



Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass İlişkili Erken Dönem İnflamatuar Yanıt ve Yoğun Bakım Kalış Süresi Üzerine Atorvastatinin Etkileri

The Effects of Atorvastatin on Cardiopulmonary Bypass Induced Inflammatory Response of Early Period and Intensive Care Unit Length of Stay After Coronary Artery Bypass Surgery

Coşkun Araz, Arash Pirat, Adnan Torgay, Muammer Yücel*, Gülnaz Arslan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Koroner arter bypass cerrahisi öncesi atorvastatin kullanımının, kardiyopulmoner bypass ile ilişkili erken dönem inflammatuar yanıtta etkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Araştırma ve Etik Kurulları onayı ve yazılı olarak bilgilendirilmiş hasta onayları alındıktan sonra, atorvastatin kullanmakta olan (Grup S) ve kullanmayan (Grup K) 20'şer hasta prospektif olarak, vaka kontrol çalışması düzeninde çalışmaya alındı. Tüm hastalara standart anestezi ve cerrahi teknikler uygulanarak KPB eşliğinde KABG yapıldı. Hastalardan ameliyat başlangıcında (T1), aort klemp kalktıktan 5 dakika sonra (T2), KPB sonlandırıldıktan 10 dakika sonra (T3) ve postoperatif 6. saat (T4) kan örnekleri alınarak interleukin-1 (IL-1), IL-6, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve p-selektin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Demografik ve preoperatif özellikler; KPB, aort klemp ve anestezi süreleri; intra- ve postoperatif hemodinamik parametreler; inotrop ve vazopresör ihtiyaçları; kan ürünleri ve sıvı gereksinimleri ve ekstübasyon zamanları bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm değerler için $p>0,05$). Serum IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin seviyeleri, aort klemp kalktıktan 5 dakika sonra, KPB sonlandırıldıktan 10 dakika sonra ve postoperatif 6. saatte bazal değerlerden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Ancak, KPB ilişkili inflammatuar yanıt açısından, hiçbir ölçüm zamanında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Atorvastatin grubunda kontrol grubuna göre yoğun bakımda kalış süreleri anlamlı şekilde kısa bulundu (sırasıyla, $56,7\pm 19,5$ saat ve $72,5\pm 26,6$ saat, $p=0,008$).

Sonuç: Çalışmamızda, preoperatif atorvastatin kullanan KABG hastalarında KPB'ya bağlı inflammatuar yanıt azalmadı. Ancak, atorvastatin kullananlarda yoğun bakım sürelerinin anlamlı derecede kısa bulunmasının, ileri çalışmalara olan ihtiyacı vurguladığı kanaatindeyiz. (*Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9: 1-7*)

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin, kardiyopulmoner bypass, inflammatuar yanıt

SUMMARY

Objective: To evaluate the effects of preoperative using of atorvastatin on cardiopulmonary bypass induced early inflammatory response in coronary artery bypass grafting surgery.

Materials and Methods: After obtaining Institutional Ethics Committee approval and patients' written informed consent, 20 patients who were atorvastatin users and 20 matched controls were included in this prospective observational cohort study. All patients underwent CABG with CPB using standard anesthetic and surgical techniques. Blood samples were collected for measurement of serum interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and p-selectin levels at the beginning of the operation (T1), 5 minutes after the removing of the cross clamp (T2), 10 minutes after the end of the CPB (T3) and 6 hours of the operation (T4).

Results: The groups were comparable regarding demographic features; preoperative characteristics; duration of CPB, aortic cross clamping, and anesthesia; intra- and postoperative hemodynamic parameters; inotrope and vasopressor needs; blood products and fluid requirements; and extubation times ($p>0,05$ for all). Compared to baseline values, in both groups serum IL-1, IL-6, TNF-alpha and p-selectin levels increased significantly at the 5 minutes after the opening of the cross clamp, termination of CPB and 6 hours after surgery ($p<0,05$ for all). However, there were no significant differences between the two groups at any measurement time point in terms of CPB induced inflammatory response ($p>0,05$ for all). Patients in atorvastatin group had a significantly shorter intensive care unit (ICU) length of stay than the control group (56.7 ± 19.5 hours vs 72.5 ± 26.6 hours, $P=0.008$).

