

993796

T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**CARDIOPULMONARY BYPASS'DA PULMONARY  
NEUTROPHIL SEQUESTRATION'U**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZAKİR MANTI/

ESKİŞEHİR 1990

## GİRİŞ

Açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda postoperatif dönemde, pıhtılaşma bozuklukları, ateş, lokositoz görülebildiği ve özellikle kapiller yapıdan zengin organlarda, akciğer, böbrek, santral sinir sisteminde lokosit tutulumu, kapiller emboli, kapiller permeabilite artışı ve interstisyel sıvıda artmaya bağlı olarak bu organlarda çeşitli fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. 1,4,5,6,7,8

Cardiopulmoner by pass sırasında kullanılan line, oksijenetör ve pompa gibi araçların iç yüzeyleri ne kadar düzgün ve pürüzsüz olursa olsun, özellikle uzun süreli perfüzyonlarda kanın hücresel ve hücresel olmayan elemanları az yada çok tahrip olmaktadır.<sup>9</sup> Sistemde kullanılan araçlarının iç yüzeylerinin damar kadar düzgün olmaması, darlıkların ve girdapların bulunması, aspirasyonun çok şiddetli ve uzun süre yapılması perfüzyon süresinin uzaması, koagülasyon-antikoagülasyon dengesinin bozulması kan elemanlarının tahribine yolaçan çeşitli etkenlerdir.<sup>4</sup>

Perfüzyon sırasında kan elemanları ile gazların temas ettiği yüzeylerde kan proteinlerinin denatüre olduğu bilinmektedir. Denatüre olan immünglobülin fraksiyonlarının bir kısmının (IgG,IgG2,IgG3,ve IgM) klasik yoldan kompleman sistemini aktive

ettiği, bir kısmında (IgA, IgE) alternatif yoldan kompleman sistemini aktive edebileceği öne sürülmüştür.<sup>10,11</sup>

Kompleman sistemi: CPB, hemodializ, lökosit filtrasyonu sırasında da aktive olur<sup>12,13</sup>. Kompleman deriveleri, anafatoksinler, C3a ve C5a sistemik enflamasyonu, kapiller permeabiliteyi artırır. Mast hücrelerinden histamin salınmasına, kapiller geçirgenliğin artmasına ve interstisyel ödemle karakterize akciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olur.<sup>14</sup>

Aynı zamanda CPB sırasında kanın önce heparinize, CPB sonrası da protaminle nötralize edilmesi antijen-antikor kompleksinde olduğu gibi klasik yolla kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır.<sup>15,16</sup> Ayrıca CPB sonrası protamin verilmesi sırasında vazodilatasyon, interstisyel plazma volümünde artış, düşük sol atrium basıncı, akut hemorajik pulmoner ödem belirtileri gösteren ciddi sorunlar yaratabilecek anafatoksik olaylar ortaya çıkmaktadır. Hatta kardiovasküler kollaps ve pulmoner yetmezlikle mortal sonuçlar görülebilmektedir.<sup>17,18,19</sup>

CPB da komplemanın anormal derecede aktivasyonu ile C3a ve C5a gibi kompleman derivelerinde artış olmaktadır. C3a ve C5a nötrofiller için kemotaktik mediatörlerdir. Bu mediatörlerin artışı ile nötrofillerin kemotaksis özellikleri artarak kapiller yapıdan

zengin organlarda özellikle akciğer kapiller yatağında tutulurlar. Pulmoner damar yatağında tutulan nötrofiller lökoemboliler oluştururlar. 1,20,21

C5a özellikle dolaşan nötrofiller üzerindeki reseptörlerle interaksiyona girer. C5a'nın polimorf nüveli lökositler üzerine binmesi, kemotaksis, lizozomal enzimlerin salınımı, oksijen radikallerinin açığa çıkması, süperoksit oluşumu, artmış adhezyonla karakterize lökositlerin emboliler oluşturması, kapiller endotel harabiyeti, kapiller permeabilite artışı, interstisyel sıvı ve lenf akımı artışıyla lökopeni ve akciğer fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. 20,22,23,24

CPB'da resirkülasyonun başladığı dönemde görülen lökopeni bir çok araştırmacı tarafından gözlenmiş ve lökositlerin akciğer kapiller yatağında tutulduğu gösterilmiştir.

Lökositler diğer kan elemanlarının aksine işlevlerini dokularda gösterirler. Granülositler fagositik hücreler grubundan olup nötrofilik, eozinofilik ve bazofilik olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Granülositler aynı zamanda polimorf nüveli lökositler (PNL) de denmektedir. Nötrofilik PNL'ler granülositlerin %50-80' nini oluştururlar. Görevleri kısa sürede enfeksiyon alanına ulaşarak mikroorganizmaları fagosite etmek ve öldürmektir. Bunun için kapiller damar duvarına geçici olarak tutunabilme (adhezyon) ve diapedez ile mikroorganizmanın bulunduğu enflamasyon sahasına

gidebilme (miğrasyon) özelliklerine sahiptirler.<sup>25,26,27</sup>

CPB sırasında aktive komplemanla karşılaşan ve migrasyon yeteneği kazanan lökositlerde membran şekil bozukluğu, pösödopot formasyonu görülür. Bu hücreler yuvarlak PNL'lere nazaran damar endoteline çok daha kolay tutunabilirler. Akciğer kapiller yatağında kümelenerek lökoembolilere neden olurlar .<sup>12,23</sup>

Pulmoner damar yatağının kısmen oblitere olması sonucu diffüzyon kapasitesinde azalma olur. Ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu, alveoler-arteri-yel oksijen gradiyentinde artma görülebilir. <sup>28</sup>

CPB sırasında oluşan geçici nötropeni nütrofil havuzundan salınımıyla kompanse edilerek lökositoz oluşmaktadır. Bu nedenle postoparatif dönemde periferik dolaşımda genç nütrofillere rastlanır. <sup>29,30</sup>

CPB'nin istenmeyen bu etkileri CPB süresi uzadıkça daha belirgin olmakta ve "Perfüzyon sonrası sendromu" veya "Pompa sonrası sendromu" denilen klinik tabloyu oluşturmaktadır. Bu tablo açık kalp cerrahisi yapılan hastaların % 3-5' inde klinik ve hemodinamik iyileşmeyi geciktirebilmekte bazen hastanın kaybına yolaçabilmektedir. <sup>16,31,32</sup>

Bu çalışma CPB uygulanan hastalarda görülen geçici nütropeni

ve n6trofillerin akciğer kapiller damar yatağında tutulumu , kapiller mikroemboli, endotel hasarı ve pulmoner 6demi g6stermek amacıyla yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için operasyon süresince kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurularak, kan dolaşımının ve oksijenasyonunun vucut dışında bir kalp akciğer makinası ile sağlanması gerekmektedir. Bu sürede hayati önemi olan organların dolaşımını sağlamak suretiyle, kalbe ve büyük damarlara yapılacak cerrahi girişime imkan sağlanmış olur.

CPB'den önce intrakardiyak lezyonlar kapalı girişimlerle veya hipotermi, inflow oklüzyon yada atrial teknikle tamir edilirdi. Bu sınırlı teknikler CPB ile terkedildi ve kalp cerrahisi için geniş olanaklar ve kolaylıklar sağlandı. <sup>33</sup>

Tarihi oldukça eski olmakla birlikte CPB fikri düşünce olarak ilk kez 1813 yılında LE GALLOIS tarafından ortaya atılmıştır. İlk sun'i kalp akciğer makinası VON FREY ve GRUBER tarafından 1885 de yapılmıştır. Ancak 1953 de GIBBON tarafından intrakardiyak lezyonların düzeltilmesinde kullanılmıştır. <sup>4,34</sup>

Bu tarihten itibaren CPB'da teknolojik gelişmelere rağmen hala bazı problemler çözüm beklemektedir. Hastaların çoğu CPB'yi iyi tolere edebildikleri halde, uzun süreli perfüzyonlarda kan elemanlarının travmaya uğraması ve antikoagülasyon için verilen heparin ve protamin nedeni ile organ fizyolojilerinde meydana

gelen çeşitli bozukluklar bu sorunları yaratmaktadır.<sup>35</sup>

CPB sırasında kullanılan tubing setler, oksijenatör gibi içinden kan geçen araçların iç yüzeylerinin damar kadar düzgün olmaması, sistemde darlıkların ve girdapların bulunması, aspirasyonun şiddetli ve uzun süre yapılması, perfüzyon süresinin uzaması, koagülasyon-antikoagülasyon dengesinin bozulması kan elemanlarının harabiyetine yolaçan çeşitli etkenlerdir.<sup>4,10</sup>

Kısa süreli perfüzyonlar dışında kan elemanlarının hücresel ve hücresel olmayan elemanları değişik oranlarda travmaya uğramaktadırlar.<sup>21,35</sup> Perfüzyon sırasında kan elemanları ile gazların temasa geldiği yüzeylerde, özellikle kan proteinlerinin denatürasyonu görülmektedir. Süre ne kadar uzun olursa harabiyet oranı da o kadar artmaktadır.<sup>36,37</sup> Harabiyetin nedeni monomoleküler konfigürasyonu sonucu sülfidril bağlarının çözülmesidir.<sup>4</sup>

CPB sırasında kan proteinleri tahrib olurken , immünolojik mekanizmanın bir komponenti olan protein yapısındaki kompleman sistemini de etkilemektedir. Bu etki kompleman sisteminin aktive olması ve tüketimi ile ilgilidir.<sup>1,7</sup>

Kompleman sistemi serumda protein yapısındaki kompleksler zinciri şeklindedir. Serumda inaktif prekürsörler halindedir ve

