

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



**STATİNLERİN KARDİYOPULMONER BYPASS'TAKİ
ANTİİNFLAMATUVAR ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Coşkun ARAZ

Ankara/2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**STATİNLERİN KARDİYOPULMONER BYPASS'TAKİ
ANTIİNFLAMATUVAR ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Coşkun ARAZ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Adnan Torgay

Ankara/2005

ÖZET

Koroner arter cerrahisi sırasında uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında multifaktöryel olarak indüklenen inflamatuvar cevap, postoperatif dönemde hastaların morbidite ve mortaliteleri ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmada, antihiperlipidemik özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar özellikleri de tanımlanmış olan statinlerin, preoperatif dönemde uzun süreli (3 ay) kullanımlarının kardiyopulmoner bypass sonrası oluşan inflamasyona etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastane etik kurulu ve hasta izinleri alındıktan sonra statin kullanım durumlarına göre hastalar iki grup halinde prospektif randomize olarak çalışmaya alındı. Statin grubu hastalarda statinlerin ameliyat öncesi döneme kadar devam edilmesi sağlandı. Her iki grup için standart anestezi yöntemi kullanıldı. İndüksiyonda etomidat 0.1-0.3 mg/kg, fentanil 7-10 mcg/kg ve veküronyum 0.1 mg/kg; idamede izofluran + O₂/Hava ve %0.5-1.5 kullanıldı. Hastalardan ameliyat başlangıcında (T1), aorta klempi kalktıktan 5 dakika sonra (T2), kardiyopulmoner bypass sonlandırıldıktan 10 dakika sonra (T3) ve ameliyattan 6 saat sonra (T4) kan örnekleri alınarak IL-1 β , IL-6 ve P-selektin düzeylerine bakıldı. Ayrıca eş zamanlı hemodinamik profilleri, arteriyel kan gazı örneklemeleri yapıldı. İntraoperatif KPB ve aorta klempi süreleri, hemodinamik profil, hemodinamik destek ihtiyacı ile postoperatif ekstübasyon, yoğun bakımda kalış ve hastaneden taburculuk süreleri, 24 saatlik drenaj ve idrar miktarları, hemodinamik destek ihtiyaçları, kan transfüzyonu ihtiyacı kaydedildi. Perioperatif dönemde gelişen komplikasyonlar ve hastaların pre- ve postoperatif mini mental test skorları kaydedildi.

Hastaların demografik ve preoperatif özellikleri benzerdi. Gruplar arasında KPB, aorta klempi ve ameliyat süreleri, hemodinamik profilleri ve destek ihtiyacı, kan transfüzyonu miktarı, postoperatif dönemde ekstübasyon zamanları ve hastaneden taburculuk süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Yoğun bakımda kalış süresi statin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısa bulundu (p=0.012). Hastaların IL-1 β , IL-6 ve p-selektin değerleri alınan tüm zamanlarda gruplar arasında birbiriyle benzerdi. Ancak hastaların T4 (ameliyattan sonraki 6. saat) zamanındaki IL-6 ve p-selektin değerleri bazal değerlere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Grupların postoperatif CRP değerleri benzerken, bu dönemdeki sedimantasyon statin grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Gruplar arasında diğer komplikasyonlar açısından fark saptanmadı.

Sonuç olarak, preoperatif dönemde statin tedavisi alan ve koroner arter cerrahisi geçirecek hastalarda, kardiyopulmoner bypass sırasında oluřan inflamatuvar yanıt statin tedavisi almayan hastalarla benzerdir. Postoperatif sedimentasyon deęerleri statin grubunda daha dūřuktur. Ayrıca statin grubundaki hastaların postoperatif yoęun bakım sūreleri de daha kısa bulunmuřtur.

Anahtar kelimeler; Koroner arter cerrahisi, kardiyopulmoner bypass, inflamatuvar yanıt, statinler.

ABSTRACT

The inflammatory response induced multifactorially by cardiopulmonary bypass (CPB) in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) surgery is directly related to the postoperative morbidity and mortality of these patients. The aim of this study was to evaluate the effect of statins, which are proved to have antiinflammatory effects besides antihyperlipidemic ones, in the postoperative period of post-CPB patients using statins for more than 3 months.

After institutional ethics committee approval and written informed consent, patients were randomly assigned into two groups in a prospective manner depending on their statin treatment states (statin group patients used statins > 3 months). In statin group patients statins were continued until the preoperative period. Induction was standardized in both groups with etomidate 0.1 mg/kg, fentanyl 7-10 mcg/kg and vecuronium 0.1 mg/kg. Anesthesia maintenance was performed with O₂/air and isoflurane 0.5-1.5%. Blood samples were obtained at the beginning of the operation (T1), 5 minutes after aortic declamping (T2), 10 minutes after the end of CPB (T3) and 6 hours after the operation (T4).

IL-1 β , IL-6 and p-selectin were studied in all samples. Hemodynamic parameters and blood gas analysis were recorded. Also intraoperative CPB and cross clamp periods, time to discharge from ICU and hospital, the drainage amount in 24 hours, their requirements for the hemodynamic supporting agents (inotropics and the vasodilators) and the whole blood transfusions were recorded. Complications and pre- and postoperative mini mental test scores were evaluated for each patient.

The demographic data and preoperative characteristics of the patients were similar. There were no significant differences between the two groups regarding to CPB, crossclamp and the operation periods, hemodynamic profiles and inotropic supports, blood transfusion amounts, extubation times and time to discharge from hospital. Time to discharge from ICU was significantly shorter in statin group patients compared to control (p=0.012). IL-1 β , IL-6 and p-selectin values were similar in the two groups at all times. However the IL-6 and p-selectin values on T5 (postoperative 6. hour) were significantly higher than the ones on T1 (at the beginning of the operation). Eventhough the postoperative CRP values were similar, the same time sedimentation values were significantly lower in statin group patients. There were no differences between the groups with regards to the postoperative complications.

In conclusion, the inflammatory responses during cardiopulmonary bypass were similar in both statin and the control group patients. Sedimentation values of the statin group patients in the postoperative period were lower than the control. Also time to discharge from ICU in statin group patients was shorter than the control group.

Key words; Coronary artery surgery, cardiopulmonary bypass, inflammatory response, statins.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİL DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONER ARTER CERRAHİSİ ve KARDİYOPULMONER BYPASS	
2.1.1 Koroner Arter Cerrahisi	3
2.1.2. Kardiyopulmoner Bypass	4
2.1.3. Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuvar Yanıt	4
2.1.4. İnflamasyon Aracılıklı Hasarın Oluşum Mekanizması	4
2.1.5. İnflamasyon Mediyatörleri	5
2.1.6. Postoperatif İnflamatuvar Komplikasyonlar	9
2.1.7. Kardiyopulmoner Bypass İle Oluşan İnflamatuvar Yanıtın Önlenmesi	11
2.2. STATİNLER	
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Farmakolojisi	16
2.2.3. Etki Mekanizmaları	17
2.2.4. Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	17
2.2.5. Yan Etkileri	18
2.2.6. Statinlerin Pleiotropik Etkileri	19
2.2.7. Koroner Arter Cerrahisinde Statinlerin Yeri	25
3. HASTALAR VE YÖNTEM	27
3.1. Anestezi Öncesi Dönem	27
3.2. Anestezi Dönemi	27
3.3 Kan Örnekleri ve Değerlendirilen Parametreler	30
3.4 İstatistiksel değerlendirme	30

4. BULGULAR	31
4.1 Preoperatif Bulgular	31
4.2 İnteroperatif Bulgular	34
4.3 Postoperatif bulgular	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

ACT	Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (<i>Activated Clotting Time</i>)
ALP	Alkalenfosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
aPTT	Aktive edilmiş tromboplastin zamanı
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu (<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
ASA	Amerikan anestezi cemiyeti (<i>American Society of Anesthesiologists</i>)
AST	Aspartat aminotransferaz
C	Kompleman
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CK	Kreatin fosfokinaz
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-Reaktif Protein
ECSS	<i>European Coronary Surgery Study</i>
EKG	Elektrokardiyogram
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGT	Gamaglutamil transferaz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein (<i>High-density Lipoprotein</i>)
IL	İnterlökin
İ/R	İskemi/Reperfüzyon
İCAM	İntersellüler hücre adezyon molekülü
KABG	Koroner arter bypass greftleme
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner bypass
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein (<i>Low-density Lipoprotein</i>)
LFA	Lökosit fonksiyon antijeni
LT	Lökotriyen
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MI	Miyokard infarktüsü
MKP	Monosit kemoatraktan protein
MKP	Monosit Kemotaktik Faktör
MMT	Mini mental test

MOF	Çoklu organ yetmezliği (<i>Multiple Organ Failure</i>)
NF-KB	Nükleer faktör kappa β
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
OPCAB)	Off-Pump koroner arter bypass greftleme cerrahisi
PAF	Trombosit aktive edici faktör (<i>Platelet Activating Factor</i>)
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PCWP	Pulmoner kapiller kapanma basıncı (<i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>)
PEEP	<i>Pozitif End Expiratory Pressure</i>
PGE	Prostaglandin
PGI2	Prostasiklin
PTCA	<i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i>
PTZ	Protrombin zamanı
SD	Standart deviasyon
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>)
SOR	Serbest oksijen radikalleri
SVO	Serebrovasküler olay
TGF-1 β	<i>Transforming Growth Faktör-1β</i>
TNF- α	Tümör nekrozis faktör-alfa
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Statinlerin etki mekanizması.

Şekil 4.1. Gruplar arasında indüksiyonun 5. dakikası ve yoğun bakım 6. saatte alınan IL-6 konsantrasyonları

Şekil 4.2. Gruplar arasında indüksiyonun 5. dakikası ve yoğun bakım 6. saatte alınan P- selektin konsantrasyonları

TABLolar

- Tablo 2.1.** Doğal ve sentetik oluşlarına göre statinlerin gruplandırılması
- Tablo 2.2.** Hidrofilik ve lipofilik oluşlarına göre statinlerin sınıflandırılması
- Tablo 2.3.** Statinleri HMG-CoA redüktaz bağımlı olan ve olmayan etkileri
- Tablo 4.1.** Grupların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları, preoperatif dönemde kullandıkları ilaçlar.
- Tablo 4.2.** Hastaların preoperatif hematolojik, koagülasyon ve biyokimyasal parametreleri
- Tablo 4.3.** Hasta grup sayıları ve statin grubu hastaların kullandıkları statinler
- Tablo 4.4.** Hastaların intraoperatif bulguları.
- Tablo 4.5.** Hastaların T1, T2, T3 ve T4 zamanlarında alınan kan örnekleri, ve kan gazı değerleri
- Tablo 4.6.** Hastaların postoperatif ekstübasyon süreleri, yoğun bakım süreleri, taburculuk süreleri, ilk 24 saatteki drenaj, idrar ve kan transfüzyon miktarları.
- Tablo 4.7.** Grupların ameliyat sonrası 6. saatte CK-MB ve Troponin-I düzeyleri.
- Tablo 4.8.** Hastaların postoperatif hematolojik, koagülasyon ve biyokimyasal parametreleri

1. GİRİŞ

Dünya nüfusunun artan yaş ortalaması, kardiyovasküler olayların dolayısıyla kardiyak cerrahi girişimlerin artmasına neden olmuştur. Bu girişimler, gerek cerrahi açıdan kolaylık sağlanması gerekse hastanın diğer organlarının yeterli perfüzyonunun sağlanabilmesi için sıklıkla kardiyopulmoner bypass (KPB) desteğiyle gerçekleştirilir.

Kardiyopulmoner bypass ile gerçekleştirilen kardiyak cerrahi işlemleri hastada sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) oluşmasını tetikler. Kardiyopulmoner bypass'ın inflamasyonu indüklemesi kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon-fibrinoliz kaskadı, endotel ve hücrel immün sistem gibi birçok yoldan gerçekleşir. Kardiyopulmoner bypass sırasında kan elemanlarının KPB pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, iskemi/reperfüzyon hasarı (İ/R), hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi oluşan SIRS tablosunun olası bazı nedenleridir (1,2). Bu inflamatuvar yanıt postoperatif dönemde oluşabilecek miyokard disfonksiyonu, solunum yetmezliği, renal ve nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği (*multiple organ failure*, MOF) gibi komplikasyonların nedeni olabilir (1,3-6).

Kardiyopulmoner bypass'ın böylesi olumsuz etkilerinin bulunması ve bu etkilerin hasta morbidite ve mortalitesindeki önemli yeri nedeniyle, oluşan inflamatuvar cevabı azaltacak çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Glukokortikoidler, proteaz inhibitörleri, heparin, fosfodiesteraz inhibitörleri, antioksidanlar, sodyum nitroprusid, kompleman inhibitörleri ve monoklonal antikolar gibi farmakolojik ajanlara ek olarak KPB devrelerinin heparinle kaplanması, pompa akım stratejilerinin değiştirilmesi, KPB esnasında ultrafiltrasyon uygulanması, uygulama esnasında vücut ısısının düşürülmesi ve biventriküler bypass uygulanması gibi birçok yöntem bunlardan bazılarıdır (3,7,8).

Statinler kolesterol biyosentezinde önemli rolü olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA redüktaz enzimini inhibe ederler. Bu tedaviler esnasında asıl hedef kan LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesidir. Ancak statinlerin bu özellikleri göstermesinde kan kolesterol seviyesini düşürücü etkilerinin yanı sıra bundan bağımsız olarak, "*pleiotropik etki*" diye de adlandırılan ve vaskülogenez, immünomodülasyon, lökosit adezyonunun önlenmesi, antiinflamasyon, monosit kemotaktik faktör (MKP)-1'in azalması, PAF (*platelet activating factor*, trombosit aktive edici faktör) ve LT-B4 (Lökotriyen B4) seviyesinin azalması, β -2

integrin ve lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 azalması gibi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olan birçok ek özelliğinin bulunduğu da bilinmektedir (9-11).

Statinlerin klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmaları kardiyovasküler olaylara ikincil gelişebilen ölüm, miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO), renal disfonksiyon gibi komplikasyonlarda azalma sağlamıştır (12). Ayrıca yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda koroner revaskülarizasyon ameliyatlarından önce kısa süreli dahi olsa statinlerin kullanılmasının miyokard fonksiyonu ve greft açıklığını olumlu yönde etkilediği, tekrarlayan iskemik atakları azalttığı, yeniden revaskülarizasyon gereksinimini ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (12-15).

Bu çalışmada; bir I/R modeli ve aynı zamanda artmış inflamatuvar yanıt ile karakterize olan kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan koroner arter bypass greftleme cerrahisinde, preoperatif dönemde kullanılan statin türevi ilaçların kardiyak, serebral, pulmoner ve renal koruyucu özelliklerini ve ayrıca inflamatuvar sistem üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KORONER ARTER CERRAHİSİ ve KARDİYOPULMONER BYPASS

2.1.1 Koroner Arter Cerrahisi

Koroner arter cerrahisi, ortalama insan ömrünün artması, stabil yaşam tarzının yerleşmesi, tanı yöntemlerinin çoğalması ve cerrahi ve anesteziye gelişmelerinde etkisi ile gittikçe artan bir ameliyat haline almıştır. Yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmak koroner arter hastalıklarında revaskülarizasyon girişimlerinin iki temel amacıdır.

Alexis Carel'in anjina pectoris ile tıkaçıcı arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi göstermesiyle başlayan süreç 1951 yılında Vineberg'in internal torasik arteri insan miyokardının içine implante etmesiyle yeni bir boyut kazanmıştır. Koroner arter cerrahisinin modern döneme geçişi 1950'li yıllarda başlar. William Mustard, William Longmire, Michael DeBakey ve Edward Garret bu geçiş sürecinde önemli başarılar imza atmış cerrahlardır. 1970'li yıllarda ortaya atılan koroner arter hastalıklarının tedavisinde cerrahi/ilaç ikilemi 1984 ve 1988 yıllarında yapılan iki çalışma ile (European Coronary Surgery Study, (ECSS) ve Coronary Artery Surgery Study, (CASS)) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar doğru endikasyonlarla yapılan cerrahi tedavinin gerek yaşam kalitesi gerekse yaşam süresi açısından ilaç tedavisine üstünlüğü kanıtlanmıştır (16-18). Son yıllarda perkütan transluminal balon anjioplasti (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) uygulamaları ve intrakoroner stent yerleştirilmesi işlemleri perkütan teknikleri gündeme taşırken, 1991'de Benetti ve arkadaşlarının yayınladıkları 700 vakalık, çalışan kalpte koroner bypass cerrahisi serisi koroner arter cerrahisine yeni boyutlar kazandırmıştır (19). Ancak çalışmalarda koroner arter bypass greftleme ameliyatlarının yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerine PTCA ve medikal tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (20-26).

