bir yöntemdir. Pulmoner endarterektomi öncesinde ve sonrasında pulmoner hipertansiyonun varlığı, olası sağ ventrikül yetersizliği ve daha sonra da biventriküler yetersizliğin önlenmesi amacı ile pulmoner vasküler direncin azaltılması konusunu ön plana çıkarmaktadır. Bu çalışmada, kronik tromboembolik hastalık nedeni ile pulmoner hipertansiyonu bulunan ve pulmoner endarterektomi ameliyatı uygulanan hastalarda ameliyat başlangıcından itibaren inhale nitrik oksit (iNO) kullanımı ile perfüzyon sonrası iNO kullanılan hastalarda nitrik oksit (NO)'in hemodinamik etkileri kıyaslandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi (4/06/2009 sayı no: 49). Ocak 2011 - Temmuz 2011 tarihleri arasında ASA sınıf I-II olan ve pulmoner tromboendarterektomi yapılacak 25 hasta (dağılım 25-75 yıl) dahil edildi. Hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Hastalar NO inhalasyonu uygulanan hasta grubu (grup 1) ve NO inhalasyonu uygulanmayan hasta grubu (grup 2) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı.

Premedikasyon için 3 mg midazolam intramusküler (i.m) olarak uygulandı. Anestezi indüksiyonu 10 µg/kg fentanil sitrat, 0.6 mg/kg midazolam ve 1.2 mg/kg rokiyonyum ile yapıldı. İndüksiyondan sonra hastalara santral venöz kateter yerleştirildi. Kardiyak debi monitörizasyonu ve PA basıncının sürekli monitörizasyonu için termodilüsyon kateteri (7,5 Fr, Baxter) proksimal PA'ya yerleştirildi. Girişteki (T₁) PA basıncı, kardiyak debi, sistemik arteriyel basınç, santral venöz basınç ve pulmoner vasküler direnç ölçülerek kayıt edildi. Otuz dakika sonra (T₂) hastaya ait PA basıncı, kardiyak debi, sistemik arteriyel basınç, santral venöz basıncı ve pulmoner vasküler direnç tekrar ölçülerek kayıt edildi. İdamede 7 µg/kg/saat fentanil sitrat, 0.3 mg/kg midazolam ve 30-45 dk aralıklarla 0.6 mg/kg roki-

ronyum ve inhale anestezipler (sevofluran) kullanıldı. Ameliyat sırasında arteriyel kan basıncını normal sınırlarda tutmak amacı ile gereğinde fenilefrin ve nitroglicerinin kullanıldı. Tüm hastalarda standart midsternal insizyon ve median sternotomi uygulandı. Perikardın askıya alınmasını takiben hastalara 3 mg/kg dozunda heparin verildi ve aktive edilen pıhtılaşma süresi (ACT) 400 saniyeyi aşınca çıkan aorttan arteriyel ve sağ atriyal venöz kanülasyon yapıldı. Antegrad kardiyopleji ve vent işlemleri için çıkan aort üzerinden, Y kanülü yerleştirildi. Tüm hastalarda sentrifüjli pompa, membran oksijenatör kullanıldı ve 2 ml/kg/saat hesabı ile günlük sıvı ihtiyacının 1/3'ü başlangıç olarak pompaya ilave edildi. Hemotokrit değeri %24'ün altına inince pompaya kan ilave edildi. Kardiyopulmoner baypas (KPB) başlatılarak sistemik vücut sıcaklığı 20 °C dereceye kadar indirildi. Kullanılan izotonik kan kardiyoplejisi, çıkan aort kanülasyonu sonrası hastadan alınan 1 L. arteriyel kana, 30 mEq K⁺, 10 mEq HCO₃⁻, 7.164 mg sitrat, 16 mmol Mg⁺⁺ ve 1 gr. glikoz eklenerek hazırlandı. Kros klemp konulduktan sonra başlangıç olarak toplam 10 ml/kg kardiyopleji antegrad yolla gidecek şekilde verildi. Solüsyon 20 dakika ara ile tekrarlandı. Hipotermik sirkülatuar kardiyopulmoner arreste girilmeden beyin fonksiyonlarını korumak amacı ile 12.5 g mannitol, 30 mg/kg metilprednizolon ve 6 mg/kg tiyopental uygulandı. Hipotermik total kardiyopulmoner sirkülatuar arrest altında sağ ve sol ana PA'dan başlayarak, arterin distal tüm dallarına kadar uzanan endarterektomi yapıldı. Daha sonra total sirkülatuar kardiyopulmoner arrestten çıkılarak ısınma başlatıldı. Yaklaşık 30-60 dakika ısınmadan sonra kross klemp açıldı. Isınma tamamlandıktan sonra perfüzyon tedricen debi düşülerek sona erdirildi. Perfüzyon sonrası hastanın endotrakeal tüpü aspire edilerek akut pulmoner hemoraji ekarte edildi. Daha sonra iNO 20 ppm'den pulmoner vazodilatasyon için tekrar başlatıldı. Hastanın perfüzyon sonrası (T₃) değerleri tekrar ölçüldü. Dobutamin, dopamin, epinefrin ve norepinefrin infüzyonu gerektiğinde inotropik destek olarak başlatıldı. Sternum kapatılır iken (T₄) PA basıncı, kardiyak debi, sistemik arteriyel basınç, santral venöz basınç ve pulmoner vasküler direnç ölçülerek kayıt edildi. Hasta mekanik ventilatör parametreleri ayarlanarak ve hemodinamik açıdan stabil hale getirildikten sonra yoğun bakım ünitesine nakledildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Veriler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS), kategorik değişkenler için karşılık gelen yüzdeler ile sayılar olarak ifade