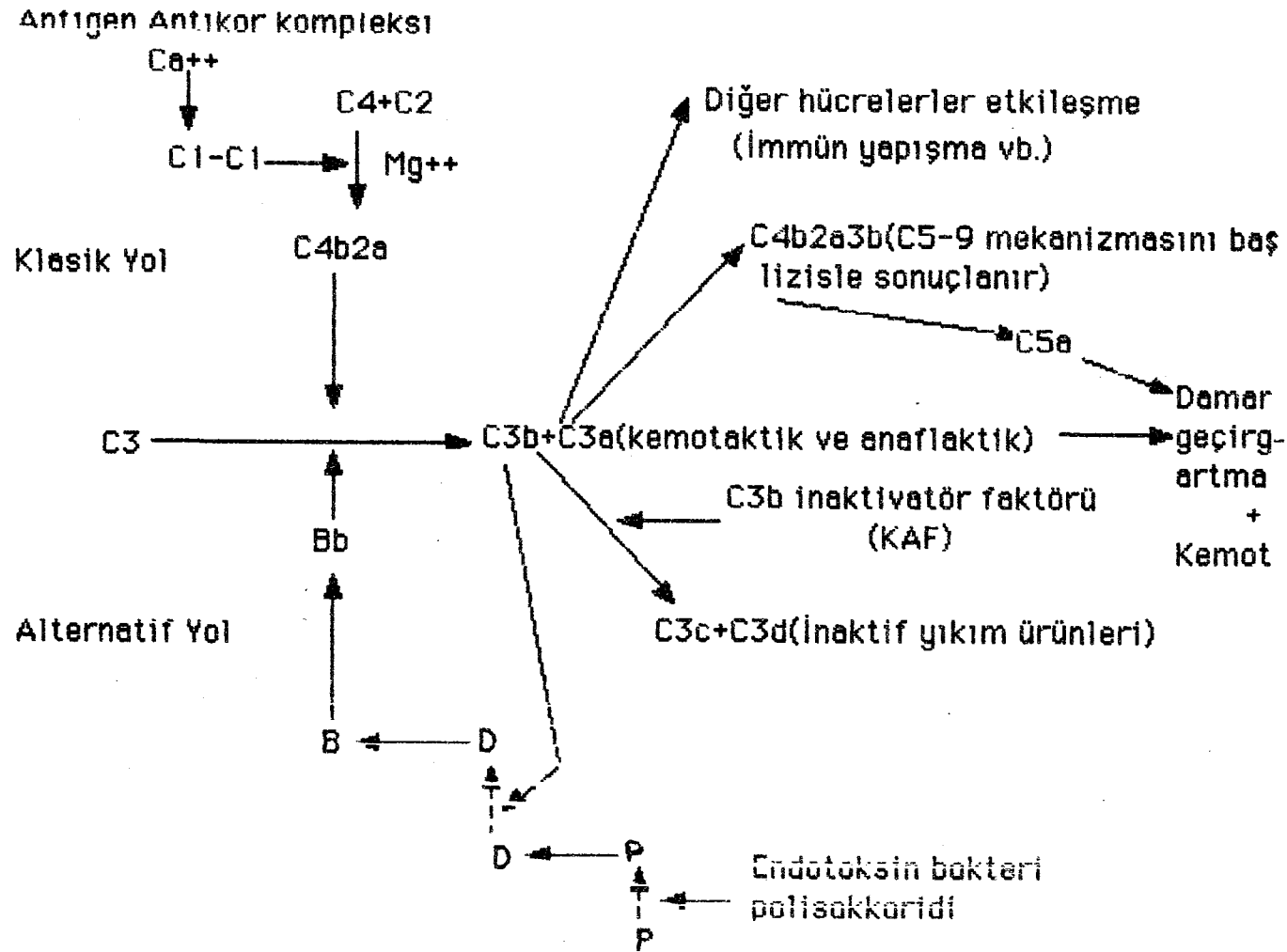


enzimler aracılığıyla birbirini takip ederek aktive olurlar. Önceki komponent aktive olduğunda diğerini aktive edici özellik kazanır.  
38

Kompleman sistemi iki büyük yolla aktive olur. Bunlar klasik ve alternatif aktivasyon yollarıdır.

Klasik yol: C1-4-2 kompleksi, C3 konvertaz özelliği kazanır. C3 konvertaz etkisiyle C3a ve C3b parçalarına ayrılır. C3a polimorf lökositler için kemotaktiktir. Ayrıca mast hücrelerinden histamin serbetleştirmesiyle anaflatoksin özelliği vardır.<sup>38,39</sup>

Alternatif yol: Bu yol endotoksin gibi mikrop polisakkaritler ve tripsine benzer enzimlerle uyarılır. C1-4-2-3b+C5 konvertaz aktivitesi olan bir enzim haline geçer ve C5'i C5a ve C5b'ye böler. C5a kemotaktik ve anaflatoksin aktivitesi gösterir. C5b ise membran üzerinde C5,6,7 ile birleşir, C8 ve C9'a bağlanırlar, böylece membran hasarına sebep olurlar. Hücreden elektrolit salınımıyla lipid tabakasını tahribeder ve hücreye su girişiyle şişer ve patlar.<sup>38</sup>



Şekil 1:Kompleman aktivasyon yolları

Kemotaktik ve anaflatoksik ajanların varlığında dolaşımında bulunan nötrofiller direkt olarak göçetme (migrasyon) yeteneği kazanırlar. Damar endoteline tutunarak lümen içinde lokoemboliler meydana getirebilirler. <sup>40</sup>

Son yapılan çalışmalarda PNL'ler le damar endoteli arasında ki ilişkinin bir çok boyutları ortaya çıkarılmıştır.

1-Granülositlerin endotel hücrelerine karşı olan afinitesi ile ilgili olarak spontan adherans. <sup>40</sup>

2-Granülositlerin endotel hücrelerine reverzibl adheransı. Bu durum kemotaktik faktör gradiyentine karşı mikrovaskülatürden dışarıya migrasyon cevabında erken bir basamağı oluşturur. Normalde konak defansı için bir gereksinimdir ve damardan geçiş esnasında endotel zedelenmesi oluşturmaz. <sup>41</sup>

3-Endotel hücreleri ile granülosit arasındaki etkileşimde görülen endotel hasarı (akut pulmoner vasküler zedelenme) ve kronik (ateroskleroz) formlarında toksik oksijen metabolitleri, proteazlar ve diğer mediatörler gibi endotel hasarına neden olan bileşiklerin ortama salınmasıyla stimüle olan granülositler endotele tutunabilirler. <sup>42</sup>

Kemotaktik ve anaflatoksik özellikleri olan C3a ve C5a 'nın varlığında nötrofillerin direkt olarak göçetme (migrasyon) yeteneği vardır. Bu sayede inflamatuvar alana yığılarak fagositozu

yaparlar. Fagositoz olayında hücre içi enzimlerin yapımı aktive olur. Bu lizozomal enzimler hücre içine alınan mikroorganizmaları ve diğer maddeleri parçaladığı gibi, fagositoz olayı sırasında bu enzimlerin dışarıya dökülmesi sonucu enflamasyon çevresindeki normal dokuda da zedelenme etkisi gösterirler. <sup>39</sup>

Kemotaksisi takiben fagositoz sırasında nötrofil metabolizması hızlanır. Hücre içi glikoziste ve laktat üretiminde artış olmaktadır. Ayrıca hücrenin oksijen tüketimi iki üç katına ulaşarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( Hidrojen peroksit) oluşumu artmaktadır. <sup>43</sup>

Alternatif yolla kompleman aktivasyonu CPB ve hemodiyaliz dolaşımındaki materyallerle kanın kontaktı sonucu aktive olur. <sup>37</sup>

Aktive olan nötrofiller oksijen serbestleştirici enzimler (süperoksit anion, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroksil radikal) salgılaması kapiller permeabilitesinin artmasına neden olan endotel hasarını oluştururlar. <sup>44,45</sup>

Serbest oksijen radikalleri aktive lökositlerden, ufak moleküllerin otooksidasyonundan, solüblü enzim ve proteinlerden membrana bağlı elektron transport enzimlerinden kaynaklanmaktadır. <sup>46</sup>

Normal olarak dokularda serbest oksijen radikali mitokondride

elektron transportunda aracı madde olarak meydana gelir. Bu maddelerin oluşabilmesi için moleküler oksijene gereksinim vardır. Moleküler oksijenin ortamdaki serbest elektronu alarak redükte olmasıyla süperoksit anion ( $O_2^-$ ) oluşur. Süperoksit anion oluşumu serbest radikal meydana gelişinin ilk basamağıdır. Daha sonra bu maddenin redüksiyon ürünleri olan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^-$ ) meydana gelir. 47

Süperoksit radikalın toksisitesi iki kategoriye ayrılabilir.

a-Doku hasarı

b-Uyarılmış doku cevabı

Serbest oksijen radikalleri vasküler düz kas tonüsü üzerinde etki gösterirler. Önde gelen etki vazodilatasyon olmakla birlikte bazen vazokonstriksiyona da yolaçabilirler. Bu radikaller mikro-vasküler permeabilite değişikliklerinden sorumludur. 48,49

Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna da yol açarlar ve böylece hücre membran bütünlüğü bozulur. Kapiller membran bütünlüğünün bozulmasıyla permeabilitede artma meydana gelir. Böylece mikrosirkülasyon bozuklukları ortaya çıkar. 50,51,52

Komplaman sisteminin aktivasyonu ve nötrofil metabolizmasının ürünü olan hidrojen peroksit, laktat

nötrofillerin bakterisidal aktivitelerini arttıırırlar. Bu bakımdan kompleman sisteminin normal aktivasyonu vücut savunmasında önemli rol oynar. <sup>51</sup>

Ayrıca komplemanın anormal aktivasyonu sonucu artan miktardaki C5a gibi kompleman deriveleri monositlerden ve mast hücrelerinden histamin, bradikinin ve serotonin gibi vazoaaktif maddeler açığa çıkarır. Bu vazoaaktif maddeler kapiller permeabiliteyi arttıırırlar.<sup>38,39,52</sup> Kapiller geçirgenliğin artmasıyla özellikle akciğer kapiller yatağından interstisyel kompartımana sıvı kaçıışı olur. Bu da pulmoner ödem nedenidir. Bunun sonucu olarak akciğer fonksiyonunda bozulma meydana gelir.  
.51

Aktive komplemanla karşılaşan ve migrasyon yeteneği kazanan lökositlerde membran şekil bozukluğu ve pösodopot formasyonu görülür. Bu hücreler yuvarlak hücrelere nazaran damar endoteline daha kolay tutunabilirler. Akciğer kapiller yatağında kümelenerek lökoembolilere neden olurlar.<sup>53,23</sup> Pulmoner damar yatağının kısmen oblitere olması sonucu difüzyon kapasitesinde azalma olur. Akciğerde ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğu alveoler-arteriyel oksijen grediyentinde artma görülebilir.<sup>28</sup>

CPB sırasında nötrofillerin travmaya uğraması kapiller yataktan zengin organlarda toplanması sonucu hastalarda geçici

lökopeni görülmektedir.<sup>20</sup> Bu durum kemik iliğinden genç nötrofillerin dolaşıma salınmasıyla kompanse edilir. Genç hücrelerin metabolize ve fagositoz özellikleri zayıftır. Bu durum postoperatif dönemde hastaların enfeksiyona direncinde yetersizliğe sebep olabilmektedir.<sup>16,17</sup>

CPB sonrası nötrofillerin akciğer kapiller damar yatağında lokoemboliler meydana getirmesi nötrofillerden salınan vazoaktif maddelerin damar permeabilitesini artırarak interstisyel kompartımanda sıvı toplanması sonucu görülen "pompa sonrası sendromu" veya "post perfüzyon sendromu" denilen tabloyu açıklayacak mekanizma olarak görülmektedir. <sup>7,9,35</sup>

## GEREÇLER VE YÖNTEM

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda bu araştırmada 30 olgu değerlendirilmeye alınmıştır. Bunlardan 15'inde açık kalp ameliyatı, 15'inde ise kapalı kalp ameliyatı (Kontrol grubu) uygulandı.

Açık kalp ameliyatına alınan 15 hastanın 6'sı erkek, 9'u kadındı. En küçük yaş 8, en büyüğü 56 yaşındaydı. Yaş ortalaması 38 idi.

Kontrol grubu olarak kapalı kalp ameliyatı yapılan 15 hastanın 6'sı kadın, 9'u erkekti. En küçük yaş 22, en büyük yaş 65 idi. Yaş ortalaması 45'di.

Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

### YAPILAN CERRAHİ GİRİŞİM

Mitral valv replasmanı	9
Mitral valv replasmanı+triküspit anüloplastisi	2
Aort valv+mitral valv replasmanı	1
Açık mitral komissürotomi	2
Atriyal septal defekt tamiri	1
CPB süresi ortalama	101 dk.
Krosklemp süresi ortalama	71 dk.



