



KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA NİTRİK OKSİT KULLANIMININ KARDİYAK VE RENAL HASAR ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF NITRIC OXIDE ADMINISTRATION ON CARDIAC AND RENAL INJURY DURING CARDIOPULMONARY BYPASS

Feride KARACAER¹

[0000-0002-1048-6505](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.35)

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Feride Karacaer E-mail: feridekaracaer@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 10.06.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Karacaer F. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Nitrik Oksit Kullanımının Kardiyak ve Renal Hasar Üzerine

Etkileri. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(E1),11-20. Doi: 10.36516/jocass.2020.35

Öz

Amaç: Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması gerektiren kardiyak cerrahi sistemik inflamatuvar yanıt, iskemi/reperfüzyon hasarı ve hemolize neden olmakta ve vücutta kalp, böbrek gibi çeşitli organlarda disfonksiyona yol açmaktadır. KPB sırasında eksojen nitrik oksit (NO) uygulamasının bu komplikasyonları engelleyebileceği gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılan bir gaz olan NO, vasküler NO tükenmesini önleyerek organ perfüzyonunu korur. NO, iskemi-reperfüzyon hasarını takiben miyokardiyal koruyucu bir etkiye sahiptir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında NO gazı uygulanması ile postoperatif miyokard hasarı ve akut böbrek hasarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nitrik oksit, kardiyopulmoner bypass

Abstract

Aim: Cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass (CPB) application causes systemic inflammatory response, ischemia/reperfusion injury and hemolysis and causes dysfunction in various organs in the body such as heart and kidney. Exogenous nitric oxide (NO) administration during CPB has been shown to prevent these complications. NO, a gas used to treat pulmonary hypertension, protects organ perfusion by preventing vascular NO depletion. NO has a myocardial protective effect following ischemia-reperfusion. Recent clinical trials have showed a significant reduction of postoperative myocardial injury and acute kidney injury when NO gas has been administered during and after cardiac surgery.

Keywords: Nitric oxide, cardiopulmonary bypass

Giriş

Nitrik oksit (NO) endojen bir anti-inflamatuar mediatördür ve vücutta endotel fonksiyonunu ve mikrovasküler inflamasyonu düzenlemektedir¹. NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından L-arginin ve oksijenden üretilir. NOS enziminin üç izoformu vardır:

1. Endotelyal (eNOS)
2. Nöronal (nNOS)
3. İndüklenebilir (indNOS)

Endotelyal NOS tarafından oluşturulan NO, düşük vasküler tonusun korunmasından ve lökosit ve trombositlerin vasküler duvara adhezyonunun önlenmesinden sorumludur². eNOS ayrıca renal mezankimal hücrelerde de bulunmaktadır. nNOS tarafından oluşturulan NO, bazı merkezi nöronlarda ve periferik non-adrenerjik, non-kolinerjik sinir uçlarında bir nöromodülatör olarak görev yapar. Makrofajlarda ve diğer hücrelerde indNOS tarafından oluşturulan NO, inflamatuvar yanıtta birden fazla rol oynar³.

Nitrik oksit, ana fizyolojik ve farmakolojik etkisi olan vasküler kas relaksasyonunu NO/cGMP (siklik guanozin monofosfat) yolağını aktive ederek ortaya çıkarır. NOS inhibisyonunun, insanlarda azalmış kan akımına, hayvanlarda ise artmış kan basıncı ve vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir⁴⁻⁶. Dolayısıyla rezistan damarlardaki kan akımı, NO'ın vazodilatör etkisi ile kontrol edilmektedir. Asetilkolin ve bradikinin gibi vazodilatör agonistlere yanıt olarak artan hücre içi

kalsiyum (Ca) eNOS'ın aktivasyonuna ve endotelyal NO üretiminin artışına yol açar. NO, vasküler düz kas hücrelerine diffüze olur ve burada guanilil siklazı (sGC) aktive eder, daha sonra vazodilatör etkili siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşturulur. NO/sGC/cGMP yolağı, böbrek dokusunda da yaygın şekilde bulunmaktadır ve bu yolağın renal önemi birçok çalışma tarafından desteklenmektedir^{7,8}.