Tablo 1. Demografik veriler

	Grup 1 (n=13)		Grup 2 (n=12)		p
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	
Yaş (yıl)		49.8±11.3		51.5±11.6	0.72
Cinsiyet					
Kadın	6		5		0.65
Erkek	7		7		
Vücut ağırlığı (kg)		72.8±12.6		73.6±10.0	0.87
Boy (cm)		163.7±9.3		158.8±8.8	0.21
Kalp hızı (atım/dk)		98.7±17.9		103.1±15.4	0.32
Sistolik arter basıncı (mmHg)		123.8±31.6		127.5±38.1	0.42
Diyastolik arter basıncı (mmHg)		72.6±11.5		69.7±32.1	0.41
Solunum sayısı (soluk/dk)		25.9±7.1		28.3±8.2	0.36
Periferik oksijen satürasyonu		89.0±7.1		91.1±9.9	0.32
Ekokardiyografide pulmoner arter basıncı		48.9±12.7		50.9±48.8	0.21

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

edildi. Mann-Whitney U testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için, Fisher testi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Eşleştirilmiş Student t-testi işlem öncesi ve sonrası sonuçları kıyaslamak için kullanıldı. $P<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalar Tablo 2'de verilmiştir. Pulmoner arter sistolik, diyastolik, ortalama basınçları, PVD başlangıç dönemine (T₀) göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Kalp indeksi grup 1'de T₁, T₂, T₃ ve T₄ döneminde başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Pulmoner arter ortalama basıncı her iki grupta da başlangıç değerine göre tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Şekil 1). İki grup kıyaslandığında T₀ ve T₁ dönemlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmez iken, diğer dönemlerde ortalama PA basıncı grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.008$). Grup içi kıyaslama yapıldığında ortalama PA basıncı grup 1'de T₁, T₂, T₃ ve T₄ döneminde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup 2'de T₁ döneminde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanır iken, T₃ ve T₄ dönemlerinde T₁ dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0.04$). İki grup kendi içerisinde kıyaslandığında T₀ ve T₁ dönemlerinde iki grup arasında PVD'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmez iken, T₂, T₃ ve T₄ dönemlerinde grup 1'de PVD istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.03$) (Şekil 2). Grup içi kıyaslamalarda grup 1'de PVD'de T₀ ve T₁ dönemlerinde

istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmaz iken T₂, T₃ ve T₄ dönemlerinde T₀ ve T₁ dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Grup 2'de T₀, T₁, T₂ dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmez iken T₃ ve T₄ dönemlerinde diğer dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Kalp indeksi T₁, T₂, T₃, T₄ dönemlerinde grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.02$) (Şekil 3). Grup içi kıyaslamalarda grup 1'de T₁ döneminden başlayarak tüm dönemlerde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak daha yüksek iken, grup 2'de T₃ ve T₄ döneminde başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.02$, $p=0.03$).