Hastaların diğer sistem muayeneleri:Renal fonksiyonları, akciğer grafileri, kollegen doku hastalığı yönüнден araştırılmış ve normal bulunmuştur.

Açık kalp ameliyatı uygulanan hastalardan CPB sırasında Shiley 100 A buble oksijeneratör (Shiley Inkorporated, Irvine, California, U.S.A.) kullanıldı. CPB cihazı olarak Sarns roller pump (Sans Inc., Ann Arbor, Michegan, U.S.A.), Polystan kardiyotomi rezervuarı (Polystan A/5, Ballerup. Denmark) kullanıldı.

CPB başlangıç volumü olarak Ringer-Lactade+Rhemacrodex %10 içinde 50 mg. Heparin ile 80 ml. (12.5 mg.) mannitol iğereren solüsyon kullanıldı.

CPB başlamadan önce hastalara ortalama 3 mg./kg. heparin verildi ve ACT (Active koaglation time) 450 sn. ve daha fazla değerlere ulaşıldıktan sonra başlandı. Isı ortalama 30 C'ye kadar düşürüldü. Aorta krosklemp süresince miyokardı korumak için plegisol solüsyonu (Abbot's Cardioplegic solütion, 100 ml. sodium chloride 643 ml., calcium chloride dihydrate 17,6 ml., magnesium choloride hexahydrate 325,3 ml., potasium chloride 119,3 ml.), içine bir ampul NaHCO<sub>3</sub> ilave edilmiştir.

CPB'ye başlamadan, hastalara kol venasından girilerek sağ atriuma CAWA-FIX yerleştirildi. Kan örnekleri alındı.

1-Anestezi öncesi	(sağ atriuma yerleştirilen kateterden)
2-Pompa öncesi sağ atrium	(direkt olarak)
3-Pompa öncesi sol atrium	(direkt olarak)
4-Pompa sonrası sağ atrium	(direkt olarak)
5-Pompa sonrası sol atrium	(direkt olarak)
6-Cilt kapanınca	(sağ atriuma yerleştirilen kateterden)

Kontrol grubunda ise:

1-Anestezi öncesi	(sağ atriuma yerleştirilen kateterden)
2-Ameliyat sonrası	(sağ atriuma yerleştirilen kateterden)

Alınan kan örneklerinden lökosit sayımları yapıldı. Sayım işleminde Coulter Counter model S 770 (Colter Electronics Ltd, Northwell, Luton, Bed, England) aracı kullanıldı.

Ayrıca her kan örneğinden periferik yayma yapılarak polimorf nüveli lökosit sayımları yapıldı.

Pulmoner yataktaki lökosit tutulumu krosklemp kalktıktan sonra sağ ve sol atriumlardaki lökosit sayımları ve %PMN sayılarak aralarındaki fark gösterildi. Bu farka ortalama hücre

farkı (OHF) dendi.

OHF:Sağ atriyum nötrofil sayısı (SgAN)-Sol atriyum nötrofil sayısı (SIAN).

CPB uygulanan hastalarda ve kontrol grubunda ameliyat başlar başlamaz ve ameliyat sonrası akciğer biyopsisi alındı.

Bu spesimenler %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edildi. Alınan örneklerden parafin bloklar hazırlanıp 6 mikronluk kesitler alınarak hemotoksilen eozinle boyandı. Hazırlanan kesitler tek bir patalog tarafından ışık mikroskobunda değerlendirildi. Tespit edilen histopatolojik bulgulardan kapiller emboli, alveoler konjesyon, alveoler atelektazi, endotel harabiyeti, interstisyel ödem; yok (-), hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++) olarak dört derece üzerinden değerlendirildi.

Histopatolojik inceleme Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bu bulgular Wilcoxon T testi ile değerlendirildi.

İstatistiksel inceleme Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Bilim dalında yapıldı. 67

## BULGULAR

1-Çalışmaya alınan 30 hastamızdan , açık kalp ameliyatı uygulanan 15' nin krosklemp öncesi sağ ve sol atrium polimorf nüveli lökosit sayıları (PNL),aradaki fark ve akciğerlerde tutulan % PNL' ler tablo 1-grafik 1 'de gösterilmiştir.Akciğerlerdeki PNL tutulumu % 9 olarak bulunmuştur. Bu oran istatistiki olarak ( $P>0,05$ ) anlamsız olarak bulunmuştur.

2-Kontrol grubu olarak kapalı kalp ameliyatı yapılan 15 hastamızın preop ve postop dönemdeki periferik yaymalarından saydığımız PNL sayısı ve akciğer kapiller yatağında tutulan % PNL miktarı tablo 2-grafik 2 de gösterilmiştir. Akciğerlerdeki PNL tutulumu %12 olarak bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P>0,05$ ) anlamsız bulunmuştur.

3-Açık kalp ameliyatı uygulanan 15 hastamızın krosklemp sonrası sağ ve sol atrium PNL sayısı ve akciğerde tutulan PNL % 'desi tablo 3 -grafik 3 de gösterilmiştir.Bu oran ortalama % 37 olarak bulunmuştur.İstatistiki olarak oldukça anlamlıdır. ( $P<0,001$ )\*\*\*

4-Açık kalp ameliyatı yapılan hastalarımızın preop ve postop dönemde periferik yaymalarında PNL sayısı ve postoperatif dönemde periferde genç PNL' lerin artışı tablo4-grafik 4 de gösterilmiştir. Bu artış % 58 olarak bulunmuştur.İstatistiki olarak

( $P < 0,001$ )\*\*\* oldukça anlamlıdır.

Açık kalp ameliyatı uygulanan 15, kapalı kalp ameliyatı yapılan 15 kontrol grubu hastamızın preop ve postop dönem akciğerlerinin histopatolojik incelenmesinde elde edilen en önemli bulgular :1-Kapiller lökoemboli,2-alveoler konjesyon,3-endotel harabiyeti,4-interstisyel ödem,5-alveoler atelektazi,6-plevral lökosit tutulumu.Bu bulgular tablo 5 ve tablo 6 'da gösterilmiştir.

1- CPB uygulanan hastalarda preop dönemde 11 hastada interstisyel ödem yokken, 4 hastada hafif derecede ödem mevcuttu. Postoparatif dönemde 2 hastada yokken 2 hastada hafif, 5 hastada orta, 6 hastada ileri derecede interstisyel ödem mevcuttu.Bu oran itatistiki olarak anlamlı bulunmuştur(  $p < 0,01$ )\*\*.

Kontrol grubunda ise preop dönemde 10 hastada interstisyel ödem yoktu. 4 hastada hafif,1 hastada orta derecede interstisyel ödem mevcuttu. Fakat postop dönemde 5 hastada yokken, 7 hastada hafif, 3 hastada orta derecede interstisyel ödem mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P > 0,05$ )önemsiz bulunmuştur.

Histopatolojik incelemede damar lümeni içinde lökosit sayısı(1-3) hafif, (5-10) arası orta, (10 ve yukarsı) ileri derecede olmak üzere değerlendirilmiştir.

2-Kapiller lökoemboli: CPB uygulanan hastaların preop dönemde 13'ünde kapiller emboli yoktu, 2'sinde hafif derecede kapiller emboli mevcuttu. Postoparatif dönemde sadece 1 hastada yoktu. 1 hastada hafif, 7 hastada orta, 6 hastada ileri derece lökoemboli mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ).\*\*\*

Kontrol grubunda preop dönemde 13 hastada pulmoner kapiller emboli yokken, 2 hastada hafif derecede mevcuttu. Postop dönemde 10 hastada yokken, 1 hastada hafif, 4 hastada orta derecede bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P > 0,05$ ) anlamsız bulunmuştur.

3- Alveoler konjesyon: Alveoler konjesyon hem CPB uygulanan, hemde kontrol grubu hastalarda görülmüştür. CPB uygulanan hastalarda preop dönemde 12 hastada alveoler konjesyon yoktu, 3 hastada hafif derece dekonjesyon mevcuttu. Postop dönemde 1 hastada yoktu, 5 hastada hafif, 7 hastada orta, 2 hastada ileri derecede alveoler konjesyon mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P < 0,001$ )\*\*\*.

Kontrol grubunda preop dönemde 10 hastada yokken, 4 hastada hafif, 1 hastada orta derecede mevcuttu. Postop dönemde 7 hastada yoktu, 5 hastada hafif, 3 hastada orta derecede, alveoler konjesyon mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P > 0,05$ ) anlamsız bulunmuştur.

4-Endotel Harabiyeti:Endotel harabiyeti CPB uygulanan grupta preop dönemde 8 hastada yoktu, 6 hastada hafif, 1 hastada orta derecedeydi. Postoparatif 2 hastada yoktu, 7 hastada hafif, 4 hastada orta, 2 hastada ileri derecede mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P<0.05$ )\* bulunmuştur.

Kontrol grubunda preop 1 hastada yoktu, 4 hastada hafif, 1 hastada orta derecede endotel harabiyeti vardı. Aynı grupta postoparatif 5 hastada yoktu, 7 hastada hafif, 3 hastada orta derecede endotel harabiyeti mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

5-Alveoler atelektazi:CPB uygulanan hastalarda preop 4 hastada yoktu, 5 hastada hafif 2 hastada orta, 4 hastada ileri derecede mevcuttu. Postoparatif 2 hastada yoktu, 7 hastada hafif, 3 hastada orta, 3 hastada ileri derecede alveoler atelektazi mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

Kontrol grubunda preop 5 hastada yoktu, 6 hastada hafif, 4 hastada orta derecede idi. Postoparatif 1 hastada yoktu, 4 hastada hafif, 5 hastada orta, 5 hastada ileri derecede mevcuttu. ( $P>0.05$ )anlamsız bulunmuştur.

6-Plevral lökosit tutulumu:CPB uygulanan hastalarda preop dönemde 10 hastada yokken 2 hastada hafif derecede mevcuttu.

