

TGKD Cilt:11 Sayı:2 Mayıs 2007

KARDİYOPULMONER BYPASS İLE KORONER ARTER CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA İNTRAOPERATİF KULLANILAN PENTOKSİFİLİNİN TROMBOSİT FONKSİYONLARINA ETKİSİ

*Dr. Kerim Çağlı, *Dr. Arzum Kale, *Dr. Mahmut Mustafa Ulaş, *Dr. Kemal Korkmaz, *Dr. Selçuk Gedik, *Dr. Gökhan Lafçı, *Dr. Haşmet Bardakçı, **Dr. Selime Ayaz, ***Dr. Erol Şener, *Dr. Mustafa Paç

*Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, ** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hematoloji Bölümü, ***Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

Kardiyopulmoner bypass'ın (KPB) başlattığı patofizyolojik reaksiyonlar trombositlerin fonksiyonlarını etkileyerek endotelial hasarlanmaya ve doku ödemine sebep olurlar. Bu araştırmanın amacı intraoperatif pentoksifilin (PTX) kullanımının trombosit fonksiyonları ve klinik bulgular üzerine etkilerini incelemektir.

Bu çalışmada elektif olarak koroner bypass cerrahisi uygulanan 20 hasta ele alınıp, toplam trombosit sayısı, platelet faktör 4 (PF4), ortalama trombosit hacim değeri ve periferik kanda trombosit morfolojisi üzerindeki pentoksifilinin etkileri değerlendirildi. Anestezi indüksiyonundan sonra (T1), KPB'dan çıktıktan 30 dakika sonra (T2), postoperatif periyodun 6. (T3) ve 24. saatlerinde (T4) ölçümler yapıldı. 500 ml'lik %0.9 NaCl içine 200 mg pentoksifilin ilave edilip anestezi indüksiyonundan sonra 180 dakikada 10 hastaya verilip 100 mg pentoksifilin de sıcak kardiyoplejiye ilave edildi. Diğer

10 hastaya ise plasebo olarak %0.9 NaCl verildi.

T4 zamanında toplam platelet sayısı her iki grupta da normal değerlerde olduğu halde, pentoksifilin grubunda sayı belirgin derecede düşüktü. Her iki gruptaki PF4 değerleri her zaman diliminde artma gösterdi, fakat T3 zamanında kontrol grubundaki artış anlamlı olarak daha fazlaydı. Ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri hiç bir zaman diliminde iki grup arasında fark göstermedi.

Pentoksifilinin intraoperatif kullanımı KPB'ın başlattığı trombosit aktivasyonunu kısmen inhibe etmektedir, ancak hemorajik komplikasyonlar ve transfüzyon ihtiyacını azaltma gibi klinik etkileri gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Pentoksifilin, Trombosit fonksiyonları, Kardiyopulmoner bypass

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 63-70)

GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass, kalp ve akciğerlerin pompa ve solunum fonksiyonlarını yerine getirebilen geçici bir cihazdır. Bu cihaz ilk kez Dr. Gibbon tarafından 1953 yılında insanda başarı ile kullanılmıştır. O zamandan beri ekipman ve uygulama alanındaki bir çok ilerleme, KPB'a bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmış, masif kan transfüzyonu ihtiyacını da ortadan kaldırmıştır¹. Bugün açık kalp cerrahisinin vazgeçilmez parçası olan KPB, teknolojik gelişmeler ile güvenilirliği

artırılmış olmasına rağmen ameliyat sonrası dönemde sepsis benzeri belirti ve bulgulara yol açan sistemik inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır¹⁻³.

KPB kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevabın patofizyolojik mekanizmaları arasında kompleman sisteminin ve lökositlerin aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araşidonik asid metabolitleri, endotelin ve trombosit aktifleyici faktör sayılmaktadır⁴. İnflamatuvar uyaranlar karşısında endotelial hücreler aktiveleşir ve inflamatuvar reaksiyon ile birlikte trombozu başlatan sitokinler salgılanır. Sonuçta yaygın endotelial hücre hasarının yıkıcı etkileri ile KPB aracılı Sistemik İnflamatuvar Cevap

Yazışma adresi: Dr. Mahmut Mustafa ULAŞ
Veznedar sok. No:3/4
Dikmen/Ankara
Tel: 0 312 306 12 28

