

## Doğuştan kalp cerrahisinde tiroit fonksiyonları ve interlökin-8 değerlerinin prognoz üzerine etkisi

The effects of thyroid hormones and interleukin-8 levels on prognosis after congenital heart surgery

Dr. Ayşe Baysal, Dr. Ahmet Şaşmazel,<sup>†</sup> Dr. Ayşe İnci Yıldırım,<sup>#</sup>  
Dr. Tuncer Koçak, Dr. Hasan Sunar,<sup>†</sup> Dr. Rahmi Zeybek<sup>†</sup>

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,

<sup>#</sup>Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, <sup>†</sup>Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Bu çalışmada doğuştan kalp hastalığı nedeniyle kardiyopulmoner baypas (KPB) ile ameliyat edilen hastalarda tiroit fonksiyonları ve interlökin-8 değerlerinin prognoz üzerine etkileri değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Çalışmaya ardışık 41 hasta (19 erkek, 22 kız; ort. yaş 3.4±3.1; dağılım 0.3-12) alındı. Ameliyat sonrasında düşük kardiyak debi durumu (DKDD) gelişmesine göre hastalar iki ayrı gruba ayrıldı. Düşük kardiyak debi durumu tanımında oliguri, taşikardi, metabolik asidoz gelişimi ve plazma laktat düzeyinde artış yer aldı. Ameliyat öncesinde ve ameliyat sonrası 48. saatte plazma total tiroksin (tT<sub>4</sub>), total triiyodotironin (tT<sub>3</sub>), serbest triiyodotironin (fT<sub>3</sub>), serbest tiroksin (fT<sub>4</sub>), tiroit stimulan hormon (TSH), interlökin-8 (IL-8) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Ameliyat sonrasında dokuz hastada (%22) DKDD gelişti. Ameliyat öncesi tiroit hormon düzeyleri, laktat ve IL-8 düzeyleri iki grupta benzer bulunurken, DKDD gelişen grupta tT<sub>3</sub> ve fT<sub>3</sub> düzeyleri anlamlı derecede düşük, laktat ve IL-8 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Korelasyon analizinde, ameliyat sonrası IL-8 düzeyi, KPB süresi (r=0.66), mekanik ventilasyon süresi (r=0.68), inotropik destek ihtiyacı (r=0.59) ile anlamlı ilişki gösterdi (p<0.001). Öte yandan DKDD ile anlamlı ilişki gösteren parametreler şunlardı: Ameliyat öncesi tT<sub>4</sub> (r=-0.32, p=0.043), ameliyat sonrası fT<sub>3</sub> (r=-0.44, p=0.004), mekanik ventilasyon süresi (r=0.56, p<0.001), yoğun bakımda kalış süresi (r=0.45, p=0.003) ve kros-klemp süresi (r=0.43, p=0.005). Regresyon analizinde DKDD'yi belirleyen en önemli bağımsız belirtecin ameliyat öncesi tT<sub>4</sub> düzeyi (t=-2.092, p=0.045) olduğu görüldü. Dört hasta (%9.8) ameliyat sonrası erken dönemde kaybedildi. Bu hastaların hepsi DKDD gelişen gruptaydı.

**Sonuç:** Bulgularımız, doğuştan kalp cerrahisi sonrasında DKDD gelişiminin, 48. saatteki düşük tT<sub>3</sub> ve fT<sub>3</sub> düzeyleri ve artmış IL-8 düzeyi ile ilişkili olduğunu, ameliyat öncesi tT<sub>4</sub> düzeyinin ise bağımsız belirleyici olduğunu göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyopulmoner baypas; çocuk; sitokin; kalp defekti, doğuştan/cerrahi; interlökin-8; tiroit bezi; triiodotironin.

**Objectives:** We evaluated the effects of thyroid hormone levels and interleukin-8 levels on prognosis in patients undergoing congenital heart surgery under cardiopulmonary bypass (CPB).

**Study design:** The study included 41 consecutive children (19 boys, 22 girls; mean age 3.4±3.1 years; range 0.3 to 12 years). The patients were divided into two groups based on the presence or absence of postoperative low cardiac output state (LCOS). The definition of LCOS included oliguria, tachycardia, metabolic acidosis, and increased plasma lactate level. Plasma total (tT<sub>4</sub>) and free (fT<sub>4</sub>) thyroxine, total (tT<sub>3</sub>) and free (fT<sub>3</sub>) triiodothyronine, thyroid stimulating hormone (TSH), and interleukin-8 (IL-8) levels were measured preoperatively and at 48 hours postoperatively.