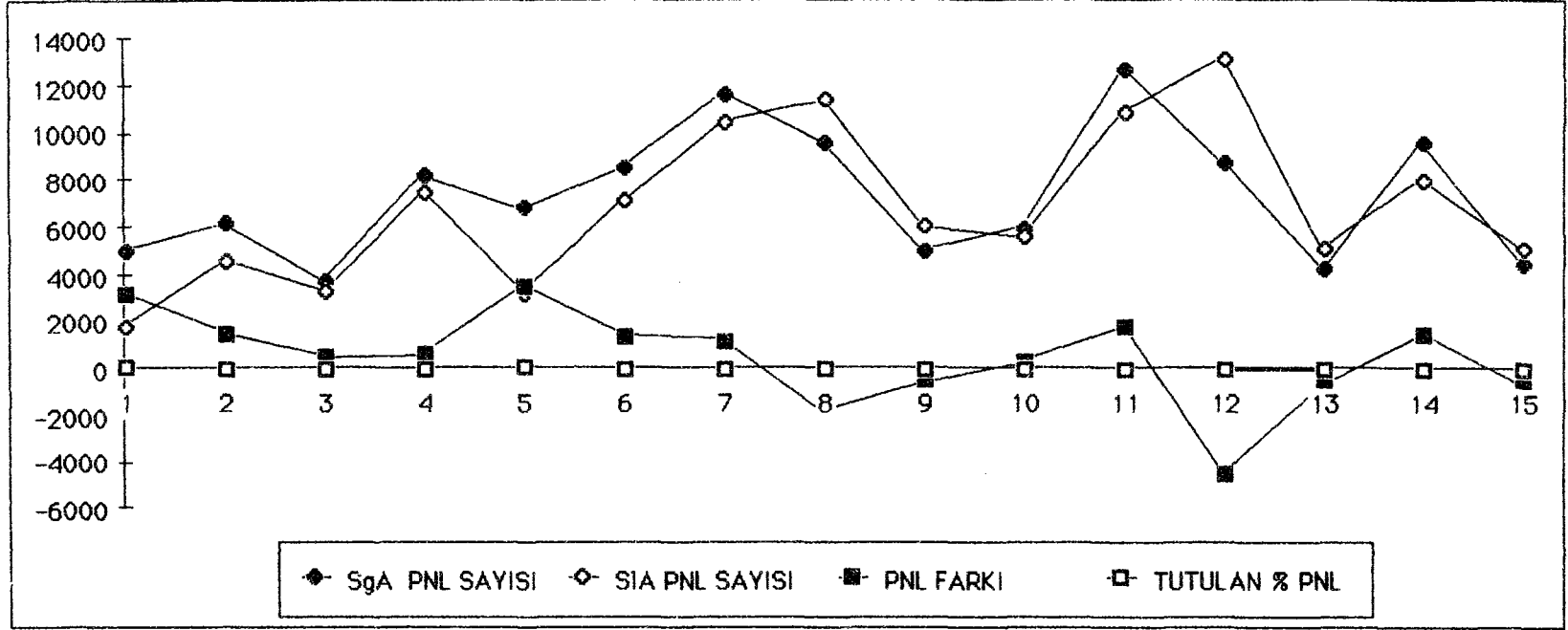
Postoperatif dönemde 10 hastada yokken 3 hastada hafif, 2 hastada orta derecede plevral lökosit tutulumu vardı ( $p>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

Kontrol grubunda preop 14 hastada yokken 1 hastada hafif derecede idi. Postoperatif 12 hastada yokken 2 hastada hafif, 1 hastada orta derecede mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.



OLGU NO	SgA PNL SAYISI	SIA PNL SAYISI	PNL FARKI	TUTULAN % PNL
1	5032	1836	3196	64
2	6144	4608	1536	25
3	3786	3280	500	13
4	8184	7500	684	8
5	6786	3248	3538	52
6	8568	7140	1428	17
7	11704	10480	1224	10
8	9600	11388	-1788	-16
9	5008	6068	-560	-9
10	5984	5624	360	6
11	12708	10920	1848	15
12	8750	13202	-4452	-34
13	4228	5120	-692	-14
14	9600	8064	1536	16
15	4480	5168	-688	-13
			ORTALAMA	% 9

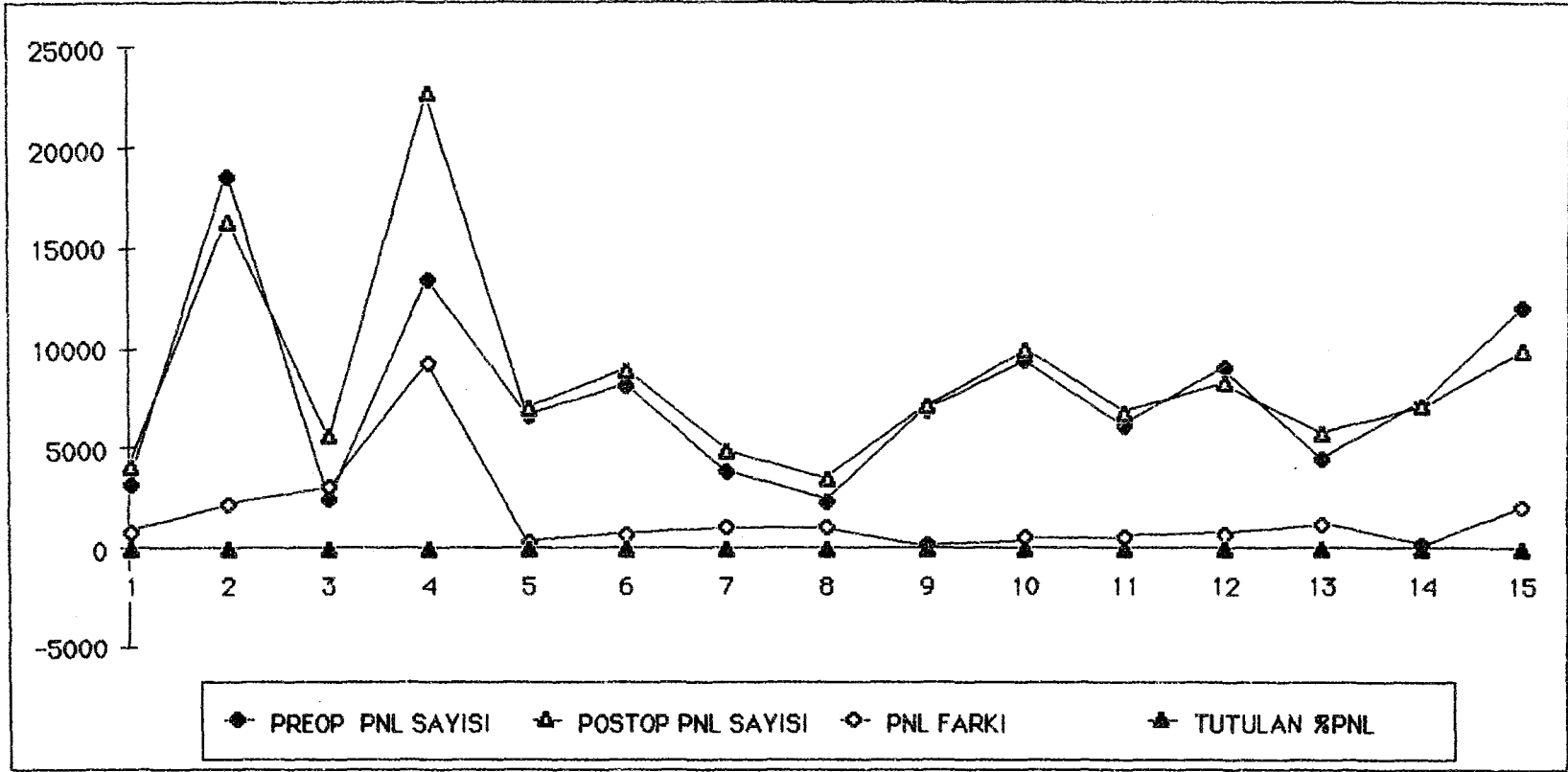
**TABLO 1:** CPB uygulanan hastaların krosklemp öncesi sağ ve sol atrium PNL sayısı ve arasındaki fark tabloda gösterilmiştir. PNL tutulumu %9 civarında olmuştur. Bu oran istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) gibi anlamsız bulunmuştur.



**GRAFİK 1:**CPB uygulanan hastaların krosklemp öncesi sağ ve sol atrium PNL sayıları, arasındaki fark ve %PNL tutulumu grafikte gösterilmiştir.

OLGU NO	PREOP PNL SAYISI	POSTOP PNL SAYISI	PNL FARKI	TUTULAN %PNL
1	3220	4125	905	-22
2	18560	16310	2250	12
3	2520	5600	3080	-55
4	13440	22700	9260	-40
5	6675	7030	355	-5
6	8190	8925	735	-8
7	3864	4928	1064	-21
8	2400	3472	1072	-30
9	6936	7104	168	-2
10	9380	9928	548	-5
11	6162	6800	638	-9
12	9000	8236	764	8
13	4485	5740	1255	-21
14	7280	7104	176	2
15	12000	9928	2072	17
			ORTALAMA	%12

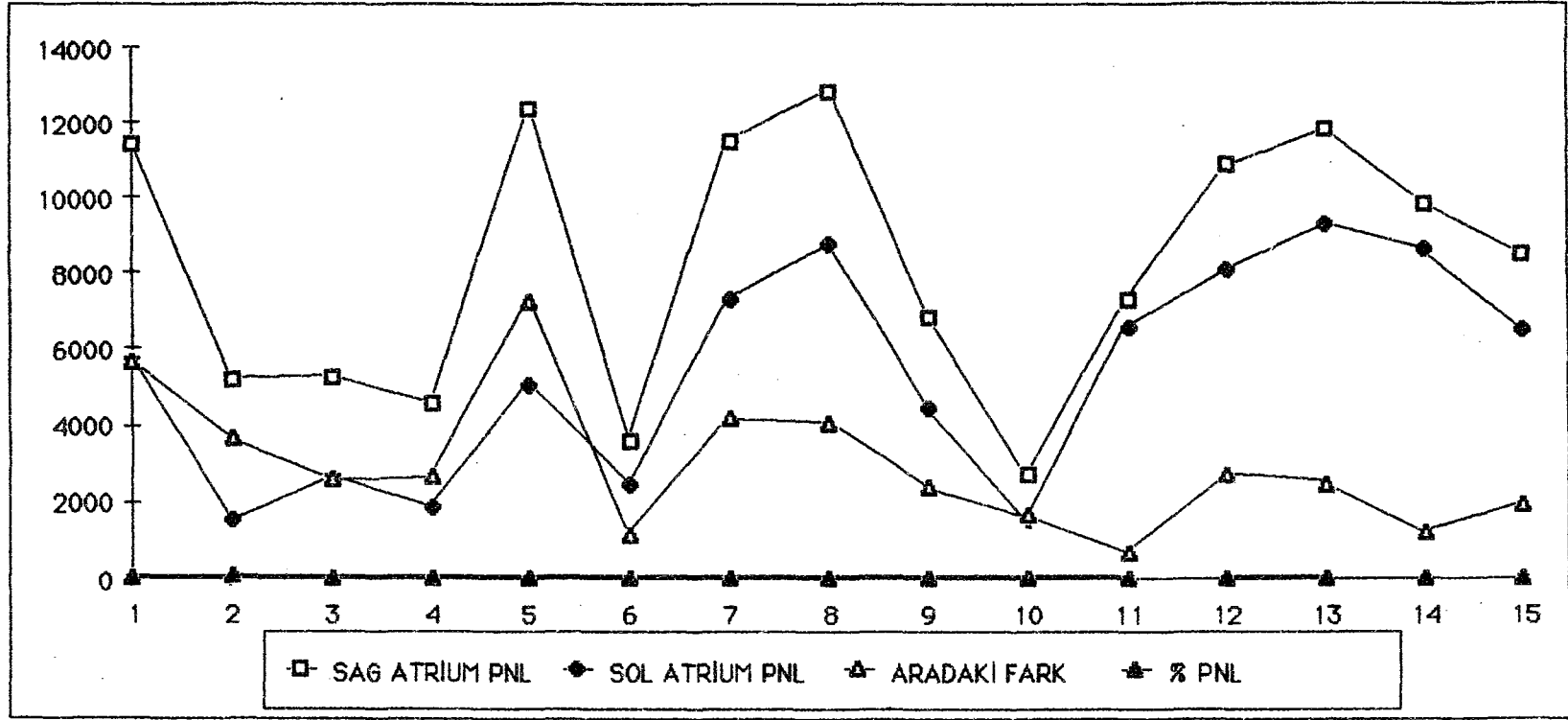
**TABLO 2:**Kontrol grubu hastaların preop ve postop dönem periferik PNL sayısı ve aradaki fark tabloda gösterilmiştir. Bu oran %12 olarak bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsızdır.