Conclusion: Pretreatment with atorvastatin did not decrease CPB induced inflammatory response in our CABG patients. The shorter length of ICU stay in our atorvastatin users needs to be further evaluated. (*Journal of the Turkish Society of Intensive Care 2011; 9: 1-7*)

Key words: Atorvastatin, cardiopulmonary bypass, inflammatory response

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Coşkun Araz, Başkent Üniversitesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 212 68 68-1172-1173 Faks: +90 312 212 15 83 E-posta: arazcoskun@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 03.12.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.04.2011

TARK 2010'da sözlü olarak sunulmuştur. Ocak 2011'de Society of Critical Care Medicine 40th Annual Meeting kapsamında poster bildirisi olarak San Diego'da sunulmuştur.

Giriş

Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalp cerrahisi ameliyatlarında cerrahi müdahalenin kolaylaştırılması ve daha etkin bir girişim sağlanabilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ancak bu yöntem kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon-fibrinolitik kaskadı, endotel ve hücrel immün sistem gibi birçok yolak üzerinden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) oluşmasını tetikler. Cerrahi işlem, kan elemanlarının KPB pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı, hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi SIRS tablosunun nedenlerindedir (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 komplikasyonlar ile ilişkili olabilir (1,3-6). Bu nedenle pratikte KPB ile oluşan bu olumsuz inflamasyonun önlenmesine yönelik mekanik ve/veya farmakolojik birçok yöntem kullanılmaktadır (3,7,8).

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek kandaki düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) seviyesini düşürürler. Ek olarak "pleiotropik etki" olarak da bilinen ve vaskülogenez, immünomodülasyon, lökosit adezyonunun önlenmesi, antiinflamasyon, monosit kemotaktik faktör-1, trombosit aktive edici faktör, lökotrien B4, β -2 integrin ve lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 azalması gibi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olan birçok ek özelliklerinin varlığı bilinmektedir (9-11). Bu ilaçlar ile kardiyovasküler olaylara ikincil gelişebilen ölüm, miyokard infarktüsü (MI), serebrovasküler olay (SVO), renal disfonksiyon gibi komplikasyonlarda azalma sağlanmıştır (12). Ayrıca deneysel ve klinik çalışmalarda, koroner revaskülarizasyon ameliyatlarından önce kısa süreli dahi olsa statin kullanımının miyokard fonksiyonu ve greft açıklığını olumlu yönde etkilediği, tekrarlayan iskemik atakları azalttığı ve tekrar revaskülarizasyon gereksinimini ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (12-15).

Çalışmamızda, preoperatif atorvastatin kullanımının, bir I/R ve artmış inflamatuvar yanıt modeli olan kardiyopulmoner bypassta oluşan inflamasyona ve kardiyak, serebral, pulmoner ve renal sistemler üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Klinik Araştırma ve Etik Kurulları onayı (KA04/144) ve bilgilendirilmiş hasta onayları yazılı şekilde alınarak, koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi geçirecek olan hastalar, atorvastatin kullananlar (Grup S, n=20) ve statin kullanmayanlar (Grup K, n=20) olmak üzere

iki grupta, prospektif olarak vaka-kontrol düzeninde çalışmaya dahil edildi. Yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon, ejeksiyon fraksiyonunun $< \%35$ olması, geçirilmiş toraks veya kalp cerrahisi, acil cerrahi, sistemik inflamatuvar hastalıklar, preoperatif karaciğer fonksiyon testlerinde iki kat fazla yükseklik, geçirilmiş SVO, klinik belirti ve bulguya neden olan hepatik, renal, pulmoner veya serebral hastalıkların varlığı, eş zamanlı kapak cerrahisi planlanması ve preoperatif dönemde sedimantasyon ve/veya C-reaktif protein (CRP) yüksekliği çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak kabul edildi. Ayrıca, revizyon cerrahisi gereken hastalar ve Grup S'den 1 ve Grup K'dan 2 hasta olmak üzere toplam 3 hasta postoperatif dönemde çok fazla miktarda kristalloid ve kolloid sıvı alması nedeniyle, inflamatuvar parametrelerin düzey standardizasyonunu bozması için çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki hastalara standart preoperatif hazırlık yapıldı. Grup S'deki hastalarda son dozu premedikasyon sırasında alınmak üzere preoperatif atorvastatin tedavisine devam edildi.