**Results:** Postoperatively, nine patients (22%) developed LCOS. While the two groups were similar with respect to preoperative levels of thyroid hormones, lactate, and IL-8, postoperative tT<sub>3</sub> and fT<sub>3</sub> levels were significantly lower, and lactate and IL-8 levels were significantly higher in the LCOS group (p<0.05). In correlation analysis, postoperative IL-8 level showed significant correlations with CPB time (r=0.66), duration of mechanical ventilation (r=0.68), and inotropic requirement (r=0.59) (for all p<0.001). On the other hand, LCOS was significantly correlated with the following: preoperative tT<sub>4</sub> (r=-0.32, p=0.043) and postoperative fT<sub>3</sub> (r=-0.44, p=0.004) levels, duration of mechanical ventilation (r=0.56, p<0.001), intensive care unit stay (r=0.45, p=0.003), and cross-clamp time (r=0.43, p=0.005). Regression analysis showed preoperative level of tT<sub>4</sub> as the independent predictor of LCOS (t=-2.092, p=0.045). Mortality occurred in four patients (9.8%) in the early postoperative period, all of whom were in the LCOS group.

**Conclusion:** Our findings suggest that the development of LCOS after congenital heart surgery is associated with decreased total and free T<sub>3</sub>, and increased IL-8 levels at 48 hours, and preoperative tT<sub>4</sub> level is an independent predictor of LCOS.

**Key words:** Cardiopulmonary bypass; child; cytokines; heart defects, congenital/surgery; interleukin-8; thyroid gland; triiodothyronine.

Geliş tarihi: 02.01.2010 Kabul tarihi: 13.05.2010

Yazışma adresi: Dr. Ayşe Baysal, 45 ADA MIMOZA 1-1A, D: 15, 34758 Ataşehir, İstanbul.

Tel: 0216 - 456 24 36 e-posta: ayse\_baysal11@yahoo.com

Doğuştan kalp hastalıkları için kardiyopulmoner baypas (KPB) ile yapılan ameliyatlar sonrasında tiroit hormonlarında baskılanma görülmesi hipotalamik, hipofiz, tiroit ve periferik metabolizmalarla ilişkilidir. Kardiyopulmoner baypas sırasında tiroit hormon düzeylerinde görülen değişimler, tip 1 hasta ötiroid sendromu veya tiroidal olmayan hastalık sendromu olarak tanımlanır.<sup>[1-3]</sup> Tiroit hormonlarındaki bozuklukların derecesinin sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Enflamatuvar belirteçlerin düzeylerindeki artışların (interlökinler, özellikle IL-6) T<sub>4</sub>'ün (tiroksin) T<sub>3</sub>'e hepatik dönüşümünün inhibisyonunda rol oynadığı belirlenmiştir.<sup>[3,4]</sup> Çocuklarda KPB sonrasında yapılan biyokimyasal değerlendirmelerde IL-6 ve T<sub>3</sub> düzeyleri arasında ters ilişki gözlenmiş ve hasta ötiroid sendromu şiddetinin kanda ölçülen IL-6 düzeylerinden etkilendiği görülmüştür.<sup>[5,6]</sup> Proenflamatuvar bir sitokin olan interlökin-8 (IL-8) düzeylerinin, iskemi sonrası miyokart depresyonu veya miyokardiyal sersemleme (stunning) olarak ifade edilen ve reperfüzyon sonrası geri dönüşsüz hasar olmaması ve perfüzyonun normal veya normale yakın olmasına rağmen devam eden mekanik disfonksiyonun olduğu durumlarda yükseldiği bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup> IL-8 düzeylerinin miyokart disfonksiyonu olan çocuklarda kalp cerrahisi sonrasında yükseldiği gösterilmiş ve bu durumun KPB süresi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.<sup>[8-11]</sup>

Bu çalışmada, doğuştan kalp hastalığı nedeniyle KPB ile yapılan ameliyattan sonra, özellikle ilk 48 saatte, plazma tiroit hormonları ve IL-8 düzeyleri değerlendirilerek bunların ameliyat sonrası dönemde düşük kardiyak debi durumu (DKDD) gelişmesi riski ve prognostik risk faktörleri ile ilişkileri araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