Günümüzde, inhaler nitrik oksit (iNO) yetişkinlerde pulmoner hipertansiyon tedavisi için pulmoner vazodilatör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır⁹. Sistemik hemodinamik etkileri olmasa da son yıllarda iNO'ın beyin, kalp ve böbreklerde iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu özellikleri olduğu gösterilmiştir¹⁰⁻¹². Bu etkilere nitrit, nitrat, S-nitrosotiol (RSNO), N-nitrozamin (RNNO), nitrosilheme (NO-hem) gibi NO metabolitleri ve nitrosile edilmiş plazma proteinleri aracılık etmektedir¹³.

Kardiyopulmoner Bypass ve Nitrik Oksit

Kardiyak cerrahi, tüm dünyada yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür ve hareketsiz bir kalpte ameliyat yapmak için kardiyopulmoner bypass (KPB) makinesinin kullanılmasını gerektirir. Cerrahi sırasında miyokard hasarı ile hasta kanının büyük yapay yüzeylerle teması güçlü bir sistemik inflamatuvar yanıt ile sonuçlanmaktadır¹⁴. Son yıllarda, daha güvenli prosedürler, yeni biyomalzemeler, yaşam destek sistemleri ve aritmileri kontrol etmek ve yaralanma sonrası ventriküler şekillenmeyi iyileştirmek için birçok çalışma yapılmaktadır. Ancak tüm bu teknolojik gelişmelere rağmen, kalp cerrahisi yüksek riskli bir ameliyat olmaya

devam etmektedir¹⁵. Akut böbrek hasarı (ABH), solunum yetmezliği, miyokard infarktüsü, inme ve kognitif işlev bozukluğu kardiyak hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönemde önemli mortalite nedenleridir^{16,17}.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), miyokard hasarına neden olan ana etyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. SIRS, nötrofillerin ve endotelial hücrelerin yanı sıra Faktör XII, kallikrein-kinin, fibrinolitik ve kompleman sistemler ve sitokinler gibi enflamatuvar aracılardan

aktivasyonu ile KPB sırasında indüklenmektedir¹⁸. Proinflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve IL-8 ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 da artmaktadır^{19,20}. İnflamasyon, aynı zamanda KPB'tan sonra iskemik kalbin reperfüzyonunun zararlı etkilerinden biri olabilir. Kardiyomiyositlerin apoptozisi, iskemi ve reperfüzyon ile indüklenebilir ve miyokardiyal dokuda önemli kayıp nedeniyle ventriküler disfonksiyona ve ardından kalp yetmezliğine neden olabilir^{10,14,18} (Şekil 1).



Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass sırasında oksidatif stres etkenleri¹⁸

Şekil 1, oksidatif strese etki eden faktörleri ve etki şekillerini göstermektedir. Oksidatif stresle oluşan reaktif oksijen ürünleri, kasılmada görevli proteinlerin yapısını bozarak miyokardın kontraksiyonunu engellemekte ve NO'nin biyoyararlanımını azaltmaktadır¹⁸. NO, endotelial hücreler tarafından salınan güçlü bir endojen vazodilatördür. Ayrıca vücutta adhezyon, inflamasyon ve

endotelial hücrelerin proliferasyonu NO tarafından inhibe edilmektedir. İnflamasyonla ilişkili olan nükleer faktör-kB sistemi (NF-kB), NO'nin düşük konsantrasyonlarında kronik şekilde aktive olmakta ve özellikle B lenfositler ve makrofajları stimüle etmektedir²¹. KPB'ın reperfüzyon aşamasında geçici endotelial hücre disfonksiyonu meydana gelmekte ve NO yetersizliği ile sonuçlanmaktadır. Bu

nedenle eksojen NO uygulaması, KPB sırasında azalan NO konsantrasyonunu yerine koyarak miyokardiyal korumada önemli bir rol oynar²². NF-κB translokasyonunun baskılanması ve inflamatuvar sitokinlerin oluşumunun azaltılması dahil NO konsantrasyonunun artırılması ile birçok fayda elde edilebilir²³. Reperfüzyon boyunca NO uygulanması, daha düşük IL-6, IL-8 ve TNF-α seviyeleri ile, miyokardiyal hasarı ve inflamatuvar yanıtı sınırlar²⁴. Ek olarak, NO donörü kardiyomiyosit apoptozisini önler ve kasılma fonksiyonlarını korur²³. NO sentezi için ana substrat olan L-arginin ile zenginleştirilmiş kan kardiyoplejisinin infüzyonundan sonra daha düşük seviyelerde miyokard hasarı görülmüştür²².