Koroner arter cerrahisi, cerrahiye oldukça sınırlı koşullarda izin veren çalışan kalpte bypass uygulamaları dışında, sıklıkla kardiyopulmoner bypass eşliğinde gerçekleştirilir. Kardiyopulmoner bypass hem cerrahi görüşün daha iyi sağlanması hem de anastomoz sırasında oluşacak hemodinamik değişikliklerin iyi toleransına olanak tanır. Hastaya sağlanması istenen maksimum yarar için kardiyopulmoner bypass'ın özelliklerinin bilinmesi gerekir.

2.1.2 Kardiyopulmoner Bypass

İlk olarak 6 Mayıs 1953 tarihinde John H. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde kullanılan kardiyopulmoner bypass, cerrahi işlem sırasında cerrahi görüşün ve güvenliğin sağlanması amacıyla kalp ve akciğerin fonksiyonlarının belirli süreliğine ekstrakorporeal olarak gerçekleştirilmesidir. Bu işlem bir kalp-akciğer makinesi yardımıyla gerçekleştirilir.

Bir kalp akciğer makinesinin ana komponentlerini pompa, arteriyel ve venöz kanüller, hatlar, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Çeşitli versiyonları olmakla birlikte asıl olarak santral bir venden alınan kanın bir rezervuarda toplanıp, kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra filtre edilerek arteriyel sistem yardımıyla vücuda geri döndürülmesi prensibiyle çalışır.

2.1.3 Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuvar Yanıt

Kardiyopulmoner bypass uygulamasında, kalbin fizyolojik çalışmasına göre önemli farklılıklar vardır. Bunlar, kanın KPB devre yüzeyleri ile teması, pulsatil kan akımının laminar akıma değişmesi, kalbin kardiyopleji ile soğuk iskemiye maruziyeti, beyin, böbrekler, akciğerler ve karaciğerin iskemi/reperfüzyonu, vücut ısısının önemli derecelere kadar düşürülmesidir. Bu değişiklikler nedeniyle organizmada, endotel hücreleri, lökositler, trombositler, kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadının da içinde bulunduğu yaygın bir inflamatuvar reaksiyon başlar. Ayrıca özellikle barsaklardan oluşan bakteriyel translokasyona ikincil gelişen endotoksemi ve cerrahinin kendisinin getirdiği stres yük, oluşan inflamatuvar yanıtın nedenleridir (1,3,4,5,6,8).

2.1.4 İnflamasyon Aracılıklı Hasarın Oluşum Mekanizması

Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan sistemlerle ilişkili olan (KPB sistem iç yüzeyi) ve olmayan (iskemi-reperfüzyon, travma, endotoksin, ısı değişiklikleri v.b) nedenlere ikincil olarak bir inflamatuvar cevabın geliştiği bilinmektedir. Gelişen bu inflamatuvar cevap kompleman aktivasyonu, lökosit aktivasyonu, oksijen radikalleri, nitrik oksit, araşidonik asit metabolitleri, endotelinler gibi birden çok etkenle birlikte gelişen kompleks ve kombine bir cevaptır.

Lökosit aktivasyonu inflamasyon ile ilgili teorilerin temelini oluşturur. Nötrofil aktivasyonu oksijen radikalleri, proteazlar, ve yağ asiti (araşidonik asit) metabolitlerinin salınımına yol açar. Bu ürünlerin yanı sıra aktive makrofajlar ve trombositlerden salınan maddelerde doku hasarını artırır. Multifaktöryel nedenle aktive olan nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi toksik radikaller

protein destrüksiyonu ve lipid membran hasarı oluşturur. Kompleman aktivasyonu bu yanıtı şiddetlendirir. Nötrofil degranülasyonu myeloperoksidaz, nötrofil elastaz, laktoferrin, β -glukuronidaz, ve N-asetil glukozaminidaz gibi toksik sindirim enzimleri salarlar. Bu reaksiyon doku harabiyetine ve immün direncin azalmasına neden olur.

Nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu hücrelerin endotele adezyonuna neden olarak inflamatuvar hücre kümelerinin oluşumuna neden olur. Oluşan mikroagregatlar mikrovasküler oklüzyona ve azalmış lokal doku perfüzyonuna neden olarak organ disfonksiyonu oluşturabilir. Bunu takiben bu mikroagregatların kaybı ve kanlanmanın yeniden sağlanması da reperfüzyon hasarına neden olur.

Sonuçta; aktive olan inflamatuvar sistem nedeniyle oluşan doku hasarı, artmış vasküler permeabiliteye ikincil gelişen doku ödemi, üçüncü boşluğa sıvı kaybı, azalmış immün yanıt ve organ disfonksiyonu gelişir (1,5,8).

2.1.5 İnflamasyon Mediyatörleri

Kompleman Aktivasyonu

Kompleman sisteminde yer alan plazma proteinleri vücudun savunma sisteminin önemli kısmını oluştururlar. Kemoatraksiyon, opsonizasyon, aktivasyon ve hücre lizisinde önemli rol oynarlar. Bu proteinler intrasellüler alanın yanı sıra plazmada da enzim prekürsörü olarak bulunurlar. Kardiyopulmoner bypass kompleman sistemini hem klasik yoldan hem de alternatif yoldan aktive eder. Kanın ekstrakorporeal devrelerle teması ile alternatif yol (C3a, C5a), protamin antagonizasyonu ile de klasik yol (C4a, C3a) aktive olur. Dolaşıma endotoksin salınımı hem klasik hem de alternatif yolu tetikler. Aktive olan kompleman sistemi C3a ve C5a anaflatoksinleri ile bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını artırarak vasküler permeabiliteyi, serbest oksijen radikallerini ve lizozomal enzimleri artırır. C3a aynı zamanda potent bir trombosit agregasyon stimülatörüdür. C5a ise nötrofilleri aktive ederek endotel hücrelerine adezyonlarını artırır. Anaflatoksinler LT-B₄, PAF, histamin, prostaglandinler, tromboksanlar ve TNF- α gibi birçok mediyatörü aktive eder. Bu sayede interstisyel ödem, artmış doku kanlanması ve vasküler geçirgenliğe neden olurlar.

Kompleman sistem aktivasyonu ve klinik seyir arasında ilişki tam açıklanamamış olsa da birçok çalışmada postoperatif morbidite ile kompleman aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir (1,3,4,5,8).

Lökositler ve Adezyon Molekülleri

KPB sırasında C3a, C5a, PAF, LT-B4 gibi mediyatörler aracılığı ile nötrofil aktivasyonu olur. Nötrofillerin endotele yapışması lokal doku hasarı oluşturacak mediyatör salınımının erken bir basamağıdır. Bu adeziv reaksiyonlar en sık polimorfonükleer hücre yüzeyinde eksprese olan CD11b/CD18, E-selektin, ICAM-1 ve P-selektin gibi spesifik adezyon molekülleri ile olur. Hayvan çalışmalarında adezyon molekülleri ekspresyonunun aktive nötrofillerin oluşturduğu pulmoner ve miyokardiyal hasarda önemli yeri bulunduğu gösterilmiştir. Bu moleküllere karşı oluşturulmuş monoklonal antikörlerin kullanılması ile oluşan pulmoner hasarın azaltılabileceği bildirilmiştir (1,3,8,27). Sonuç olarak nötrofil adezyonunun engellenmesi artmış infeksiyon riski göze alındığında yarar sağlayabilir.

Serbest Oksijen Radikalleri

Lökositlerin aktivasyonu ile süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve singlet (O[•]) oksijen gibi birçok serbest oksijen radikali salınır. Bunlar hücre lipid membranında oluşturdukları hasarla organ hasarı oluşturabilirler. Kardiyopulmoner bypass sırasındaki iskemi reperfüzyona ek olarak KPB'nin başlaması da radikallerin artışına yol açar. Isı da oksijen radikallerinin üretiminde etkili bir faktör olabilir.

Araşidonik Asit Metabolitleri

Multifaktöryel kaynaklı araşidonik asit, prostanoidler ve lökotriyenlerin oluşmasına sebep olur. Bunlar içinde tromboksan A2 ve prostaglandinler en önemlilerini oluşturur. Kardiyopulmoner bypass sırasında asıl kaynak nötrofil hücre membranıdır, ancak plevral sıvıda prostasiklin ve tromboksan kaynağı olabilir. Tromboksan A2 güçlü bir vazokonstriktör olmasının yanı sıra trombosit agregasyonunu da tetikler. Tromboksan A2 reseptör blokajı veya tromboksan sentez inhibisyonu ile pulmoner hasarın azaltılabileceği ve KPB sonrası sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir (1,3,8). Prostaglandin E1 (PGE1), PGE2 ve prostasiklin (PGI2) KPB sırasında salınan başlıca prostaglandinlerdir. Bu maddelerin antiagregan ve vazodilatör etkileri sayesinde tromboksan A2'nin etkileri dengelenir. Bu sayede kardiyak ve pulmoner koruyucu etkiler belirlemektedir. Lökotriyenler potansiyel kemoatraktanlar olup vasküler permeabilitede artışa neden olurlar. Lökotriyenlerin post KPB dönemde arttığı bilinmektedir. Artan lökotriyenlerin ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*, akut solunum sıkıntısı sendromu) ve çoklu organ yetmezliğinde rol oynayabilecekleri ve yoğun bakımda kalış süresini artırdıkları gösterilmiştir.

Endotoksin

Endotoksin inflamatuvar kaskadın güçlü bir aktivatörüdür. Kardiyopulmoner bypass sırasında endotoksin kaynağı olarak birçok alan gösterilmiş olsa da barsaklar en önemli kaynağı oluşturur. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan vazokonstriksiyon nedeniyle oluşan barsak mukoza iskemisini takiben barsak permeabilitesinde artış ve dolaşıma endotoksin salınımı gerçekleşir. Endotoksin, parçalanmış gram negatif bakteri duvarının lipopolisakkarid yapıdaki komponentidir. Kompleman sisteminin ve sitokinlerin potent bir aktivatörü olarak inflamasyonun tetikçisi olabilir. Koagülasyon kaskadını, klasik ve alternatif yollardan kompleman sistemini, nötrofillerde oksidatif cevabı ve endotel hücrelerde adeziv fonksiyonlarda artışı uyarır. Bir çalışmada KPB'nin 90. dakikasında plazma endotoksin seviyesinin maksimuma çıktığı, 6 saatte belirgin düşerek 7. güne kadar yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir (1). Endotokseminin nötrofil serbest radikal üretimini artırdığı belirtilmesine karşın postoperatif morbidite ile belirgin ilişkisi olduğunu belirten çalışmalar yetersizdir.

Sitokinler

Sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere etki ederek hücrelerin büyümesini, matürasyonunu ve tamirini düzenleyen, bazen lenfokin, monokin, interlökin, interferon olarak da isimlendirilen heterojen bir grup proteindir. Aktive lökositlerden, özellikle monositlerden ve aktive fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanırlar. Bu hücrelerin aktivasyonu doku harabiyetine en erken hücreyel yanıtı oluşturur. Hücre büyüme ve diferansiyasyonuna, organizmanın hücre aracılıklı savunma mekanizmalarına ve kronik inflamatuvar hastalıklara ek olarak inflamatuvar olaylar gibi çeşitli akut etkilerde de aracılık ederler. Sitokinler, araşidonik asit metabolitleri, kompleman sistemi, nötrofil degradasyonu ve serbest oksijen radikali oluşumu gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile de ilişkilidir (1,3,5,8).

Çoğu sitokin depolanmayıp ihtiyaç olduğunda sentezlenir. Ancak bazı sitokinler önceden sentezlenir ve sitoplazmik granüllerde depolanır. Örneğin TGF-1 β (Transforming growth faktör-1 β) trombositlerin α -granüllerinde depolanır ve trombin tarafından stimüle edildiğinde salınır. Bu şekilde depo edilen sitokinler arasında TNF- α , bazı mast hücrelerinde granülosit/makrofaj stimüle edici faktör, platelet faktör 4, platelet derived growth faktör yer alır. Önceden sentezlenen sitokinler TNF- α , IL-1 β , endotelial growth hormon, transforming growth faktör- α gibi membran proteinleri olarak depolanabilirler veya çeşitli proteinler ile birleşerek kompleksler oluşturabilirler (1,3,8).

Sitokinlerin salınımı iskemi-reperfüzyon, endotoksin salınımı, kompleman aktivasyonu ve diğer sitokinler gibi birçok nedene bağlı olabilir. TNF- α , makrofaj ve diğer

proinflamatuar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda ilk tespit edilen sitokinlerdendir. Endotoksin TNF- α salınımı için güçlü bir uyarandır. Proinflamatuar uyarıyı takiben TNF- α düzeyi hızla yükselir ve çok çabuk kaybolur. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan proinflamatuar sitokin seviyesi ile KPB süresi arasında belirgin ilişki vardır. TNF- α 'nın KPB sonrası dönemde miyokardiyal disfonksiyon ve hemodinamik instabilitede önemli rol oynadığı bilinmektedir (1,3,6). Kardiyak cerrahi hastalarında TNF- α 'yı takiben IL-1 β düzeyi artar. Ölçülen düzeyler düşüktür ve KPB'yi izleyen birkaç saat içerisinde tepe noktasına ulaşırlar. İnterlökin-1 β KPB sonrası vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini indükleyerek sistemik vasküler rezistansı azaltabilir. İnterlökin-1 β inflamatuvar kaskadın başlamasında ve devamında önemli görünürken zararlı etkilerin organ hasarı ve hasta sağ kalımına etkisi tam açıklanamamıştır (1,3,6,8).

İnterlökin-6 akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. İmmun yanıtın ve hematopoezin düzenlenmesinde görev alır. Ateş oluşumunda rol oynar ve adrenokortikotropik hormon salınımını tetikleyebilir. Majör nonkardiyak cerrahi sonrası cilt insizyonundan sonraki 2 ve 4'üncü saatlerde plazma ve serum IL-6 düzeylerinde yükselme başlar ve 4-24 saat sonra tepe konsantrasyonlara ulaşır. Komplike olmayan vakalarda IL-6 düzeyleri cerrahiden 3 ila 5 gün sonra preoperatif değerlere döner (28,29). IL-6, doku harabiyetinin, cerrahi travmanın boyutu ile plazma/serum düzeyleri arasında korelasyon gösteren sensitif, erken belirteci olarak görülmektedir. Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre, CRP yanıtı ve kan kaybı ile koreledir. Postoperatif IL-6 düzeyleri, komplikasyon olan hastalarda komplikasyon olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ta IL-6 plazma/serum seviyeleri yükselir. Bir çalışmada önceden 30 mg/kg metilprednizolon ile KPB'a bağlı IL-6 artışının baskılandığı gösterilmişken, başka bir çalışmada aynı dozun akciğer cerrahisi geçiren hastalarda IL-6 düzeylerine etki etmediği belirtilmiştir. TNF- α ve IL-1 β 'den farklı olarak IL-6 in vivo olarak doku harabiyeti veya hemodinamik instabilite yapmaz (1,3,8).

İnterlökin-8 nötrofiller için potent bir kemoatraktan olup pulmoner sekestrasyon ve akciğer hasarında önemli rol oynar.

Proinflamatuar faktörlerin salınımı çoklu organ yetmezliğinde önemli bir etkidir. Bunların aksine KPB sırasında salınan IL-10 gibi antiinflamatuar faktörler ise proinflamatuar sitokinleri baskılar. Bu ikisi arasındaki denge klinik seyirde önemli etkidir. Ayrıca IL-10 kan mononükleer hücreleri ve konnektif doku hücreleri üzerinde de düzenleyici etki gösterir.

2.1.6 Postoperatif İnflamatuvar Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitede en önemli rolü kontrol altına alınmayan inflamatuvar yanıt oynar. Bu inflamatuvar yanıt, kardiyak cerrahi sonrasında akut olarak gelişen pulmoner, kardiyovasküler, nörolojik, gastrointestinal, hematolojik ve immun sistem disfonksiyonlarının patogeneğinde birincil etkidir.