Rutin intraoperatif monitorizasyonu (EKG, nabız oksimetresi ve non-invaziv arteriyel kan basıncı) takiben etomidat (Etomidate Lipuro®) 0,1–0,3 mg/kg İV, fentanil sitrat (Fentanyl®) 5–10 mcg/kg ve veküronyum bromür (Norcuron®) 0,1 mg/kg İV ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi idamesinde, fentanil sitrat 15 mcg/kg/st ve %40 oksijen ile %60 hava karışımı içinde izofluran (Forane®) %0,5-1,5 kullanıldı. Hastalar, volüm kontrol modunda tidal volüm 6-8 mL/kg ve inspirasyon:ekspirasyon oranı 1:2 olacak şekilde, 0-5 cmH₂O PEEP uygulanarak ventilte edildi. Solunum sayısı end-tidal CO₂ değeri 30-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı. İnvaziv arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınçlar izlendi, bazal aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (activated clotting time, ACT) ve arteriyel kan gazı örneklemeleri yapıldı. Ayrıca nazogastrik sonda ile mide dekompresyonu sağlandı. İdrar sondası ve sıcaklık takibi için nazofaringeal ve rektal probalar yerleştirildi. İnteroperatif ortalama kan basıncı bazal kan basıncı $\pm \%20$ olacak şekilde dopamin (Dopamine Fresenius®) veya nitrogliserin (Perlinganit®) dozları ayarlandı. Tüm hastalarda santral venöz basınç 6-10 mmHg olacak şekilde 500 mL kolloid (Gelofusine®) ve laktatlı Ringer solüsyonu infüzyonu yapıldı. Antikoagülasyon, heparin (Nevparin®) (4 mg/kg, İV) ile yapıldı. Aort kanülasyonu, venöz kanülasyon ve kardiyopleji kanülünün konmasını takiben, ACT >450 saniye olduğunda KPB başlatıldı. Pompa prime solüsyonu hastanın hematokrit değeri %26-28 olacak şekilde laktatlı Ringer, jelatin bazlı kolloid (Gelofusine®), taze donmuş plazma, taze tam kan ve heparin ile hazırlandı. KPB başlangıcında pompa rezervuarına sodyum tiyopental (Pental®) 3-5 mg/kg, midazolam 0,1 mg/kg (Dormicum®), metilprednizolon 5 mg/kg (Prednol L®) ve veküronyum bromür (Norcuron®) 0,05 mg/kg eklendi. Sistemik hipotermi, vücut sıcaklığı 28-30°C olacak şekilde eksternal (su blanketi) ve internal (KPB) so-

ğutma ile sağlandı. Membran oksijenatör (Cobe® Optima® XPTM) kullanılan KPB esnasında, alfa-stat pH stratejisi uygulandı ve pompa akım hızı ortalama arteriyel basınç 55-65 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Aort klemplenmesini takiben miyokardın korunması, soğuk potasyumlu kristalloid kardiyopleji (10 mL/kg) ve topikal soğutma ile sağlandı. KPB süresince ortalama kan basıncı stabil kalacak şekilde vazodilatör ve vazopresörler kullanıldı. Yeniden ısınma döneminde sodyum tiyopental 3-5 mg/kg, midazolam 0,1 mg/kg ve veküronyum bromür 0,05 mg/kg tekrar verildi. Distal anastomozlar tamamlandıktan ve kalp çalıştıktan sonra cerrahi stabilizasyonun ve yeterli hemodinamik istikrarın sağlanması, vücut sıcaklığının 37°C olması, elektrolit, kan gazı, ve hematokrit değerlerinin kabul edilebilir sınırlarda olması halinde KPB sonlandırıldı. Heparin antagonizasyonu, protamin (Protamin®) ile (1 mg heparin için 1-1,2 mg olacak şekilde) gerçekleştirildi. Ameliyat boyunca yapılan monitörizasyon verileri, kullanılan tüm ilaç ve sıvı verilerinin hepsi 5'er dakika ara ile kaydedildi. Tüm hastalara standart cerrahi teknik uygulandı. Ameliyatı tamamlanan hastalar, kanama kontrolü ve hemodinamik stabilizasyon sağlanınca ekstübe edilmeden yoğun bakıma alındı.

Hastaların serebral fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla ameliyat öncesi ve sonrası nörolojik muayeneleri yapıldı, preoperatif ve postoperatif 3. gün mini mental test [16] uygulandı. Rutin biyokimya testleri (glukoz, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total ve direkt bilirubin, kan üre azotu (blood urea

nitrogen, BUN), total protein, albümin, C-reaktif protein, sedimantasyon, protrombin zamanı, INR ve aktive edilmiş tromboplastin zamanı) ve tam kan sayımına ek olarak, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için BUN ve kreatinine ek olarak 12 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve mikroalbüminüri bakıldı. Hepatik fonksiyonların değerlendirilmesi için laboratuvar testleri baz alınırken, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde pozitif inotropik ajan gereksinimi, postoperatif 1. gün yapılan ekokardiyografi, preoperatif ve postoperatif 12. saat CK-MB (kreatin fosfokinaz MB) ve troponin I düzeylerinden yararlanıldı.