TARTIŞMA

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, venöz trombozlardan kaynaklanan tek ya da tekrarlayıcı trombüslerin pulmoner damarlarda yerleşmesi ile ortaya çıkar. Pulmoner damar tıkanıklığı PA basıncının ve pulmoner vasküler direncin artması ile sonuçlanır. Bu hastalarda daha sonraki aşamalarda sağ ventrikül yüklenmesi ve yetersizliği de oluşabilir. Pulmoner tromboendarterektomi kronik pulmoner embolide uygulanan tedavi edici bir ameliyat yöntemidir. Bu ameliyat sırasında pulmoner vasküler direncin azaltılması büyük önem taşır. Çünkü PVD'nin azaltılması ameliyat sırasında olası akut sağ ventrikül yetersizliğini azaltarak, ayrıca sağ ventrikül volüm yükünün azalmasına katkıda bulunarak volüm yükünün interventriküler septumun sola doğru yer değiştirmesini ve biventriküler yetersizliğin oluşmasını önleyecektir. Kardiyopulmoner baypasın neden olduğunu pulmoner enflamatuvar yanıt PA basıncının artmasına ve hipoksiyemiye neden olabilir.^[1] Enflamatuvar yanıtın pulmoner

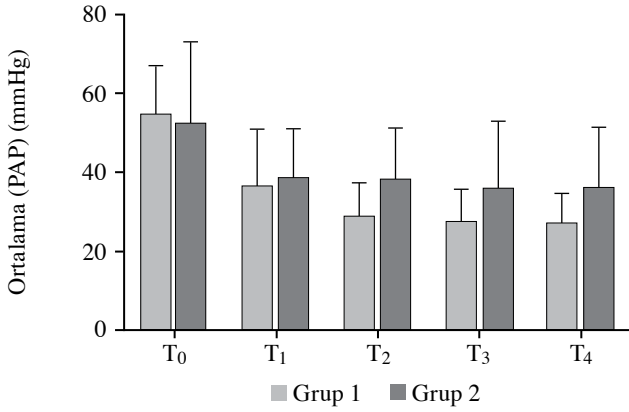
Tablo 2. Grupların karşılaştırma verileri

	İndüksiyondan önce (T ₀)	Entübasyondan 10 dk sonra (T ₁)	Entübasyondan 30 dk sonra (T ₂)	Perfüzyondan Sonra (T ₃)	Göğüs kapatılma (T ₄)
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
Kalp hızı					
Grup 1	90.4±3.5	89.5±3.1	86.6±4.7	90.6±5.1	91.8±6.5
Grup 2	87.6±4.6	89.7±5.2	90.6±4.8	90.5±6.7	90.5±7.2
Sistemik venöz basınç					
Grup 1	14.2±3.6	14.6±2.9	14.3±2.8	13.9±2.6	14.5±1.9
Grup 2	15.1±2.9	14.9±2.6	14.8±5.1	14.1±4.2	14.3±3.3
Pulmoner arter wedge basıncı					
Grup 1	15.7±8.2	15.9±3.1	15.8±1.9	16.3±1.8	16.1±2.1
Grup 2	16.2±9.1	16.1±3.2	16.2±2.8	16.1±2.8	16.4±9.8
Pulmoner arter sistolik basınç					
Grup 1	71.5±24.7	62.5±21.3	54.5±22.9	45.5±16.6	45.8±16.6
Grup 2	75.3±20.4	68.3±19.8	60.2±18.9	50.4±15.2	49.6±15.9
Pulmoner arter diastolik basınç					
Grup 1	30.8±14.2	25.1±10.5	21.3±7.0	17.6±7.1	17.9±8.6
Grup 2	31.2±15.1	30.6±9.9	30.5±10.1	20.4±6.9	21.5±9.6
Pulmoner arter ortalama basınç					
Grup 1	43.7±13.3	36.4±15.2	28.8±8.9	25.6±7.6	21.5±10.6
Grup 2	42.3±14.1	38.4±12.6	35.7±9.6	32.5±10.1	32.1±9.2
Sistolik arter basıncı					
Grup 1	133.7±22.1	90.1±18.3	92.8±15.9	98.9±21.3	100.5±22.5
Grup 2	129.2±25.1	91.2±18.6	92.4±14.9	95.6±15.2	98.6±14.5
Diastolik arter basıncı					
Grup 1	70.1±12.6	58.6±15.2	57.3±13.9	65.1±12.5	65.3±12.2
Grup 2	68.6±15.2	66.5±18.2	62.5±15.6	65.4±12.9	63.4±12.9
Ortalama arter basıncı					
Grup 1	82.8±18.4	71.8±12.6	79.0±12.3	82.8±13.5	78.9±15.2
Grup 2	78.9±12.6	75.6±14.6	77.2±13.5	80.1±12.3	81.2±12.3
Kardiyak indeks					
Grup 1	2.1±0.2	2.4±0.3	2.5±0.4	2.9±0.5	2.8±0.6
Grup 2	2.2±0.5	2.2±0.1	2.1±0.5	2.4±0.5	2.4±0.3
Pulmoner vasküler direnç					
Grup 1	690.2±364.5	693.2±350.4	413.7±109.2	302.6±123.4	301.7±124.5
Grup 2	696.7±271.9	677.1±369.8	674.2±302.5	462.7±412.4	466.8±389.7