Pulmoner Komplikasyonlar

Akut akciğer hasarının tanı kriterleri, hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 300$), bilateral akciğer infiltrasyonu ve normal PCWP'tir. Akut akciğer hasarının oluşma riski ve ciddiyeti KPB süresiyle orantılı olarak artar. Kullanılan oksijenatörün tipi de bu risk için önemli bir faktördür. Kardiyopulmoner bypass'ın pulmoner endotel, epitel ve interstisyel hücrelerinde hasara neden olduğu histolojik olarak belirlenmiştir. Oluşan hasarda inflamatuvar faktörler başlıca rolü oynar. Patogeneğin ana faktörü olan inflamatuvar yanıtın azaltılması akciğer hasarını azaltır. Kardiyak cerrahi sonrasında gözlenen erken pulmoner disfonksiyon, diğer sistem morbiditelerini, yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini ve mortaliteyi artırır (1,4).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Majör perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlar (kardiyak arrest, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği) KABG hastalarının %10'unda gözlenir. Kardiyopulmoner bypass sonrasında oluşan sistemik inflamatuvar cevap, kardiyovasküler disfonksiyonun patogeneğinde önemli rol oynar. Kardiyopulmoner bypass ilişkili inflamatuvar cevap ile miyokard afallaması, iskemi ve disfonksiyon ve β -adrenerjik desensitizasyon arasında kuvvetle tanımlanan bir ilişki vardır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 plazma seviyeleriyle adrenerjik uyarılara olan kardiyak duyarsızlık arasında belirgin ilişki tanımlanmıştır. TNF- α 'nın yaşlı hastalarda miyokard depresyonuna neden olduğu, bu etkinin anti-TNF- α antikorlarıyla gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca nitrik oksit (NO) dengesindeki değişiklikler de kardiyak cerrahi sonrasında gelişen kardiyovasküler olayların patogeneğinde önemli rol oynar. Üretilen NO vasküler tonusun sağlanması, miyokard kasılması, koagülasyon ve pulmoner endotelial fonksiyon gibi faktörlere etki ederek kardiyoprotektif özellik gösterirken, KPB sonrasında proinflamatuvar sitokinlerce aşırı miktarda artırılan NO, miyokard disfonksiyonu gibi zararlı bulgulara neden olabilir (1,4).

Nörolojik Komplikasyonlar

Kardiyak cerrahi sonrasında oluşan nörolojik komplikasyonlar, perioperatif morbiditeyi artırır. Geçici iskemik atak ve inme gibi bulgular %1-3, nöbet gibi daha az ciddi komplikasyonlar %5-10 oranında gözlenir. Fokal hasarla ilişkisi olmayan geçici kognitif disfonksiyon ve kuvvetsizlik gibi komplikasyonlar %60'lara kadar çıkabilir. Apolipoprotein E-epsilon 4 alleli pozitif olan ve daha önceden nörolojik hasarı bulunan hastalarda post-KPB dönemde nörolojik komplikasyon gelişme riski daha fazla bulunmuştur. Serebral komplikasyon gelişen hastalarda mortalitenin de arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar cevap KPB sonrası dönemde gelişen nörolojik komplikasyonlarda anahtar rolü oynar. İnflamatuvar cevabın azaltılmasına yönelik stratejilerle nörolojik hasarın azaltılması mümkündür. Aprotinin uygulamasında KPB sonrası inme insidansını azalttığı bildirilmiştir (1,4).

Renal Komplikasyonlar

Kardiyak cerrahide perioperatif renal disfonksiyon %7-13 hastada gözlenirken, %1-1,5 hastada da diyaliz tedavisi gerekir. Renal komplikasyon gelişimi hastaların yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini ve mortalitelerini artırır. Renal disfonksiyonun gelişiminde renal iskemi-reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar cevap esas rolü oynar. Kardiyopulmoner bypass sırasında salınan TNF- α glomeruler fibrin depozisyonunu, hücrel infiltrasyonu, renal hücre apoptozisini ve vazokonstriksiyonu artırarak glomeruler filtrasyon hızını azaltır. Anti-TNF- α stratejileriyle KPB sonrasında gelişen renal yetmezlik insidansı azalır (1,4).

Hepatik Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass sonrasında %47'lere kadar ulaşabilen sıklıkta geçici hepatik disfonksiyon gelişebilir. Hepatik disfonksiyonun patogeneğinde hepatik iskemi-reperfüzyon hasarı, KPB'den ayırma sırasında gelişen hepatik venöz konjesyon ve şüpheli kanıtlarla inflamasyon yer alır. Ayrıca yüksek C3a ve C4a konsantrasyonlarının da hepatik disfonksiyonla ilişkisi belirtilmiştir. TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarındaki artış ile hepatik disfonksiyon arasında da bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar artmaktadır (1,4).

Hemostatik Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass nedeni hemostatik disfonksiyon perioperatif önemli bir morbidite nedenidir. Koagülasyon ve fibrinolitik kaskad elemanlarının KPB devresiyle teması ve kontakt aktivasyonu, trombosit disfonksiyonu, endotel hasarı ve kapiller kaçak olası mekanizmalardır. Postoperatif kompleman aktivasyonu ile kan kaybı arasında bir korelasyon vardır. Hemofiltrasyonla sitokin miktarında azalmanın sağlanması postoperatif kan kaybını

azaltır. Yapılan bir çalışmada hastalardan preoperatif dönemde alınan trombositten zengin plazmanın KPB sonrası dönemde kullanımı ile pulmoner hasarın azaldığı, yoğun bakım süresinin kısaldığı ve hemostatik disfonksiyonun önlendiği belirtilmiştir (1,4).

İmmünosupresyon

Antiinflamatuvar sitokin üretiminin artması immünosupresyona neden olur. Ayrıca CD3+ T-lenfosit ve CD4+ yardımcı T-lenfosit sayısında azalma, CD8 supressör T hücre ve monosit sayısında artış ve mitojenlere lenfosit cevabında azalma gibi nedenler hücrel immüniteyi değiştirir. İmmün yanıtta bu değişiklikler immün sistemin yararlı ve zararlı etkilerinin değerlendirilmesi ve klinik zararlı etkilerin kontrol altına alınması ancak yararlı etkilerin baskılanmaması önem taşır (1,4).

2.1.7 Kardiyopulmoner Bypass İle Oluşan İnflamatuvar Yanıtın Önlenmesi

Kardiyak cerrahi mortalitesi düşük ancak postoperatif morbiditesi sık olan bir cerrahidir. Morbidite nedenleri atriyal fibrilasyon, vazopressör gerektiren miyokard disfonksiyonu, miyokard infarktüsü gibi kardiyak kökenli olabileceği gibi; gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, renal yetersizlik, serebral disfonksiyon gibi ekstrakardiyak nedenli de olabilir. Cerrahi sırasında oluşan multifaktöriyel proinflamatuvar aktivite, postoperatif dönemde gelişen birçok komplikasyonun sorumlusudur (1,4,7,8). Bu komplikasyonlar hafif formdaki proinflamatuvar aktiviteden, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar uzanabilen bir yelpazede gözlenebilir. Dolayısıyla kardiyak cerrahide multifaktöriyel olarak gelişen inflamatuvar yanıtın önlenmesi amacıyla çeşitli yöntemler uygulanır. Bu yöntemlerdeki amaç, inflamasyonun azaltılması ve intra- ve postoperatif dönemlerde gelişebilecek inflamasyon nedenli komplikasyonların azaltılması ve önlenmesidir (1,3,4,8,27).

Kardiyak cerrahide uygulanan bu antiinflamatuvar stratejiler farklı basamaklarda ve klasmanlarda değerlendirilir.

Risk belirlenmesi

Daha önceden var olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlarla ilgili önlemlerin alınması hastalarda postoperatif dönemde gelişebilecek olan komplikasyonların azalmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda preoperatif yüksek serum CRP seviyesinin, postoperatif pozitif inotrop gereksinimini, solunum desteği ihtiyacını ve yoğun bakımda kalış süresini artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra preoperatif IgM antiendotoksin kor antikörlerinin düşük

olması, apolipoprotein E-64 aleli gibi genotipik özellikler KPB sonrası nörolojik komplikasyon gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (1).

Yeni Cerrahi Tekniklerin Geliştirilmesi

Off-Pump Koroner Arter Cerrahisi (OPCAB): Günümüzde çalışan kalpte koroner bypass uygulaması uygun hastalarda, artan maliyet ve yüksek komplikasyon oranları nedeniyle KPB ile yapılan cerrahi girişimlere tercih edilir. Kardiyopulmoner bypass aortanın klemplenmesi ve global iskemi reperfüzyon ile postoperatif komplikasyon gelişimi arasında sıkı bir ilişki bulunur. Off-pump cerrahi tüm bu faktörleri azaltarak oluşacak inflamasyonu azaltır. Yine uygun hastalarda OPCAB ile cerrahi uygulamasının postoperatif kardiyovasküler, pulmoner, renal, nörolojik ve hematolojik disfonksiyonu azalttığı ve yoğun bakım kalış süresini kısalttığı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (1,3,8,27).

Minimal İnvaziv Kardiyak Cerrahi: Cerrahi insizyon inflamatuvar yanıtın gelişmesinde önemli rol oynar. Laparoskopik ve torakoskopik tekniklerdeki gelişmelerle minimal invaziv cerrahinin gelişimi sayesinde tüm mediyan sternotomiden yavaş yavaş uzaklaşmaktadır. Tartışmalı da olsa mediyan sternotomili hastalara oranla torakotomili hastalarda kompleman aktivasyonu daha az olduğu bildirilmiştir (1,3,4).

Drew-Anderson Tekniği: Hastanın kendi akciğerlerinin bir oksijenatör gibi kullanılmasına olanak veren bir tekniktir. Yapılan araştırmalarda Drew-Anderson tekniği kullanılan hastalarda postoperatif inflamasyonun azaldığı, hemostatik ve pulmoner komplikasyonların daha az gözlemlendiği belirtilmiştir (1,3,7,27).

Ekstrakorporeal Sistemin Biyolojik Uyumluluğunun Artırılması

Pompa sisteminin biyolojik uyumluluğunun artırılması ile kontakt aktivasyonun azaltılması ve immun sistemin, özellikle kompleman sisteminin aktivasyonunun önlenmesi amaçlanır. Bu sayede sitokin salınımı, kallikrein ve lökosit aktivasyonu önlenir. Bu uyumluluğun artırılması amacıyla devreler iyonize heparinle kaplanır. Yapılan çalışmalarda heparin kaplı devre kullanımının postoperatif respiratuvar, hemostatik ve nörolojik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda bu uyumluluğu artırmak amacıyla devrelerin, fosfatidil kolin, silikon, sentetik proteinler, polimerlerle kaplanması, yüzey modifikasyonlarının uygulanması ve oksijenatör yüzey alanının azaltılması gibi teknikler denenmektedir.

Endotokseminin Azaltılması

Selektif Sindirim Sistemi Dekontaminasyonu: Bunu sağlamak amacıyla enteral emilimi olmayan antibiyotikler kullanılır. Ancak yapılan çalışmalarda bu ilaçların, infeksiyon oranını azaltmalarına rağmen mortaliteye önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Enteral Beslenme ve İmmünonutrisyon: Enteral beslenmenin erkenden başlanması immün fonksiyonların hızla düzelmesini sağlar. Hastalarda özellikle pürin, arjinin, omega-3 yağ asidi gibi besinlerle immünonutrisyon uygulanması, yoğun bakım kalış süresi, hastane kalış süresi, infeksiyöz komplikasyonlar, SIRS süresi ve mekanik ventilasyon süresi üzerine klasik yöntemle beslenenlere oranla daha olumlu etki eder (1,4).

Hemodinamik Stabilite ve Organ Perfüzyonu

Peri KPB dönemde hemodinamik stabilite hastanın postoperatif durumunu yakından ilgilendirir. Özellikle splanknik alan perfüzyonunun sağlanması morbidite açısından önemlidir. Organ perfüzyonunun sağlanması açısından uygun volüm durumunun sağlanması da gereklidir. Normotansif olmalarına rağmen düşük intraoperatif dolma basıncı olan ve yüksek doz vazopressör kullanan hastalarda barsak geçirgenliği ve endotoksemi artar. Bunun yanında aşırı hemodilüsyon KPB sonrasında düşük kardiyak outputun patogenezinde önemli rol oynar.

Kardiyak cerrahide organ perfüzyonunu özellikle splanknik saha perfüzyonunu artıran ve rutin kullanılan bir yöntem tanımlanmamıştır. Ancak fosfodiesteraz inhibitörleri ve intraaortik balon pompası ile ilgili kesin olmayan ve tartışmalı sonuçlar bildirilen yayınlar mevcuttur.

Filtrasyon Teknikleri

Hemofiltrasyon: Kardiyopulmoner bypass sırasında hidrostatik basınç gradiyenti ile bir tür ultrafiltrasyon, sıvı çekilmesidir. Özellikle su ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin süzülmesi sağlanır. Renal problemleri olanlarda ve ekstravasküler sıvı yüklenmesi düşünülen hastalarda kullanılır. Özellikle pediatrik hastalarda olmak üzere hemofiltrasyonun antiinflamatuvar yanıtları da bildirilmiştir. Hemofiltrasyon ile IL-6, IL-1, IL-8, C3a, TNF- α ve myeloperoksidazın konsantrasyonlarının azaltıldığı gösterilmiştir. Hemofiltrasyonun bu yararlı etkisi erişkinlerde pediatrik hastalardaki kadar belirgin değildir (1,3,4,8,27).

Lökosit Filtrasyonu: Lökosit filtreleri veya antinötrofil ve antiserumlar kullanılarak gerçekleştirilir. Kardiyak cerrahide inflamasyonda ana rolü lökositler oynar. Lökosit filtrasyonu ile dolaşımdaki lökosit ve trombosit miktarı azalır. Bu oksidatif stres ve

inflamasyonun azalmasını da sağlar. Bazı çalışmalarda lökosit filtrasyonunun post-KPB dönemde pulmoner ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir (1,4,8,27).

İnflamatuvar Cevabı Azaltan Farmakolojik Ajanların Kullanılması

Serin Proteaz İnhibitörleri: En sık kullanılan ajan aprotinin'dir. Kompleks polipeptid yapıda nonspesifik bir serin proteaz inhibitörüdür. Aprotinin kardiyak cerrahide kan kaybını azaltır. Özellikle yüksek dozlarda antiinflamatuvar etki gösterir. Bu etki trombosit fonksiyonunun korunması, kompleman aktivasyonunun azalması, kallikrein sisteminin inhibisyonu, TNF- α , IL-6, IL-8 salınımının azalması, endojen iNOS inhibisyonu, KPB'ye bağlı lökosit aktivasyonunun azalması ve granülositlerin adezyon moleküllerinin upregülasyonunun önlenmesi ile beraberdir. Yüksek doz aprotinin ile Troponin-I, CK-MB ve LDH seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda aprotinin kullanımıyla miyokard, akciğer ve beyin fonksiyonlarının korunduğu, kan kaybı ve transfüzyon gereksiniminin azaldığı ve perioperatif mortalitenin düştüğü gösterilmiştir.

Pentoksifilin: Nonspesifik bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Etkisini sepsiste TNF- α 'nın azaltılması, nötrofillerden sitokin ve endotoksin salınımının engellenmesi, endotel hasarı ve geçirgenliğinin önlenmesi ve pulmoner sekestrasyonun azaltılmasında rol alarak gösterir. Yaşlı hastalarda kardiyak cerrahide pentoksifilin kullanımının nötrofil elastaz artışını, CRP'yi, ve pro ve antiinflamatuvar sitokinleri (IL-6, IL-8, IL-10) ve vazopressör ihtiyacını azalttığı, ekstübasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (1,3).

Serbest Radikal Temizleyiciler ve Antioksidanlar

Serbest oksijen radikalleri (SOR) KPB sonrasında reperfüzyon ile oluşur ve doku hasarına neden olur. İskemi-reperfüzyon durumlarında miyokardiyal antioksidanlar olan glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz artar. Hastanın antioksidan aktivitesini aşacak miktarda SOR oluşumu artmış hücrel hasarla sonuçlanır. Bazı çalışmalarda askorbik asit (C Vitamini), alfa-tokoferol, ve allopurinol gibi antioksidan aktivitesi olan ilaçların post-KPB dönemde oluşan SOR miktarını azalttığı ve organ hasarını düzelttiği gösterilmiştir (1,4,8,27).

İmmünomodülasyon

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin noninfeksiyöz inflamasyonda yararlı olabileceği ve inflamasyonun zararlı etkilerini önleyebileceği gösterilmiştir. Kardiyopulmoner bypass öncesinde kortikosteroid ön tedavisi endotoksin salınımını ve kompleman aktivasyonunu önler. Metilprednizolonun KPB'de kullanımı, proinflamatuvar sitokinleri azaltırken, antiinflamatuvar sitokinleri artırır. Ayrıca, post-KPB dönemde lökosit aktivasyonunu ve pulmoner sekestrasyonu düzenler, nötrofil adezyon moleküllerini artırır. Steroidlerin kardiyak

cerrahide kullanımının postoperatif vazokonstrüksiyonu azalttığı, perfüzyon basıncını artırdığı, postoperatif ventilatör ihtiyacını ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir. Ayrıca steroid tedavisi fosfolipaz aktivasyonu ile membran geçirgenliğini azaltarak miyokard hasarı ve pulmoner hasarı engeller (1,3,5-8,30,31).

Siklooksijenaz İnhibitörleri: Klasik non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'yi inhibe ederler. Bu nonspesifik COX inhibisyonu KPB sonrasında pulmoner vasküler direnç artışını ve akut akciğer hasarını azaltırken oluşan pulmoner vasküler disfonksiyonu da düzenler. Ayrıca bir çalışmada indometasin kullanımının postoperatif ateş, göğüs ağrısı, huzursuzluk ve miyalji insidansını azalttığı belirtilmiştir. Ancak COX-1 inhibisyonu ile artan serbest radikaller ve izoprostanlar postiskemik miyokard disfonksiyonunu artırır. COX-1 inhibisyonunun zararlı etkileri nedeniyle selektif COX-2 inhibitörlerinin ön plana çıkması kardiyak cerrahideki kullanımı artırmıştır (1). Yine de COX-2 inhibitörlerinin kardiyak cerrahideki yeri tam olarak tanımlanmamıştır.