Hastalar, yoğun bakıma alınmalarını takiben hemodinamik yönden stabil olmaları (cerrahi sahadan aktif kanama düşünülmemesi, >10mcg/kg/dakika pozitif inotrop gereksinimi olmaması, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin stabil seyretmesi), torakal drenajın olmaması (ilk gün için ≥ 100 mL/saat), oksijenasyonun normal olması (%40 FiO₂ ile pO₂ >100mmHg olması) ve ventilatör desteğine gerek duyulmaması halinde ekstübe edildi. Yoğun bakım takibinde stabil olarak izlenen hastalar toraks drenajının olmaması (>200mL/gün), idrar çıkışının normal olması (≤ 1 mL/saat), spontan solunumla yeterli oksijenasyonun sağlanabilmesi (%20-35 FiO₂ ile pO₂ ≥ 85 mmHg), bilinç ve nörolojik problemlerinin bulunmaması ağır stabilizasyonunun sağlanmasının ardından servise alındı.

İnflamatuar yanıtı değerlendirmek için santral venöz kateter takıldıktan 5 dakika sonra (T1), aort klempinin kalkmasından 5 dakika sonra (T2), KPB'nin sonlandırılmasından 10 dakika sonra (T3) ve ameliyat sonlandıktan 6 saat sonra (T4) olmak üzere 4 farklı zamanda kan örnekleri düz tüplere alındı. Bu kanlar 3000 devir/dakika hızla 5

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, sistemik hastalıkları, preoperatif dönemde kullandıkları ilaçlar (sayı veya ortalama \pm SD minimum-maksimum)

	Grup K (n=20)	Grup S (n=20)	p
Yaş (yıl)	60,9 \pm 10,0 (41-76)	61,2 \pm 10,1 (45-79)	0,914
Ağırlık (kg)	80,3 \pm 11,4 (60-104)	76,8 \pm 10,8 (51-92)	0,313
Boy (cm)	170,5 \pm 8,6 (150-185)	165,6 \pm 8,3 (151-180)	0,066
Cinsiyet (kadın/erkek)	6/14	9/11	0,392
Preoperatif MMT Skoru	8,87 \pm 1,32 (5-10)	9,30 \pm 0,80 (8-10)	0,298
Sistemik Hastalıklar			
Hipertansiyon	10/20	12/20	0,527
Diabetes Mellitus	7/20	4/20	0,252
KOAH	2/20	0/20	0,175
Preoperatif Kullanılan İlaçlar			
Kalsiyum Kanal Blokörü	8/20	7/20	0,702
β -Blokör	11/20	13/20	0,702
ACE İnhibitörü	5/20	1/20	0,536
Oral Antidiyabetik	6/20	3/20	0,353
İnsülin	3/20	6/20	0,850
Sigara Kullanımı	5/20	7/20	0,601

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim, MMT: Mini mental test

dakika süreyle santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı ve numuneler -70°C'de saklandı. IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin düzey ölçümleri enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirildi.

Hastaları yoğun bakıma çıkaran, yoğun bakımda takibini yapan ve yoğun bakımdan servise çıkışına karar verenlerden hiçbirisi gruplardan haberdar değildi. Postoperatif sıvı idamesinde santral venöz basınç 6-10 mmH₂O ve ortalama arteriyel kan basınçları, bazal ortalama arteriyel basınç \pm %20 ve sistolik arteriyel basınç >100 mmHg olacak şekilde idame ettirildi. Ameliyat sonrasında hastaların rutin biyokimya, tam kan sayımı, 12 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve mikroalbüminüri parametreleri tekrar çalışıldı. Yoğun bakımda kalış, ekstübasyon ve hastanede kalış süreleri, postoperatif 24 saatlik drenaj miktarları, idrar çıkışları, tüm organ ve sistemlere ait komplikasyonlar, vazodilatör, vazopressör ihtiyaçları, sıvı ve kan ihtiyacı, antiaritmik kullanım gereksinimleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler, Windows için yazılmış SPSS 14.0 programıyla (SPSS Inc. Chicago, IL) yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testi, grup içi ölçüm zamanlarını karşılaştırmada Friedman ve Wilcoxon testleri, oranların karşılaştırılması için de ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (standard deviation, SD) olarak sunuldu. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İki grup hastaları arasında demografik veriler, yandaş hastalıklar ve kullanılan ilaçlar bakımından fark yoktu. Yine sigara kullanımı da iki grup hastaları arasında benzer