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

sirkülasyon üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır.^[1-3] Kardiyopulmoner baypası izleyen dönemde vasküler endotelyum, mikrosirkülasyonu dolaşımının bozulması patogenezinde majör rol oynamaktadır.^[4] Lokal vasküler tonus endotelden salgılanan relaksasyon ve kontraksiyon yapıcı NO, prostosiklin, endotelyum kaynaklı hiperpolarize faktör, endotelin ve tromboksan A2 gibi faktörler tarafından dengelenmektedir.^[5] Kardiyopulmoner baypastan sonra PVD'nin artması fonksiyonu bozulan pulmoner endotelden vazodilatasyona neden olan NO salgılanmasının azalması ile oluşmaktadır.^[6] Furchgott ve Zawadski^[7] 1980'lerde sağlam endotelyumun vasküler düz kas tonusunun düzenlenmesindeki rolünü açıklamışlardır. Endotel

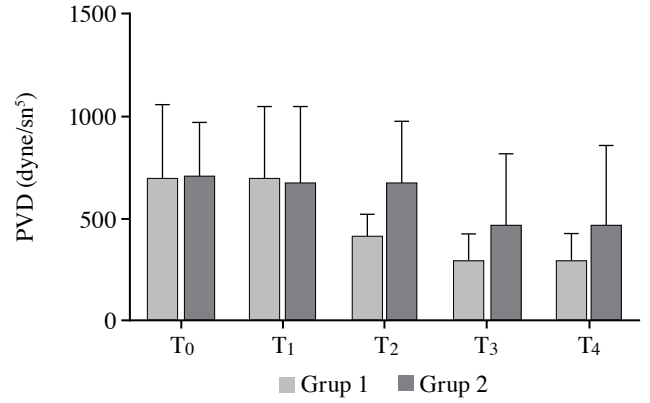
kaynaklı relaksasyon faktörü olan NO'nun bu düzenleme- medeki rolü ise 1987'de Palmer ve ark.^[8] tanımlanmıştır. Nitrik oksit pulmoner hipertansiyonlu hastalara ilk kez 1991 yılında uygulanmıştır.^[9] İn hale NO'nun hem hayvanlarda hem de insanlarda konstrükte olan pulmoner damarlarda PVD'yi azalttığı, normal damarlarda ise bu azalmanın belirgin olmadığı bildirilmiştir.^[10-12] Daha yüksek dozlarda örneğin 40 ppm dozunda kullanıldığı bir çalışmada kronik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda selektif olarak pulmoner vazodilatasyon sağladığı bildirilmiştir.^[9,13,14] Kardiyopulmoner baypasın normalde vücutta üretilen bir molekül olan NO düzeyini azalttığı bilinmektedir.



Şekil 1. Her iki grubun ortalama pulmoner arter basıncının dönemler içindeki dağılımı. T₀: Entübasyondan önce; T₁: Entübasyondan 10 dk sonra; T₂: Entübasyondan 30 dk sonra; T₃: Perfüzyondan sonra; T₄: Göğsün kapatılmasından sonra.