**Hastalar.** Ocak 2009 ile Nisan 2009 tarihleri arasında doğuştan kalp hastalığı tanısı konan ardışık 41 hasta (19 erkek, 22 kız; ort. yaş 3.4±3.1; dağılım 0.3-12) ileriye dönük olarak ve yerel Etik Komite onayı alındıktan sonra çalışmaya katıldı. Kardiyopulmoner baypas ile kalp onarım ameliyatına alınan hastalardan yaşları 12 veya daha altında olanlar çalışma grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılmadan önce çocuk hastaların ebeveynlerinden yazılı onay alındı. Tüm hastalarda tanı fizik muayene, elektrokardiyografi ve anjiyografi bulgularına göre kondu. Ameliyat öncesi dönemde hastalarda mekanik ventilasyon kullanılmadı. Kardiyak lezyonların tipleri ve ameliyat öncesi duktus arteriozusun açık kalması için üç hastada prostaglandin E1 infüzyonu (0.05 µgr/kg/dk) uygulandı. Hastaların tedavisinden sorumlu olan cerrahi ve tıbbi personel,

tiroit fonksiyon testleri ve IL-8 değerlerinin sonuçlarından haberdar edilmedi.

**Kardiyopulmoner baypas protokolü.** Kardiyopulmoner baypas devresi, roller pompa, tek kullanımlık oksijenatör ve arteryel filtreden oluşur. Tüm hastalarda bikaval kanül veya tek iki basamaklı venöz kanülün sağ atriyum/inferiyor vena kavaya yerleştirilmesi ve arteryel kanülün takılması standart olarak uygulandı. Soğutma ve yeniden ısıtma ısı değiştirici ile sağlandı. Priming solüsyonun içeriğinde kristalloid bir solüsyon olan izotonik %0.9 sodyum klorür ve mannitol (3 ml/kg) yer aldı. Hematokrit değerinin KPB'ye başlanmadan önce %25 olarak ayarlanması için eritrosit süspansiyonu kullanıldı. Heparinizasyon heparin sülfat ile sağlandı. Isınma döneminde, tüm hastalarda sürekli nitrogliserin infüzyonu 0.5-1 µgr/kg/dk olacak şekilde uygulandı. Orta derecede hipotermi için 28 °C ısı sağlandı. Kros-klemp uygulamasından sonra, kan kardiyoplejisi içine potasyum klorür, sodyum bikarbonat, magnezyum sülfat konularak, 30 ml/kg dozda uygulandı. Miyokart korunması için, 4 °C ısıda aralıklı antegrat soğuk kan kardiyoplejisi kullanıldı. Heparinin nötralizasyonu 1:1.5 oranında uygulanarak sağlandı. Kardiyopulmoner baypastan ayrılma sırasında, gerekli olduğu durumlarda vazodilatör ve inotropik ajanlar uygulandı.

**Ameliyat dönemi ve ameliyat sonrası bakım.** Tüm hastalar kalp atım hızı ve ritmi, arteryel kan basıncı, santral venöz basınç ve diürez açısından izlendi. Ameliyat sonrası ilk 72 saatte ortalama arteryel basınç, santral venöz basınç ve diürez için hedef değerler sırasıyla 50 mmHg, 5-7 mmHg ve 1.5 ml/kg/sa ve üzeri idi. İnotropik destek, vazodilatasyon ve diüretik tedavi için dopamin, dobutamin, epinefrin, nitrogliserin ve furosemid uygulamalarında gerekli düzenlemeler yapıldı. Volüm replasmanı taze dondurulmuş plazma veya %5 insan albümini ile yapıldı.

**Verilerin toplanması.** Ameliyat döneminde ve ameliyat sonrası 48. saatte plazma tiroit fonksiyon testleri ile plazma total tiroksin (tT<sub>4</sub>), total triiyodotironin (tT<sub>3</sub>), serbest triiyodotironin (fT<sub>3</sub>), serbest tiroksin (fT<sub>4</sub>), tiroit stimulan hormon (TSH) düzeyleri ve IL-8 düzeyleri ölçüldü. Plazma laktat düzeyleri ve arteryel oksijen saturasyonları ilk 48 saatte iki saatte bir ölçüldü ve ortalama değerleri elde edildi. Ekstübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, inotropik ajanlar ve dozları, komplikasyonlar kaydedildi. Kan örnekleri soğutulmuş tetraasetik asit ile hazırlanmış tüplere alındı ve 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılmış plazma -70 °C'de saklandı. Klinik ve biyokimyasal veriler her bir ör-