Tablo 1: Preoperatif, operatif ve postoperatif bulgular

Özellikler	Pentoksifilin Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş	53.00±11.97	50.20±8.99	0.562 (ns)
Ventrikül performans skoru	7.10±0.32	7.30±0.48	0.276 (ns)
Bypass sayısı	1.80±0.79	1.90±0.74	0.773 (ns)
KPB süresi (dk)	45.40±18.64	41.80±10.96	0.605 (ns)
XCL süresi (dk)	26.30±13.86	25.70±8.92	0.910 (ns)
Hipotermi (C)	31.10±1.52	31.30±1.06	0.516 (ns)
Hemodilüsyon	25.44±2.24	23.70±3.13	0.737 (ns)
Operasyondaki banka kanı (U)	0.33±0.50	0.50±0.71	0.665 (ns)
Operasyondaki TDP (U)	1.78±0.67	1.30±0.67	0.140 (ns)
Entübasyon (dk)	11.10±2.99	11.45±2.78	0.790 (ns)
Yoğun bakım süresi (sa)	54.60±67.58	62.00±83.58	0.879 (ns)
Direnaj (ml)	620.00±137.84	715.00±203.85	0.238 (ns)
Yoğun bakımdaki banka kanı (U)	1.10±1.10	0.90±0.88	0.658 (ns)
Yoğun bakımdaki TDP (U)	2.00±0.67	2.30±0.48	0.282 (ns)
Hastane kalım süresi	7.10±3.14	5.60±1.07	0.170 (ns)

Sendromu (SIRS) olarak bilinen patolojik süreç ortaya çıkar⁵. Oluşan inflamatuvar yanıtı ilave olarak kan hücrelerinin aktivasyonu KPB'nin asıl komplikasyonu olan kanama, tromboemboli, sıvı retansiyonu ve organ fonksiyon bozukluklarına yol açar.

KPB'nin komplikasyonu olarak meydana gelen SIRS, kanama ve tromboembolik olayları engellemek için son zamanlarda bir çok araştırma yapılmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak steroidler, aprotinin, koenzim Q10, Vitamin E ve C, mannitol, allopurinol, dipridamol gibi ilaçların yanısıra heparin kaplı KPB hatları, lökosit filtreleri ve hemofiltrasyon gibi mekanik yaklaşımlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir⁶⁻⁸.

Trombositlerin kemik iliğinde megakaryositlerden gelişen, çekirdeksiz hücreler olup hemostaz mekanizmasında işlev görürler ve kandaki sayıları 150 000 - 400 000/mm³ arasındadır. Açık kalp cerrahisinde trombositler aktive olurlar, ancak sayıları ve fonksiyonları azalır. Trombosit sayılarındaki azalmanın bir nedeni de hemodilüsyondur. Bunun sonucunda postoperatif kanama zamanı uzar ki postoperatif kanamaların bir kısmının sebebi de budur. Postoperatif kanama zamanının normal değerlere düşmesi için 4-12 saate ihtiyaç vardır. KPB başladıktan sonra trombin, plazmin, interlökinler, adrenalın, serotonin, aktive olmuş komplemanlar (C5a, C5b-9) ve hipotermi platelet sayısında ve fonksiyonlarında azalmaya sebep olurlar⁹. Ayrıca aktif hale gelen trombositler "Nötrofil Aktive Edici Peptid-2 (NAP-2)" salgılayarak özellikle inflamatuvar reaksiyona katkıda bulunurlar¹⁰. Böylece ortaya çıkan inflamasyon daha belirginleşir. Bu nedenle oluşabilecek inflamatuvar reaksiyon kaynaklı komplikasyonları azaltmak ya da ortadan kaldırmak için gerekli tedbirlerin alınması

lüzumlu hale gelmiştir.

Aktive nötrofiller ve trombositler ile bunların çok sıkı ilişkide bulunduğu endotelial hücreler arasındaki etkileşim bir takım adezyon molekülleri aracılığıyla olmaktadır. Bu adezyon molekülleri selektinler (L,E,P), integrinler (CD11b,CD18) ve immunglobulin süper gen ailesini (Interselüler Adezyon Molekülü=ICAM-1, ve Vasküler Hücresel Adezyon Molekülü =VCAM-1) kapsamaktadır¹¹.

Tüm yukarıda belirtilenlerden yola çıkarak trombositler üzerine etkili olduğumu düşündüğümüz pentoksifilin olumlu etkilerini çalışmamızda göstermeyi planladık. Bu plan üzerinden KPB ile koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda sistemik olarak uygulanan ve kardiyopleji solusyonu içine katılan pentoksifilin platelet fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı ve sonuçlarını sunmayı hedefledik.