Kompleman İnhibisyonu ve Monoklonal Antikorlar: Kompleman faktör 5'e karşı oluşan monoklonal antikorların kullanımının, doz bağımlı olarak kan kaybını azalttığı, plazma CK-MB düzeylerini düşürdüğü ve kognitif fonksiyonları düzelttiği belirtilmiştir (1).

Termoregülasyon

Normotermi ve hipotermi uygulamaları ile KPB'nin inflamatuvar özellikleri arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada KPB'nin 34 °C'de gerçekleştirildiğinde adezyon molekülleri ve lökosit proteolitik enzim seviyelerinin, 26-28 °C de gerçekleştirilen KPB'ye oranla daha fazla arttığı bildirilmiştir. Genel düşüncenin ise hipotermi'nin inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tamamen engellemediği ancak geciktirdiği şeklindedir (1,3).

2.2 STATİNLER

2.2.1. Tanım

Lipid tedavisinde LDL (Low-density Lipoprotein) kolesterol tedavinin ana hedefidir. LDL düşürücü diyeti de kapsayan tedavi edici yaşam biçimi değişikliği, kişilerin çoğunda terapötik hedefe ulaşmayı sağlar. Ancak, koroner arter hastalığı (KAH) için kısa ve/veya uzun süreli risk taşıyan kişilerde önerilen LDL kolesterol seviyesini sağlamak için LDL düşürücü ilaçlar kullanmak gereklidir. 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri (Statinler) yüksek riskli kişilerin çoğunda LDL hedefini sağlamaktadır. Statinler KAH saptanmış olan hastalarda ve KAH için yüksek risk taşıyan hastalarda hayat kurtarıcı potansiyele sahiptir (32). Koroner arter hastalığı için risk grubu olan kişilerde amaç LDL-kolesterol seviyesinin 100 mg/dL de tutulmasıdır. Statinlerin yanı sıra, safra asit sekestranları, nikotinic asit türevleri ve bazı fibratlar antiperlipidemik amaçla kullanılırlar. Yüksek risk grubunda statinler en etkili ve pratik ilaçlar olarak ilk seçilecek ilaçlardır (33).

2.2.2. Farmakolojisi

Statinler yapı ve tip olarak farklı özellikler gösterirler. Elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak, metabolizmalarına göre de lipofilik ve hidrofilik olmak üzere gruplandırılırlar (34). Oral olarak kullanılırlar. Lipofilik statinler daha çok prodrug olarak veya hidrofilik statinler aktif şekilde barsak mukozasından emilerek enterohepatik sıklusa girerler. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Statinlerin karaciğerden ilk-geçiş temizlenmeleri yüksek ve yarı ömürleri kısadır. Emilen miktarın %80-85'i safra ile geri kalan kısmı renal sistemden atılır. Farklı olarak atorvastatinin yarı ömrü diğer statinlerden daha uzundur.

Statinler HMG CoA redüktaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek mevalonat yolu denilen kolesterol biyosentezini inhibe etmekte, bunun sonucunda plazma total kolesterol düzeyi ve LDL kolesterol düzeyi azalmakta, ayrıca hepatik LDL reseptör aktivitesindeki artışla birlikte LDL'nin karaciğer tutulumu da artmaktadır (34). Kullanılan statin ve dozuna bağlı olarak LDL kolesterol düzeylerinde % 18–55 arasında düşme gözlenir (35). Ek olarak statin kullanan hastalarda HDL kolesterol düzeylerinde de %5–10 yükselme olduğu gösterilmiştir (36).

Tablo 2.1. Doğal ve sentetik oluşlarına göre statinlerin gruplandırılması

Doğal Statinler	Sentetik Statinler
Mevastatin	Fluvastatin
Pravastatin	Atorvastatin
Lovastatin	Cerivasatin
Simvastatin	Rivasatin
	Dalvastatin
	BMY 21950
	BMY 22089
	PD 135022
	PD 134965

Tablo 2.2. Hidrofilik ve lipofilik oluşlarına göre statinlerin sınıflandırılması

Hidrofilik Statinler	Lipofilik Statinler
Pravastatin	Lovastatin
BMY 21950	Simvastatin
BMY 22089	Fluvastatin
PD 135022	Atorvastatin

2.2.3. Etki Mekanizmaları

Statinler, HMGCoA'nın, kolesterollerini de içeren sterollerin bir prekürsörü olan mevalonata dönüşmesinden sorumlu hız kısıtlayıcı enzim olan HMG CoA redüktazın selektif, kompetitif inhibitörüdürler (Şekil 2.1) (37). Bununla beraber, statinler LDL'lere yüksek afinite gösteren hepatik reseptör sayısında da artış sağlarlar. Bu sayede LDL'lerin hem fraksiyonel katabolik hızı hem de LDL prekürsörlerinin karaciğer tarafından alınmaları artar, böylece LDL'lerin plazmadaki miktarı azalır (38).

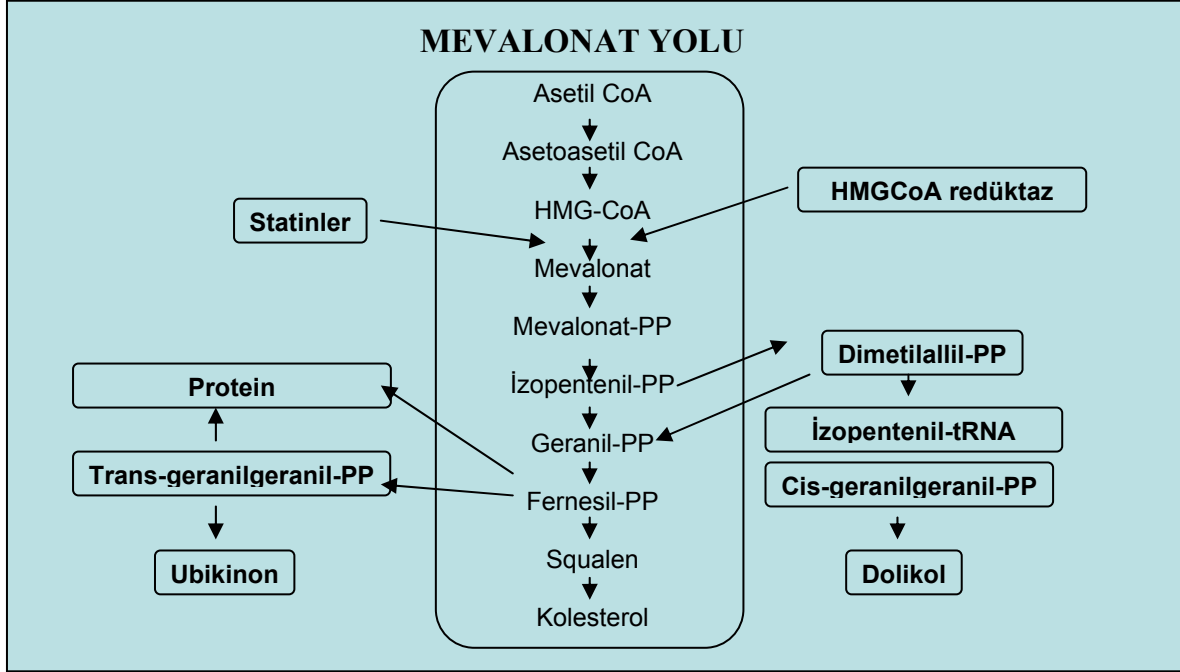
2.2.4. Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Statinler primer, heterozigot ailesel ve ailesel olmayan hiperkolesterolemi ve kombine hiperlipidemi durumlarında artmış total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliserid seviyelerinin düşürülmesinde diyetle ek olarak kullanılırlar (33).

Statinlerin kullanımı, kronik veya aktif karaciğer hastalığı olanlarda, serum transaminaz seviyeleri sebebi belli olmaksızın 3 kat veya yüksek olanlarda, gebelerde ve

emziren kadınlarda ve ilaç komponentlerinden herhangi birine aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda kontrendikedir (33)

Şekil 2.1. Statinlerin etki mekanizması.



2.2.5. Yan Etkileri

Statinlerin kullanımı genellikle iyi tolere edilir. Kullanım esnasında karaciğer enzimlerinde %0.5-2 oranında artış gözlenebilir. Bu enzim yüksekliğinin hepatotoksisteye bağlı olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Enzim yüksekliği doz azaltılması hatta aynı dozun devamı ile dahi normale dönebilmektedir. Transaminaz değerlerinin normalin 3 katı veya daha fazla artması durumlarında ilacın kesilmesini FDA tarafından önerilmektedir. Karaciğer yetmezliğinde progresyonun tetiklenmesi son derece nadir olarak belirtilmektedir (32,33).

Statinlerin miyopati yapabildikleri bilinmektedir ancak miyopatiyi oluşturan mekanizma açık değildir. Statin kullanımı sırasında gelişen nonspesifik kas ve eklem ağrılarının statinlere bağlı olması nadirdir ve genellikle kreatin kinaz düzeylerinde artışla birlikte değildir. Miyopati genellikle, kompleks medikal problemleri olan ve/veya fazla miktarda ilaç kullanan kişilerde gelişir. Miyopatinin gözden kaçırılması ve ilacın kesilmemesi rabdomiyoliz, miyoglobüri ve akut tübüler nekroza neden olabilir. Miyopati kliniğinden şüphe ediliyorsa ilaç derhal kesilmelidir (32,33). Erikson ve ark. statin kullanımına bağlı iki olgularını kaybettiklerini bildirmişlerdir. Olgu sunumunda hastaların yaşlı olduğu ve tablonun çoklu organ yetmezliği ile seyrettiğini belirtmişlerdir (39).

Diğer ilaçlarda da olabileceği üzere statinlerin kullanımına bağlı olarak nonspesifik şikayetler ve alerjik reaksiyonlar da gelişebilir (32).

2.2.6. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer organ ve sistemlerde gösterdiği etkilere “pleiotropik etki” denir. Bu etki olumlu ve olumsuz sonuçlar oluşturabilir. Statinlerin amaçlanan primer etkileri plazma LDL kolesterol seviyesinin azaltılmasıdır. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda statinlerin, risk faktörleri taşıyanlar ve koroner arter hastalığı bulunanlarda, total kolesterol ve LDL kolesterol plazma düzeylerini azaltarak ve HDL kolesterol düzeyini artırarak genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite de önemli azalmalar sağladığı gösterilmiştir (35,40).

Şimdiye kadar kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde LDL kolesterolün düşürülmesi ana hedef olarak belirlenirken, yapılan uzun süreli kan kolesterol seviyesi ve kardiyovasküler mortalite korelasyonu çalışmalarında aradaki direkt ilişkinin zayıf bulunduğu gösterilmiş, LDL kolesterol düzeyinin KAH riskini belirlemekteki başarısının LDL ile birlikte HDL, fibrinojen, plazma viskozitesi ve CRP düzeyleri ile göz önüne alındığı zaman arttığı belirtilmiştir (41). Yine statinler ile yapılan büyük çalışmalarda LDL kolesterol düzeyindeki azalma ile klinik olaylardaki azalma, KAH’tan ölüm ve KAH risk azalması arasında beklenenden farklı bir ilişki bulunmuştur. Klinik çalışmalarda etkilerin 1 ay, 2 ay, 3 ay gibi kısa sürelerde ortaya çıkması da kolesterol düşürücü etkiden başka mekanizmaların olabileceğini ortaya koymuştur (41).

Statinlerin pleiotropik etkileri adını verdiğimiz etkileri şunlardır:

Plak Stabilitesi

Ateromatöz plakların rüptüre olması ve trombüsün buna eklenmesi akut koroner sendromun major nedenlerindedir. Plakın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler LDL kolesterol seviyesinin azalması ve HDL kolesterol seviyesinin artması gibi kolesterol bağımlı etkilerine ek olarak plak kollajen içeriğinin artırılması ve daha stabil hale geçmesini de sağlar. Statinlerle yapılan tedavide kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümü hızlanmakta, fibröz kapsül içine kollajen akümülyasyonu artmaktadır. Bu sayede daha sert yapılı ve rüptüre daha dayanıklı plak oluşmaktadır. Ayrıca bu özelliklerinin serum total kolesterol ve HDL kolesterol seviyesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (42-44).

Endotel Disfonksiyonuna Etki

Endotel damar duvarında bulunan vasküler tonusun sağlanması, inflamatuvar hücrelerin bağlanması, hemostaz ve tromboz oluşması gibi fonksiyonları kontrol eden bir organdır. Ateroskleroz, hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon, hiperglisemi, bakteriyel endotoksinler, hemodinamik özellikler ve immün reaksiyonlar gibi faktörlerin damar endotelinde sürekli hasar oluşturarak endotelin düzenli yapısını bozması ile başlar (42). Hasarlanmış bölgeler, çevre endotel dokusundan merkeze doğru ilerleyen endotel hücrelerince ve kemik iliğinden dolaşıma katılan endotel progenitör hücrelerince iyileştirilirler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki statinler kemik iliğinden salınan progenitör hücre miktarını artırmaktadır (14). Statinler ayrıca endotel kaynaklı NO'nun bozulmuş sentez, salınım ve aktivitesini düzeltmenin yanı sıra sağlıklı vasküler alanlarda da endotelial NO sentetaz miktarını dolayısıyla NO miktarını artırır (41,45,46).

LDL Oksidasyonu Üzerine Etki

LDL'nin bir alt grubu olan LDL- β 'nin plak formasyonunda bulunması plak komplikasyonu olasılığını artırır. LDL- β oksidasyona daha yatkındır, endotelden daha kolay geçer ve daha aterojeniktir. Statinlerin kullanımıyla LDL'nin oksidatif direncinin arttığı gözlenmiştir (41,47).

Düz Kas Hücre Proliferasyonu ve Migrasyonu Üzerine Etkileri

Aterosklerozda majör fenomen lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonudur (41). Mevalonat ve ara ürünleri izoprenoidler hücre proliferasyonu için gerekli maddelerdir. Bu nedenle bu yolu etkileyen ilaçlar potansiyel olarak antiaterojenik ilaçlar olarak kabul edilir (42). Ülsere plak iyileşmesi sırasında düz kas hücrelerinin fazla üretimi stenoza, fazla yıkımı ise rüptüre yol açar. İn vivo ve in vitro koşullarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu %70-80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiyi sterol sentezini inhibe ederek gösterirler, ortama mevalonat ve izoprenoidlerin eklenmesiyle bu etkinin üzediği gösterilmiştir. Farklı olarak pravastatin'in periferik dokularda etkili olmadığı ve bu etkiyi göstermediği belirtilmiş; bu nedenle plak rüptürü ve PTCA sonrasında bu etkisinin avantaj olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (41).

İmmün Sistem Üzerine Etki

Statinler doz bağımlı olarak mononükleer hücre proliferasyonunu ve T hücre sitotoksitesini inhibe eder (41). MHC Class II gen ekspresyonunun uygun kontrolü, transplantasyon sonrasında immunsupresyon için en önemli basamağı oluşturur. Yine Kwak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada statinlerin interferon ilişkili MHC Class II ekspresyonunu doz bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir (42). Kobashigawa ve arkadaşlarının kalp transplantasyonu hastalarında yaptığı bir çalışmada ise statin kullanan hastalarda rejeksiyonun anlamlı derecede azaldığı, 1 yıllık yaşam süresinin arttığı ve T hücre sitotoksitesinin önlendiği gösterilmiştir (48).

Tümör Büyümesi Üzerine Etkileri

Mevalonat yolunun hücre biyosentezindeki anahtar rolü ve birçok tümör hücresinde yüksek HMGCoA redüktaz enzim aktivitesi görülmesi nedeniyle, bu enzimin selektif inhibisyonunun yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. İn vitro koşullarda yüksek konsantrasyonlarda statinlerin tümör hücre büyümesini büyük ölçüde bozduğu belirtilmiştir (41,50).

Osteoporoz Üzerine Etkileri

Statinlerle yapılan çalışmalar sonucunda 60 yaş üstü kadınlarda spontan kırıklarda azalma görülmesi üzerine statinlerin kemik metabolizmasına olan etkileri dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda 2 yıl süreli statin kullanımı sonrasında kemik dansitesi ve spontan fraktürlerde anlamlı azalma saptanmıştır (41). Mundy ve arkadaşları statinlerin, kemik formasyonunu in vivo ve in vitro olarak uyardığı gösterilmiştir (51). Kemik metabolizmasında ana rolü oynayan hücreler osteoblastlar ve osteoklastlardır. Osteoklastlar rezorpsiyonu gerçekleştirirken diğer yandan osteoblastlar mineralizasyon ve remodelling işleminde başlıca rolü üstlenirler. Bu aşamada statinlerin, osteoblastlarda tip I kollajen, osteokalsin, ve kemik morfogenetik protein II'yi artırarak kemik formasyonunu artırdığı gösterilmiştir (52).