**GRAFİK 2:** Kontrol grubu hastaların preop ve postop PNL sayısı arasındaki fark ve % PNL tutulumu grafiğinde gösterilmiştir. İstatistik olarak ( $P > 0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

OLGU NO	SAG ATRİUM PNL	SOL ATRİUM PNL	ARADAKI FARK	% PNL
1	11424	5740	5684	50
2	5200	1540	3660	70
3	5304	2700	2604	49
4	4590	1890	2700	59
5	12402	5104	7298	59
6	3650	2464	1186	32
7	11544	7350	4194	36
8	12876	8775	4101	32
9	6864	4464	2400	35
10	2726	1560	1666	43
11	7360	6630	730	10
12	10890	8132	2758	25
13	11844	9324	2520	21
14	9860	8640	1220	12
15	8520	6572	1948	23
			ORTALAMA=	%37

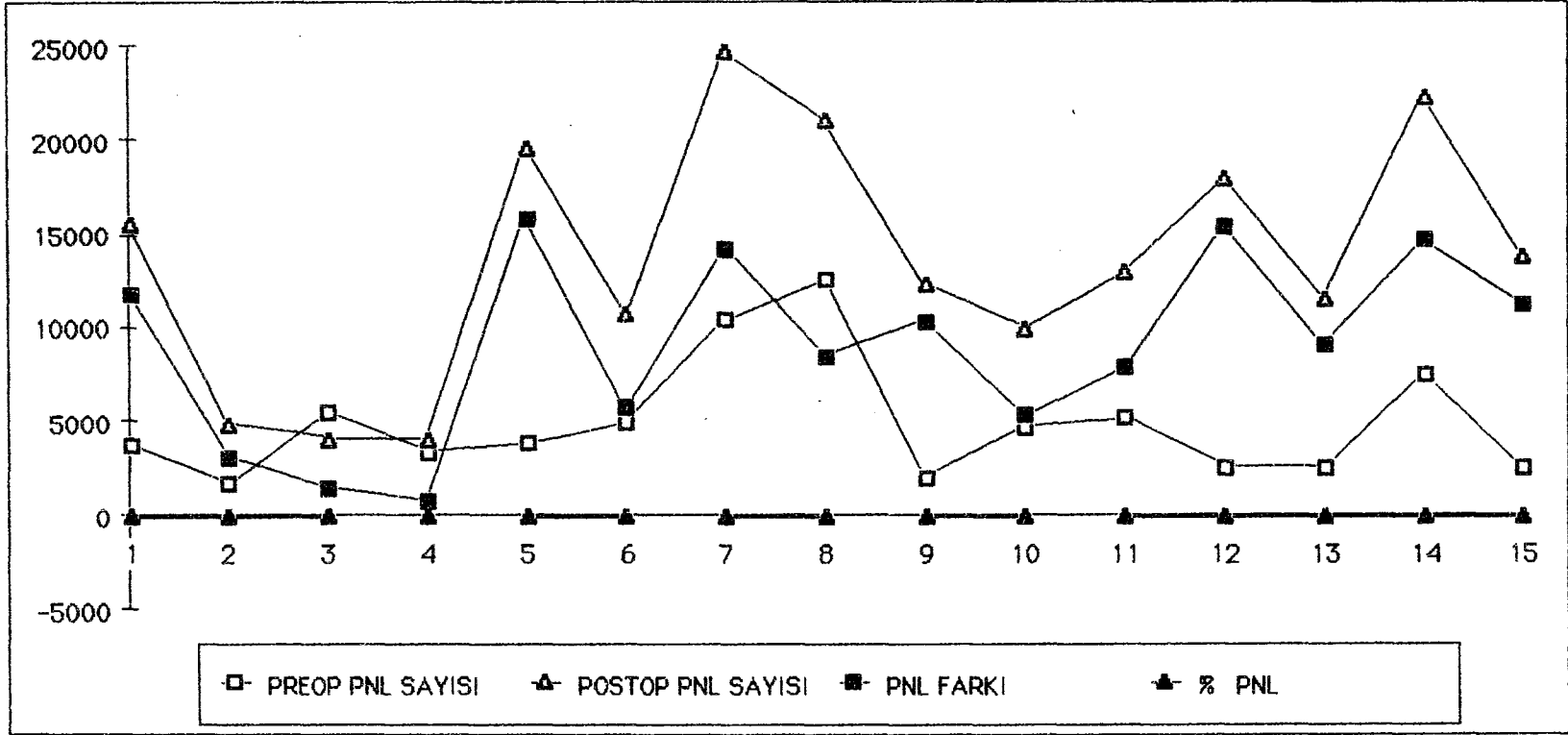
**TABLO 3:**Krosklemp sonrası sağ ve sol atrium PNL sayısı ve akciğerlerde tutulan PNL yüzdesi tabloda gösterilmiştir. Bu oran %37 olarak bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P<0.001$ )\*\*\*. Oldukça anlamlıdır.



**GRAFİK 3:**CPB uygulanan hastaların krosklemp sonrası sağ ve sol atrium PNL sayısı, aradaki fark ve % PNL tutulumu grafikte gösterilmiştir. Bu oran %37 olarak bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P<0.001$ )\*\*\* . Oldukça anlamlıdır.

OI GI NO	PREOP PNI SAYISI	POSTOP PNI SAYISI	PNI FARKI	% PNI
1	3710	15540	11830	-76
2	1680	4800	3120	-65
3	5460	4020	1440	27
4	3312	4032	720	-17
5	3808	19608	15800	-80
6	4980	10668	5688	-53
7	10412	24682	14270	-57
8	12600	21060	8460	-40
9	1980	12320	10340	-83
10	4692	9984	5292	-53
11	5208	13064	7856	-60
12	2528	17980	15452	-85
13	2470	11560	9090	-78
14	7548	22264	14716	-66
15	2508	13840	11332	-81
ORTALAMA				%58

**TABLO 4:**CPB uygulanan hastalarda preop ve postop dönemde periferik dolaşımdaki PNL farkı, postoperatif dönemde periferik dolaşımda artan genç PNL'ler gösterilmiştir. Aradaki fark istatistiki olarak ( $P<0.001$ )\*\*\*. Oldukça anlamlı bulunmuştur.



**GRAFİK 4:** CPB uygulanan hastalarda preop ve postop dönemde periferik dolaşımdaki PNL sayısı arasındaki fark ve genç PNL'lerin % artışı grafikte gösterilmiştir.

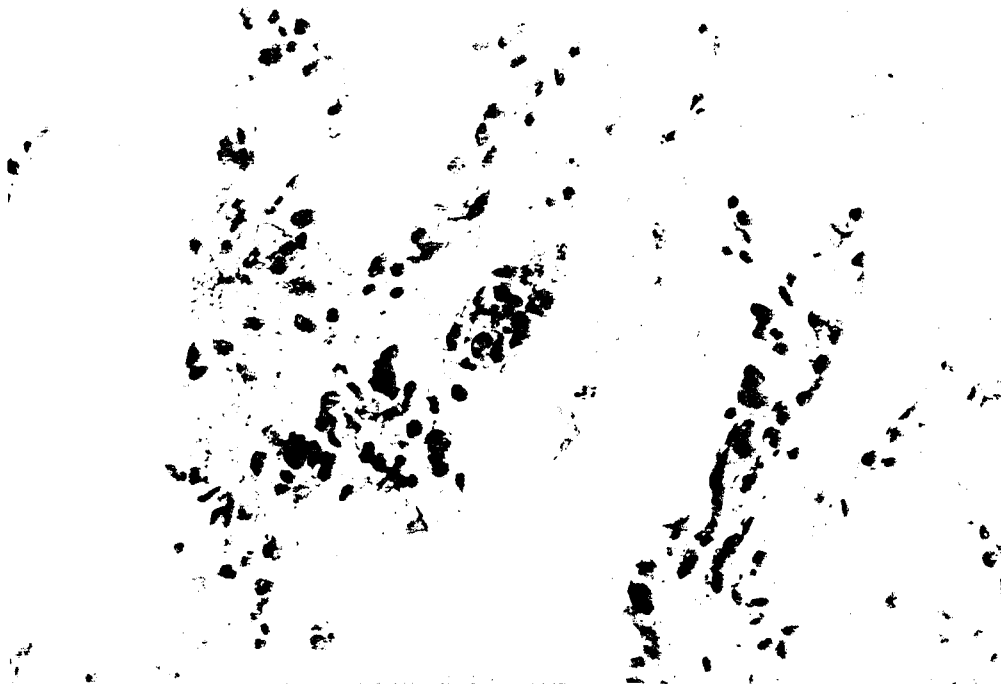


DERECESİ	İNTERTERTİSYEL ÖDEM		KAPİLLER LÖKOEMBOLİ		ALVEOLER KONJESYON		ALVEOLER ATELEKTAZİ		ENDOTEL HARABİYETİ		PLEVRAL LÖKOSİT TUTULUMU	
	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP
YOK	11	2	13	1	12	1	4	2	8	2	13	10
HAFİF	4	2	2	1	3	5	5	7	6	7	2	3
ORTA	-	5	-	7	-	7	2	3	1	4	-	2
İLERİ	-	6	-	6	-	2	4	3	-	2	-	-
TOPLAM	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

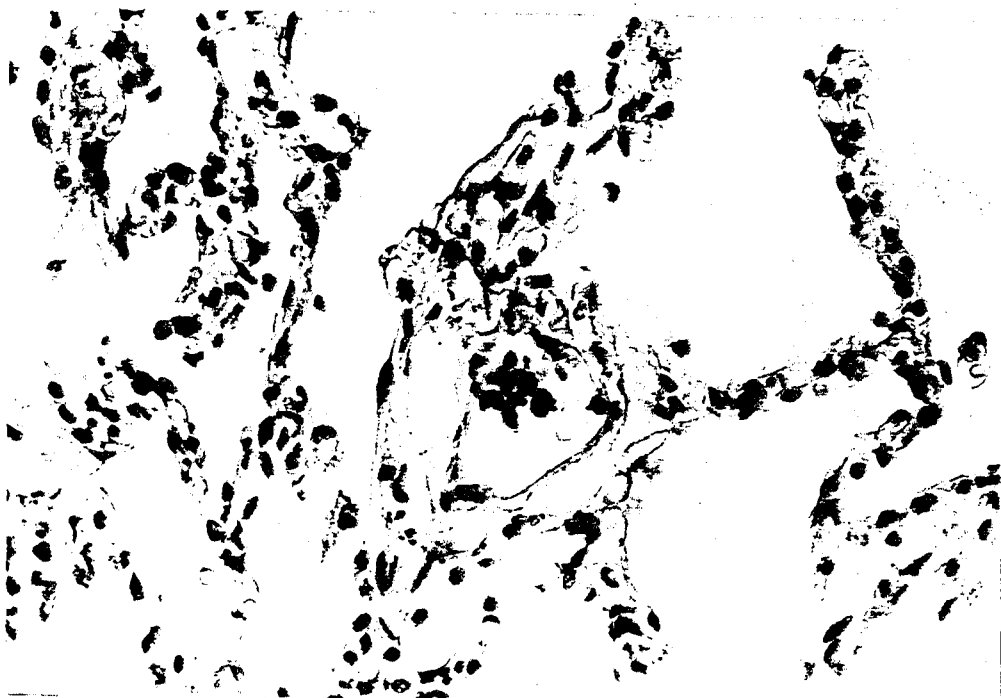
TABLO 5: CPB UYGULANAN HASTALARIN PREOP VE POSTOP AKCIĞER BİOPSİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