**Tablo 1. Hastaların ameliyat öncesi verileri**

	DKDD yok (n=32)			DKDD var (n=9)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			3.5±3.1			2.0±2.0	AD
Ağırlık (kg)			13.6±9.1			9.0±5.0	AD
Cinsiyet							<b>0.02</b>
Erkek	18	56.3		1	11.1		
Kız	14	43.8		8	88.9		
Doğuştan kalp hastalığı							
Fallöt tetralojisi	10	31.3		2	22.2		
Ventriküler septal defekt	4	12.5		2	22.2		
Atriyal septal defekt (sekundum)	4	12.5		–			
Atriyal septal defekt (primum)	1	3.1		–			
Atriyovenriküler septal defekt	5	15.6		1	11.1		
Çift çıkımlı sağ ventrikül	2	6.3		1	11.1		
Total anormal pulmoner venöz dönüş	3	9.4		2	22.2		
Aort darlığı	1	3.1		–			
Kesintili aortik ark	1	3.1		–			
Büyük arter transpozisyonu	1	3.1		1	11.1		
Kalp atım hızı (vuru/dak)			153±15			156±13	AD
Arteriyel basınç (mmHg)			48±7			51±8	AD
Arteriyel oksijen satürasyonu (%)			96.2±3.9			97.9±3.2	AD
Cerrahi öncesi mekanik ventilasyon	–			–			AD
Prostaglandin E1 kullanımı	2	6.3		1	11.1		AD
Plazma laktat (mmol/l)			1.6±0.8			3.3±0.3	AD
Hematokrit (%)			40±5			37±6	AD

DKDD: Düşük kardiyak debi durumu; AD: Anlamlı değil.

neklem alınma sırasında (ameliyat sırasında indüksiyondan hemen sonra ve ameliyat bitiminden 48 saat sonra) ileriye dönük olarak kaydedildi. Tıbbi personel tiroit fonksiyon testleri ve IL-8 değerlerinden habersiz idi. Verilerin toplanmasından sadece laboratuvar personeli sorumlu idi. Toplanan klinik veriler arasında hastanın demografik bulguları, KPB süresi, aortik kros-klemp süresi, mekanik ventilasyon süresi, ameliyat sonrası yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi yer aldı. Ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası 48. saatte izlenen parametreler ise, inotropik ajanlar ve dozları, ortalama sistemik arteriyel basınç, santral venöz basınç, idrar miktarları, sıvı dengesi idi. Biyokimyasal veriler arasında arteriyel ve venöz kan gazları ile baz açığı yer aldı. Plazma tiroit fonksiyon testleri olan plazma  $tT_4$ ,  $tT_3$ ,  $fT_3$ ,  $fT_4$ , TSH düzeylerinin incelenmesinde ticari kitler kullanıldı (Beckman Coulter). IL-8 konsantrasyonlarının ölçülmesinde immünezimetrik yöntem (enzyme-amplified sensitivity immunoassay, Assaypro, San Diego, CA, ABD) kullanıldı. IL-8 için ölçülebilen en düşük konsantrasyon 0.7 pg/ml idi. Standart eğri ile ölçülebilen aralık IL-8 için 0-750 pg/ml arasında idi.<sup>[12]</sup>

**Sağkalım ölçümleri.** Cerrahiden sonra 30 gün içinde gelişen tüm istenmeyen olaylar birincil son

nokta olarak değerlendirildi. Bu istenmeyen olaylar içinde yer alan, ameliyat sonrası DKDD'nin, morbidite ve mortaliteyi etkilediği düşünülen parametreler ile ilişkilerinin belirlenmesi için korelasyon ve regresyon analizleri yapıldı. Düşük kardiyak debi durumu daha önce yayımlanmış ölçütlerle tanımlandı.<sup>[9]</sup> Bu ölçütler arasında taşikardi, oligüri, azalmış perfüzyon, kalp durması, metabolik asidoz ile birlikte kardiyak debinin artırılması için farmakolojik desteğe daha fazla ihtiyaç duyulması ve kalp pili gereksinimi olması bulunmaktadır. Çalışmaya alınan 41 hasta DKDD varlığı (grup 2: n=9; 1 erkek, 8 kız; ort. yaş 3.5±3.1) ve yokluğuna (grup 1: n=32; 18 erkek, 14 kız; ort. yaş 2.0±2.0) göre iki grupta incelendi.