Gianetti ve arkadaşları (ark)²⁵ aort kapak replasmanı ile koroner bypass cerrahisi geçirecek hastalarda yaptıkları çalışmalarında, İNO uygulanan hastalarla uygulanmayan hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. İNO uygulanan grupta, entübasyon sonrası 20 ppm (parts per million= milyonda bir birim) dozunda İNO verilmeye başlanmış ve postoperatif 8 saat yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde devam edilmiştir. İNO uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde kreatinin kinaz MB fraksiyonu (CKMB), total kreatinin kinaz (CK) ve kardiyak troponin I (cTnI) düzeylerinin, ayrıca P-selektin ve B-natriüretik peptid düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca NO inhalasyonunun kandaki NO metabolitlerini de arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmada İNO düşük konsantrasyonda uygulandığında, miyokardiyal hasar belirteçlerinin salınımını azaltabilir ve KPB sırasında ve sonrasında sol ventriküler subklinik disfonksiyonu

engelleyebilir sonucuna varılmıştır. Kamenshchikov ve ark.²⁶ tarafından koroner arter cerrahisi geçirecek hastalarda yapılan bir çalışmada ise 40 ppm NO, KPB devresinin oksijenatörü aracılığıyla uygulanmıştır. Çalışmada NO uygulanan grupta cTnI düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu ve KPB devresi aracılığıyla uygulanan NO'nun kardiyoprotektif olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca NO uygulanan grupta CKMB düzeylerinin ve vazoaaktif inotropik skor değerlerinin de düşük olduğu saptanmıştır.

Pediyatrik Kalp Cerrahisinde Nitrik Oksit Kullanımı

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), dünyada en sık görülen konjenital hastalıklardır ve neonatal ve pediyatrik hastalarda kardiyak cerrahi girişimlerinin birincil sebebidir. Bu hastaların yaklaşık %50'si, yaşamları boyunca belirli bir aşamada KPB gerektiren kardiyak cerrahiye ihtiyaç duymaktadır²⁷. Bu alandaki tüm teknolojik ve tıbbi ilerlemelere rağmen, majör postoperatif morbidite hala yüksektir ve uzun dönemdeki mortalite ve morbidite oranlarında artış ile ilişkilidir²⁸. Çocuklarda kalp cerrahisi ve KPB sonrası kardiyak outputta öngörülebilir bir düşüş vardır. Bu düşüşle ortaya çıkabilen ve düşük kardiyak output sendromu (DKOS) olarak tanımlanan klinik tablo iyileşmeyi geciktirmekte ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir²⁹. Daha önce de bahsedildiği gibi, KPB ile yapılan cerrahi, kısmen iskemi ve reperfüzyon hasarı ile tetiklenen jeneralize bir inflamatuvar yanıtı indükler ve bu inflamatuvar yanıt da miyokardiyal

disfonksiyon ve azalmış kardiyak outputa katkıda bulunmaktadır.

İnhaler nitrik oksid, KKH cerrahisinde pulmoner hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. İNO, alveollerden pulmoner vasküler arterlere hızla yayılarak lokal vazodilatasyona neden olmakta ve pulmoner basıncı düşürmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda pediatrik kalp cerrahisinde NO uygulamasının pulmoner hipertansiyon tedavisi dışında da yararları olabileceği konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Kardiyak cerrahi sırasında NO inhibisyonu olduğu ve cerrahi sırasında L-arginin uygulaması ile NO biyoyararlanımının arttırılabildiği ve kardiyovasküler fonksiyonun iyileştirilebildiği gösterilmiştir³⁰. Checcia ve ark³¹ tarafından Fallot tetralojisi onarımı yapılan 16 çocukta yapılan bir çalışmada, KPB devresi aracılığıyla 20 ppm dozunda NO verilen çocuklarda serumdaki inflamasyon mediyatörlerinde azalma ve daha kısa mekanik ventilasyon süresi ve daha kısa YBÜ'nde yatış süresi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca NO alan çocukların serum troponin ve B-natriüretik peptid düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.