DERECESİ	İNTERTERTİSYEL ÖDEM		KAPİLLER LÖKOEMBOLİ		ALVEOLER KONJESYON		ALVEOLER ATELEKTAZİ		ENDOTEL HARABİYETİ		PLEVRAL LÖKOSİT TUTULUMU	
	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP	PREOP	POSTOP
YOK	10	5	13	10	10	7	5	1	10	5	14	12
HAFİF	4	7	2	4	4	5	6	4	4	7	1	2
ORTA	1	3	-	1	1	3	4	5	1	3	-	1
İLERİ	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-
TOPLAM	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

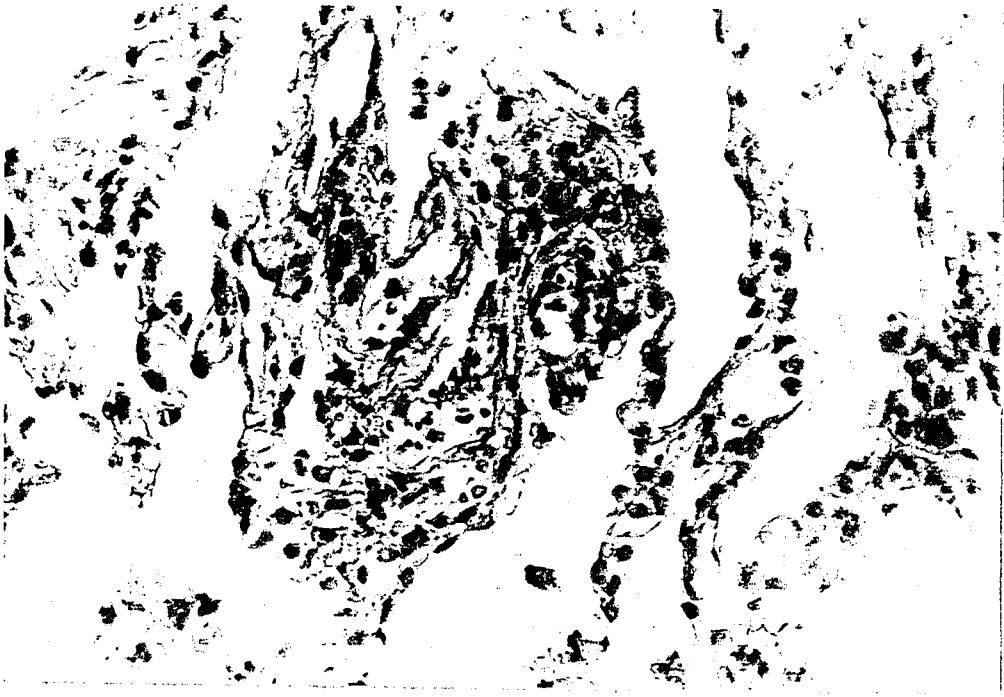
TABLO 6: KONTROL GRUBU HASTALARIN PREOP VE POSTOP AKCİĞER BİOPSİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI



RESİM I: ALVEOL CİDARINDA VE KAPİLLER LÜMENİDE ŞİDDETLİ LÖKOSİT TUTULUMU. H.E.:20X3.2=64.



RESİM II: AKCIĞER DOKUSUNDA VE ALVEOL CİDARINDA İNTERSTİYEL ÖDEM. KAPİLLER DAMAR LÜMENİNDE ORTA DERECEDE PNL TUTULUMU. H.E.:20X3.2=64.



RESİM III: ALVEOL LÜMENİNDE ŞİDDETLİ KONJESYON VE KAPİLLER LÜMENDE PNL TUTULUMU. H.E.:20X3.2=64.



RESİM IV:ALVEOL CİDARINDAKİ KAPİLLER DAMAR LÜMENİNİ TAMAMEN DOLDURMUŞ PNL'LER. H.E.:20X3.2=64.

## TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda CPB sonrası çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Bazı kemotaktik aktivatörlerin varlığında dolaşımda bulunan nötrofillerin migrasyon yeteneği kazanarak kapiller yataktan zengin organlarda tutulmaları, özellikle akciğerde lökoemboli, kapiller permeabilite artışı, intestisyel ödem ve endotel hasarı meydana getirdiği gözlenmiştir.<sup>5,29,30</sup>

KAPLOW ve GOFFINET hemodiyaliz sırasında geçici nötropeni olduğundan söz etmişlerdir.<sup>21</sup> HAKİM, CHENOWETH ve CRADDOCK tarafından yapılan araştırmalarda hemodiyaliz sırasında kanın diyaliz membranı ile temasa geçmesi sonucu serum kompleman sisteminin aktive olduğu ve bu durumun nötrofil lökositleri etkilediğini ve hemodiyaliz süresince hastalarda lökopeni görüldüğünü kanıtlamışlardır.<sup>56,57</sup>

Açık kalp cerrahisindeki oksijenator, line sistemleri, silikon ve pürüzlü satınlarda kan elemanlarının travmatize olması sonucu kompleman sistemi alternatif yolla aktive olmakta ve çeşitli organlarda fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir.<sup>16,58</sup>

Perfüzyon sırasında kan elemanları ile gazların temasa geldiği yüzeylerde kan proteinlerinin yanısıra immün globülinlerde

denatüre olmaktadır. Isıtma ve soğutma işlemleri de bu parçlanamayı arttırmaktadır. 59

Denatüre olan immün globülin fraksiyonlarının bir kısmının ( IgG,IgG2,IgG3 ve IgM) klasik yoldan komplemanı aktive ettiği, bir kısmının da (IgA, IgE) alternatif yoldan kompleman sistemini aktive edebileceği öne sürülmüştür.

CPB, hemodiyaliz, lökosit filtrasyonu sırasında sistemlerle temasa geçen plazmada kompleman sistemi aktive olur. Bu aktivasyon sonucu C3a ve C5a derivelerinde artma olmaktadır. C3a ve C5a derivleri kemotaktik ve anaflatoksik özelliklere sahiptirler. Özellikle C5a dolaşan nötrofillerler interaksiyona girer. Polimorf nüveli lökositlerin migrasyon yeteneğini hızlandırır. 13,20,22

Lizozomal enzimlerin salınımı, süperoksit oluşumu, artmış adhezyon ve otoagregasyonla karakterize hücre cevabını oluşturur.<sup>20,22</sup> Invitro çalışmalar migrasyon yeteneği kazanmış granülositlerin pulmoner lökositozise yol açabileceğini göstermiştir. 23,24

CPB sırasında akciğerler dolaşım dışı kaldıklarından beyaz kürelerin tutulumu resirkülasyon sırasında olmaktadır. Halbuki böbrekler santral sinir sistemi gibi kapiller yataktan zengin

organlar ve kalp CPB süresince komplamanla aktive olan granülositlerin hücumuna maruz kalmaktadırlar. Bu durumun postoperatif dönemde fonksiyon bozuklukları ve bazı komplikasyonlara yol açabileceği düşünülebilir.

Biz de çalışmamızda nötrofillerin akciğer kapiller damar yatağında tutulumunu CPB sırasında aortik klempin kaldırıldığı dönemde sağ ve sol atriumlardan ölçülen PNL'lerin belirgin derecede farklı bulunmasıyla gösterdik. Ölçümler istatistiki olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ )\*\*\*. Tablo 3, grafik 3'te görüldüğü gibi. CPB uygulanan hastalarda krosklemp öncesi akciğerde PNL tutulumu %9 civarında iken, aynı grupta krosklemp sonrası bu oran %37 olarak bulunmuştur. Bu değerler bize CPB sırasında nötrofillerin etkilendiğini ve akciğer kapiller yatağında oldukça önemli oranda tutulduğunu doğrulamaktadır. Bulgular literatürle uyumludur.

COLETT ve arkadaşları anesteziden, sternotomiden ve heparinizasyondan hemen sonra kompleman seviyesinin değişmediğini, kanın pompa sisteminin polimerik yüzeyi ile temasından itibaren alternatif yolla daha belirgin olmak üzere her iki yoldan aktive olduğunu belirtmişlerdir. 60

JONES ve arkadaşları ise CPB uygulanan ve torakotomi yapılan iki grup hasta üzerinde yaptıkları çalışmada torakotomi yapılanlarda kompleman aktivasyonu gözlemediklerini, CPB

uygulanan hastalarda ise komplemanın aktive olduğunu ve hastalarda geçici nötropeni tespit ettiklerini açıklamışlardır. <sup>59</sup>

Kapalı kalp ameliyatı yapılan hastalarımızda preop ve postop dönemde periferik dolaşımda PNL'lerde önemli ölçüde farklılık bulunmamıştır. Akciğerlerde bu gruptan PNL tutulumu %12 olarak bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P>0,05$ ) anlamsızdır. Tablo 2, grafik 2'de görüldüğü gibi.

Bu sonuçlar bize komplemanın anestaziden, cerrahi travmadan etkilenmediğini göstermektedir.

Aktive komplemanla karşılaşan ve migrasyon yeteneği kazanan lökositlerde membran şekil bozukluğu ve psödopot formasyonu görülür. Bu hücreler yuvarlak hücrelere nazaran damar endoteline çok daha kolay tutunabilirler. Akciğer kapiller yatağında kümelenerek lökoemboliler meydana getirirler. <sup>23,55</sup>

CAVARACCHI ve arkadaşları hava kabarcıklı oksijenator sistemi ile yaptıkları bir çalışmada C5a oluşumunu ve buna bağlı olarak lökositlerin akciğer damar yatağında tutulduğunu göstermişlerdir. COLLET ve arkadaşları radyo-izotoplarla işaretledikleri beyaz kürelerin akciğer damar yatağında tutulduğunu gözle- mişlerdir. <sup>60,62</sup>



RATLIFF ve arkadaşları CPB'nin ters etkilerini araştırırken pulmoner ve subsellüler yapıda büyük değişiklikler olduğunu ortaya koymuşlardır. Bunlar arasında en yaygını intravasküler nötrofil tutulumu, endotel ve epiteliyel hasar bulguları ve interstisyel ödemdir. 57

CRADDOCK ve arkadaşları koyunlarda ve tavşanlarda aktive plazma ile yaptıkları çalışmada lökositlerin akciğer kapiller yatağında lökoemboliler meydana getirdiğini histopatolojik olarak göstermişlerdir. 28

Çalışmamızda CPB uygulanan hastaların histopatolojik tetkiklerinde preop dönemde 13 hastada kapiller emboli yokken 2 hastada hafif derecede kapiller emboli mevcuttu. Postoparatif dönemde sadece 1 hastada emboli yoktu, 1 hastada hafif, 7 hastada orta, 6 hastada ileri derecede lökosit agregasyonu ve lökoemboli olduğunu gözledik. Bu durum istatistiki olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ )\*\*\*(Tablo 5)

Kontrol grubunda postop dönemde sadece 4 hastada hafif, 1 hastada orta derecede lökosit embolisi görülmüştür. İstatistiki olarak ( $P > 0.05$ ) gibi anlamsız bulunmuştur.