MATERYAL ve METOD

Bu prospektif çalışmaya kliniğimizde elektif şartlarda KPB kullanılarak koroner revaskülarizasyon yapılan 20 hasta dahil edildi. Son 2 hafta içinde elektrokardiyografik veya kan enzim düzeyi ile ortaya konmuş myokard infarktüsü olmayan, ventrikül performans skoru 8 ve altında olan hastalar çalışma için seçildi. Bu özelliklere uymayan hastalar dışında kanama öyküsü olanlar, sistemik inflamatuvar veya kollagen doku hastalığı, diabet, renal yetmezlik, karaciğer hastalığı olanlar, immun sistemi baskılayan ve/veya antikoagulan ilaç kullananlar ve pentoksifiline bilinen allerjisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için uygun koşulları sağlayan hastalardan sırasıyla tek sayılara denk gelenler kontrol grubu, çift sayılara denk gelenler pentoksifilin grubu olarak kabul edildi.

Tablo 2: Pentoksifilin ve kontrol gruplarının arteryel kan örneklerindeki hemoglobin düzeyleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	14.38±1.60	9.23±1.69*	10.11±1.69*	9.20±1.28*
Kontrol grubu	13.42±1.29	9.11±1.75*	9.78±1.24*	9.50±9.05
P değeri	0.159 (ns)	0.878 (ns)	0.624 (ns)	0.588 (ns)

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen arteryel kan örneklerindeki hemoglobin düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p < 0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan hemoglobin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05). Ancak her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Hastaların tümüne ameliyattan bir gece önce 10 mg diazepam peroral ve 1 saat önce 5 mg morfin sulfat intramuskuler uygulanarak premedikasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu için 0.3 mg/kg diazepam, 30 g/kg fentanil ve 0.15 mg/kg pankuronyum intravenöz (i.v) olarak uygulandı. Trakeal entübasyonu takiben oksijen fraksiyonu 0.5, tidal volüm 10-12 ml/kg ve solunum sayısı 8-10/dk olacak şekilde ayarlandı ve mekanik ventilasyona başlandı. Sternotomi öncesi 0.5 mg fentanil ve daha sonra her 45 dakikada bir 0.5 mg fentanil ve 2 mg pankuronyum i.v verilmek suretiyle anestezi idamesi sağlandı. Heparin ile antikoagülasyon yapılarak ACT değeri 450 saniyenin üzerinde tutulmaya çalışıldı.

Hastalara standart aortik ve two-stage venöz kanülle kanülasyon yapıldı. Kardiyopleji solusyonunu vermek için aort köküne ve koroner sinüse kanül yerleştirildi. Hastaların hepsinde membran oksijenatör ve dolaşım hatları (Medos Hilite 7000) kullanıldı. Prime solusyonu olarak 1500 ml Ringer Laktat, 2.5 ml/kg mannitol, 30 mEq bikarbonat, 1 gr C vitamini, 1 gr sefazolin ve 50 IU/kg heparin içeren solusyon hazırlandı. KPB bir roller pompa (Cobe) ile 2.4 L/dk/m² akım debisi sağlayacak şekilde gerçekleştirildi. KPB boyunca ortalama sistemik arteryel basınç 50-70 mmHg arasında tutuldu. Rektal ısı 31 derece olacak şekilde hipotermi uygulandı. Hemoglobinin değeri 7 gr/dl üzerinde kalacak şekilde eritrosit süspansiyonu ilave edildi.

Hastaların hepsinde sol ön inen (LAD) arterine sol torasik internal arter ile bypass yapılırken diğer damarlara greft olarak safen ven kullanıldı. Çalışmaya uygun olan hastalardan çift sayılara denk gelen 10 hastaya anestezi indüksiyonundan sonra fakat cilt insizyonu yapılmadan önce alınan ilk kan örneklerinin ardından 500 ml serum fizyolojik içine 2 ampul (200 mg) pentoksifilin konularak 180 dakikada gidecek şekilde ayarlandı. Ayrıca son sıcak kardiyopleji içine 100 mg pentoksifilin katılarak kalp dahil tüm dokuların pentoksifiline doyması sağlandı. Tek sayılara denk gelen hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi

ve 500 ml serum fizyolojik infüzyonu yapıldı.