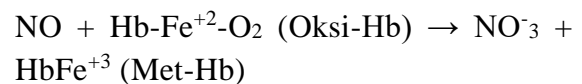
Açık kalp cerrahisi geçirecek 198 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada ise 101 hastaya KPB oksijenatörü ile 20 ppm NO uygulanmıştır. Yapılan incelemede NO uygulanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı şekilde postoperatif ilk 48 saatte DKOS'nun daha az olduğu saptanmıştır³². Bu etkinin en güçlü şekilde 6 aydan küçük bebeklerde, daha sonra sırasıyla **6 ay - 2 yaş** arası çocuklarda ve kompleks cerrahi geçiren çocuklarda ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu güvenli ve nispeten basit

müdahalenin kalp cerrahisi geçiren çocuklar için kısa vadeli sonuçları iyileştirme potansiyeli olduğu görülmektedir. Ancak bu sonuçları doğrulamak ve genel kullanımı yaygınlaştırmak için pediatrik kardiyak hastalarda uygulanacak daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyopulmoner Bypass, Akut Böbrek Hasarı ve Nitrik Oksit

Akut böbrek hasarı (kısaltma daha önce kullanılmıştır, ancak yazım kurallarına göre paragraf başı kısaltma ile başlayamayacağı için kısaltma kullanılmamıştır), uzun süreli (>90 dakika) KPB kullanımı gerektiren kalp cerrahisi prosedürlerinden sonra görülen yaygın ve ciddi bir komplikasyondur³³. Cerrahi sonrası ABH için iki ana risk faktörü kategorisi vardır. Birincisi, hastanın obezite, diyabet, ateroskleroz gibi endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili kardiyovasküler komorbiditeleri iken^{34,35}, diğeri KPB ile ilişkili hemolizdir^{36,37}. Kanın KPB devresine teması ile, eritrositler mekanik strese, endotel dışı yüzeylere, havaya ve kardiyotomi aspiratörlerinin basınçlarına maruz kalmaktadır. Hemoliz sırasında hemoglobin (Hb), plazmaya ferröz (Fe²⁺) oksihemoglobin (oksi-Hb) şeklinde salınır. Oksi-Hb böbrekler tarafından filtre edilir ve intrarenal oksidatif reaksiyonlarla ABH gelişimini hızlandırır³⁸.

Ayrıca oksihemoglobin, dioksijenasyon reaksiyonunda plazmadaki NO ile reaksiyona girerek ferrik (Fe³⁺) methemoglobin (met-Hb) oluşturur³⁹:



Böylece hemoliz sırasında NO tüketimi artmaktadır. Ayrıca hemoliz ile L-arginin ve eNOS düzeyleri de azalmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerine (diyabet, obezite, sigara kullanımı) sahip hastalarda endotel disfonksiyonu mevcuttur ve NO eksikliğini yerine koyamamaktadırlar. Sonuç olarak hemolizden kaynaklanan bu durum vazokonstriksiyona, bozulmuş doku perfüzyonuna ve inflamasyona yol açmaktadır⁴⁰. Vermeulen Windsant ve ark.⁴¹, postoperatif ABH gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara kıyasla, KPB'in sonunda plazma Hb düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Lei ve ark.¹² kapak replasman cerrahisi geçirecek ve KPB süresi 90 dk'dan uzun süren 244 hastada yaptıkları çalışmada, bir hasta grubuna intraoperatif süreçte ve postoperatif 24 saat boyunca 80 ppm NO uygulamışlardır. Plazma Hb konsantrasyonu her iki grupta da KPB'in sonunda benzer şekilde artmış ve yaygın bir hemoliz olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, KPB sırasında ve sonrasında 80 ppm NO uygulanması ile perioperatif plazma NO tüketiminin daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür. Hemoliz sırasında eksojen NO uygulamasının, oksijen-Hb'in NO tüketmeyen met-Hb formuna geçişi hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada NO uygulanan grupta, akut böbrek hasarı insidansının, evre 3 kronik böbrek hastalığına geçişin ve 30 gün, 90 gün ve 1 yılda majör renal komplikasyonların azaldığı görülmüştür.