İnme ve Demans Üzerine Etkileri

Tüm majör statin çalışmalarında statinlerin inme riskini azalttığı gösterilmiştir (41,53). Bu çalışmalarda statinlerin bu etkisinin kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu da belirtilmiştir (54). Amarenco ve ark yaptıkları bir çalışmada statin kullanımının risk grubu hastalarda inme için koruyucu olduğunu, ancak bunun tekrarlayan ataklar için henüz geçerli olmadığını belirtmişlerdir (55). Yine Yoon ve ark. bir yayınlarında statin kullanmakta olan

hastalarda gelişen inme vakalarında, fonksiyonel düzelmenin daha hızlı ve iyi olduğunu belirtmişlerdir (56).

Planlanmış Hücre Yıkımı (Apoptosis) Üzerine Etkileri

Statinlerin apoptosis üzerine olan etkileri hücresel düzeyde farklılık göstermektedir. Malign paternli hücrelerde daha çok stimülasyon yaparken, benign yapıdaki hücrelerde inhibitör etkisi daha baskındır. T ve B hücreli lenfomalarda ve myelomalarda statinlerin apoptosisi artırdığı bunu mitokondriyal bir yolak üzerinden sağladığı gösterilmiştir (57,58,59). Statinlerin kanser hücrelerine olan bu antiapoptotik etkileri lipid düşürücü etkilerinden bağımsızdır (60). Koyutürk ve ark. statinlerin glioma hücrelerinde apoptosisi tetiklediğini, bunun glioma oluşumunu engelleyici bir özellik olabileceğini belirtmişlerdir (61). Bergman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada statin kullanımının glikojen sentaz kinaz 3 beta enzimini inhibe ederek kardiyomiyositlerde apoptozisi engellediği gösterilmiştir (62). Tanaka ve ark. da deneysel bir çalışmada atorvastatin ile rat kardiyomiyositlerinde apoptozisin engellendiğini bildirmişlerdir (63).

İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkileri

İskemiye maruz kalan dokularda perfüzyonun yeniden sağlanmasıyla meydana gelen hasarın önlenmesinde statinlerin önemli derecede etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca statinlerin farklı bölgelerde gelişen iskemi sonrasında yaşamsal organlarda meydana gelen iskemi/reperfüzyon hasarında da önemli derecede düzelme sağladığı bildirilmiştir (70,71,72). Statinlerin bu etkilerinin farklı yapıdaki proteinlerin izoprenilasyonunda önemli yeri olan sterolün prekürsörü olan mevalonik asit'in inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte endotelial NO sentetaz enzim aktivitesini artırmalarına ve antioksidan etkilerine bağlı olarak, nötrofil aracılıklı iskemi/reperfüzyon hasarında da etkili azalma sağladıkları gösterilmiştir (71).

Sepsiste Organ ve Sistemler Üzerine Olan Etkileri

Sepsis ve septik şok ABD'de ölümlerin 10. en sık nedenidir. Genel olarak sepsis sendromunda, vücuttaki mikroorganizmalar ve onların ürünlerinin direkt ve indirekt etkileriyle aşırı şekilde tetiklenmiş immün sistem elemanlarının, çok hassas dengesi söz konusudur. Son 30 yıl içerisinde yapılan birçok sepsis çalışmasında antiinflamatuvar tedavinin sepsisli hastalarda yararlı sonuçlar oluşturduğu gösterilmiştir. Statinlerin lipid

düşürücü etkilerinin yanı sıra var olan immunomodulatuvar ve antiinflamatuvar etkilerinin de sepsis üzerine etkileri olabileceği düşünülmüş ve bu konuda yoğunlaşmıştır. Almog ve ark. yaptıkları çalışmada, 1 aydan daha fazla süredir statin tedavisi alan hastalarda gelişen akut bakteriyel infeksiyonlarda hastalığın şiddetinin ve yoğun bakım ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada statin grubu hastaların komorbiditelerinin de (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği) daha fazla olmasına rağmen böyle sonuçların oluşması dikkat çekici olarak belirtilmiştir. Birkaç çalışmada statinlerin NO üretimin azalttığı, lipopolisakkaridlere olan cevabı azalttığı ve bu sayede endotoksik şokta pozitif yönde etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Warnholtz ve ark. statinlerin nükleer faktör kappa β (NF-KB)'yi inhibe edici proteinin sentezini artırdığı ve böylece etki ettiği bildirilmiştir. Antioksidan tedaviye ek olarak statin kullanımının sepsis tedavisinin de etkili olduğu belirtilmiştir (64-69).

Trombotik Faktörlere Etkileri

Vasküler hasar bölgesinde trombotik etki başlar ve bu bölgede hiperkoagülabilite etkin olur (41). Hiperkolesterolemili hastalarda tromboksan A₂, B₂, β -tromboglobulin ve malandiol dehidrat gibi tromboza meyil oluşturan elemanların plazma seviyeleri yüksektir. Tromboz oluşumu birden çok basamakta gelişir.

Doku faktörü: Doku faktörü, plazma faktörü (faktör 7) için bir kofaktördür ve ekstrinsek yol için başlatıcı özelliindedir. Lipofilik statinler olan fluvastatin ve simvastatin kültüre makrofajlardaki doku faktörünü baskılar. Pravastatin doku faktörünü etkilemez, bu nedenle kardiyak cerrahi sonrasında pravastatin kullanımını öneren klinisyenler bulunmaktadır (41,42).

Trombosit agregasyonu: Yüksek kan LDL düzeyi trombosit agregasyonunu kolaylaştırır. LDL, trombositlerin fibrinojenle bağlanma kapasitesini artırır. Çeşitli statinlerle yapılan çalışmalarda LDL düzeyinin % 30-40 azaltılmasının trombosit agregasyonunu ve tromboksan metabolitlerini % 50 azalttığı gösterilmiştir. Özellikle okside LDL trombositlere direkt etki eder, trombosit duvarındaki akışkanlığı kolesterol düzeyini değiştirerek etkiler. Artmış LDL seviyesinin sitozolik kalsiyum seviyesini de azalttığı gösterilmiştir (41).

Fibrinolitik Denge: Statinlerin önemli özelliklerinden biri de fibrinolitik dengenin önemli elemanları olan t-PA ve PAI-1 üzerine olan etkileridir. Framingham çalışmasında serum LDL seviyesi ile fibrinolitik parametreler arasında ciddi bir ilişki olduğu gösterilmiştir. LDL düzeyinin artması ile t-PA ve PAI-1 düzeyleri de artar, bu artmış fibrinolitik aktiviteyi belirtir. Statin kullanımının serum t-PA ve PAI-1 düzeylerini normale getirdiği bildirilmiştir.

Lp(a) plazminojen ile plazmine reseptörüne bağlanma yarışına girerek ve fibrinojenle yarışarak fibrinolize müdahale eder. Sonuçta plazminojen aktivasyonu ve trombüs yüzeyindeki plazmin oluşumu bozulur. LDL azalmasının Lp(a)'nın kardiyovasküler risklerini azalttığı bildirilmiştir (41).

Antiinflatuvar Etkileri

Statinlerin plazma ve arter duvarında LDL kolesterolü azaltan güçlü etkilerinin yanı sıra inflamatuvar uyarıları da azaltan lipid dışı etkileri de mevcuttur. Arter duvarında gelişen inflamasyon, ateroskleroz progresyonunda ve klinik koroner sendromların belirmesinde önemli rol oynamaktadır. Aterosklerozun erken basamaklarından biri endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu, monositlerin endotele yapışması ve subendotelyal alana penetre olmalarıdır. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 ve NF-KB'nin zedelenmiş endotelde aktive oldukları gösterilmiştir (33,41). Ayrıca lezyon bölgesinde T lenfositlerde salgıladıkları sitokinlerle endotel fonksiyon bozukluğunu, kollajen yıkımını ve trombozu kolaylaştırmaktadır (33,73,74,75).

Ateroskleroz ve akut faz reaksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması sırasında statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ateroskerozu azalttığı gösterilmesi (73,74,76) araştırmacıları statinlerin koroner olayları azaltmadaki mekanizmaları daha çok irdelemeye doğru yönlendirmiştir. Ridker ve ark. yaptıkları 5742 kişilik çalışmada serum LDL seviyeleri normal ancak serum CRP düzeyleri yüksek hastalarda statin tedavisinin koroner olay insidansını azalttığını göstermişlerdir. Benzer çalışmaların artmasıyla statinlerin direkt antiinflatuvar etkileri belirlenmiş ve statin tedavisinin inflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP değerlerini azalttığı ve bunu lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (33,41,73,76).

Statinlerin Antiinflatuvar Özelliklerine Klinik Kanıtlar: Klinik çalışmalara koroner arter hastalığı olsun veya olmasın, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin, statinler tarafından serum kolesterol seviyesinden bağımsız olarak azaltıldığı gösterilmiştir (74,77). Yine statin tedavisinin inme riskini azalttığı (54,74,78) kalp transplantasyonu alıcılarında akut rejeksiyonu azalttığı, koroner vaskülopatiyi önlediği ve uzun dönem prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (48,49,74).

Deneysel Modellerde Statinlerin Antiinflatuvar Özellikleri: Klinik çalışmalara ek olarak deneysel çalışmalarda statinlerin antiinflatuvar özellikleri direkt olarak gösterilebilmiştir. Stalker ve ark. yaptıkları çalışmada rosuvastatinin (0.5-1.25 mg/kg)

trombinle indüklenen lökosit kümeleşmesini ve transmigrasyonu azalttığını göstermişler, ve bunu NO salınımının düzenlenmesi ve P-selektin reseptör down regülasyonun sağlanmasıyla gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir (79). Yine Sparrow ve ark. oral simvastatin tedavisi verdikleri ratlarda carrgeenan ile oluşturulan pençe ödeminin tedavi almayan ratlara oranla anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir (79).

Lökosit adezyon kaskadı: Endotel adezyonu ve transendotelyal migrasyon damar duvarındaki inflamasyonun erken basamaklarını oluşturur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki statinler antiinflamatuvar etkilerini çoğunlukla bu kaskadı inhibe ederek gösterirler. Kabul edilen modelde selektinler (E, L ve P-selektin) dolaşımında bulunan lökositleri hasta damar duvarına çekerler. Lökositler adezyon ve transmigrasyonu takiben endotelden salınan MCP-1 ve benzeri kemokinler tarafından aktive edilirler. Bu aktivasyonla intrasellüler sinyalizasyon başlar ve integrinler oluşur. LFA-1 ve VLA-4 lökositler üzerinde bulunan major integrin reseptörleridir ve ICAM-1 ve VCAM-4 içerirler. ICAM-1 ve VCAM-4 immünoglobulin superfamilyasına bağlanarak endotelden IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler ve CRP salınımını uyarırlar. Bu damar duvarında inflamasyonun artmasıyla kendini gösterir. Statinlerin, adezyon yolağı üzerine HMG-CoA redüktaz enzimi üzerinden ve bağımsız etkileri tanımlanmıştır (74). (Tablo2.3).

Tablo 2.3. Statinleri HMG-CoA redüktaz bağımlı olan ve olmayan etkileri

HMG-CoA Redüktaz Bağımlı Etkiler	HMG-CoA Redüktaz Bağımsız Etkiler
1- Lökosit ve endotelden MCP-1 ekspresyonunun azaltılması 2- LFA-1 VLA-4 ekspresyonunun azaltılması 3- Monosit ve endotelden ICAM-1 oluşumunun azaltılması 4- Monositler ve endotelin sitokinlerle etkileşiminin azaltılması * : Bu etkilerini prenilasyon kaskadını inhibe ederek gerçekleştirirler. Ortama mevalonat ve izoprenoidlerin eklenmesi inflamasyonun devamını sağlar.	1- Direkt olarak LFA-1 inhibisyonu (özellikle lovastatin, sonra simvastatin, mevastatin)

Sonuç olarak statinler, birden çok basamakta inflamasyon üzerine negatif yönde etki eder. Statinler, bu lipid düşürücü özelliklerinden bağımsız antiinflamatuvar özelliklerini,

HMG CoA redüktaz enzimi (mevalonat yolu) üzerinden veya farklı mekanizmalarla gerçekleştirirler (80).

2.2.7. Koroner Arter Cerrahisinde Statinlerin Yeri

Koroner arter cerrahisinde tıkalı olan koroner arterler revaskülarize edilerek miyokardiyal iskeminin önlenmesi ve bu sayede hastaların yaşam kalitesi ve süresinin uzatılması amaçlanır (14). Ancak yapılan incelemeler göstermiştir ki zamanla yeni greftlerde de aterosklerotik değişiklikler oluşabilmekte ve tekrarlayan koroner iskemik durumlar gözlenebilmektedir (13). Toplumda, statin kullanan popülasyonda kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm, miyokard infarktüsü, inme ve renal disfonksiyon insidansının azaldığının gösterilmesi (12), araştırmacıları KABG geçiren hastalarda statinlerin etkilerini incelemeye yönlendirmiştir. Lazar ve ark yaptıkları deneysel bir çalışmada, statinlerle ön tedavi yapılan domuzlarda koroner arter oklüzyonu, kardiyopleji verilmesi ve reperfüzyon sağlanması sonrasında, statin verilmeyen domuzlara oranla daha az kardiyoversiyon gerektiğini, ekokardiyografik duvar-hareket skorlarının daha iyi olduğunu, gelişen infarkt alanının daha küçük olduğunu ve koroner arter relaksasyonunun daha fazla sağlandığını göstermişlerdir (15). Pan ve ark. retrospektif bir incelemede preoperatif dönemde statin kullanımının koroner bypass cerrahisi sonrasında 30 günlük dönemdeki mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir (12). Lazar ve ark. klinik bir çalışmalarında statin kullanımının venöz greft açıklığını artırdığını, tekrarlayan iskemik olay insidansını azalttığını ve revaskülarizasyon gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir (13).

Werba ve ark. statinlerin, antihiperlipidemik etkilerine ek olarak kan elemanları ve vasküler hücrelerdeki etkileriyle de postoperatif greft açıklığını artırdığını bu sayede hasta morbidite ve mortalitesini azalttığını, kemik hücrelerinden progenitör hücrelerin salıverilmesini artırarak greftlerde gelişen endotelyal hasarın düzelmesinde de önemli rol oynadığını belirtmişlerdir (14).

Florens ve ark.'nın bir çalışmasında preoperatif 2 doz atorvastatin alan hastalarda tepid kardiyopulmoner bypass (34°C) uygulanmış, ancak inflamatuvar yanıtın P-Selektin dışında baskılanmadığı belirtilmiştir (81).

Yine de yapılan incelemelerde kardiyak girişimler ve kardiyak cerrahi sonrasında statinlerin kullanımının arttığını belirten yazıların çoğalması, klinikte statinlere olan güvenin arttığının göstergesi olarak değerlendirilmektedir (14,82).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulları (KA04/144, 4.12.2004) ve hasta ve/veya hasta yakınlarının onayı alındıktan sonra koroner arter bypass greftleme cerrahisi (KABG) geçirecek olan ASA III hastalar statin grubu ilaç kullanmalarına veya kullanmamalarına göre sırasıyla birinci grup toplam 20 ikinci grup toplam 22 hasta olmak üzere toplam 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve kontrollü düzende hazırlandı.

Çalışmaya girmeyi reddeden, ejeksiyon fraksiyonu $<35\%$ olan, daha önceden geçirilmiş toraks cerrahisi olan, sistemik inflamatuvar hastalık hikayesi bulunan, statin grubu ilaçlara veya türevlerine alerji tanımlayan, karaciğer fonksiyon testlerinde en az iki kat yükseklik saptanan, geçirilmiş serebrovasküler olay ve/veya nörolojik sekeli olan, bilinen organ (hepatik, renal, serebral) yetmezliği hikayesi bulunan, revizyon cerrahi gerektiren, kısa süre önce geçirilmiş infeksiyon hikayesi bulunan, beraberinde kapak cerrahisi yapılan ve inflamatuvar parametreleri yüksek tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

En az 3 aydan beri statin kullanan hastalar (Grup S) ve hiç statin kullanım hikayesi olmayan hastalar (Grup K) iki farklı gruba ayrıldı.