**İstatistiksel değerlendirme.** Gruplar arasında sürekli değişkenlerdeki farklılıklar Mann-Whitney U-testi ile, kategorik değişkenlerdeki farklılıklar ise Fisher kesin testi ile araştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası (ameliyattan 48 saat sonra) tiroit fonksiyon testleri arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U-testi ile incelendi. Tiroit fonksiyon testleri, IL-8 ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak

**Tablo 2. Hastaların ameliyatla ilgili ve ameliyat sonrası verileri**

	DKDD yok (n=32)			DKDD var (n=9)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Kardiyopulmoner baypas süresi (dk)			84.8±31.8			102.3±9.5	<b>0.001</b>
Aortik kros-klamp süresi (dk)			46.3±26.3			73.7±14.7	<b>0.001</b>
Inotropik ajan kullanımı							<b>0.001</b>
İnotrop yok	4	12.5		–			
Dopamin böbrek dozu (3 µgr/dk)	9	28.1		–			
Dopamin ve dobutamin	14	43.8		–			
Dopamin, dobutamin ve adrenalin	5	15.6		9	100.0		
Plazma laktat değeri (48. saat) (mmol/l)			2.6±1.3			6.6±2.0	<b>0.001</b>
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)			4.4±1.9			8.0±5.5	<b>0.003</b>
Hastanede kalış süresi (gün)			9.7±4.5			17.6±6.1	<b>0.001</b>
Mekanik ventilasyon süresi (gün)			1.6±0.9			4.1±3.1	<b>0.000</b>
Arteriyel oksijen satürasyonu (48. saat) (%)			97.9±2.2			92.1±3.6	<b>0.02</b>
Mortalite	–			4	44.4		<b>0.0001</b>

DKDD: Düşük kardiyak debi durumu

anlamli sonuç olarak yorumlandı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0.1 Windows yazılımı ile yapıldı.

## BULGULAR

Hastaların ameliyat öncesi verileri Tablo 1’de sunuldu. Hasta grubunun %22’sinde (n=9) DKDD gelişti. İki grup yaş ve ağırlık açısından benzerdi (p>0.05). Grup 1’de erkekler (%56.3), grup 2’de kızlar (%88.9) baskın sayıda idi (p=0.02). İki grup arasında ameliyat öncesi kalp atım hızı, ortalama arteriyel basınç, arteriyel oksijen satürasyonu, plazma laktat, hematokrit değerleri arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05, Tablo 1).

Hastaların ameliyatla ilgili ve ameliyat sonrası verileri Tablo 2’de gösterildi. Aortik kros-klamp süresi, KPB süresi, inotropik ajanların sayısı ve miktarı, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve laktat düzeyleri grup 2’de grup 1’den yüksek idi (p<0.05). Arteriyel oksijen satürasyonu ise grup 2’de daha düşük bulundu (p=0.02).

Ameliyat sonrasında DKDD gelişen hastalarda plazma laktat düzeyleri arttı ve idrar miktarı 1 ml/

kg/sa altına indi (Tablo 3). Bu hasta grubunda, inotropik ajanların dozları artırıldı ve periton diyalizine başlandı. İki-yedi gün süre sonrasında, idrar atım miktarı ve plazma laktat değerleri beş hastada düzeldi ve bu hastalar hayatta kaldı. Dört hasta (%44.4) ise ameliyat sonrası erken dönemde kaybedildi. Tüm hasta grubu ele alındığında, mortalite sadece bu hastalarda görüldü.

Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 48. saatteki plazma tiroit fonksiyon testleri, IL-8 düzeyleri ve laktat düzeyleri Tablo 3’te gösterildi. Tüm hasta grubunda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 48. saat tiroit fonksiyon testlerinden  $tT_3$  ( $1.31\pm 0.24$  ve  $0.68\pm 0.34$ ),  $tT_4$  ( $7.37\pm 1.11$  ve  $5.74\pm 2.49$ ) ve  $fT_3$  ( $3.29\pm 0.49$  ve  $2.03\pm 0.85$ ) değerleri anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001). Ameliyat öncesi ve sonrası TSH ve  $fT_4$  değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0.61 ve p=0.47).