Kalp cerrahisi geçiren hastalara sıklıkla kan transfüzyonu uygulanmaktadır ve kanın uzun depolanma süresi, transfüzyon

sırasında ve sonrasında intravasküler hemolize ve NO tüketimi ile pulmoner ve sistemik hipertansiyona ve endotelial disfonksiyona neden olmaktadır⁴². Berra ve ark.⁴³ 3 gruba ayırdıkları gönüllülerde yaptıkları çalışmada, 1. gruba 3 gün, 2. gruba 40 gün depolanma süresi olan kan transfüzyonu uygulamışlardır. 3. gruba ise 40 gün depolanma süresi olan kan ile birlikte 40 ppm iNO uygulamışlardır. Sonuçta 1. grupta pulmoner arter basıncının değişmediğini, 2. grupta arttığını, 3. grupta ise azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmaların sonucunda kan depolanma süresinin, özellikle kapak replasman cerrahisi gibi daha uzun süreli KPB uygulamasında ek hemoliz üretebileceği ve NO tüketimine bağlı komplikasyonları arttırabileceği soruları gündeme gelmektedir.

Hu ve ark.⁴⁴ tarafından yapılan meta-analizde, 5 çalışmanın sonuçları ile KPB uygulanan hastalarda NO tedavisinin postoperatif ABH riski üzerine etkisi değerlendirilmiştir. KPB sırasında NO uygulamasının hastanede ve YBÜ'nde kalış süresini, postoperatif hemorajiyi azaltmadığı saptanmış, ancak postoperatif ABH insidansını azalttığı görülmüştür. KPB sırasında NO'in renal koruyucu etkileri iki nedenden kaynaklanabilir. İlk olarak hemolizden kaynaklanan NO tüketimi yerine koyulmaktadır. Diğer yandan, NO uygulaması ile iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu plazma NO metabolitleri üretilmektedir¹³. Nitekim fenilefrinle indüklenmiş hipertansiyon oluşturulan domuzlarda yapılan bir çalışmada 40 ppm iNO uygulamasının renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar çıkışını arttırması bu etkilerle açıklanmıştır⁴⁵.

Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Nitrik Oksit Uygulamasının Potansiyel Riskleri

İnhaler nitrik oksit (İNO), 80 ppm dozuna kadar düşük riskle kullanılabilir. Methemoglobinemi, nitroz oksit (NO₂) üretimi, refleks pulmoner hipertansiyon (PHT) ve artmış sol ventrikül dolum basıncı NO'nin olası yan etkileridir. Daha önce de belirtildiği gibi, NO ferröz (Fe⁺²) Hb'i met-Hb olarak bilinen ve oksijen bağlayamayan ferrik (Fe⁺³) Hb'e dönüştürebilmektedir. Dolayısıyla plazmadaki met-Hb'in yüksek düzeylerinde doku hipoksisi oluşabilmektedir.

NO₂ oluşumu, solunan havadaki oksijen ve NO konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. NO₂'nin yüksek düzeyleri pulmoner ödeme neden olmaktadır. KPB aracılığıyla NO uygulanan çalışmalarda, çocuk ve erişkin hastalarda NO'nin 80 ppm kadar yüksek konsantrasyonlarda güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir^{12,25,31,32}. Daha önce yapılmış çalışmalarda hastanın durumuna ve başlangıç hematokrit düzeyine göre met-Hb ve NO₂ için kabul edilen güvenli eşik değerleri sırasıyla %10 ve 1,5 ppm'dir^{46,47}. İnhaler NO, pulmoner vasküler yatağı selektif olarak dilate etmektedir. Refleks PHT'ü engellemek için İNO tedavisi çok dikkatli ve yavaş bir şekilde kesilmelidir. Ayrıca, pulmoner yatağın vazodilatasyonu ile ventrikül yetmezliğine neden olacak şekilde sol ventrikül ön yükü artabilir⁴⁸.