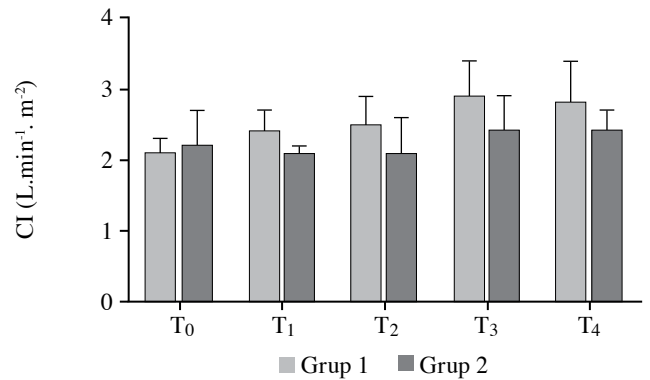
Bizim hipotezimiz perfüzyondan önce NO kullanımının hem kardiyopulmoner baypasa bağlı NO üretimindeki potansiyel azalmanın hem de sağ ventrikül fonksiyonlarının düzelmesi ile oluşacak kalp debisinin artışı gözlemlemek yönünde idi. Bu hipotezi sınamak amacı ile grup 1'deki hastalara entübasyondan hemen sonra, grup 2'deki hastalara ise KPB sonrasında NO inhalasyonu başlatıldı. Grup 1'deki hastalarda ortalama PA basınçları ve PVD değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak düşük iken kalp debisi anlamlı olarak yüksek bulundu ve diğer sistemik hemodinamik değişikliklerde anlamlı farklılık gözlenmedi. Çalışmamızda tüm hastalara 20 ppm dozunda uygulanan NO, ortalama PA basıncını ve PVD'yi anlamlı olarak azalttı. Hemoglobinin tarafından inaktive edilen NO, nitrosil hemoglobine ve sonra da methemoglobine dönüşür. Nitrik oksit 20 ppm'lik dozu methemoglobin düzeyinde anlamlı artışa neden olmamaktadır.^[12] Methemoglobin düzeyinin artışı doza ve uygulanan süreye bağlı olarak artabilir. Yapılan çalışmalarda hem hayvanlarda hem de insanlarda methemoglobin düzeyinin daha sıklıkla 24 saatten daha uzun süreli kullanımında artışının belirlendiği bildirilmiştir.^[10,11,14,15]

Kardiyak kateterizasyon laboratuvarında pulmoner vazodilatasyon için kullanımı ile ilgili doz araştırmasının yapıldığı bir çalışmada 10, 20 ve 40 ppm dozlarında iNO kullanılmış, tüm dozlarda ortalama PA basıncının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.^[16] Rich ve ark.^[17] 1993 yılında yaptıkları çalışmada 20 ppm dozunda NO'nun selektif pulmoner vazodilatasyon yaptığını, kalp cerrahisi geçiren hastalarda bu dozda uygulamanın kardiyopulmoner baypastan önce ve sonra etkin olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, entübasyondan sonra grup 1'de ortalama PA basıncı ve PVD başlangıç değerine göre anlamlı olarak azalmış, ortalama



Şekil 2. Her iki grubun pulmoner vasküler direnç (PVD) değerlerinin dönemler içinde dağılımı. T₀: Entübasyondan önce; T₁: Entübasyondan 10 dk sonra; T₂: Entübasyondan 30 dk sonra; T₃: Perfüzyondan sonra; T₄: Göğsün kapatılmasından sonra.

arteriyel basınç (AB), sistemik vasküler direnç (SVD) değişmez iken kardiyak indeks (Kİ) anlamlı olarak artmış bulundu. İki grup kıyaslandığında perfüzyondan önceki dönemde ortalama PA basıncı ve PVD, perfüzyona kadar grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu. Her iki grupta da ortalama PA basıncı ve PVD indükleyondan sonraki dönemde anlamlı olarak azaldı. Oksijenizasyonun artması, anestezi uygulaması ve mekanik ventilasyon PA basıncını ve PVD'yi azaltır, bu değişiklikler tüm bu uygulamaların bir sonucu olarak düşünülmektedir. Hemodinamik değişiklikler entübasyondan sonraki 10 dakikaya kadar iki grupta da paralel gider iken entübasyondan 30 dakika sonra yapılan ölçümlerde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Bu değişikliklerin ise NO uygulamasına bağlı olduğu düşünüldü. Normal koşullarda pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda PVD'nin azalması kalp debisinin artışına yol açması beklenir. Çünkü PVD'nin azalması sağ ventrikül fonksiyonlarını düzelterek ve



Şekil 3. Her iki grubun kalp indeksi değerlerinin dönemler içinde dağılımı. T₀: Entübasyondan önce; T₁: Entübasyondan 10 dk sonra; T₂: Entübasyondan 30 dk sonra; T₃: Perfüzyondan sonra; T₄: Göğsün kapatılmasından sonra.

bu da kalp debisinin de yükselmesine neden olacaktır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda ortalama PA basıncının ve PVD'nin azalmasının kalp debisinde anlamlı değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir.^[2] Mitral kapak replasmanı veya koroner arter baypas cerrahisi planlanan pulmoner hipertansif hastalara ameliyat sırası 20 ppm dozunda NO uygulamasının ortalama PA basıncını, PVD'yi azalttığı ve sistemik venöz basınç (SVB), Kİ ve diğer sistemik dinamiklerde anlamlı değişikliklere neden olmadığı bildirilmiştir.^[13] Bir başka çalışmada mitral kapak replasmanından sonra uygulanan 40 ppm dozundaki NO'nun kardiyak output, ortalama arter basıncı ve sistemik venöz dirençte bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Yine pulmoner hipertansiyonu olan gönüllülerde yapılan bir çalışmada 40 ppm dozundaki NO'nun PVD'yi azaltmasına karşılık sabit SVB'de CO'da yükselmeye neden olmamıştır. Bu çalışmalarda kalp debisinin yükselmemesi SVB'ye yansımaya pre-load azalmalarından veya sol ventrikül fonksiyonunun rolünden kaynaklanabilir. Eğer PVD artar ise kalp debisi azalır ve sistemik hipotansiyon oluşur ki bundan kaçınmak için pulmoner vazodilatör tedavi uygulaması endikedir. Bu yaklaşım sağ ventrikülün koroner perfüzyonunu artıracaktır. Kalp debisinin düşmesi pulmoner vazokonstriksiyona neden olarak karışık venöz oksijen satürasyonunu azaltır. Pulmoner vazodilatör tedavinin amacı kardiyak debiyi artırmak, PVD'yi ve PVD/SVD oranını azaltmaktır. Bütün sistemik vazodilatörler pulmoner vazodilatasyon yanında sistemik hipotansiyonada yol açar. Pulmoner vazodilatörler nötrovazodilatörler, alfa adrenerjik blokerler, beta adrenerjik agonistler, kalsiyum kanal blokerleri ve prostoglandinler olarak sıralanabilir. Bu ajanlar sistemik basınç azalmalarından neden olabildiklerinden, ameliyat sırasında sağ ventrikül yetersizliği ile sonuçlanabilecek ağır pulmoner hipertansif krize yol açabilir. Bu gibi durumlarda inhale vazodilatör tedavi bir diğer seçenek olarak giderek yaygınlık kazanmaktadır. İn hale NO alveollerden pulmoner vasküler düz kas hücrelerine yayılarak pulmoner vazodilatasyona neden olur. İn hale NO özellikle KPB sonrası ameliyat sırası PH tedavisinde kullanılmaktadır.^[18]

Çalışmamızda perfüzyon sonrası iki grup kıyaslandığında ortalama PA basıncı ve PVD grup 1'de, grup 2'den anlamlı olarak düşük, Kİ ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgular bize iNO'nun entübasyondan hemen sonra uygulanmasının SVD'ye yansımaya- cık şekilde pulmoner vazodilatasyona neden olduğunu düşündürmektedir. Santral venöz basınçta değişiklik olmaması ise ön yüke yansımaya ventrikül fonksiyon düzeltilmesi ile açıklanabilir. Perfüzyondan sonraki dönemde kardiyopulmoner baypasın etkilerini değerlendirmek için sistemik enflamatuvar yanıtın biyokimyasal belirteçleri ile kıyaslama yapmak önemlidir.

Pulmoner hipertansiyon olmadığı zaman kalp debisi sol ventrikül fonksiyonları ile belirlenir ve preload pulmoner arter oklüzyon (wedge) basıncı ile takip edilebilir. Ciddi pulmoner hipertansiyonda kalp debisi sağ ventrikül fonksiyonları ile sınırlıdır ve santral venöz basıncın takibi önem kazanır. Orta dereceli PH'de hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonları önem kazanır ve her iki basıncın da takibi önemlidir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda iNO'nun kullanımı PA basıncını, PVD'yi anlamlı olarak düşürmekte, kardiyak indeksi ise anlamlı olarak yükseltmektedir. İn hale NO'nun entübasyondan hemen sonra kullanımı ise SVD'de ve AB'de anlamlı bir düşüşe neden olmaksızın pulmoner vazodilatasyona neden olmakta, ayrıca Kİ'de anlamlı olarak artmaktadır. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması, KPB'nin etkilerinin yeterince değerlendirilemesi gibi kısıtlamalar bulunmakla birlikte, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun ameliyat sırası yaklaşımında katkı sağlayacak bilgiler elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Konunun daha çok hasta sayısı ve kapsamlı biyokimyasal incelemeler ile yeniden ele alınması, bize bu hastalara yaklaşımda yeni bulgulara ulaşılacağı- nı düşündürmektedir.

Sonuç

Kronik pulmoner tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon sekonder pulmoner hipertansiyonun önemli nedenlerinden biridir.^[10] Pulmoner tromboendarterektomi ameliyatına aday hastalara ameliyat sırası yaklaşımda özellikle PA basıncının düşürülmesi, kalp debisinin korunmasına yönelik en önemli önlemlerden biri gibi gözükmektedir. Selektif pulmoner vazodilatör özellikleri nedeni ile sistemik basınç değişikliklerine neden olmayan iNO ameliyat sırası selektif pulmoner vazodilatasyon yapması nedeni ile sistemik etkili pulmoner vazodilatörlere iyi bir alternatiftir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda iNO'nun kullanımı PA basıncını ve PVD'yi anlamlı olarak düşürmekte, Kİ'yi ise anlamlı olarak yükseltmektedir. İn hale NO'nun entübasyondan hemen sonra kullanımı ise SVD'de ve AB'de anlamlı bir düşüşe neden olmaksızın pulmoner vazodilatasyona neden olmakta, ayrıca Kİ'de entübasyondan hemen sonra grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek seyretmektedir.

Pulmoner tromboemboliktomi ameliyatlarında iNO'nun farmakolojik özellikleri ile olumsuz hemodinamik değişikliklere yol açmaksızın en uygun pulmoner vazodilatör ajanlardan biri olduğunu düşünmekteyiz. İn hale NO'nun entübasyondan hemen sonra uygulanmaya başlaması perfüzyon sonrası kullanımına göre daha iyi hemodinamik sonuçlar vermektedir. Hasta sayısı artırılarak ve KPB'nin etkileri de incelenerek yapılacak

yeni çalışmalar iNO'nun ameliyat sırası kullanımına daha açıklık getirecektir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ratliff NB, Young WG Jr, Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:425-32.
2. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:759-66.
3. Messent M, Sinclair DG, Quinlan GJ, Mumby SE, Gutteridge JM, Evans TW. Pulmonary vascular permeability after cardiopulmonary bypass and its relationship to oxidative stress. *Crit Care Med* 1997;25:425-9.
4. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
5. Hill GE, Whitten CW. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:316-21.
6. Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998;66:532-4.
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
8. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
9. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.
10. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991;83:2038-47.
11. Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC Jr, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991;75:990-9.
12. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427-35.
13. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77:880-3.
14. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
15. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
16. Krasuski RA, Warner JJ, Wang A, Harrison JK, Tapson VF, Bashore TM. Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vasculature in adult patients with pulmonary hypertension, irrespective of etiology. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2204-11.
17. Rich GF, Murphy GD Jr, Roos CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78:1028-35.
18. Gille J, Seyfarth HJ, Gerlach S, Malcharek M, Czeslick E, Sablotzki A. Perioperative anesthesiological management of patients with pulmonary hypertension. *Anesthesiol Res Pract* 2012;2012:356982.