3.1. Anestezi Öncesi Dönem

Tüm hastalara preoperatif dönemde rutin preoperatif değerlendirmenin yanı sıra mini mental test uygulandı. Ameliyat ve yoğun bakım süreci hakkında bilgi verildi. Tam kan sayımı, biyokimya, ve kanama profili yanı sıra hastalardan 12 saatlik idrarda kreatin klirensi ve mikroalbuminüri bakıldı. Statin grubu hastalarda statinlerin kullanımına devam edilmesi sağlandı. Tüm hastalar ameliyat gecesi 0,1 mg/kg diazepam (Diazem[®]) + 40 mg famotidin HCl (Famodin[®]) (per oral (po)) ile ve ameliyat saatinden 1 saat önce 0,1 mg/kg midazolam (Dormicum[®]) (po) ile premedikasyonu sağlandı. Statin kullanan hastalar ek olarak ameliyat öncesi premedikasyonda 80 mg/kg statin (po) verildi. Ameliyat öncesi dönemde hastaların en az 8 saat aç kalması sağlandı.

3.2. Anestezi Dönemi

Ameliyat odasına alınan hastalar 5 kanallı EKG, nabız oksimetresi ve invazif olmayan kan basıncı ölçümü ile monitörize edildiler. Periferik damar yolu açılmasını takiben anestezi indüksiyonunda, hastalara etomidat (Etomidat Lipuro[®]) 0.1-0.3 mg/kg IV, fentanil sitrat

(Fentanyl®) 5-10 mcg/kg verildi. Entübasyon öncesi yeterli kas gevşemesinin sağlanması amacıyla veküronyum bromür (Norcuron®) 0.1 mg/kg IV verildi. Endotrakeal entübasyonu takiben anestezi idamesi için fentanil 15 mcg/kg/saat ve %40 oksijen, %60 hava karışımı içinde izofluran (Forane®) %0.5-1.5 kullanıldı. Ameliyat boyunca hastalar volüm kontrol modunda tidal volüm 6-8 ml/kg ve inspirasyon ekspirasyon oranı ½ olacak şekilde 0-5 cmH₂O PEEP uygulanarak ventile edildi. Solunum sayısı end-tidal CO₂ değeri 30-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı. İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu için sağ radyal arter kanüle edildi. Santral venöz kanülasyon ultrasonografi eşliğinde sağ internal juguler ven veya subklaviyen venden yapıldı. Ayrıca nazogastrik sonda ile mide dekompresyonu sağlandı, idrar sondası yerleştirildi, sıcaklık takibi için nazofaringeal ve rektal probalar yerleştirildi. Periferik yoldan fentanil infüzyonu ve vazodilatör infüzyonu yapıldı. Vazodilatör olarak öncelikle nitrogliserin (Perlinganit®), eğer yeterli cevap alınamazsa sodyum nitroprussid (Nipruss®) vazodilatör ajan olarak seçildi. Dopamin infüzyonu santral tek bir kanaldan 2 mcg/kg/dk olacak şekilde başlandı. İnotropik destek gereken hastalarda doz 5-10 mcg/kg/dk olacak şekilde artırıldı. Her hastaya 2 gram sefazolin sodyum (Sefazol®) ile antibiyoprofilaksi uygulandı. Santral venöz kateterizasyonun tamamlanmasının akabinde santral venöz yoldan alınan kan numunesiyle aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (activated clotting time, ACT) bakıldı ve arteriyel kan gazı örneği alındı. Ameliyatın başlamasının hemen ardından hastanın kan basıncının bazal kan basıncı değeri ± %20 olacak şekilde dopamin ve vazodilatör desteği ayarlandı. Tüm hastalarda başlangıçta 500 ml kolloid (Gelofusine®) ardından kristalloid sıvı infüzyonu santral venöz basınçları 6-10 arasında olacak şekilde yapıldı. Yapılacak koroner arter cerrahisine bağlı olarak radyal arter, safen ven ve sol internal mammariyan arterin çıkarılmasına başlanırken hastalar 4 mg/kg olacak şekilde heparinize edildi. Greftlerin çıkarılması esnasında göğüs kavitesinde biriken kan, ACT değeri 250'nin üzerinde olduğunda pompa aspiratörleriyle pompaya alındı. Aorta, venöz kanülasyon ve kardiyopleji kanüllerinin konmasını takiben pompaya giriş hazırlanmış oldu. Bunu takiben alınan ACT örneğinin 450 saniyenin üzerinde olması KPB için yeterli kabul edildi. Pompa prime solüsyonu hastanın hematokrit değeri % 26-28 olacak şekilde laktatlı ringer, jelatin (Gelofusine®), taze donmuş plazma, taze tam kan ve heparinile hazırlandı. Ayrıca KPB başlangıcında 3-5 mg/kg sodyum tiyopental, 0.1 mg/kg midazolam, 5 mg/kg metilprednizolon ve 0.1 mg/kg veküronyum bromür eklendi. Kardiyopulmoner bypass sırasında hastaya uygulanacak distal greft sayısı ile bağlantılı olarak sistemik hipotermi 28-30°C olacak şekilde ayarlandı. Hipotermi eksternal (su blanketi) ve internal (KPB) soğutma kullanılarak sağlandı. KPB esnasında membran oksijenatör (Cobe® Optima® XP™) kullanıldı ve perfüzyon hızı 50-70 ml/kg/dak ve ortalama

arteryel basınç 55-65 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Kardiyopulmoner bypass süresince alfa-stat pH stratejisi uygulandı. Uygun hipotermi sağlanınca aortanın klemplenmesini takiben miyokardın korunması soğuk potasyumlu kristalloid kardiyopleji (10 ml/kg) ve topikal soğutma ile sağlandı. Kros klemp süresince ortalama kan basıncı stabil kalacak şekilde vazodilatör infüzyonuna devam edildi. Kan basıncı düşük seyreden hastalarda 5-10 mg'lık bolus efedrin uygulamaları yapıldı. Kardiyopulmoner bypass süresince 15'er dakika aralıklarla kan gazı, ACT tayini ve idrar çıkışı kontrolleri yapıldı. Yeniden ısınmanın başlatıldığı dönemde 3-5 mg/kg sodyum tiyopental, 0.1 mg/kg midazolam ve 0.1 mg/kg veküronyum bromür ayrıca 0.5 g/kg mannitol verildi. İdrar çıkışı beklenenin altında olan hastalarda (1 ml/kg/saat) 0.1-0.3 mg/kg furosemid verilerek idrar çıkışı indüklendi. İdrar çıkışı az olan hastalarda ultrafiltrasyon uygulanmasına karar verildi. Son distal anastomozun tamamlanmasının ardından aorta klemp kaldırıldı. KPB ile ısınma ve kalbin topikal olarak ısıtılması sonrasında kalp kendiliğinden çalışmaz ise defibrilasyon ile çalıştırıldı. İki veya daha fazla defibrilasyon gerektiren hastalarda 1.5 mg/kg lidokain uygulandı. Proksimal anastomozlar side-klemp altında aortaya gerçekleştirildi. Bu esnada yeterli hemodinamik stabilizasyonun sağlanması durumunda KPB süreci sonlandırıldı. Distal ve proksimal anastomozların tamamlanmasının, son kanama kontrollerinin ardından cerrahi ve perfüzyonist ekiplerle temas kurularak protamin ile heparin antagonizasyonu sağlandı. Yeterli antagonizasyon ACT kontrol değerleri ve cerrahi sahadaki kanamalar kontrol edilerek sağlandı. Kanamanın sürdüğü ve yetersiz antagonizasyon durumlarında ek doz protamin ve traneksamik asit (Transamine®) yapıldı. Protamin antagonizasyonu ile rutin olarak 1 ünite taze tam kan verilen hastalarda, santral venöz basınç, hematokrit ve hemodinamik duruma göre taze tam kan, eritrosit süspansiyonu veya kristalloid sıvılarla ek sıvı replasmanı yapıldı. Alınan kan gazı örneklerindeki bulgulara bakılarak elektrolit dengesizliği, baz açığı ve hematokrit değerleri KPB esnasında ve sonrasında düzeltildi. Kanama kontrolü ve hemodinamik stabilizasyonu takiben göğüs kapatılarak hasta kardiyak cerrahi yoğun bakıma alındı. Çalışma grubu hastalarından hiçbiri ameliyathanede ekstübe edilmedi ve yoğun bakımda mekanik ventilasyona devam edildi. Anesteziklerin etkisinin azalması ve uyanıklığın artması ile hastalar zaman içerisinde Y-konnektör ile spontan solunuma bırakıldı ve ardından ekstübe edildi. Yoğun bakımda hastaların hemodinamik stabilizasyon, göğüs tüpü drenaj miktarı, idrar çıkışı, oksijenasyon profili, bilinç durumu ve ağrı kontrolü takibi yapılarak ilk 48 saat yoğun bakımda geçirildikten sonra stabil halde olan hastalar servise alındı.

3.3. Kan Örnekleri ve Değerlendirilen Parametreler

İnflamatuvar cevabı değerlendirmek için toplam 4 kez arteriyel kan örnekleme yapılarak IL-1 β , IL-6 ve P-selektin düzeyleri ölçüldü. Alınan kan örnekleri 3000devir/dakika hızla 5 dakika süreyle santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı ve numuneler -70°C’de saklandı.

- (T1) Santral venöz kateterin takılmasını izleyen 5. dakika
- (T2) Aorta klempinin kalkmasını takiben 5. dakika
- (T3) KPB’nin sonlandırılmasını takiben 10. dakika
- (T4) Ameliyat sonlandıktan sonra 6. saat

İnterlökin-1 β ve IL-6, düzey ölçümlerinde *enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA)* yöntemi kullanıldı (Biosource IL-1 β kit, Biosource IL-6 kit, Belgium). P-selektin düzey ölçümlerinde de *enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA)* yöntemi kullanıldı (Bender MedSystems P-selektin kit, Avusturya). Ayrıca aynı zaman dilimlerinde hastaların kan gazı örnekleri ve hemodinamik değerleri de kaydedildi.

Yoğun bakımda hastaların ameliyat sonrası 8. saatlerinde başlamak üzere yeniden 12 saatlik idrar örnekleri toplanarak kreatin klirensi ve mikroalbuminüri değerleri bakıldı. Ayrıca rutin biyokimya ve tam kan sayımı değerlendirilmesi yapıldı. Servise çıkan hastalarda MMT test yinelenildi. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, ekstübasyon zamanları, hastanede kalış süreleri, postoperatif 24 saatlik drenaj miktarları, idrar çıkışı, gelişen komplikasyonlar (nörolojik, kardiyak, pulmoner, cerrahi, renal), vazodilatör ihtiyacı, vazopressör ihtiyacı, sıvı ve kan gereksinimi, antiaritmik kullanım gereksinimi kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler Windows için yazılmış SPSS 10.0 programıyla (SPSS Inc., Chicago, IL) yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testi, grup içi ölçüm zamanları arasındaki karşılaştırmada Friedman ve Wilcoxon testleri, oranların karşılaştırılması için de ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak sunuldu. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Preoperatif Bulgular

Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Hastalar yandaş hastalıklar ve kullanılan ilaçlar bakımından benzer bulundu. Preoperatif mini mental test skorları gruplar arasında benzerdi (Tablo 4.1) ($p>0.05$ tüm karşılaştırmalar için).

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları, preoperatif dönemde kullandıkları ilaçlar [Sayı veya Ortalama \pm SD Minimum-maksimum]

	Grup K (n=22)	Grup S (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	60.9 \pm 10.0 (41-76)	61.2 \pm 10.1 (45-79)	p>0.05
Ağırlık (kg)	80.3 \pm 11.4 (60-104)	76.8 \pm 10.8 (51-92)	
Boy (cm)	170.5 \pm 8.6 (150-185)	165.6 \pm 8.3 (151-180)	
Cinsiyet (kadın/erkek)	7/15	9/11	
Preoperatif Mini Mental Test Skoru	8.87 \pm 1.32 (5-10)	9.30 \pm 0.80 (8-10)	
Sistemik Hastalıklar			
Hipertansiyon	11/22	12/20	
Diyabetes Mellitus	8/22	4/20	
KOAİ	2/22	0/20	
Preoperatif Kullanılan İlaçlar			
Kalsiyum Kanal Antagonisti	9/22	7/20	
β -Blokör	13/22	13/20	
Oral Antidiyabetik	6/22	3/20	
İnsülin	3/22	6/20	
ACE İnhibitörü	5/22	1/20	
Sigara Kullanımı	6/22	7/22	

KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü (Converting) Enzim.

Hastaların preoperatif dönemde tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri ve biyokimyasal değerleri benzer bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların preoperatif hematolojik, koagülasyon ve biyokimyasal parametreleri (Ortalama \pm SD).

	Grup K	Grup S	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	13.8 \pm 1.4	13.9 \pm 1.5	p > 0.05
Hematokrit (%)	41.1 \pm 3.8	41.8 \pm 4.4	
Lökosit (bin/uL)	7.3 \pm 2.5	7.2 \pm 1.8	
Trombosit (bin/uL)	229.9 \pm 79.1	214.1 \pm 75.8	
Kreatinin (mg/dl)	0.88 \pm 0.13	0.86 \pm 0.22	
ALT (U/L)	20.5 \pm 7.4	24.2 \pm 14.4	
AST (U/L)	19.7 \pm 6.2	24.8 \pm 11.2	
GGT (U/L)	32.8 \pm 49.2	27.8 \pm 32.2	
ALP (U/L)	180.5 \pm 51.4	189.1 \pm 60.4	
PTZ (saniye)	13.2 \pm 0.9	13.1 \pm 1.1	
aPTT (saniye)	28.6 \pm 2.8	29.5 \pm 4.1	
Kreatin kinaz (U/L)	72.5 \pm 49.3	62.8 \pm 30	
β 2 Mikroglobulin (mg/L)	2.71 \pm 4.31	1.81 \pm 0,49	
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	19.2 \pm 32.8	9.48 \pm 23.0	
Kreatinin klirensi (ml/dak)	112.0 \pm 30.0	136.0 \pm 44.7	
Total kolesterol (mg/dl)	183.8 \pm 42.9	176.7 \pm 51.8	
CRP (mg/L)	5.8 \pm 6.8	4.1 \pm 4.9	
Sedimantasyon (mm/saat)	18.2 \pm 13.4	17.6 \pm 10.7	
Total bilirubin (mg/dl)	0.56 \pm 0.32	0.52 \pm 0.23	
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.43 \pm 1.07	0.12 \pm 0.2	

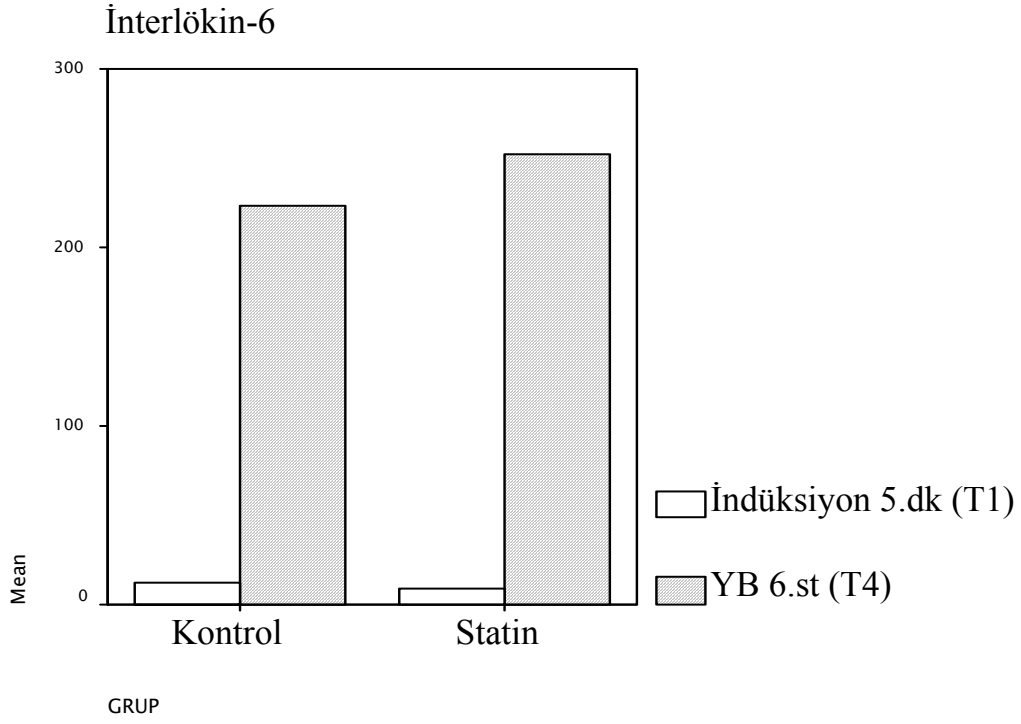
Her iki grubu oluşturan hastaların statin kullanımlarına göre hasta sayıları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Statin grubunda bulunan hastaların yarısından daha fazlası atorvastatin kullanmakta idi.