Komplemanla aktive olan nötrofillerin migrasyon yeteneğinin artması ve enflamatuvar alana yığılarak fagositozu

gerçekleştirmesi bilinen gerçeklerdir. Fagositoz olayında hücre içi enzimlerin yapımı aktive olur. Hücre içi glikoziste ve laktat üretiminde artış olmaktadır. Fagositoz sırasında bu enzimlerin dışarıya dökülmesi sonucu enflamasyon çevresindeki normal dokuda da zedelenme etkisi gösterirler.<sup>39</sup>

Aktive lökositlerden salınan oksijen serbestleştirici enzimler (süperoksit anion, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroksil radikal) salgılanması endotel hasarına ve kapiller permeabilitenin artmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna da yol açar ve böylece hücre bütünlüğü bozularak permeabilite artışı meydana gelir. 44,45

Ayrıca artan miktarlarda C5a gibi kompleman deriveleri monositlerden ve mast hüclerinden histamin, bradikinin ve serotonin gibi vazoaaktif maddeler açığa çıkarır. Bu vazoaaktif maddeler damar duvarı geçirgenliğini arttırırlar. Tüm bu nedenlerden dolayı kapiller damar yatağından interstisyel kompartımana sıvı kaçıışı olur. Bunun sonucu olarak nonkardiojenik pulmoner ödem ve alveoler konjesyon meydana gelir. 38,39,53

CPB sonrası alveoler kapiller permeabilitedeki artış radioaeresol sken tekniği ile ortaya konulmuştur. 7

Bu çalışmada CPB uygulanan hasta grubunda preop dönemde 12

hastada alveoler konjesyon yoktu, 3 hastamızda hafif derecede mevcuttu. Postoparatif dönemde 1 hastada yokken, 5 hastada hafif, 7 hastada orta, 2 hastada ileri derecede alveoler konjesyon mevcuttu. İstatistiki olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ )\*\*\*.

Kontrol grubunda perop dönemde 10 hastada alveoler konjesyon yoktu, 4 hastada hafif, 1 hastada orta derecede idi. Postop 7 hastada yokken, 5 hastada hafif, 3 hastada orta derecede alveoler konjesyon vardı. İstatistiki olarak ( $P > 0.05$ ) olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar CPB sırasında kapiller geçirgenliğin arttığını doğrulamaktadır.

JACOP invitro olarak kültürde geliştirdiği endotel hücreleri üzerinde aktive olmuş kompleman ve granüositler ile yaptığı çalışmada beligin derecede endotel hasarı oluştuğunu göstermiştir. <sup>20</sup>

Kompleman aktivasyonunun yol açtığı nötrofillerin toksik ürünleri (süperoksit aniyon ve hidrojen peroksit gibi ) lizozomal enzimlerin salınımı sonucu doğrudan akciğer kapiller damar yatağında endotel hasarı oluşabilir. 52,63

Çalışmamızda CPB uygulanan hasta grubunda preop dönemde 8 hastada endotel hasarı yoktu, 6 hastada hafif, 1 hastada orta derecede mevcuttu. Postoparatif dönemde 2 hastada, yoktu, 7 hastada hafif, 4 hastada orta, 2 hastada

ileri derecede endotel harabiyeti vardı. İstatistiki olarak ( $P<0.05$ )\* az anlamlı olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda preop 10 hastada yokken, 4 hastada hafif, 1 hastada orta derecede edotel hasarı mevcuttu. Postoparatif dönemde 5 hastada yokken 4 hastada hafif, 3 hastada orta derecede endotel hasarı mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

Yukarıdaki bulgular literatürle uygunluk göstermektedir.

Komplemanın anormal derecede aktivasyonu sonucu artan C5a gibi kompleman deriveleri monositlerden ve mast hücrelerinden histamin bradikinin ve seratonin gibi vazoaktif maddeler açığa çıkarırlar. Bu vazoaktif maddeler kapiller permeabiliteyi artırırlar .38,39,54 Lizozomal enzimler serbest oksijen radikalleri ve lipit peroksidazlar kapiller permeabilite artışına neden olurlar. Kapiller geçirgenliğin artmasıyla özellikle akciğer kapiller yatağından interstisyel kompartımana sıvı kaçıışı olur. 51,53

Çalışmamızda CPB uygulanan hastalarda preop dönemde 11 hastada interstisyel ödem yokken, 4 hastada hafif derecede ödem mevcuttu. Postop dönemde 2 hastada yokken, 2 hastada hafif, 5 hastada orta, 6 hastada ileri derecede interstisyel ödem mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P<0.01$ )\*\* anlamlı bulunmuştur.

Kontrol grubunda preop 10 hastada yokken, 4 hastada hafif, 1 hastada orta derecede mevcuttu. Postop 5 hastada yoktu, 7 hastada hafif, 3 hastada orta

derecede interstisyel ödem mevcuttu. İstatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

CPB uygulanan ve kapalı kalp ameliyatı yapılan hasta grubunun histopatolojik incelemelerinde alveoler atelektazi ve plevral lökosit tutulumu görülmüştür. Her iki grupta istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) bulunmuştur. Ayrıca literatürde bu konuda her hangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Hammerschmith ve arkadaşları CPB süresince beyaz kürelerde belirgin bir azalma olduğunu gösterdiler. Ancak postoparatif dönemde ribaund nötrofili gelişerek başlangıç değerlerin çok üzerine çıktığını gösterdiler. <sup>1</sup>

Çalışmamızda tüm hastalarda CPB sonrası ameliyat öncesine göre PNL'lerde belirgin derecede artış gözlemlendi. Bu artış CPB uygulanan hastalarda postop dönemde %58 olarak bulunmuştur. İstatistiki olarak ( $P<0.001$ )\*\*\* oldukça anlamlıdır. (Tablo 4, grafik 4'de görüldüğü gibi)

Postoparatif dönemde bu lökositoya rağmen hastaların enfeksiyona direnci düşüktür. CPB sonrası görülen beyaz kürelerin çoğunluğunu genç nötrofiller oluşturmaktadır. Enfeksiyon ya da enflamasyon yokluğunda dolaşımda sadece homojen matür yapıdaki nötrofiller bulunur. Genç formlar küçük bir oranı oluştururlar.<sup>35,64</sup> Kompleman aktivasyonundan etkilenerek

çoğalan lökositlerin çoğunuluğunu oluşturan genç nötrofiller enfeksiyöz ajanlara karşı etkisizdirler. 65,66

Bu nedenle hastalarımızda enfeksiyon riskini azaltmak için yüksek doz, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajan kullandık.

Çalışmamızda CPB sonrası sıkça görülen "pompa sonrası sendromunun" nedenlerinden birisi olan nötrofillerin akciğer gibi kapiller yataktan zengin organlarda tutularak lökoemboliler oluşturması kapiller endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, interstisyel ödem oluşarak bu organ fonksiyonlarının bozulabileceği açıklanmaya çalışılmıştır.

Tüm bu nedenlerden dolayı CPB'nin olumsuz etkilerinin ortada kaldırılabilmesi ve oluşabilecek patolojileri yokedebilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çalışmaya alınan 15'i açık, 15'i kapalı (kontrol grubu) kalp ameliyatı yöntemi kullanılarak cerrahi girişim uygulanan 30 hastanın değerlendirilmesinde istatistiki olarak aşağıdaki bildirilen sonuçlar alınmıştır.

1-Kapiller lökoemboli:CPB uygulanan hasta grubunda preop ve postop dönem arasında istatistiki olarak önemli fark bulunmuştur ( $P<0.001$ )\*\*\*.

Kontrol grubunda preop ve postop istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

2-İnterstisyel ödem:CPB uygulanan hastalarda preop ve postop dönemde istatistiki olarak anlamlı ( $P<0.01$ )\*\* bulunmuştur.

Kontrol grubunda preop ve postop dönemde istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

3-Alveoler konjesyon:CPB uygulanan hastalarda preop ve postop dönemde istatistiki olarak ( $P<0.001$ )\*\*\* çok anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubunda ise preop ve postop dönemde istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) bulunmuştur.

4-Endotel harabiyeti:CPB uygulanan hastalarda preop ve postop dönemde istatistiki olarak ( $P<0.05$ ) anlamlı olduğu halde kontrol grubunda preop ve postop dönemde ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

5-Alveoler atelektazi:CPB uygulanan hastalarda Preop ve postop dönemde istatistiki olardak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur. Kontrol grubunda da praop ve postop dönemde istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur.

6-Plevral lökosit tutulumu:CPB uygulanan hastalarda preop ve postop dönemde istatistiki olarak ( $P>0.05$ ) anlamsız bulunmuştur. Kontrol grubunda da ( $P>0.05$ ) gibi anlamsız bulunmuştur.

Alveoler atelektazi ve plevral lökosit tutulumu hakkında literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Tüm bu nedenlerden dolayı CPB'nin olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılabilmesi için ve oluşabilecek organ patolojilerini yokedebilmek için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

Açık kalp ameliyatı yapılan 15 ve kapalı kalp ameliyatı yapılan 15 toplam 30 hastada akciğer kapiller damar yatağında kapiller lökoemboli, alveoler konjesyon, endotel harabiyeti kapiller permeabilite artışı, intersiyel ödem her iki grupta da preop ve postop dönemde alınan akciğer spesimenlerinin histopatolojik incelenmesinde gösterildi.

CPB sırasında kanın hücreli ve hücreli olmayan birçok elemanlarının aktivasyonuna bağlı olarak dolaşımdaki nötrofil lökositlerin migrasyon yeteneğinin artması ile akciğer, böbrek, santral sinir sistemi gibi kapiller yataktan zengin organlarda nötrofillerin tutulduğunu gösterdik. Bunun parsiyel bypass sırasında sağ ve sol atriumlardan aldığımız kan örneklerdeki nötrofil lökosit farkıyla gösterdik.

CPB sonrası oluşan pulmoner fonksiyon bozukluklarıyla kendini gösteren pompa sonrası sendromu denilen klinik tablonun oluş mekanizmasını açıklamaya çalıştık.