Korelasyon analizinde, enflamatuvar yanıt içerisinde yer alan IL-8’in ameliyat sonrası 48. saatteki değeri ile KPB süresi (r=0.66, p<0.001), mekanik ventilasyo-

**Tablo 3. Ameliyat öncesi ve sonrası tiroit fonksiyon testleri, IL-8 ve laktat düzeylerinin karşılaştırılması (Ort.±SS)**

	Ameliyat öncesi			Ameliyat sonrası 48. saat		
	DKDD yok	DKDD var	p	DKDD yok	DKDD var	p
Tiroit fonksiyon testleri						
Total triiyodotironin (ng/ml)	1.4±0.2	1.2±0.2	AD	0.7±0.4	0.5±0.2	<b>0.04</b>
Serbest triiyodotironin (ng/ml)	3.4±0.5	3.1±0.1	AD	2.2±0.9	1.3±0.3	<b>0.004</b>
Total tiroksin (µg/dl)	7.6±1.1	6.7±1.1	AD	6.1±2.5	4.4±2.2	AD
Serbest tiroksin (pg/ml)	1.0±0.2	1.0±0.1	AD	1.0±0.3	1.0±0.1	AD
Tiroit stimulan hormon (mIU/ml)	4.2±2.3	4.1±0.5	AD	4.1±3.1	3.4±1.0	AD
Laktat (mmol/l)	1.6±0.8	3.3±0.3	AD	2.6±1.3	6.6±2.0	<b>0.001</b>
İnterlökin-8 (pg/ml)	61.4±22.2	49.3±11.1	AD	66.2±19.9	287.4±86.3	<b>0.001</b>

DKDD: Düşük kardiyak debi durumu; AD: Anlamlı değil.

nun 48 saatten fazla sürmesi ( $r=0.68$ ,  $p<0.001$ ), inotropik destek ajanlarının sayısının artması ve inotropik desteğin 48 saatten uzun sürmesi ( $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ) arasında anlamlı derecede pozitif ilişki saptandı.

Düşük kardiyak debi durumunu etkileyen risk faktörleri için yapılan korelasyon analizinde, DKDD aşağıdaki parametreler ile ilişkili bulundu: Ameliyat öncesi  $tT_4$  ( $r=-0.32$ ,  $p=0.043$ ), ameliyat sonrası  $fT_3$  ( $r=-0.44$ ,  $p=0.004$ ), mekanik ventilasyon süresi ( $r=0.56$ ,  $p<0.001$ ), yoğun bakımda kalış süresi ( $r=0.45$ ,  $p=0.003$ ), kros-klemp süresi ( $r=0.43$ ,  $p=0.005$ ). Bu parametrelerin alındığı regresyon analizinde ise DKDD'yi belirleyen en önemli bağımsız belirtecin ameliyat öncesi  $tT_4$  düzeyi ( $t=-2.092$ ,  $p=0.045$ ) olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

Bu çalışmadaki temel bulgular şu şekilde özetlenebilir: (i) Plazma serbest  $T_3$ , total  $T_3$  ve total  $T_4$  değerleri doğuştan kalp hastalıkları olan ve KPB ile onarım ameliyatı geçiren çocuklarda düşmektedir; (ii) TSH ve serbest  $T_4$  değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır; (iii) ameliyat sonrası 48. saatte IL-8 değerleri DKDD olan hastalarda daha yüksektir; (iv) ameliyattan 48 saat sonraki  $fT_3$  ve  $tT_3$  değerleri DKDD olan çocuklarda anlamlı ölçüde azalmıştır; (v) ameliyat öncesi  $tT_4$  düzeyinin DKDD'nin bağımsız belirteci olduğu görülmüştür; (vi) ameliyat sonrası 48. saatteki IL-8 değerleri, KPB süresi, mekanik ventilasyonun 48 saatten fazla sürmesi, inotropik destek ajanlarının sayısındaki artış ve inotropik desteğin 48 saatten fazla sürmesi ile anlamlı ilişki göstermiştir.

Tiroit hormon fonksiyonlarının ameliyat döneminde ve sonrasında, açlık, sepsis, ameliyat, travma, şok, miyokart enfarktüsü, ve kemik iliği nakli gibi durumlardan etkilendiği bildirilmiştir.<sup>[3,12,13]</sup>

Çalışmamızda, ameliyat sonrasında DKDD gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında cinsiyet farklılığı yanı sıra ameliyat sırası veya ameliyat sonrası ile ilgili aşağıdaki parametrelerde anlamlı farklılık saptanmıştır: Aortik kros-klemp süresi, plazma laktat düzeyi, arteryel oksijen satürasyonu, inotropik ajan kullanımı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış süresi.