Kontrol ve pentoksifilin grubundaki hastaların tümünden kan örnekleri arteryel sistemden şu zamanlarda alındı:

T1: Anestezi indüksiyonunu takiben cilt insizyonu öncesi

T2: KPB sonlandıktan sonra 30. dakika

T3: Postoperatif 2-6. saatte

T4: Postoperatif 18-24. saatte.

Bu kanlarda hemogram, hemostaz testleri, platelet faktör 4 (PF4) ve MPV çalışıldı. Tüm kan örneklerinden periferik yayma yapıldı ve aynı hematolog tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler kodlanarak formları kaydedildikten sonra SPSS for window 10.0.1 ortamında bilgisayara aktarıldı. Çapraz tablolarda Fisher's Exact test; iki grubun ortalamaları parametrik verilerde student-t (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi), nonparametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi kullanıldı. Friedman test istatistiğinin anlamlı olduğu yerlerde Friedman çoklu karşılaştırma testi yapılarak farka neden olan ölçüm zamanları tespit edildi. Bütün testlerde p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki tanesi kontrol grubunda (%20), 3 tanesi pentoksifilin grubunda (%30) olmak üzere toplam 5 kadın hasta (%25) ve 8 tanesi kontrol grubunda (%80), 7 tanesi pentoksifilin grubunda olmak üzere toplam 15 erkek hasta (%75) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51.6 ± 10.6 idi (median:50.5, minimum:32, maksimum:71). Pentoksifilin grubundaki hastalardan 4 hastaya tek damar, 4 hastaya 2 damar, 2 hastaya 3 damar bypass yapıldı. Kontrol grubundaki hastalardan 3 hastaya tek damar, 5 hastaya 2 damar ve 2 hastaya 3 damar bypass yapıldı. Ortalama bypass sayısı 1.8 idi. Her iki grubun preoperatif

Tablo 3: Pentoksifilin ve kontrol grupları arasında T1, T2, T3 ve T4 anında alınan kan örneklerindeki hematokrit düzeyi

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	42.36±5.09	27.31±4.71*	30.00±5.28*	28.17±2.85*
Kontrol grubu	39.05±4.09	26.26±5.09*	28.74±3.18*	27.38±2.89*
P değeri	0.124 (ns)	5.096 (ns)	0.791 (ns)	0.547 (ns)

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)
Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen arteriyel kan örneklerindeki hematokrit düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p < 0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan hematokrit düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05). Ancak her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu.

Tablo 4: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında platelet sayılarının ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	226400±72621	137900±51052*	191000±52238**	171300±28468 ^o
Kontrol grubu	262400±60643	153600±45644*	227100±65617**	205500±39019**, ^o
P değeri	0.144 (ns)	0.478 (ns)	0.190 (ns)	0.038

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001)

^o : T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen platelet düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p < 0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan platelet düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05). T4 zamanında iki grup arasında istatistiksel fark anlamlıydı (p=0.038).

ventrikül skoru (p = 0.276), KPB süresi (p = 0.605), kross klemp (XCL) süresi (p = 0.910), hipotermi derecesi (p = 0.516), hemodilüsyon derecesi (p = 0.737), operasyonda kullanılan TDP (p = 0.282) ve banka kanı (p = 0.658), entübasyon süresi (p= 0.790), drenaj miktarı (p = 0.238), yoğun bakımda kalma süresi (p = 0.879) ve hastanede kalma süresi (p = 0.658) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan örneklerinde hematolojik parametrelere bakıldı. T1, T2, T3 ve T4 anında alınan örneklerde tüm hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde normal değerlere göre düşme olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (Tablo 2 ve Tablo 3).

Çalışmaya alınan hastaların trombosit fonksiyonlarını değerlendirmek için her kan örneğinde MPV, trombosit sayısına ve PF4 düzeyine bakıldı. Ayrıca her örnekten periferik yayma yapılarak aynı hematolog tarafından trombosit morfolojisi değerlendirildi. T1 zamanında alınan kan örneklerinde her iki grupta da trombosit sayıları normal sınırlar içerisindeydi. T2 ve T3 zamanında alınan kan örneklerinde her iki grupta trombosit sayısında düşme saptanmasına rağmen elde edilen değerler yine normal sınırlar içerisindeydi ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. T4 zamanında alınan kan örneklerinde trombosit sayıları her iki grupta da normal sınırlar içinde

olmasına rağmen pentoksifilin grubunda daha düşük olarak tespit edildi (p = 0.038) (Tablo 4).

Arteriyel kan örneklerinde 4 farklı zamanda MPV değerleri normal sınırlar içinde olup (MPV'nin normal değeri 7.2-11.1fL) her iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (Tablo 5).

Her iki gruptaki hastalardan T1,T2,T3 ve T4 anında alınan kan örneklerinin tümünde PF4 seviyesinde artış tespit edildi. T3 anında PF4 seviyesi kontrol grubunda pentoksifilin grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.018) (Tablo 6). Pentoksifilin grubu ve kontrol grubunda T1,T2,T3 ve T4 anında alınan kan örneklerinden trombosit morfolojisini değerlendirmek amacıyla periferik yayma yapıldı. Tüm kan örneklerinde trombositlerin normal küme yaptığı ve morfolojilerinde anormallik olmadığı görüldü.

Çalışmada ayrıca pentoksifilin ve kontrol grupları arasında PT, PT INR, PT %, PTT ve fibrinojen düzeyleri bakıldı (Normal kabul edilen değerler; PT: 9.8-14.2 sn, Protrombin zamanının standartize edilmiş hali olan P_{tin} : 0.9-1.2, PT aktivasyonunu gösteren PT %: %75-130, PTT: 24-40 sn, Fibrinojen: 1.8-3.5 g/L). (Tablo 7, 8, 9, 10 ve 11).

TARTIŞMA

KPB sırasında ve sonrasında oluşan inflamasyon sistemiktir ve myokardiyal stunning, adult respiratu-

Tablo 5: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında MPV düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	8.92±1.09	8.99±1.31	8.89±0.75	8.85±2.85
Kontrol grubu	8.72±0.55	9.20±1.19	9.04±1.33	9.02±1.11
P değeri	0.930 (ns)	0.591 (ns)	0.760 (ns)	0.760 (ns)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen MPV düzeyinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (p>0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan MPV düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında PF4 düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	65.10±28.02	83.90±31.26	66.80±14.27	65.20±25.00
Kontrol grubu	66.60±21.55	97.70±24.22*,**	88.00±21.49*,**	66.00±19.45
P değeri	0.895 (ns)	0.284 (ns)	0.018	0.875 (ns)

* : T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T4 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen PF4 düzeyinde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p > 0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan PF4 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05). T3 anında PF4 seviyesi kontrol grubunda pentoksifilin grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.018).

Tablo 7: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında PT düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	12.48±1.34	16.11±1.89*	13.57±1.24**	13.48±1.42**
Kontrol grubu	12.02±0.45	16.21±3.47*	13.75±1.15*,**	12.55±0.65*,** ^o
P değeri	0.317 (ns)	0.940 (ns)	0.740 (ns)	0.076 (ns)

* : T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

^o : T3 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen PT düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p < 0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan PT düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).

var distress sendromu (ARDS), renal yetmezlik, nörolojik disfonksiyon gibi genel postperfüzyon sendromlarından sorumlu olmaktadır⁴. KPB'da kompleman ve nötrofillerin aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, kapiller geçirgenlikte artış, hücreler arasındaki boşlukta sıvı birikimi postperfüzyon sendromunun bir parçasını oluşturmaktadır^{1,2}. Alttı yatan patofizyolojik mekanizmalar anlaşıldıkça bunu engellemek için yapılan çabalar da artmıştır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri de pentoksifilindir.

Yapılan bir takım çalışmalarda pentoksifilin KPB'nin neden olduğu inflamatuvar yanıtı en aza indirdiği ve bu amaçla kullanılabileceği gösterilmiştir¹². Pentoksifilin KPB'da inflamasyonu azaltarak organ hasarını engellemesinin yanı sıra akciğerler üzerinde direkt koruyucu etkisi de vardır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda pentoksifilin

trombosit activating factor (PAF) kaynaklı pulmoner ödemi engellediği ve vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir¹³.

Bu çalışmadaki amacımız KPB ile koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda sistemik olarak uygulanan ve kardiyopleji solusyonu içine katılan pentoksifilin platelet fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla hastalarda trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak PF4 ve MPV düzeylerine ve trombosit sayılarına bakıldı. KPB ve beraberindeki endotel aktivasyonu, kullanılan anestezi ilaçları ile heparin, trombosit fonksiyonları ile birlikte vasküler hasara da neden olarak kanama zamanını etkilemektedir. Bu nedenle kalitatif bir test olan kanama zamanı çalışmada değerlendirmeye alınmamıştır.

Trombosit sayıları iki grupta kan örneklerinin

Tablo 8: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında PT_{inr} düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	1.05±0.13	1.31±0.19*	1.18±0.11*	1.16±0.11**
Kontrol grubu	1.04±0.08	1.47±0.37*	1.20±0.13*,**	1.00±0.08**, ^o
P değeri	0.845	0.190	0.712	0.074

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

o : T3 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen PT_{inr} düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemedi (p < 0.05). Kontrol grubu içinde de tekrarlayan PT_{inr} düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).**Tablo 9:** Pentoksifilin ve kontrol gruplarında PT % düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	82.05±27.56	74.74±16.72	82.43±11.36	83.37±11.73
Kontrol grubu	96.16±5.25	65.89±14.07*	80.80±9.08*,**	91.77±6.07**, ^o
P değeri	0.104	0.242	0.727	0.060

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

o : T3 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen PT % düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemedi (p > 0.05). Kontrol grubu içinde ise tekrarlayan PT % düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).

Tablo 10: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında PTT düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	38.97±15.33	42.84±11.97	36.73±13.52	38.62±10.82
Kontrol grubu	32.73±11.55	43.28±4.78*	38.44±19.77	31.32±2.90**
P değeri	0.318	0.934	0.824	0.054

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T2 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen PTT düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemedi (p > 0.05).

Kontrol grubu içinde ise tekrarlayan PTT düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).

alındığı tüm zamanlarda dalgalanma göstermekle beraber, normal sınırlar içindeydi ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. T4 zamanında alınan örneklerde trombosit sayıları her iki grupta da normal sınırlar içinde olmasına rağmen pentoksifilin grubunda daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 4).

PF4, ADP bağımlı trombosit aktivasyonundan sorumludur ve platelet aktivasyonunun iyi bir göstergesidir¹⁴. Çalışmamızda iki gruptaki hastaların hepsinde 4 farklı zamanda alınan kan örneklerinde PF4 seviyesinde artış tespit edildi. T1 zamanında alınan kan örneklerinde PF4 düzeyi normal değerlerinin üzerindeydi. Başlangıçtaki bu artışı periferik venöz kateter, radyal arter kateteri ve juguler kateter takılması gibi travmalara bağlamak mümkündür. Bu zamandan sonra alınan kan örneklerinde PF4

düzeyindeki artış, her iki grupta benzer yol izlemiştir ve en yüksek kan düzeylerine T2 zamanında ulaşılmıştır. T2 zamanında PF4 düzeyindeki artış T1 zamanına göre pentoksifilin grubunda yaklaşık 15 IU/ml iken kontrol grubunda bu artış yaklaşık 30 IU/ml'dir. Ancak istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır. T3 zamanında pentoksifilin grubunda PF4 düzeyi başlangıç düzeyine dönmesine rağmen kontrol grubunda halen başlangıç düzeyinin üzerindeydi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.018). T4 zamanında her iki grup için PF4 düzeyleri birbirine yakındı ve başlangıç düzeylerine benzerdi (Tablo 6).

Aktive olan trombositler hücre içeriğini artırmaya ve şişmeye başlar. Bu nedenle MPV değerinin ölçülmesi trombositlerin aktivasyonunun bir başka

Tablo 11: Pentoksifilin ve kontrol gruplarında fibrinojen düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

	T1	T2	T3	T4
Pentoksifilin grubu	2.97±0.77	2.29±0.66*,**	2.46±0.31**	3.96±1.05*
Kontrol grubu	3.55±1.39	2.35±0.44*,**	2.70±0.45**	4.75±0.67*
P değeri	0.263	0.827	0.180	0.060

*: T1 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

** : T4 ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

Pentoksifilin grubu içinde zamana bağlı olarak elde edilen fibrinojen düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlendi (p < 0.05).

Kontrol grubu içinde ise tekrarlayan fibrinojen düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).

göstergesidir. Bizim çalışmamızda tüm kan değerlerinde MPV düzeyleri normal sınırlardaydı ve iki grup arasında hiçbir zamanda istatistiksel fark yoktu, fakat MPV değerlerindeki dalgalanmalar PF4'e paralellik göstermekteydi.

Çalışmamızda fibrinojen düzeyi iki grupta da normal sınırlardaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

SONUÇ

Pentoksifilin'in hemoreolojik ve hemostatik etkisiyle iskemi ve reperfüzyon sonucunda ortaya çıkan patolojik değişiklikler üzerinde olumlu yönde etkileri mevcuttur. Ayrıca damar duvarından pentasiklin sentez ve salınımı ile birlikte platelet cAMP seviyelerini artırmakta ve böylece artmış olan platelet cAMP agregatör tromboksan A2 sentezini önlemektedir¹⁵.

Bizim çalışmamızda da tüm bulgular beraber değerlendirildiğinde sadece T3 zamanındaki PF4 değerinde istatistiksel olarak fark tespit edilip diğer zamanlarda fark tespit edememize rağmen, pentoksifilin uygulanan grupta PF4 ve MPV düzeylerindeki artışın kontrol grubuna göre daha az olduğunu gördük. Bu sonuçlar pentoksifilin trombosit fonksiyonlarını daha iyi düzeyde tuttuğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmanın her döneminde PF4 ve MPV'deki artışın pentoksifilin kullanılan grupta istatistiki anlamda olmasa da daha az oluşu, trombosit aktivasyonunun pentoksifilin ile kısmen kontrol altında tutulabileceğini göstermektedir. Biz çalışmamızda istatistiksel olarak fark tespit edilememesinin nedenini hasta sayısının azlığına bağladık. Bu nedenle daha fazla hasta grubuna ihtiyaç vardır. Ayrıca operasyona hazırlanırken hastaya uygulanan invaziv girişimlerin ve anestezinin olumsuz etkilerini azaltmak için preoperatif dönemde hastaya oral pentoksifilin başlanması ve operasyondan sonraki ilk günlerde devam edilmesinin faydalı olacağı inancındayız. Böylelikle platelet sayısı az olan, KPB zamanı uzayan, postoperatif dönemde kanama ihtimali olan hastalarda

pentoksifilin uygulamaya konulabilir.

KAYNAKLAR

1. Edmunds LH Jr. Extracorporeal Perfusion. In Edmunds LH Jr, ed. Cardiac surgery in the adult. New York:McGraw Hill,1997;255-94.
2. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Chest 1997;63:277-84.
3. Elliot MJ, Finn AHR. Interaction between neutrophils and endothelium. Ann Thorac Surg 1993;56:1503-508.
4. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993;55:552-59.
5. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. Ann Thorac Surg 1993;56:92-96.
6. Hill GE, Alonso A, Thile GM, Robins RA. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. Anesth Analg 1994;79:23-27.
7. Boldt J, Osmer C, Schindler E, Linke LC, Stertmann WA, Hempelmann G. Circulating adhesion molecules in cardiac operations: influence of high-dose aprotinin. Ann Thorac Surg 1995;59:100-105.
8. Chello M, Mastroberto P, Malta E, Cirillo F, Celi V. Inhibition by dipyridamole of neutrophil adhesion to vascular endothelium during coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg 1999;67:1277-82.
9. Coughlin SR, Vu T-KH, Hung DT, Wheaton VI. Characterization of a functional thrombin receptor. J Clin Invest 1992;89:351.
10. Edmunds LH Jr. Extracorporeal Perfusion. In Edmunds LH Jr, ed. Cardiac surgery in the adult. New York:McGraw Hill,1997;9:277.
11. Song Wan, LeClerc JL, Vinsent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strate-

- gies. Chest 1982;112:13.
12. Boldt J, Brosch C, Lehmann A, Haisch G, Lang J, Isgro F. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg 2001 May;71(5):1524-9.
 13. Li SH, Fei X, Chen SF, Ding ZQ, Wu ZL. Pentoxifylline attenuates platelet activating factor-induced permeable edema in isolated perfused guinea pig lungs. Zhongguo Yao Li Xue Bao 1994 May;15:219-22.
 14. Jeanine M Walenga, Bruce E Lewis. Heparin-induced thrombocytopenia: a review. Lectures 15th International Congress On Thrombosis 1998 Oct;16-21.
 15. Coe DA, Freischlag JA, Johnson D. Pentoxifylline prevents endothelial damage due to ischemia and reperfusion injury. J Surg Res 1997;67:21-25.