Tablo 4.3. Hasta grup sayıları ve statin grubu hastaların kullandıkları statinler

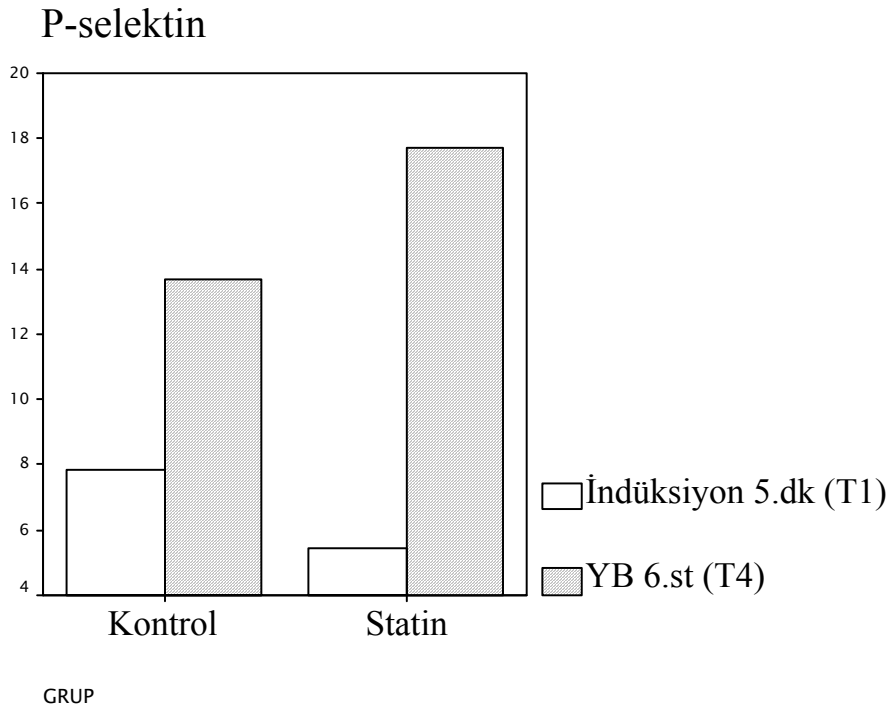
Hasta Grupları	Hasta Sayısı (n)
Kontrol Grubu	22
Statin Grubu (Toplam)	20
Atorvastatin	12
Simvastatin	5
Pravastatin	2
Fluvastatin	1

Hastaların indüksiyonun 5. dakikasındaki (T1) ve yoğun bakımın 6. saatlerinde (T4) alınan IL-6 ve P- selektin değerleri gruplar arasında her iki dönemde de birbirine benzerken, T4 zamanındaki değerler T1 zamanındaki değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Şekil 4.1, Şekil 4.2).

Şekil 4.1. Gruplar arasında indüksiyonun 5. dakikası ve yoğun bakım 6. saatte alınan IL-6 konsantrasyonları



Şekil 4.2. Gruplar arasında indüksiyonun 5. dakikası ve yoğun bakım 6. saatte alınan P- selektin konsantrasyonları



4.2 İntrooperatif Bulgular

Gruplar arasında KPB, aorta klempi ve ameliyat süreleri açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Distal anastomoz sayıları, uygulanan heparin ve protamin miktarları, toplam vazodilatör ajan gereksinimleri (nitrogliserin, sodyum nitroprussid) ve aorta klempi sonrasında defibrilasyon sayıları açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Grupların intraoperatif dönemde ek vazodilatör ve vazopressör ihtiyaçları birbiriyle benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların intraoperatif bulguları (Ortalama \pm SD)

	Grup K	Grup S	p değeri
Aorta klempi (dakika)	30.4 \pm 11.9	28.7 \pm 9.3	p>0.05
Kardiyopulmoner bypass (dakika)	63.0 \pm 19.8	62.9 \pm 13.7	
Ameliyat süresi (dakika)	245.9 \pm 38.5	242.0 \pm 28.3	
Distal anastomoz sayısı (n)	3.20 \pm 0.96	2.94 \pm 0.83	
Toplam heparin dozu (mg/kg)	6.05 \pm 0.58	5.93 \pm 0.68	
Toplam protamin dozu (mg/kg)	11.18 \pm 1.71	11.52 \pm 1.79	
Defibrilasyon sayısı (n)	1.91 \pm 1.01	1.52 \pm 1.19	
Toplam Nitrogliserin (mg/kg)	0.54 \pm 0.25	0.47 \pm 0.37	
Toplam Sodyum Nitroprussit (mg)	0.067 \pm 0.133	0.043 \pm 0.115	
Ameliyatta kullanılan kan (Ü)	3.54 \pm 0.86	3.7 \pm 0.98	
Antifibrinolitik kullanımı	4/22	6/20	
Giriş ACT değerleri	118.3 \pm 17.2	120.7 \pm 17.9	
Ameliyat sonu ACT değerleri	136.6 \pm 14.9	139.0 \pm 35.2	

Hastaların ameliyat başlangıcında (T1), aorta klempi açıldıktan 5 dakika sonra (T2), KPB sonlandırıldıktan 10 dakika sonra (T3) ve ameliyat sonrası 6. saatlerde (T4) alınan kan

örneklerindeki IL-1 β , IL-6, P-selektin değerleri, kan gazı parametreleri ve elektrolit deęerlendirmeleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların T1, T2, T3 ve T4 zamanlarında alınan kan örnekleri ve kan gazı değerleri (Ortalama \pm SD)

	T1 (Kontrol)		T2 (Aorta klempi açılınca 5. dakika)		T3 (KPB sonrası 10.dakika)		T4 (Postop 6. saat)	
	Grup K	Grup S	Grup K	Grup S	Grup K	Grup S	Grup K	Grup S
IL-1 β	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	2.80 \pm 8.70	0.04 \pm 1.30	0.00 \pm 0.00	0.47 \pm 1.61	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
IL-6	12.4 \pm 12.9	9.1 \pm 9.9	43.9 \pm 41.7	52.0 \pm 54.0	134.2 \pm 130.2	164.0 \pm 208.0	223.0 \pm 115.0	252.0 \pm 190.0
P-Selektin	7.90 \pm 9.7	5.5 \pm 2.7	5.4 \pm 7.1	5.0 \pm 2.7	8.0 \pm 6.0	9.9 \pm 6.0	13.7 \pm 4.8	17.7 \pm 8.1
pH	7,43 \pm 0.03	7.43 \pm 0.50	7.50 \pm 0.50	7.51 \pm 0.70	7.47 \pm 0.46	7.47 \pm 0.55	7.43 \pm 0.56	7.42 \pm 0.60
pCO ₂ (mmHg)	35.6 \pm 3.9	35.0 \pm 4.4	29.2 \pm 3.6	29.3 \pm 5.6	35.1 \pm 8.5	32.8 \pm 5.0	37.0 \pm 12.9	40.8 \pm 18.2
pO ₂ (mmHg)	184 \pm 116	154 \pm 90	272 \pm 46	290 \pm 2	103 \pm 115	102 \pm 68	116 \pm 39	112 \pm 43
Na	148 \pm 3	142 \pm 3	131 \pm 35	141 \pm 2	139 \pm 25	143 \pm 3	143 \pm 3	143 \pm 3
K	3.8 \pm 0.4	3.8 \pm 0.4	4,2 \pm 0.5	4.2 \pm 0.5	3.8 \pm 0.3	3.8 \pm 0.3	3.9 \pm 0.4	3.9 \pm 0.4
iCa ₂	1.2 \pm 0.7	1.2 \pm 0.1	1.2 \pm 0.7	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.7	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2	1.1 \pm 0.1
Hematokrit	39.0 \pm 3.5	38.2 \pm 4.7	23.3 \pm 5.4	25.0 \pm 3.3	26.7 \pm 6.3	29.1 \pm 2.5	39.4 \pm 5.4	41.0 \pm 3.2
HCO ₃	23.7 \pm 1.8	23.6 \pm 1.6	22.8 \pm 1.6	23.1 \pm 2.8	23.8 \pm 1.8	23.7 \pm 1.2	23.6 \pm 3.2	23.8 \pm 2.2
BE	0.0 \pm 1.8	0.5 \pm 1.7	0.1 \pm 1.7	0.4 \pm 2.8	0.6 \pm 1.6	0.5 \pm 1.1	0.5 \pm 3.2	0.2 \pm 2.4
SpO ₂ (%)	99 \pm 2	99 \pm 2	100 \pm 0	100 \pm 0	94 \pm 5	97 \pm 3	98 \pm 2	98 \pm 2

Tüm değerler için p >0.05.

4.3 Postoperatif bulgular

Hastaların ekstübasyon, yoğun bakımda kalış ve taburculuk süreleri, postoperatif vazodilatör ve vazopressör ihtiyaçları, ilk 24 saatteki göğüs tüpü drenajı, ilk 24 saatlik idrar miktarları ve ilk 24 saatte gerekli olan kan transfüzyonu miktarı Tablo 4.6'da verilmiştir. İki

grup arasında yoğun bakım kalış süreleri bakımından anlamlı olarak fark göstermektedir (p=0.012).

Tablo 4.6. Hastaların postoperatif ekstübasyon süreleri, yoğun bakım süreleri, taburculuk süreleri, ilk 24 saatteki drenaj, idrar ve kan transfüzyon miktarları (Ortalama \pm SD)

	Grup K	Grup S	p değeri
Ekstübasyon zamanı (saat)	12.0 \pm 3.3	11.6 \pm 4.9	
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	72.5\pm26.6	56.8\pm19.4	0.012
Hastanede kalış süresi (gün)	7.7 \pm 1.9	6.9 \pm 1.1	
Postoperatif Mini Mental Test Skoru	8.7 \pm 0.8	8.7 \pm 0.7	
İnfüzyon olarak devam edilen ilaçlar			
Dopamin (>5mcg/kg/dk)	2/22	2/20	
Nitrogliserin	8/22	3/20	
Sodyum Nitroprussid	0/22	0/20	
Drenaj miktarı (ml/24 saat)	860 \pm 515	756 \pm 354	
İdrar miktarı (ml/24 saat)	3821 \pm 1239	3775 \pm 1271	
Transfüzyon gereksinimi (ünite)	0.9 \pm 1.4	0.8 \pm 0.6	

Hastaların ameliyat sonrası 6. saatte bakılan CK-MB ve Troponin -I düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Grupların ameliyat sonrası 6. saatte CK-MB ve Troponin-I düzeyleri (ortalama \pm SD).

	Grup K	Grup S	p değeri
CK-MB	28.9 \pm 14.9	36.5 \pm 17.2	
Troponin-I	1.56 \pm 0.57	2.01 \pm 1.50	p > 0.05

Gruplar arasında postoperatif dönemde total kolesterol, aPTT ve sedimentasyon değerleri bakımından anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$). Diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında birbirleriyle benzer bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların postoperatif hematolojik, koagülasyon ve biyokimyasal parametreleri (Ortalama \pm SD).

	Grup K	Grup S	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	12.6 \pm 1.7	12.0 \pm 2.5	
Hematokrit (%)	37.4 \pm 4.5	37.0 \pm 2.5	
Lökosit (bin/uL)	12.9 \pm 3.5	12.2 \pm 3.4	
Trombosit (bin/uL)	158 \pm 39	159 \pm 45	
Kreatinin (mg/dl)	0.90 \pm 0.17	0.91 \pm 0.22	
ALT (U/L)	24.6 \pm 14.2	24.4 \pm 11.2	
AST (U/L)	32.5 \pm 9.4	40.9 \pm 39.7	
GGT (U/L)	26.8 \pm 26.0	29.4 \pm 33.4	
ALP (U/L)	150.8 \pm 29.0	139.6 \pm 44.3	
PTZ (saniye)	14.5 \pm 1.0	15.0 \pm 1.1	
aPTT (saniye)	29.1\pm3.2	33.5\pm8.9	P=0.022
Kreatin kinaz (U/L)	571 \pm 489	576 \pm 419	
β 2 Mikroglobulin (mg/L)	1.67 \pm 0.5	1.51 \pm 0.71	
Mikroalbuminüri (mg/24saat)	24.4 \pm 27.9	27.4 \pm 33.9	
Kreatinin klirensi (ml/dak)	151 \pm 84	178 \pm 63	
Total kolesterol (mg/dl)	162\pm39	136\pm25.8	P=0.031
CRP (mg/L)	83 \pm 36	75.2 \pm 34.1	
Sedimentasyon (mm/saat)	32.7\pm15.1	22.4\pm15.4	P=0.034
Total bilirubin (mg/dl)	0.93 \pm 0.32	1.02 \pm 0.50	
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.24 \pm 0.10	0.27 \pm 0.14	

5. TARTIŞMA

Toplumda gittikçe artan yaş ortalamasıyla koroner arter cerrahisi yapılan hastaların yaş ortalaması da artmaktadır. Bu yüzden hastaların miyokard ve diğer organ fonksiyon rezervlerinde de sorunların olabilmesi cerrahinin, anestezi prosedürünün ve uygulanacak olan diğer mekanik ve farmakolojik tedavi stratejilerinin önemini bir kat daha artırmıştır. Günümüzde kardiyak cerrahi mortalitesi % 2-6 olarak bildirilmektedir.

Kardiyak cerrahi sırasında kullanılmakta olan kardiyopulmoner bypass cerrahi çalışmayı kolaylaştırır ve anastomoz işlemleri sırasında oluşabilecek hemodinamik komplikasyonların azaltılabilmesine olanak sağlar. Ancak, miyokardın iskemi ve infarktüstün korunmasına yönelik olarak yapılan koroner arter revaskülarizasyonu sırasında da miyokardda iskemi ve hasar oluşabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass inflamatuvar mediyatörlerin sentez ve salınımını içeren kompleks bir inflamatuvar reaksiyonu indükler. Bu inflamatuvar yanıt postoperatif dönemde oluşabilecek miyokard disfonksiyonu, solunum yetmezliği, renal ve nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği (*multiple organ failure*, MOF) gibi komplikasyonların nedeni olabilir. Literatürde kardiyopulmoner bypass sonrası salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1,6,8) gelişen istenmeyen olaylar ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle KPB sırasında uygulanabilecek antiinflamatuvar stratejiler araştırılmış ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu azaltmaya yönelik teknikler denenmiştir.

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass sonrasında oluşan inflamatuvar yanıt üzerine, antihiperlipidemik özelliklerine ek olarak antiinflamatuvar özellikleri de gösterilmiş olan statinlerin uzun dönem (>3 ay) kullanımının etkisini araştırdık.

Her iki grubu oluşturan hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları ve ilaç kullanımları birbiriyle benzerdi. Hastaların preoperatif tam kan sayımı, koagülasyon ve biyokimya parametreleri birbiriyle benzer bulundu. Ayrıca gruplar arasında aorta klemp, kardiyopulmoner bypass ve ameliyat süreleri açısından da fark bulunmaması grupların iskemi/reperfüzyon koşullarının benzer olduğunu göstermektedir.

Statinlerin kullanım amaçları kan LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesidir. Bu etkilerini kolesterol biyosentezinde 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimA redüktaz enzimini inhibe ederek gerçekleştirirler. Statinlerin klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanması kardiyovasküler olaylara ikincil gelişebilen ölüm, miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO), renal disfonksiyon gibi komplikasyonlarda azalma sağlamıştır (12). Ayrıca

yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda koroner revaskülarizasyon ameliyatlarından önce kısa süreli dahi olsa statinlerin kullanılmasının miyokard fonksiyonu ve greft açıklığını olumlu yönde etkilediği, tekrarlayan iskemik atakları azalttığı, yeniden revaskülarizasyon gereksimini ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (12-15). Bu sonuçlar statinlerin koroner cerrahisinde inflamasyon üzerine etkileri üzerinde daha fazla durulmasını sağlasa da etki yolu hala açık değildir. Statinlerin kan kolesterol seviyesini düşürücü etkilerinin yanısıra bundan bağımsız olarak, pleiotropik etkisi de vardır. Bu yolla vaskülogenez, immünomodülasyon, lökosit adezyonunun önlenmesi, antiinflamasyon, MKP-1'in azalması, PAF ve LT-B4 seviyesinin azalması, β -2 integrin ve lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 azalması gibi henüz tam olarak açıklanamayan birçok etki de yaptığı bilinmektedir (9-15).