Plumpton ve Haas<sup>[2]</sup> KPB süresindeki uzamanın ameliyat başlangıcındaki serbest  $T_3$  ve TSH değerlerinin düşük olması ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Anılan çalışmada, üç aydan küçük bebeklerde serbest  $T_3$  değerleri ameliyat başlangıcında

düşük bulunmuş ve bu olgularda 48 saatten uzun süren mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur.<sup>[2]</sup> Bir başka çalışmada da KPB süresi ile total plazma  $T_3$  düzeyi arasında benzer bir ilişki bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Çalışmamızda DKDD ile ilişkili bulunan parametreler ameliyat öncesi  $tT_4$ , ameliyat sonrası  $fT_3$ , mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, aortik kros-klemp süresi olarak belirlendi. Ameliyat öncesi  $tT_3$  değerlerinin daha düşük olması ile ameliyat sonrasında daha fazla komplikasyon olması arasında ilişki olduğu daha önce bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Çalışmamızda ameliyat öncesi  $fT_3$  değeri ile DKDD arasında anlamlı ilişki bulunmamış olmasına karşın, ameliyat sonrası 48. saatteki  $fT_3$  değerlerinin ameliyat öncesi değerlere göre önemli ölçüde azaldığı saptandı. Grup 2'de  $fT_3$  değerlerinin ameliyat sonrası 48. saatte önemli ölçüde azalmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünüldü. Kardiyopulmoner baypas kullanımı ile görülen tiroit hormon değişikliklerinin hasta ötiroid sendromuna yol açtığı bilinmektedir.<sup>[14,15]</sup> Kardiyopulmoner baypas sonrası tiroit fonksiyon testlerinde  $tT_3$  ve  $fT_3$  değerleri düşerken, TSH,  $tT_4$  ve  $fT_4$  değerleri normal düzeylerini korumaktadır. Ameliyat sonrası erken dönemde, özellikle ilk 24 ile 48 saat içinde plazma TSH değerlerinde değişim görülmez; ancak, hasta ötiroid sendromu ameliyat sonrasında devam ederse, birkaç hafta içinde plazma TSH değerlerinde düşüş beklenebilir. Artmış oksijen ekstraksiyonunun olduğu durumlarda plazma  $T_3$  düzeylerinde azalma gözlenebilir ve bu da tiroit hormon değerlerindeki değişimin strese bağlı olarak gelişen bir adaptasyon mekanizması olduğunu gösterebilir ve buna karşılık olarak, vücut katabolik yıkımı azaltarak enerjinin tüketimini en aza indirmeye gayret eder.<sup>[13]</sup> Tiroit hormon değişiklikleri ile global oksijen tüketimi ( $VO_2$ ) arasındaki ilişkiler kardiyak cerrahi geçiren hastalarda araştırılmamıştır. Ancak, KPB sırasında hipotermi, hemodilüsyon, pulsatil olmayan akımın kullanımı ve hipotalamo-hipofizer eksenindeki fonksiyon bozukluğu gibi nedenler de etkileyici olabilen faktörler olarak bildirilmiştir.<sup>[15-18]</sup> Çalışmamızda, artan oksijen tüketimi ve düşük kardiyak debi olmasının DKDD gelişiminde önemli rol oynadığını gözlemledik ve DKDD oluşumu ile plazma tiroit hormon değerlerindeki değişimler arasında, özellikle ameliyat öncesi  $tT_4$  ve ameliyat sonrası  $fT_3$  değerleri ile anlamlı ilişki saptanmıştır.