Daha önce yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, NO uygulamasının, met-Hb düzeyindeki artış nedeniyle, renal hasara neden olabileceği bildirilmiştir⁴⁹. Çalışma

akut akciğer hasarı olan hastalarda yapılmış ve İNO alan hastalarda kontrol grubundan daha fazla böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir. Adhikari ve ark.⁵⁰ tarafından yapılan ve 12 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tedavisinde İNO uygulanan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. NO alan hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme riski arttığı ve oksijenasyonda sınırlı iyileşme sağlandığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda NO, ARDS tedavisi için 28 güne kadar uzayabilen sürelerle uygulanmıştır. Ayrıca böbrek yetmezliğinin NO tedavisinden ya da ARDS'nin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı belirlenmemiştir. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda çok daha kısa sürelerde kullanılmaktadır.

Sonuç

Nitrik oksit, inflamatuvar yanıt, iskemi/reperfüzyon hasarı ve apoptozisin engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. KPB sırasında ortaya çıkan güçlü inflamatuvar yanıt ve hemoliz nedeniyle gelişebilen kardiyak ve renal hasarın engellenmesinde 80 ppm konsantrasyona kadar güvenle kullanılabildiği gösterilmiştir. NO tedavisinin etkinliğini doğrulamak ve kardiyak cerrahide etkili ve güvenli dozlar ile tedavi süresini belirlemek için geniş kapsamlı ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, V Celi, A Colonna. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:823-6.
2. Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 503-14.
3. Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest* 1997; 100: 2146-52.
4. Haynes W.G, Noon J.P, Walker B.R, Webb D.J. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J. Hypertens.* 1993; 11, 1375-80.
5. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 334, 997-1000.
6. Pucci M, Lin L, Nasjletti A. Pressor and renal vasoconstrictor effects of NG-nitro-L-arginine as affected by blockade of pressor mechanisms mediated by the sympathetic nervous system, angiotensin, prostanoids and vasopressin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 261, 240-45.
7. Ahmad A, Sattar M.A, Azam M, Khan S.A, Bhatt O, Johns E.J. Interaction between nitric oxide and renal $\alpha(1)$ -adrenoreceptors mediated vasoconstriction in rats with left ventricular hypertrophy in Wistar Kyoto rats. *PLoS ONE* 2018; 13, e0189386.
8. Wang-Rosenke Y, Neumayer H.H, Peters H. NO signaling through cGMP in renal tissue fibrosis and beyond: Key pathway and novel therapeutic target. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15, 1396-406
9. Nagasaka Y, Fernandez BO, Steinbicker AU, Spagnoli E, Malhotra R, Bloch DB, Zapol WM, Feelisch M. Pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide - Biol Chem* 2018;80:52-60.
10. Zapol WM, Nagasaka Y, Fernandez BO, Garcia-Saura MF, Petersen B, Ichinose F, Bloch KD, Feelisch M, Zapol WM. Brief periods of nitric oxide inhalation protect against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2008;109:675-682.
11. Kida K, Ichinose F. Preventing ischemic brain injury after sudden cardiac arrest using NO inhalation. *Crit Care* 2014;18:212
12. Lei C, Berra L, Rezoagli E, Yu B, Dong H, Yu S, Hou L, Chen M, Chen W, Wang H, Zheng Q, Shen J, Jin Z, Chen T. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1279-1287.
13. Zadek F, Spina S, Hu J, Berra L. Nitric Oxide Treatment for Lungs and Beyond. Novel Insights From Recent Literature. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:628-30.
14. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hähnel C, Meisner H, Beckeret BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1999;41:722-30.
15. Siregar S, Groenwold, de Mol BAJM RHH, Speekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2013;44:875-83.
16. Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:1220-5.
17. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Off-pump or onpump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-97.
18. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, Kakouris G, Chounti M, Hountis P, Dedeilias P, Argiriou M. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015;18:555-64.
19. Kawamura T, Nara N, Kadosaki M, