

Heparin Kaplı Sistemin Pulmoner Hasar Üzerine Etkilerini Gösteren Klinik Çalışma

Nejat SARIOSMANOĞLU, Öztekin OTO, Hakkı KAZAZ, Eyüp HAZAN,
Ünal AÇIKEL, Hüdaı ÇATALYÜREK, Erdem SİLİSTRELİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Bu çalışmanın amacı, heparin kaplı sistemin statik akciğer kompliansı ve pulmoner vasküler rezistans üzerine etkilerini değerlendirerek pulmoner hasara etkilerini incelemektir. Otuz hasta randomize olarak heparin kaplı ve heparin kaplı olmayan olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Tüm heparin kaplı materyalde kanın etkileştiği tüm yüzeyler immobilize heparin ile kaplanmıştır (Duraflo II). Sonuç olarak erken postoperatif dönemdeki pulmoner fonksiyonları değerlendirmek için statik akciğer kompliansı, pulmoner vasküler rezistans ve kan gazları değerlendirilmiştir. Heparin kaplı sistemde erken postop. dönemde statik akciğer kompliansı daha iyi olarak bulunmuştur ($p=0.001$). Yine pulmoner vasküler rezistans anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Sonuç olarak heparin kaplı sistemin kompleman aktivasyonu ve şekilli kan elemanları üzerine etkisi bilinmekte ise de, pulmoner hasar üzerine olumlu yönde etkisinin olabileceği saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kardiyopulmoner bypass, heparin kaplı devreler, kompleman aktivasyonu, pulmoner fonksiyon

GKDC Dergisi 1999; 7: 1-6

The Effects of Heparin-coated Circuits on Pulmonary Injury: A Clinical Study

Heparin-coated circuits have dramatic effects on the coagulation cascade, but their role on complement activation has not been clearly defined. In this clinical study, the effect on the heparin-coated circuits on static lung compliance and pulmonary vascular resistance was investigated.

Thirty patients were randomly divided into two groups: with either a heparin-coated circuit or an identical but non-coated circuit control group. In the heparin-coated group, all the blood contacting surfaces were treated with immobilized heparin (Duraflo II).

Early postoperative pulmonary function is determined with measurements of static lung compliance, pulmonary vascular resistance and arterial blood gases. Static lung compliance was significantly better in the heparin coated (HC) group in early postoperative period ($p=0.001$). Pulmonary vascular resistance was significantly lower in the heparin-coated (HC) group in early postoperative period ($p=0.001$).

We believe that the method of heparin binding may play a role in its diminished effect on complement activation, but the general augmentation of the circuits biocompatibility may explain its beneficial effect on pulmonary vascular resistance and static lung compliance.

Key words: Cardiopulmonary bypass, heparin-coated circuits, complement activation, pulmonary function

Giriş

Extracorporeal dolaşım esnasında kanın yabancı yüzeylerle teması sonrasında kardiyopulmoner by-pass sırasında kompleman zincirinde aktivasyon olduğu iyi bilinen bir fenomendir (1,2,3,7,12,13). C3 klasik ya da alternatif yol ile aktive olabilir. C3, C3a ve

C3b diye 2 alt gruba ayrılır. C3a dolaşıma katılırken, C3b ise yüzeye yapışarak reaksiyonu artırır (4,5,27). Kompleman zincirinin aktivasyonu terminal kompleman kompleks C5b-9 (TCC) oluşumu ile sonuçlanır. TCC sistemik inflamatuvar reaksiyona öncülük

ederken beraberinde nötrofil aktivasyonu ile pulmoner, renal, kardiyak disfonksiyonlara özellikle erken postoperatif dönemde neden olabilirler (9,17,20,23).

Heparin kaplı sistemler koagülasyon sistemleri ve kompleman zincirindeki aktivasyonu azaltırlar (6,14,28). Kompleman aktivasyonu C3 konvertaz formasyonunu engelleyerek yaparlar (8,15). Kompleman aktivasyonu üzerine bu etkiler açıkça bilinse de heparin kaplı sistemlerin bu etkileri ne kadar azaltabildiği tartışmalıdır. Kardiopulmoner bypass'ın en iyi ortaya konulmuş yan etkilerinden birisi pulmoner disfonksiyondur (24,26). Heparin kaplı sistemlerin kompleman aktivitesini ve buna bağlı diğer cevapları azalttıkları bilinmektedir (21,22). Bu özellikleri ile heparin kaplı sistemlerin pulmoner disfonksiyon üzerine etkisi araştırılmak üzere bu çalışma planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya 2 ya da 3 damar rutin bypass cerrahisi uygulanacak olan hastalar dahil edildiler. Bu çalışma hastanemizin etik komitesi kararı ve hastalarımızın izni ile gerçekleştirildi. Çalışma dışı bırakılma kriterlerine gelince: 1- CABG girişimi ile birlikte başka bir cerrahi girişim uygulanacaklar ya da redo CABG'ler. 2- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 0.20'nin altında olan ciddi ventriküler disfonksiyonu olan hastalar. 3- Preoperatif dönemde bilinen koagulopatisi olanlar. 4-Nörolojik hastalığı olanlar. 5- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar. Çalışmaya alınan 30 randomize olarak heparin kaplı (HC) ve heparin kaplı olmayan (NC) olarak 2 gruba ayrıldı. HC grupta yer alan hastalara immobilize heparin ile kaplanmış sistem uygulandı. (Duraflo II; Baxter Healthcare Corp Bentley Division, Irvine, CA) Hastaların tamamına premedikasyon aracı olarak 10 mg Diazepam verildi. Hastalara başlangıç anestezi olarak fentanyl (5-10 µg/kg), sodium thiopental (3-5 mg/kg) ve ketamine (1 mg/kg) verildi. Kas gevşetici olarak vecronium bromide

(0.1 mg/kg) uygulandı. Anestezi fentanyl ile isoflurane 0.5 MAC 1.0 FiO₂ kombinasyonu ile sağlandı. NC gruptaki hastalara heparinizasyon 300 IU/kg dozunda yapılırken HC grubundaki hastalara 150 IU/kg dozunda uygulandı. Heparinizasyonda amaç ACT (activated clotting time) düzeyini 300-500 sn arasında tutmaktır. Kardiopulmoner bypass'ın sonunda 1:1 oranında heparin protamin ile nötralize edildi.

Tüm hastalara 1500 ml Ringer lactat ve 500 ml %6 hydroxyethyl starch solüsyonu ile prime solüsyonu oluşturuldu. Perfüzyon Sarns roller pump ile sağlandı. Perfüzyon esnasında 2.4 l/m².dk akım hızı ile 50-60 mmHg basınçlık arteriyel basınç sağlandı. CPB esnasında orta şiddette hipotermi (28 °C) uygulandı. Anterograd soğuk kardiopleji ile myokard korunması sağlandı. Myokard arrestinin sonunda hot shot kan kardioplejisi uygulandı.

Arteriyel kan gazları 1-median sternotomi esnasında 2- CPB esnasında her 15 dakikada 3-CPB'dan 2,4,8,12 saat sonra ölçüldü. Bu sırada ayrıca mean arteriyel basınç, pulmoner arter basıncı, sol atrium basıncı kardiak output gibi hemodinamik parametreler takip edildi. Pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve statik akciğer kompliansı postoperatif ilk 12 saat içerisinde her 30 dakikada bir ölçüldü. $PVR = 79.92 \times (\text{mean pulmoner arter basıncı} - \text{mean sol atrium basıncı}/\text{kardiak output})$ formülasyonu ile hesaplandı. Sternumun kapatılmasından sonra kanama miktarı ayrıca not edildi.

İstatistik işlemleri sırasında tüm ortalama değerlere ortalamadan sapmalar yansıtılmıştır. İstatistiksel veriler SPSS Window 6.0 program ile t-test ile yapılmıştır. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.

Sonuçlar

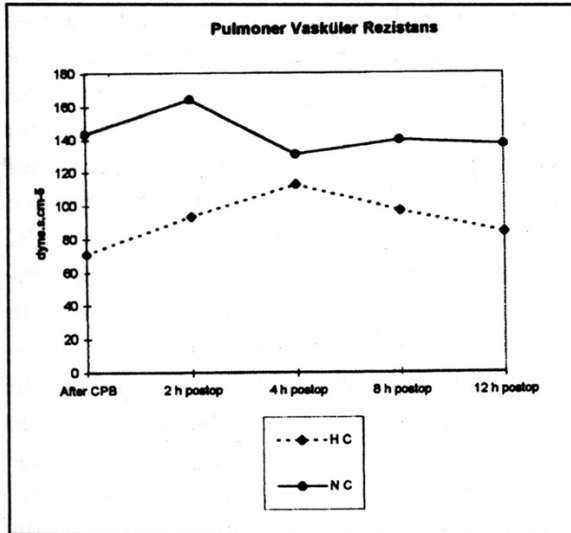
Çalışmaya alınan gruptaki hastalara vücut ağırlığı, aortik kross klemp süresi CPB süresi, yaş ve postoperatif kanama açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

(Tablo 1). Bu iki grupta yer alan hastalarda belirgin bir kardiyak, renal, pulmoner disfonksiyon saptanmamıştır.

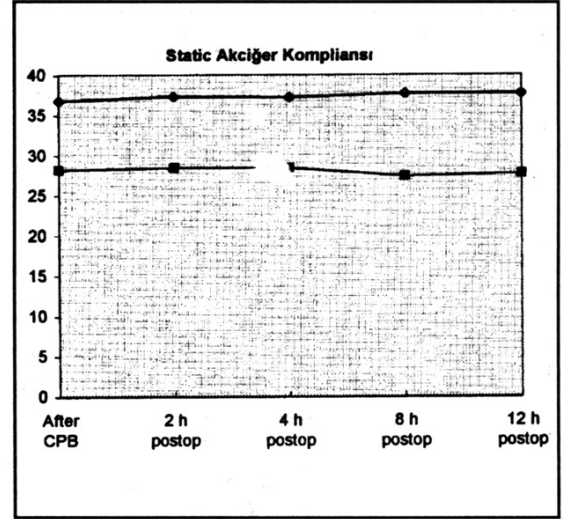
Tablo 1. HC ve NC gurupları arası hasta bilgilerinin karşılaştırılması

	Yaş	Aortik Klomp Zamanı (Dk)	Kardiopulmoner Bypass Zamanı (Dk)	Bypass sayısı
Heparin-coated Kontrol	58.8±1.9	45.9±2.4	90.3±4.1	4.0
(Non-coated)	59.5±2.3	44.5±3.3	82.8±5.4	3.2

PVR değerleri HC grubunda NC grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek şekilde düşük saptanmıştır ($p<0.05$). HC grupta ortalama PVR 71.0 ± 9.6 dyne.s.cm-5 iken NC grupta ise 143.6 ± 15.2 dyne.s.cm-5 olarak saptanmıştır ($p=0.001$). PVR ayrıca postoperatif 2. ve 12. saatlerde HC grubunda komplians 38.2 ± 4.6 ml/mmHg iken NC grupta ise 28.2 ± 2.0 ml/mmHg olarak saptanmıştır ($p=0.001$) (Şekil 2).

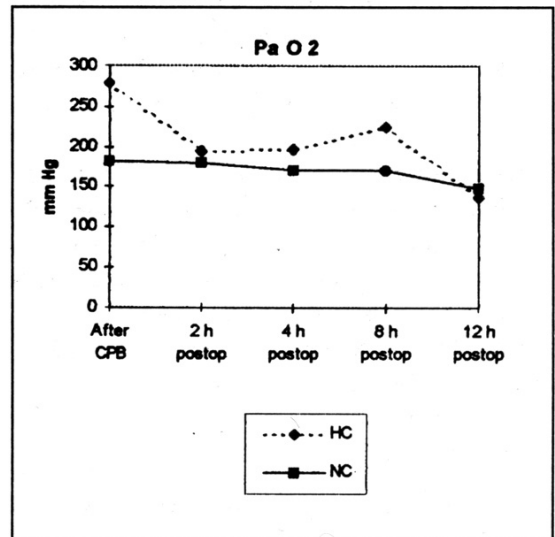


Şekil 1. PVR açısından HC ile NC gurubunun karşılaştırılması

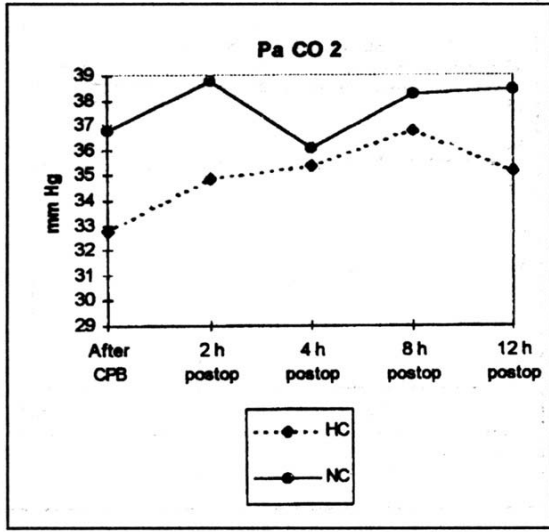


Şekil 2. Statik akciğer kompliansı açısından HC ve NC guruplarının karşılaştırılması.

CPB sonrasında PaO₂ değerleri HC grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur. HC grupta 279 ± 30.4 mmHg iken NC grupta ise 183.4 ± 21.2 mmHg olarak saptanmıştır ($p=0.015$) (Şekil 3). PaCO₂ değerleri HC grupta özellikle 2. ve 12 saatlerde daha belirgin olmak üzere düşük saptanmıştır (Şekil 4)



Şekil 3. PaO₂ açısından HC ile NC guruplarının karşılaştırılması.



Şekil 4. PaCO₂ açısından HC ile NC gruplarının karşılaştırılması.

Tartışma

CPB sırasında kompleman sistemini aktivasyonu iyi irdelenmiş bir problemdir. Ancak aktivasyon sonrasında ortaya çıkan pulmoner, renal, kardiyak gibi birtakım yan etkiler ve bunların çözümleri tam olarak aydınlatılamamıştır. CPB esnasında kompleman sisteminin aktivasyonu ile lökosit aktivasyonu, kapiller permeabilite artışı sonucunda pulmoner, kardiyak, renal gibi birtakım sistemlerde disfonksiyon oluşmaktadır diye düşünülmüştür (7,9,13,24,26). Bu açıdan yola çıkılarak kovalent bağlarla polimer yüzeylerin heparinle kaplanması ile kompleman aktivasyonunda ve buna bağlı reaksiyonlarda azalma olacağı fikrinin ortaya atılmasından sonra bu konu üzerine birçok çalışma planlanmıştır. Bizim kendi çalışmalarımızda da literatür ile uyumlu olarak koagülasyon sistemi ve kompleman aktivasyonu üzerine açıkça gösterebildiğimiz dramatik bir etki saptanamamıştır (10,11).

Bu klinik çalışmamızda, ana amacımız kompleman sistemi aktivasyonu ile meydana gelen pulmoner disfonksiyonun irdelenerek HC sistemin kullanımı ile ortaya çıkabilecek klinik sonuçların değerlendirilmesidir. HC sistemlerde daha az kompleman aktivasyonu ile birlikte daha az heparin kullanımı sonucunda daha az

heparin protamin kompleksinin oluşmasının teorik olarak domuz modeli çalışmalarla pulmoner disfonksiyonu azalttığı saptanmıştır (18).

Bu çalışmada CABG uygulanan hastalarda HC ve NC gruplarında pulmoner fonksiyonel parametreler karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda C5a ve TCC'nin CPB esnasında kompleman aktivasyonunu en iyi gösteren parametreler olduğu saptanmıştır (4,16,27). C5a aktive olduktan birkaç dakika sonra granülosit ve monosit üzerindeki reseptörlerine bağlanır (4). C5a RIA ile ölçülürken EIA ile TCC'nin ölçülmesi aktivasyonu daha kolay gösteren bir parametredir. Bu açıdan çalışmamız sırasında TCC açısından HC ile NC grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (25). Bunu literatürde HC sistemin kompleman aktivasyonunu azaltarak yaptığı ortaya konulmuştur (19,25).

Çalışmamızda erken postoperatif dönemde HC sistemde pulmoner fonksiyonlar açısından önemli farklar saptanmıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonundan en çok etkilenen organ akciğerlerdir. Pulmoner disfonksiyon temel olarak kompleman sisteminin aktivasyonu sonucunda nötrolerin degranülasyonu ile oluşmaktadır. Bunun yanında heparin protamin kompleksi de lokal reaksiyonel cevaplarla pulmoner disfonksiyonun önemli bir sebebidir. Ayrıca C5a direkt olarak pulmoner damar yatağında pulmoner hipertansiyon meydana getirir (18). Böylece PVR ciddi ölçüde artar. Çalışmamızda HC grupta PVR belirgin olarak düşük saptanmıştır. Bu etkinin özellikle 2. ve 12. saatlerde olması erken dönemde heparin protamin kompleksini daha oluşmasına, geç dönemde de kompleman aktivasyonu ile oluşan reaksiyonel cevap zincirinin kırılmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda pulmoner fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan parametrelerden birisi de akciğerin statik kompliansı olup HC grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Beraberinde PaO₂ değeri HC grubunda yüksek olarak saptanmıştır. Bu etkilerin temelde kompleman sisteminin aktivasyonu üzerine

olumsuz etkilerin azalmasına bağlanmaktadır. Benzer çalışma heparin protamin kompleksi ve kompleman sistemi aktivasyonu için Redmond ve arkadaşları tarafından domuzlarda yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (22). Tüm bunlara rağmen kompleman aktivasyonu üzerine oluşan bu etki açıkça kanıtlanabilmiş değildir.

Heparin kaplı sistemler düşük dozda heparinizasyon ile kompleman aktivasyonunu belirgin olarak azaltırken full doz heparinizasyon ile kompleman aktivasyonunu belirgin olarak azaltırken full doz heparinizasyon ile kompleman aktivasyonu önemli ölçüde etkilenmemiştir. Bu da heparinin ve heparin protamin kompleksinin kompleman aktivasyonunu birlikte etkilediğini göstermektedir (19). Sonuç olarak kendi verilerimiz ışığında HC sistem ile düşük doz heparin kullanımı pulmoner fonksiyonel parametreler üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkiler meydana getirmiştir.

Kaynaklar

1. Bonser RS, Vergani D (1992). The role of complement system during cardiopulmonary bypass. In: *Techniques in extracorporeal circulation*, 3rd edn. Butterworth Heinemann Ltd, pp 156-178.
2. Butler J, Rocker GM, Westaby S (1993). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55: 552-559.
3. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, Kaye MP, Clancy MS, Kolff J, Deeb GM (1986). Complement activation during cardiopulmonary bypass: Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 252-258.
4. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Steward RW, Blackstone EH, Kirklin JW (1981). Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *New Engl J Med* 304: 497-503.
5. Downing SW, Edmunds LH Jr (1992). Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 1236-1243.
6. Fosse E, Moen O, Johnson E, Semb G, Brockmeier V, Mollnes TE, Fagerhol MK, Venge P (1994). Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 58: 472-477.
7. Gardinali M, Circardi M, Agostoni A, Hugli TE (1986). Complement activation in extracorporeal circulation: physiological and pathological implications. *Pathol Immunopathol Res* 5: 352-370.
8. Gu JY, Van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CRH (1993). Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55: 917-922.
9. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK (1984). Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88: 902-904.
10. Hsu LC (1993). Duraflo II heparin-immobilized cardiopulmonary bypass circuits. In: *Cardiac surgery, state of art reviews*, Hanley & Belfus Inc, Philadelphia, 7: 265.
11. Jones DR, Hill RC, Vasilakis A, Hollingsed MJ, Graeber GM, Gustafson RA, Cruzavala JL, Murray GF (1994). Safe use of heparin-coated bypass circuits incorporating a pump oxygenator. *Ann Thorac Surg* 57: 815-819.
12. Jones HM, Matthews N, Vaughan RS, Stark JM (1982) Cardiopulmonary bypass and complement activation. Involvement classical and alternative pathways. *Anaesthesia* 37: 629-633.
13. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JJ, Chenoweth DE, Pacifico AD (1983). Complement and the damaging effects of cardio-pulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc surg* 86: 845-857.
14. Larsson R, Larm O, Olsson P(1987). The search for thromboresistance using immobilized heparin. In: Leonard EF, Turitto VT, Vroman L (eds) *Blood in contact with natural and artificial surfaces*. New York: Annals of the New York Academy of Sciences 1987; 516: 102-115.
15. Mollnes TE, Videm V, Götze O, Harboe M, Oppermann M (1991). Formation of C5a during cardiopulmonary bypass - inhibition by pre-coating with heparin. *Ann Thorac Surg* 52: 92-97.
16. Mollnes TE, Videm V, Riesenfeld J (1991). Complement activation and biocompatibility: the terminal complement complex for evaluation and surface modification with heparin for improvement of biomaterials. *Clin Exp Immunol (suppl 1)*; 21: 21-26.

17. Moore FD Jr, Warnes G, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF (1988). The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass, attenuation by hypothermia, heparin and hemodilution. *Ann Surg* 208: 92-103.
18. Nilsson L, Storm K, Thelin S (1990). Heparin-coated equipment reduced complement activation during cardiopulmonary bypass in the pig. *Artif Organs* 14: 46-48.
19. Ovrum E, Fosse E, Mollnes TE, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MAL, Oystese R, Venge P (1996). Complete heparin-coated cardiopulmonary bypass and low heparin dose reduce complement and granulocyte activation. *Eur J Cardio-thorac Surg* 10: 54-60.
20. Pekna M, Hagman L, Halden E, Nilsson UR, Nilsson B, Thelin S (1994). Complement activation during cardiopulmonary bypass : effects of immobilized heparin. *Ann Thorac Surg* 58: 421-424.
21. Ranucci M, Cirri S, Conti D, Ditta A, Boncilli A, Frigiola A, Menicanti L(1996). Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on post-perfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 61: 76-81.
22. Redmond MJ, Gillinov AM, Stuart SR, Zehr KJ, Winkelstein JA, Herskowitz A, Cameron DE, Baumgartner WA (1993). Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 56: 474-479.
23. Salama A, Hugo F, Heinrich D (1988). Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 318: 408-414.
24. Schein R, Bergman R, Marcial E, Schultz D, Duncan R, Arnold P, Sprung C (1987). Complement activation in the development of the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 91: 850-854.
25. Svennevig JL, Geiran OR, Karlsen H, Pedersen T, Mollnes TE, Kongsgrad U, Froysaker T (1993). Complement activation during extracorporeal circulation, in vitro comparison of Duraflo II heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 466-472.
26. Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS (1990). Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 50: 597-601.
27. Videm V, Fosse E, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL (1992). Time for new concepts about measurement of complement activation by cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 725-731.
28. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE (1992). Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 806-813.

Yazışma adresi: Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı
35340 İnciraltı/ İzmir
Tel: 232-2595959-3203
Fax: 232-2772165