IL-8 proenflamatuvar bir sitokindir ve KPB geçirenlerde iskemi sonrası miyokart depresyonunda veya miyokardiyal sersemleme durumu ile ilişkili

olabilir. IL-8 sitokininin iskemik miyokartta oluştuğu gösterilmiştir.<sup>[10-12,19]</sup> Çocuklarda, kardiyak ameliyat sonrası erken dönemde yükselir ve KPB süresi ile ilişki gösterir.<sup>[7,19,20]</sup> Çalışmamızda, KPB ile onarım cerrahisi sonrasında IL-8 enflamatuvar yanıt ile ameliyat sonrası özellikle ilk 48 saatte kadarki erken dönemde daha fazla inotropik destek ihtiyacı pozitif ilişki gösterdi. Bu bulguyu destekler veriler başka çalışmalarda da bildirilmiştir.<sup>[8,9]</sup> Çalışmamızda, DKDD gelişmeyen grupta IL-8 değerleri ameliyat sonrası ikinci günde normal düzeylere döndü; ancak, DKDD gelişen hasta grubunda ise IL-8 değerleri yüksek olarak seyretti. Bu bulgu hastaların prognozunda ve mortalitede etkili olabilir. Mortalite ameliyat sonrası erken dönemde DKDD gelişen dört hastada (%44.4) gözlemlendi.

**Çalışmanın kısıtlılıkları.** Kardiyopulmoner bypass ile doğuştan kalp hastalığı ameliyatı geçiren hasta sayımız (41 hasta), plazmada IL-8 düzeyleri ile tiroit hormon düzeyleri arasında ilişkilerin belirlenmesi amacı ile yapılan çalışmada istatistiksel anlamlı sonuçlar elde etmek için oldukça küçüktür.

Sonuç olarak, bu çalışmada birkaç önemli sonuç elde edilmiştir ve bunları kısaca özetlersek: (i) Total T<sub>3</sub> ve fT<sub>3</sub> değerlerinin ameliyat öncesi değerleri yanında tüm diğer tiroit fonksiyon değerleri de erken ameliyat sonrası dönemde komplikasyon oluşabilecek çocukların belirlenmesinde önemlidir. (ii) Çocuklarda DKDD oluşumunda en önemli bağımsız belirteç ameliyat öncesi tT<sub>4</sub> değeridir. (iii) Doğuştan kalp hastalığı için ameliyat sonrasında hastalarda tT<sub>3</sub> ve fT<sub>3</sub> düzeylerinde azalma olduğu görüldü. (iv) Ameliyattan sonra 48. saatteki plazma IL-8 değerlerinin DKDD gelişen grupta DKDD gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek seyretmesinin, doğuştan kalp hastalığı cerrahisi sonrası miyokart fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Haas NA, Camphausen CK, Keçecioglu D. Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery-is it worth a try? Crit Care 2006; 10:213.
- Plumpton K, Haas NA. Identifying infants at risk of marked thyroid suppression post-cardiopulmonary bypass. Intensive Care Med 2005;31:581-7.
- Ross OC, Petros A. The sick euthyroid syndrome in paediatric cardiac surgery patients. Intensive Care Med 2001;27:1124-32.
- Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. Eur J Endocrinol 1998; 138:603-14.
- Saatvedt K, Lindberg H. Depressed thyroid function following paediatric cardiopulmonary bypass: association with interleukin-6 release? Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1996;30:61-4.
- McMahon CK, Klein I, Ojamaa K. Interleukin-6 and thyroid hormone metabolism in pediatric cardiac surgery patients. Thyroid 2003;13:301-4.
- Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M. Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:234-41.
- Hövels-Gürich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenber R, Duchateau J, et al. Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:811-20.
- Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2006;27:408-13.
- Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126: 718-25.
- Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:687-97.
- Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:329-34.
- Aun F, Medeiros-Neto GA, Younes RN, Birolini D, de Oliveira MR. The effect of major trauma on the pathways of thyroid hormone metabolism. J Trauma 1983; 23:1048-51.
- Holland FW 2nd, Brown PS Jr, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". Ann Thorac Surg 1991; 52:46-50.
- Velissaris T, Tang AT, Wood PJ, Hett DA, Ohri SK. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:148-54.
- Thrush DN, Austin D, Burdash N. Cardiopulmonary bypass temperature does not affect postoperative euthyroid sick syndrome? Chest 1995;108:1541-5.
- Kaya FN, Gören S, İşçimen R, Çavuşoğlu İ, Korfalı G. Deneysel çalışan kalp modelinde tiroid hormonları ve kortizol düzeylerindeki değişiklikler. Türk Anest Rean Der Dergisi 2004;32:383-90.

18. Gökçe M, Karahan B, Örem C, Erdöl C. Thyroid hormone using in cardiovascular disease. Türkiye Klinikleri J Cardiology 2000;13:35-44.
19. Kanda T, Hirao Y, Oshima S, Yuasa K, Taniguchi K, Nagai R, et al. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. Am J Cardiol 1996; 77:304-7.
20. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:545-53.