Koroner arter cerrahisi öncesinde, fazla sayıda ilaç ile medikasyondan kaçınmak, statin kullanımına bağlı olarak gelişebilecek olan karaciğer enzim yüksekliği, kas güçsüzlüğü ve miyopati gibi yan etkilerden korunmak amacıyla tedavi preoperatif dönemde kesilebilmektedir. Bu yaklaşım statinlerin yararı konusundaki yeni bilgilerle paradoks oluşturmaktadır. Damar greftlerinin açıklığını ve ömrü, postoperatif dönemde artan inflamasyonla azalır (33,46). Chello ve arkadaşları (33) preoperatif simvastatin kullanımının kolesterol düşürücü etkiden bağımsız olarak venöz greft duvarına nötrofil adezyonunu azalttığını göstermişlerdir. Lazar ve arkadaşları (13) koroner arter hastalığı riski olan hastalarda statin kullanımının hastayı iskemik olaylardan koruduğunu veya oluşacak patolojiyi geciktirdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada statin tedavisinin, venöz greft patensisini artırdığı, tekrarlayan iskemik olayların hasar ve sıklığının azalttığı ve tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimini azalttığı belirtilmiştir. Statinler bu etkilerini kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştirirler. Literatürde statin kullanımının kardiyak cerrahi öncesinde ve sonrasında gittikçe artan bir hızla yaygınlaştığı belirtilmektedir. Ancak Florens ve arkadaşları (81) yaptıkları klinik çalışmada koroner arter cerrahisi geçirecek olan hastalara preoperatif gece ve operasyon sabahı 2 doz olarak 40 mg atorvastatin verdikleri hastalarda p-selektin dışında anlamlı fark gösteren inflamatuvar parametre tanımlamamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak statin kullanan hastaların preoperatif, intraoperatif ve operasyon sonrası dönemlerdeki IL-1 β , IL-6 ve p-selektin değerleri statin kullanmayan hastaların değerleri ile benzerdi. Ancak postoperatif dönem CRP değerleri gruplar arasında birbiriyle benzerken, postoperatif sedimentasyon statin grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=034). Her iki hasta grubu karşılaştırıldığında postoperatif ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), GGT (Gamaglutamil transferaz), ALP (Alkalin fosfataz) ve bilirubin değerleri arasında anlamlı

fark yoktu. Ayrıca kreatin fosfokinaz değeri ve ekstübasyon zamanı bakımından gruplar benzer bulundu. Bu karaciğer fonksiyonlarının beklenenden daha fazla zarar görmediğinin bir göstergesi olabilir. Yine hastalarda kas güçsüzlüğünün görülmemesi ve ekstübasyon süresinin istatistiksel olarak anlamsız da olsa statin grubunda daha kısa olması bu yan etkilerin statin grubu ilaçların preoperatif dönemde kesilmesine gerekçe olamayacağının bulgusu olabilir.

İki grup arasında intraoperatif dönemde kan basınçları, santral venöz basınçlar, pozitif inotrop gereksinimi, vazodilatör ihtiyacı, kan transfüzyonu gereksinimi, heparinizasyon ve protamin antagonizasyonu, kan gazı parametreleri, distal anastomoz sayıları, aorta klemp, kardiyopulmoner bypass ve ameliyat süreleri açısından anlamlı fark yoktu.

Chen ve arkadaşları ratlar üzerinde (72) ve benzer olarak Lazar ve arkadaşları domuzlar üzerinde (15) yaptıkları deneysel çalışmalarda, preoperatif statin kullanımının koroner iskemi/reperfüzyon hasarında oluşan aritmi insidansını azalttığı, ekokardiyografik bulguları iyileştirdiği, oluşan infarkt alanını küçülttüğü ve medikal tedaviye yanıtı artırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzda da kalbin yeniden çalıştırılması için istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha az defibrilasyon gerekmiştir ($p>0.05$).

Statinlerin klinikte yaygın olarak kullanımı kardiyovasküler olaylara ikincil gelişebilen ölüm, miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO), renal disfonksiyon gibi komplikasyonlarda azalma sağlar (12,15). Statinler kardiyak etkilerinin oluşumunda antihiperkolesterolemik özelliklerinin yanı sıra antiinflamatuvar ve immunomodulatuvar etki de gösterir. Pan ve arkadaşları (12) retrospektif olarak yaptıkları bir araştırmada statin tedavisi almakta olan ve almayan koroner bypass hastalarında postoperatif dönemde miyokard infarktüsü, kardiyak aritmi, inme ve renal disfonksiyon komplikasyonları bakımından, statin tedavisi alan grupta daha az komplikasyona rastlandığını ve preoperatif statin tedavisi ile postoperatif ilk 1 aylık mortalitenin çok anlamlı şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzda mortalite olmadı. Ayrıca postoperatif erken dönemde hiçbir hastamızda organ yetmezliği gelişmedi. Yalnız statin grubundan 1 hastada reentübasyon gerekli oldu. İkinci kez entübe edilen hasta 18 saat sonra yeniden ekstübe edildi ve sorunsuz şekilde servise alınarak taburcu edilebildi. Çalışmamızda postoperatif dönemde hastaların böbrek fonksiyon testlerinde, idrar çıkış miktarlarında, kreatinin klirenslerinde, postoperatif 6. saat CK-MB ve Troponin-I düzeylerinde, postoperatif ilk 24 saatlik yoğun bakım süresince EKG monitörizasyonunda ve hastaların postoperatif nörolojik muayene ve minimal test skorlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda gruplar arasında ekstübasyon zamanı ve hastaneden taburculuk zamanları birbirine benzerken, yoğun bakım süreleri statin kullanan hastalarda anlamlı olarak

daha düşük bulundu. İki grup hastalarında postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmadı. Yoğun bakımda kalış süreleri ile postoperatif komplikasyonlar beraber değerlendirildiğinde, gruplar kendi aralarında benzer bulunmasına karşın, hasta sayısının az olması bu tezatın nedeni olabilir. Yine de postoperatif dönemde yoğun bakımda kalma süresinin uzun olması hem hasta ve hastane maliyetini, hem de postoperatif komplikasyon oranının artmasına neden olmaktadır.

Majör cerrahi travmaya ek olarak KPB sırasında immün hücrelerin ve proteinlerin membran oksijenatör ve pompalarda geçişi sırasında hücrelerde yıkım, kompleman aktivasyonu ve nötrofil ve lenfositlerde fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Kompleman kaskadı ve immün hücrelerin aktivasyonunun yanısıra inflamatuvar mediyatörlerin salınımı doku hasarına neden olur, bu da postoperatif organ disfonksiyonunun başlıca nedenidir. Deng ve arkadaşları elektif koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda sol ventrikül fonksiyonu bozuk olanlarda postoperatif IL-6 ve TNF- α seviyelerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların interlökin seviyeleri postoperatif dönemde bazal değerlerle kıyaslandığında anlamlı olarak yükselme gösterdi. Ancak bu yükselme statin kullanan hastalarda da yüksek bulundu. Ayrıca postoperatif dönem komplikasyonları arasında fark saptanmadı.

Çalışmamızda statin kullanan hastalarda takip ettiğimiz parametrelerden IL-1, IL-6, P-selektin ile ilgili herhangi bir fark görülmedi. Bunun nedeni hasta sayımızın az olması olabilir. Sonuç olarak statinlerin bu hastalarda olumlu etkiler oluşturduğu bir gerçektir. Lazar, çalışmasında koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde mutlaka statin tedavisinin başlanması gerektiğini, mümkün ise hastanın preoperatif dönemde kullanımında sağlanması gerektiğini vurgulamıştır (13). Werba ve arkadaşları da (14) statinlerin, kan ve vasküler yapılarıdaki aterotrombotik moleküllerin ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayarak postoperatif komplikasyonları önlediğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada postoperatif dönemde statin tedavisi başlanan hastalarda nativ koroner arterlerde ve greftlerde anjiyografik olarak bu etkiler tanımlanmıştır.

Statinlerin preoperatif erken dönemde kullanılması sonucu yaptıkları antiinflamatuvar etkiler daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak IL-1, IL-6 ve P-selektin düzeylerinde azalma gözlenmedi. Ayrıca erken dönem komplikasyonlar ile bu sitokin düzeyleri arasında da ilişkili bulunmadı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamız koroner arter cerrahisi geçirecek olan hastalarda preoperatif uzun dönem statin kullanımı ile postoperatif komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki göstermedi. Ancak statin kullanan hastalarda postoperatif dönem yoğun bakımda kalış süresi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak kısa bulundu. IL-6 ve p-selektin seviyeleri gruplar arasında fark göstermezken, ameliyat sonrası dönemde bazal değerlerden anlamlı olarak yüksek bulundu.

7. KAYNAKLAR

- 1- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 97; 215-52, 2002.
- 2- Sablotzki A, Dehne MG, Mann V. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 47;26-31,1999.
- 3- Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J of Card-Thorac Surg* 21;232-44, 2002.
- 4- Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 18; 425-38, 2004.
- 5- Grawlee J, Hornick P. Cardiopulmonary bypass principles and practise. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. 2000.
- 6- Brix- Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 45; 671-9, 2001.
- 7- Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe tıp dergisi* 35;18-26, 2004.
- 8- Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112; 676-92, 1997.
- 9- Temple R. The challenge of regulating development and approval of drugs with pleiotropic action in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 81:8A:5F-9F,1988.
- 10- Bellosta S, Berrini F, Ferini N. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 23:72-8, 2000.
- 11- Callahan AS. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanism. *Curr Atheroscler Rep* 5:33-7, 2003.
- 12- Pan W, Pintar T, Anton J. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 14:110(11 Suppl 1):II45-9, 2004.
- 13- Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* Aug;78(2);730-40, 2004.
- 14- Werba JP, Tremoli E, Massironi P. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 76(6);2132-40, 2003.
- 15- Lazar HL, Bao Y, Zhang Y. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125(5);1037-42, 2003.
- 16- European Coronary Surgery Study Group. Long term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* ii; 1173-80, 1982.
- 17- Coronary Artery Surgery Study (CASS) Group. Principal investigators, and their associates. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery randomized trial. *N Engl J Med* 310;750-8, 1984.
- 18- Coronary artery surgery study(CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery randomized study. *Circulation* 68;951-60, 1983.
- 19- Benetti FJ, Naselli G, Wood M. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest* 100(2):312-6, 1991.
- 20- Sim I, Gupta M, McDonald K. A metaanalysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76:1025-9,1995.
- 21- King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 20;331(16):1044-50, 1994.
- 22- King BD, Barnhart HX, Kosinski AS. Angioplasty or surgery for multivessel coronary artery disease: comparison of eligible registry and randomized patients in the EAST trial and influence of treatment selection and outcomes. *Am J Cardiol* 79:1453-9, 1997.
- 23- Zhao XQ, Brown GB, Stewart DK. Effectiveness of revascularisation in the Emory angioplasty versus surgery trial. *Circulation* 93:1954-62,1996.
- 24- Stuart N, Hoffman, John A. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 41: 1293-1304, 2003 .
- 25- Meluzin J, Cerny J, Frelich M. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction *J Am Coll Cardiol* 32:912-20, 1998.
- 26- Kleikamp G, Maleszka A, Reis N. Determinants of mid- and long-term results in patients after surgical revascularisation for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 75(5)1406-12, 2003.
- 27- Cohn LH. *Cardiac surgery in the adult*. Second ed. Boston, Massachusetts.
- 28- Lee JW. Statins and cardiovascular risks. *Int Anesthesiol Clin* 43(2):55-68, 2005.

- 29- Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 107; 1848-51, 2003.
- 30- Derieux M, Yemen T. Of ancient men and little children: surgery, anaesthesia and the inflammatory response. *Clin Anaesth.* 18:(3);379-83, 2004.
- 31- Sherwood ER, Toliver-Kinky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Clin Anaesth* 18:(3); 385-405, 2004.
- 32- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 106:1024-28, 2002.
- 33- Oto A, Özcan M. Türkiye kardiyoloji seminerleri.Hiperlipidemi tedavisinde statinler Ekim 2003.
- 34- Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of Hmg coA reductase. *Pharmacological research* 31;(1):9-27, 1995.
- 35- Jones P, Kafonek S, Laurora I. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. The curves study. *Am J Cardiol* 81:582-7, 1998.
- 36- Serruys P.W., D.P. Foley, G. Jackson. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: Final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 20: 58-69, 1999.
- 37- Endo A. The discovery and the development of HMG CoA reductase inhibitors *J Lipid Res* 33:1569-82, 1992.
- 38- Katzung BG. Temel ve klinik farmakoloji.cilt I, 1995.
- 39- Eriksson M, Angelin B, Sjöberg. Risk for fatal statin induced rhabdomyolysis as a consequence of misinterpretation of evidence based medicine. Letter to the editor. *J int med* 257: 313-4, 2005.
- 40- Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 81:4A:66B-9B, 1998.
- 41- Oto A, Aytakin S, Özyedek Z. Türkiye kardiyoloji seminerleri. Statinlerin pleiotropik etkileri, Ekim 2003.
- 42- Kwak B, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis; antiinflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmunity reviews* 2; 332-8, 2003.
- 43- Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardio research* 47;648-57, 2000.
- 44- Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary artery plaque stabilization. *Cardio research* 41;402-17, 1999.
- 45- Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Mar;58(11):719-31, Epub 2003 Feb 18.
- 46- Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1;23(5):729-36, Epub 2003 Feb 27.
- 47- Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95:1062-71, 1997.
- 48- Jan A. Kobashigawa, Steven Katznelson, Hillel Lak. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334:400-402, 1996.
- 49- Mach F. Immunosuppressive effects of statins. *Atherosclerosis suppl*3(2002) 17-20, 2002.
- 50- Jakobisiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statins. *Int J Oncol.* 23(4):1055-69,2003.
- 51- Mundy G, Garrett R, Hariss S. Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins. *Science* Dec 3 1999: 1946-1949.
- 52- Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys* 1:415(1);6-13, 2003.
- 53- Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD. Rationale and design of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in angina pectoris and in non Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 81; 578-81, 1998.
- 54- Liao JK. Statins and ischemic stroke. *Atheroscler Suppl.* 3(1):21-5, 2002.
- 55- Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 17 Suppl 1;18-8, 2004.
- 56- Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 17 Suppl 1;18-8, 2004.
- 57- Zeyneloğlu P. Pediyatrik kardiyak cerrahide iki ayrı anestezi protokolünün serum ve trakeobronşiyal aspirat interlökin-6 düzeylerine etkisi, uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, 2001.
- 58- Janosi J, Sebestyen A, Bocsi J. Mevastatin induced apoptosis in U266 human myeloma cell line. *Magy Onkol.* 2004;48(4):333-7. Epub 2005 Jan 17.
- 59- Janosi J, Sebestyen A, Bocsi J. Mevastatin-induced apoptosis and growth suppression in U266 myeloma cells. *Anticancer Res.*24(3a):1817-22, 2004.
- 60- Chapman-Shimshoni D, Yuklea M, Radnay J. Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol.* Sep;31(9):779-83, 2003.

- 61- Koyuturk M, Ersoz M, Altiok N. Simvastatin induces proliferation inhibition and apoptosis in C6 glioma cells via c-jun N-terminal kinase. *Neurosci Lett*. Nov 11;370(2-3):212-7, 2004.
- 62- Bergmann MW, Rechner C, Freund C. Statins inhibit reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis: role for glycogen synthase kinase 3beta and transcription factor beta-catenin. *J Mol Cell Cardiol*. Sep;37(3):681-90, 2004.
- 63- Tanaka K, Honda M, Takabatake T. Anti-apoptotic effect of atorvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardiac myocytes through protein kinase C activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31(5-6):360-4, 2004.
- 64- Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis: hypothesis. *Chest*. 125(6):2365; author reply 2365, 2004
- 65- Warnholtz A, Genth-Zotz S, Munzel T. Should treatment of sepsis include statins? *Circulation* 12;111(14):1735-7, 2005.
- 66- Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock*. 21(3):271-5, 2004.
- 67- Inoue K, Takano H, Yanagisawa R. Statin, inflammation, and sepsis. *Chest*. 124(2):740-3, 2003.
- 68- Durant R, Klouche K, Delbosc S. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin E and simvastatin. *Shock*. 22(1):34-9,2004.
- 69- Almog Y, Shefer A, Novack V. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation*. 17;110(7):880-5, Epub 2004
- 70- Naidu BV, Woolley SM, Farivar AS. Simvastatin ameliorates injury in an experimental model of lung ischemia-reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126; 482-9,2003.
- 71- Joyce M, Kelly J, Chen G. Pravastatin attenuates lower torso ischemia-reperfusion-induced lung injury by upregulating constitutive endothelial nitric oxide synthase. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 21; 295-300, 2001.
- 72- Chen J, Nagasawa Y, Zhu BM. Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. *J Pharmacol Sci* 93; 87-94, 2003.
- 73- Statins and acute phase response (Editorial). *N Engl J Med* 344:(26); 2016-8, 2001.
- 74- Weitz-Schmidt G. Statins as antiinflammatory agents. *Trends in pharmacological sciences* 23; 10, 2002.
- 75- Moghadasian MH. Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci* 65(13):1329-37, 1999.
- 76- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M. Measurement of C-reactive protein for the targeting statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344:(26);1959-65, 2001.
- 77- The scandinavian simvastatin survival study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 344.1383-1389, 1994.
- 78- Szapary L, Horvath B, Marton Z. Short-term effect of low dose atorvastatin on haemorrheolog parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 18(3); 165-72, 2004.
- 79- Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMGCOA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts antiinflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 133; 406-12, 2001.
- 80- Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 1;109(21 Suppl 1):II18-26, 2004.
- 81- Florens E, Salvi S, Peynet J. Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 16(3);232-9, 2001.
- 82- Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 107; 1848-51, 2003.