Tablo 2. Hastaların intraoperatif bulguları (Ortalama \pm SD)

	Grup K (n=20)	Grup S (n=20)	p
Aorta klemp süresi(dakika)	30,4 \pm 11,9	28,7 \pm 9,3	0,712
Kardiyopulmoner bypass süresi (dakika)	63,0 \pm 19,8	62,9 \pm 13,7	0,971
Ameliyat süresi (dakika)	245,9 \pm 38,5	242,0 \pm 28,3	0,594
Distal anastomoz sayısı (n)	3,20 \pm 0,96	2,94 \pm 0,83	0,406
Defibrilasyon sayısı (n)	1,91 \pm 1,02	1,52 \pm 1,19	0,270
İntraoperatif vazopressör ihtiyacı (n)	10/20	9/20	0,368
İntraoperatif vazodilatör ihtiyacı (n)	5/20	7/20	0,527
Ameliyatta kullanılan tam kan (Ü)	3,54 \pm 0,86	3,7 \pm 0,98	0,347
İntraoperatif kullanılan toplam kristalloid sıvı miktarı (ml olarak)	2390 \pm 736	2225 \pm 1032	0,564

bulundu ($p > 0,05$; Tablo 1). İki grubun preoperatif ve postoperatif rutin yapılan laboratuvar bulguları da birbiriyle benzerdi ($p > 0,05$).

İki grup hastaları arasında ameliyat, KPB ve aorta klemp süreleri açısından fark saptanmadı ($p > 0,05$). Distal anastomoz sayıları, ameliyat sırasında kullanılan toplam tam kan miktarları, vazodilatör ve vazopressör ajan gereksinimleri ve aort klemp kalkması sonrası defibrilasyon sayıları gruplar arasında benzerdi ($p > 0,05$; Tablo 2).

Her iki grupta da hastaların T2, T3 ve T4 zamanlarındaki IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin değerleri, T1 zamanındaki değerlere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$; Tablo 3).

Postoperatif erken dönemde, yoğun bakımdan çıkışa kadar olan süreçte hiçbir hastamızda organ yetmezliği gelişmedi. Tüm hastalar arasında sadece atorvastatin kullanan 79 yaşında bayan bir hastada reentübasyon gerekli oldu. İkinci kez entübe edilen hasta 18 saat sonra yeniden ekstübe edildi, yoğun bakımdan 4. günde çıkarıldı ve sorunsuz şekilde 10. günde taburcu edilebildi. Hastaların böbrek fonksiyon testlerinde, idrar çıkış miktarlarında, kreatinin klirenslerinde, postoperatif 6. saat CK-MB ve troponin-I düzeylerinde, postoperatif ilk 24 saatlik yoğun

Tablo 3. Hastaların T1, T2, T3 ve T4 zamanlarındaki (IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin değerleri (pg/mL)(Ortalama \pm SD)

	Grup K (n=20)	Grup S (n=20)	p
IL-1			
T1	0,72 \pm 0,66	0,54 \pm 0,34	0,305
T2	1,46 \pm 1,00	1,08 \pm 0,64	0,161
T3	2,75 \pm 1,40	2,52 \pm 1,53	0,618
T4	2,86 \pm 1,28	2,55 \pm 2,90	0,382
IL-6			
T1	10,7 \pm 9,6	9,1 \pm 9,9	0,598
T2	44,7 \pm 42,9	51,7 \pm 54,4	0,654
T3	138,9 \pm 134,1	164,1 \pm 207,8	0,652
T4	207,1 \pm 87,7	151,7 \pm 190,3	0,349
TNF-alfa			
T1	2,06 \pm 0,97	2,44 \pm 1,61	0,378
T2	3,93 \pm 3,60	3,65 \pm 2,61	0,779
T3	5,46 \pm 4,57	5,74 \pm 2,76	0,815
T4	5,41 \pm 3,58	5,32 \pm 3,18	0,935
p-selektin			
T1	7,5 \pm 9,9	5,5 \pm 2,7	0,382
T2	5,6 \pm 7,4	5,0 \pm 2,7	0,716
T3	8,2 \pm 6,3	9,9 \pm 6,0	0,378
T4	13,5 \pm 5,0	7,7 \pm 8,1	0,059