**KAYNAKLAR**

1-Hammerschmit,D.E., Strocck,D.F.,et al.:Complement activation and neutropenia occuring during CPB. J.Thorac Cardiovasc Surg. 81:370,1981

2-Hennessey,V.L.,Jr.,Hicks,R.E.,Niewiarowski,S., Edmunds, L.H.J R.,Colman, R. W., : Function of human platelets during extracorporeal circulation Am J Physiol 232:622,1977

3-Harker,L.A., Malpass T.W.,Branson,H.E.,Hessel E.A. , II,Slichter, S.J.:. Mechannismis of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass :Acquired transient platelet dysfunction aassociated with selected alpha granule relase. Blood 56:824,1980

4-Bozer,A.Y.:.Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. Birinci baskı, Ankara Hacettepe Üniv. Basımevi,1973 S.61

5-Breckenridge,I.M.,Dirness,S.B.,Kirklin J.W.:.Increased extracardiac cellular fluid after intracardiac operation.Surg Gynecol Obstet 126:53,1970

6-Beattie,H.W.,Evans,G., Et al.:Sustained hypovol emia and extracellular volum expansion following cardiopulmonary bypass. Surgery.71:891,1972

7-Chenoweth, D.E., Cooper, S.W., et al.:Complement activation during CPB. Evidence for generation of C3a and C5a anafatoxiss. N Engl. J. Med 304:497,1981

8-Enmonds, L.H., et al.:Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. (Ed.:Glenn, W.W.L.:Thoracic and cardiovascular surgery) Springer-Norwalk, Connecticut, 1983, s.1091

9-Kenna, R., Bachman, F., et al.:The hemostatic mechanism after open heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 70:298,1975

10-Kural,I.T.,Dernek,S.,Aslan,R. et al. :The effect of methylprednisolone on complement activation, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during extracorporeal circulation J. Cardiovasc Surg 30:(5) 109 1989

11-Weir,D.M. Immunology :Churchill Livingstone Fifth Edition:1983 p.22-23

12-Chenoweth D.E., Cooper SW., Hugli T.E., Stewart R.W., Blackstone E.H., Kirklin, J.W., :Copmlement activation during cardiopulmonary by pass. Evidence for generation of C3a and C5a anafatoxins. N. Engl J Med 304:497-503,1981

13-Hakim, R.M. Breillatt, J.,et al:Complement activation and

hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N. Engl J. Med* 311 (14):878,1984

14-Hugh T.E.: Complement anafatoxins as Plasma mediators spasmogens and chemotoxins. *Current Topics in Molecular Immunology*. R.A. Reisfeldt, W. J Mandy, eds., New York, 1979, 255-279

15-Cavarocchi, N. C., Scaff H.V., et al.: Evidence for complement activation by protamine heparin interaction after cardiopulmonary by pass. *Surgery* 98:525,1985

16-Kirklin, J. K., Westaby, S., et al: Complement and the damaging effects of cardio pulmonary by pass. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 86:845,1983

17-Olinger, G. N., Becker, R. M., Bonchek, L.I.: Non cardiogenic pulmonary vascular collapse following cardiopulmonary by pass: Rare protamine reaction. *Ann. Thoracic Surg.* 29:20,1980

18-Westaby, S., Turner, M.W., Stark, J: Complement activation and anaphylactoid response to protamine in a child after cardiopulmonary by pass. *Br. Heart J* 53:574,1985

19-Best, N., Sinosich, M.J., et al.: Complement activation during cardiopulmonary by pass by heparin-protamine interaction *Br.*

J. Anaesth 56:339,1984

20-Jacop,H.S.:Complement-mediated leucoembolization: A mechanism of tissue damage during extracorporeal perfusions, myocardial infarction and in shock. Q.J.M. 52:289,1983

21-Kaplow, L.S., Goffinet, J.A.:Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. Jama 203:1135-1137, 1968

22-Chenoweth ,D.E.,Hugli,T.E.: Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leukocytes. Proc Natl Acad Sci USA 75:3943-3947,1978

23-Craddock P.R., Hammerschmidt,D. White J.G., Dalmaso,A.P.,Jacop, H.S.:Complement (C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro. A possible mechanism of complement-mediated leukositis and leukopeni.J Clin Invest 60:260-264,1977

24-Webster R.o.,Hong S.R.,Johnston ,R.B.Jr,Henson P.M.:Biological effects of the human complement fragments C5a and C5a des arg on neutrophil function. Immunopharmacology 2:210-219,1980

25-Palmblad, J. :The role of granulocytes in inflammation. Scand J Rheumatology .13:163-172,1984

26-Tonnesen,M.G., Smedly, L.A., Knedler,A., Henson,P.M.:  
Modulation of neutrophil adherence to endothelial cells induced by  
chemotactic factors and lipid mediators. Advances in inflammation  
Research 10 :288-291,1986

27-Williams, W.J., Beutler, E., Eriev, A.J.,Lichtman,M.A.:  
Hematology.Thirt Edition McGraw-Hill Book Company New-  
York,1986

28-Craddock,P.R.,Fehr,J.-et al.:Complement and leukocyte  
mediated pulmonary dysfunction in hemodialisis. N Engl J. Med  
296:769,1977

29-Addozino V.P.,Strauss,J.F.-et al.:Release of lysosomal  
hydrolasesduring simulated extra corporeal circulation.J Thorac  
Cardiovasc Surg 84:28,1982

30-Addozino,V.P., Smith, J.B.,et al. :Thromboxane synthesis and  
platelet secretion during cardiopulmonary bypass with bubble  
oxygenators. J. Thorac Cardovasc Surg. 79: 68,1966

31-Oeveren, W., Kazatchkine, M.D., et al: Deleterious effects of  
cardiopulmonary by pass. J. Thorac Cardiovasc Surg 89:888, 1985

32-İlçin, G.:Açık Kalp Cerrahisinde Postoparatif bakım ve

komplikasyonlar. Ankara Hacettepe Üniv. Basımevi 1974:s.119

33-Kirklin, J. W., Barratt, B.C. :Hypotermia circulatory arrest and cardiopulmonary bypass(Ed.: Kirklin, J.W.: Cardiac Surgery) Springer-New York, 1986, s.29

34-Sabiston, D. C., Spencer, F.C., Gibbon's Surgery of the Chest woll II W.B. Saunders Co. 1983. S. 921

35-Edmunds, L.H. Ellison, N., Coolman, R. W., et al.:Platelet function during cardiac operation comparison of membrane and buble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 83:805, 1982

36-Williams, D.R., Tyers, G.F.O., et al.: Similarity of clinical and labaratory results obtaienet with microhorous teflon membrane oxygenator and buble film hybrid oxygenator. Ann Thorac Surg 25:30,1978

37-Aslan, R., :Açık kalp cerrahisinde kompleman aktivasyonunu etkileyen faktörler. Anadolu üniv. yayınları No 306,1988

38-Thompson, R.A.:Complement in perspektive (Ed.:Holborowe, E. J. Immunologi in medicine) Springer-London, 1977, s.191

39-Gülmezoğlu, E.:Bağışıklığın temelleri. Hacettepe Üniv. Yayınları 1979, s. 246

40- Zimmerman, G.A., Wisemen, G.A., Hill H. R.: Human endothelial cell modulate granulocytes adherence and chemotaxis. J. Immunology 134 :1866-1874, 1985

41-Gallin J: The cell Biology of leukocyte chemotaxis. Cell Biology of inflammation. Nort Holland Amsterdam p. 299-318.1980

42-Sack, T., Moldow C.F., Craddock, P.R., Bowers T.K., Jacob, H.S.: Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement stimulated granulocytes. J.Clin. Invest 61:1161-1167, 1978

43-Windrope, M.M.: Granulocytes and monocytes. (Ed.: Windrope, M.M. Clinical Hematology) Springer-Philedelphia, 1974, s. 244

44-Ley, K. Arfors K.E: Changes in macromoleculer permeability by intravascular generation for oxygen-derivet free radicals. Microvasc Res. 24:25 1982

45-Shaby ,DM. VanBenthuisen KM. Tate RM. Shasby SS. Mc Murtry I, Repine J.E : Granulocytes mediate acute edematous lung injury in rabbits and in isolated rabbit lungs perfused with phorbol myristate acetate: Role of oxygen radicals. Am Rev Respir Dis 125:443, 1982

46-Dole, A., Parks, P.D., Bulkley, M.D., Granger, N. : Role of



oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. Surg. 94(3) :415-422,1983

47-Karahüseyinoğlu, E. :İskemik akut böbrek yetmezliğinde dimethylsulfoxide'in etkisi üzerine deneysel araştırma. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No : 37, Eskişehir, 1989

48-MacCord, J.M. 0 Free radicals and inflammation : proction of snovial fluid by SOD. Since, 85:529-531, 1974

49-Gabor, M.R. 0 Vascular effects of oxygen- derived free radicals. Free Radical Biol. and Med., 4 : 107-120, 1988

50-Parks ,D. A., Granger, N. :İschemia induced vascular changes in renal ichemia. Amer. J. Surg., :131(6):658-659,1976

51-Zambetri, M., Grossman, H.J. : Effects of icemia on endotelium dependent vasodilatation in the isolated rat superior mesenteric artery. Br. J. Exp. Path., 69:81-90, 1988

52-Del Moestro, R.F., Bjork, J., Arfors, E. : Increase in microcasular permeability induced by enzymaticcally generated free radicals, role of speroxide anion adical, hydrogen peroxide and hydroxyl radical Microvasc. Res.,22:255-270,1981

53-Babior, B.M., et al.:The production by leukocytes of superoxide. J Clin Invest 52:741 1973

54-Roitt, I.M.:Complement. (Ed.:Roitt. I.M. Essential Immunology.) Springer-London, 1984 s.164

55-Chenoweth DE., Cooper S.W., Hugli TE, Stewart, R.W., Blackstone E.H. Kirklin J.W:Complement activation during cardiopulmonary by pass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphlatoxins. N. Engl J Med 304:497-503, 1981

56-Craddock, P.R., Fehr, J., et al.:Hemmodiyalisis leukopenia. J Clin Invest 59 879-888, 1977

57-Chenoweth, D.E.:Complement activation during hemodialysis clinical observations, proposed mechanisms and the oritical implications Artif Org 3(3):281-287, 1984

58-Cavarocchi , N. C., England, M. D., Hartzell, M. S., et al : Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. Circulation. 74 :130,1986

59-Parker, D.S., Cantrell, J.W., et al.:Changes in serum complement and immunoglobulins following CPB. Surgery. 71:824, 1972

60-Collet, B., Alhaq, A., et al.: Pathways to complement activation during cardiopulmonary bypass. *Br. Med J* 289:1251,1984

61-Jones, H. M., Matthews, N., et al. :Cardiopulmonary bypass and complement activation. *Anaesthesia* 37 :629,1982

62-Caarocchi, N. C., Pluth, J.R., et al. :Complement activation during CPB. *J Thorac Cardiovasc. Surg.* 91 :252,1986

63-Sacs, T. Muldow, C.F., Craddock, P.R., et al.:Oxygen radicals mediate endothelial damage by complement stimulated granulocytes : an in vitro model of immune vascular damage. *J Clin Invest* 61:1161,1978

64-Williams, W. J., Scheidner, A.S.:Examination of the peripheral blood smears. (Ed.:Williams, W.J.:Hematology) Springer-New York, Mc Graw-Hill, 1977, s.10

65-Klempner, M.S., Gallin, J.I., Balow, J.E., et al.:The effects of hemodialysis of C5a des arg on neutrophil subpopulations. *Blood* 55:777, 1980

66-Root, R.K., Cohen, M.S.:Microbicidal mechanisms of human polymorphonuclear neutrophils and eosinophils. *Infect Dis* 3:565, 1981

67-Özdamar, K., Dinçer, S.:Bilgisayarla İstatistik değerlendirme ve veri analizi. Bilim teknik yayın evi İstanbul, 1987