Not: T1: Santral venöz kateter takıldıktan 5 dakika sonra, T2: aort klempinin kalkmasından 5 dakika sonra, T3: KPB'nin sonlandırılmasından 10 dakika sonra, T4: ameliyat sonlandıktan 6 saat sonra

bakım süresince EKG monitörizasyonunda ve hastaların postoperatif nörolojik muayene ve mini mental test skorlarında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların postoperatif ekstübasyon ve taburculuk süreleri gruplar arasında benzerdi, fakat yoğun bakım kalış süreleri atorvastatin kullananlarda anlamlı olarak kısa bulundu ($p=0,008$). Postoperatif dönem de vazodilatör veya vazopressör ihtiyacı, ilk 24 saatteki toraks drenajı, idrar miktarları ve gerekli olan sıvı ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu miktarları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$; Tablo 4).

Tartışma

Preoperatif dönemde atorvastatin kullanımının, koroner arter cerrahisinde kullanılan KPB nedeniyle oluşan inflamasyona ve hastaların perioperatif verileri üzerine olan etkilerini araştırdığımız çalışmamız da, KPB sonrasında oluşan inflamatuvar yanıtın gösterilmesi için araştırılan parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak hastaların postoperatif yoğun bakımda kalış sürelerinin atorvastatin kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu gözlemlendi.

Kardiyopulmoner bypass'ın birden fazla mekanizma ile inflamasyonu tetiklediği ve bu yolla postoperatif dönemde birçok organ ve sistemin fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Literatürde KPB sonrası salınan proinflatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-1,6,8) gelişen istenmeyen

olaylar ile ilişkili bulunmuştur (1,2). Bu nedenle KPB sırasında uygulanabilecek antiinflamatuvar stratejiler araştırılmış ve proinflatuar sitokinlerin aktivasyonunu azaltmaya yönelik birçok mekanik ve/veya farmakolojik yöntem denenmiştir. Çalışmamızda da KPB eşliğinde koroner arter cerrahisi geçirecek hastalarda preoperatif dönemde atorvastatin kullanımının inflamasyon ve organ-sistem fonksiyonları üzerine olan etkileri incelendi.

Hindler (17) ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmada, preoperatif statin kullanımının, statinlerin pleiotropik etkileri sayesinde kardiyak, vasküler ve nonkardiyak cerrahilerde postoperatif mortaliteyi azalttığını, ancak morbidite üzerine olan etkilerinin değişkenlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer olarak, daha çok kalp, aorta, akciğer gibi intratorasik cerrahilerin incelendiği derlemede, preoperatif statin kullanımının greft devamlılığı, hastane kalış süresi, organ disfonksiyonları ve yaşam süreleri üzerinde iyileştirici etkilerinin bulunduğu, ayrıca diğer organ ve sistemlerde gelişebilecek komplikasyonların görülme sıklığının da azaldığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise statinlerin yüksek doz ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleriyle beraber yüksek dozda kullanımı ile KPB nedenli inflamasyonun tama yakın azaltılabileceği gösterilmiştir (12-15,18).

Diğer yandan preoperatif dönemde statin kullanımıyla ilgili olarak KPB sonrasında inflamasyonu belli ölçüde azaltsa da mortaliteye etkilerinin bulunmadığını [19], yararlı olduğu belirtilen çalışmaların birden fazla kısıtlayıcı faktörünün bulunduğunu [20], hatta preoperatif kullanımları ile ameliyat sonrası yoğun bakımda takip sırasında özellikle yaşlı hastalarda deliryum tablosunu kolaylaştırdıklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur (21).

Florens ve ark. koroner arter cerrahisi geçirecek olan hastalara preoperatif gece ve operasyon sabahı olmak üzere 2 doz 40 mg atorvastatin vererek inflamasyonu değerlendirdikleri çalışmada yalnızca p-selektin düzeylerinde anlamlı azalma saptadıklarını bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak, hastalar en kısa 3 ay olacak şekilde statin kullanılmaktaydılar ve ameliyat günü de statin dozlarını aldılar. Ancak adı geçen çalışmada hastalar 34°C'ye kadar soğutulmuşken, bizim çalışmamızda hastalar 28-30°C'de ameliyat edildiler. Sonuçta çalışmamızda inflamasyonu değerlendirmek amacıyla baktığımız parametreler (IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin) kontrol değerlerine göre anlamlı şekilde artarken bu artış kontrol ve atorvastatin gruplarında birbiriyle benzerdi ($p>0,05$).

Literatürde statin kullanımına bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve kas güçsüzlüğü olabileceği bildirilmiştir (22). Bu nedenle preoperatif medikasyonun azaltılması ve olası yan etkilerden kaçınılması düşüncesiyle statin grubu ilaçların preoperatif dönemde bırakılması söz konusu olabilmektedir. İki grup karşılaştırıldığında postoperatif ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin ve PTZ değer-

Tablo 4. Hastaların postoperatif döneme ait özellikleri (Ortalama±SD)

	Grup K (n=20)	Grup S (n=20)	p
Ekstübasyon zamanı (saat)	12,1±3,5	11,6±4,9	0,683
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	72,4±27,8	56,7±19,4	0,008
Hastanede kalış süresi (gün)	7,8±2,0	6,9±1,1	0,434
Postoperatif Mini Mental Test Skoru	8,8±0,8	8,7±0,7	0,959
Drenaj miktarı (mL/24 saat)	870±539	756±354	0,752
İdrar miktarı (mL/24 saat)	3820±1239	3775±1271	0,907
Postoperatif vazopressör ihtiyacı (n)	3/20	4/20	0,408
Postoperatif vazodilatör ihtiyacı (n)	4/20	7/20	0,140
Postoperatif ilk 24 saatte toplam sıvı ihtiyacı (ml olarak)	4087±1278	4529±1398	0,303
Postoperatif eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinimi (ünite)	0,9±1,4	0,8±0,6	0,744

leri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca CK değerleri ve ekstübasyon zamanı bakımından gruplar benzer bulundu. Karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve kas güçsüzlüğü görülmemesi, ekstübasyon süresinin istatistiksel olarak anlamsız da olsa statin grubunda daha kısa olması böyle- si yan etkilerin statin grubu ilaçların preoperatif dönemde kesilmesine gerekçe olamayacağını bulgusu olarak değerlendirilebilir.

Chen ve ark.'nın ratlar (23) ve benzer olarak Lazar ve ark.'nın domuzlar üzerinde (15) yaptıkları çalışmada, preoperatif statin kullanımının koroner iskemi/reperfüzyon hasarında oluşan aritmi insidansını azalttığı, ekokardi-yografik bulguları iyileştirdiği, oluşan infarkt alanını küçülttüğü ve medikal tedaviye yanıtı artırdığı belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda postoperatif infarktüs ve yeter- sizlik gelişen hastamız olmadı. Ancak atorvastatin alan hastalarda, KPB sonrasında kalbin yeniden çalıştırılması için istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha az defibrilasyon gerektiği ($p>0,05$).

Statinlerin klinik kullanımının artması ile kardiyovaskü- ler olaylara ikincil gelişebilen MI, SVO, renal disfonksiyon ve ölüm gibi komplikasyonlarda azalma sağlanmıştır. Sta- tinler bu etkilerini, antihiperkolesterolemik özelliklerine ek olarak gösterdikleri antiinflamatuvar ve immünomodulatuvar özellikleri ile gerçekleştirirler (12,15). Pan ve ark. (12) KPB desteğinde koroner bypass yapılan hastalarda preoperatif statin kullanımını değerlendirdikleri retrospek- tif araştırmada, preoperatif statin tedavisi alanların postope- ratif dönemde MI, kardiyak aritmi, inme ve renal dis- fonksiyon için olmasa da, postoperatif ilk 1 aylık tüm ne- denlere bağlı mortalitenin azalması için bağımsız etkin faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışma grubumuz- da mortalite olmadı. Ayrıca postoperatif erken dönemde hiçbir hastamızda organ yetmezliği gelişmedi. Sadece atorvastatin grubundan 1 hastada re-entübasyon gerekli oldu. İkinci kez entübe edilen hasta 18 saat sonra yeni- den ekstübe edildi ve sorunsuz şekilde 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 sü- resince EKG monitörizasyonunda ve hastaların postope- ratif nörolojik muayene ve mini mental test skorlarında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

İki grup karşılaştırıldığında postoperatif erken dönem komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmadı. An- cak, ekstübasyon zamanı ve hastaneden taburculuk za- manları gruplar arasında birbirine benzerken, yoğun ba- kım süreleri statin kullanan hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulundu. Yoğun bakımda kalış süreleri ve postopera- tif komplikasyonlar beraber değerlendirildiğinde, gruplar kendi aralarında benzer bulunmasına karşın, preoperatif dönemde atorvastatin kullanım sürelerinin ve kullanılan dozların standart olmaması, bunun yanında hasta sayısı- nın azlığı bu çelişkinin nedeni olabilir.

Majör cerrahi travmaya ek olarak KPB sırasında im- mün hücrelerin ve proteinlerin membran oksijenatör ve pompalardan geçişi sırasında hücrelerde yıkım, komple- man aktivasyonu ve nötrofil ve lenfositlerde fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Kompleman kaskadı ve immün hücrelerin aktivasyonunun yanı sıra inflamatuvar mediyatörlerin salınımı doku hasarına neden olur ve bu da postope- ratif organ disfonksiyonunun başlıca nedenidir (1,3,4,8). Kardiyopulmoner bypass eşliğinde koroner ar- ter cerrahisi yapılan hastalarda, postoperatif dönemde plazma inflamatuvar parametrelerinde anlamlı yükselme olduğu gösterilmiştir (1-3). Çalışmamızda da hastaların IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin seviyeleri postoperatif dö- nemde, bazal değerlerle kıyaslandığında anlamlı olarak yükselme gösterdi. Ancak bu yükselme, statin kullanan hastalar ve kontrol grubu hastalarda benzerdi. Ayrıca pos- toperatif dönem komplikasyonları bakımından da gruplar arasında fark saptanmadı.

Çalışmamızda hasta sayısının proinflamatuvar paramet- rerler için yeterli bulunmasına rağmen, hasta sonuçları (morbidity ve mortality) için az olması, hastaların preope- ratif dönemde kullandıkları atorvastatin dozlarının ve pre- operatif kullanım sürelerinin standardize olamaması, greft ve miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmemesi ve uzun dönem sonuçların takip edilememiş olması gibi kısıtlılıkları bulunduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamız da koroner arter cerrahisi geçirecek olan hastalarda preoperatif atorvastatin kul- lanımını ile postoperatif komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. IL-1, IL-6, TNF-alfa ve p-selektin seviyeleri gruplar arasında fark göstermezken, ameliyat sonrası dönemde bazal değerlerden anlamlı olarak yük- sek bulundu. Ancak statin kullanan hastalarda postope- ratif dönem yoğun bakımda kalış süresi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak kısa bulundu. Perioperatif komp- likasyonlar ve laboratuvar değerleri ile yoğun bakımda kalış süresinin kısalığı arasında anlamlı bir bağlantı kurula- madı. Ancak sonucun klinik önemi düşünüldüğünde, bul- guların ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
2. Sablotzki A, Dehne MG, Mann V, Görlich G, Mühling J, Zickmann B, et al. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovas- cular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:26-31.
3. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation; pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.
4. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac sur- gery: cardiopulmonary bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:425-38.
5. Florens E, Salvi S, Peynet J, Elbim C, Mallat Z, Bel A, et al. Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 2001;16:232-9.

6. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory responses after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:671-9.
7. Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner bypass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:18-26.
8. Wan S, Le Clerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-92.
9. Temple R. The challenge of regulating, development and approval of drugs with pleiotropic action in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1988;81:5-9.
10. Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000;Suppl:2:72-8.
11. Callahan AS 3rd. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanism. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:33-7.
12. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110(Suppl II):45-9.
13. Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 2004;78:730-40.
14. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, Camera M, Cannata A, Alamanni F, et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2132-40.
15. Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1037-42.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
17. Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260-72.
18. Radaelli A, Loardi C, Cazzaniga M, Balestri G, DeCarlini C, Cerrito MG, et al. Inflammatory activation during coronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2750-5.
19. Imtiaz SA, Buth KJ. Preoperative statin use and in-hospital outcomes following heart surgery in patients with unstable angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1051-6.
20. Morgan C, Zapitelli M, Gill P. Statin prophylaxis and inflammatory mediators following cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:165.
21. Mathew JP, Grocott HP, McCurdy JR, Ti KL, Davis RD, Laskowitz DT, et al. Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:294-9.
22. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(suppl III):50-7.
23. Chen J, Nagasawa Y, Zhu BM, Ohmori M, Harada K, Fujimura A, et al. Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. *J Pharmacol Sci* 2003;93:87-94.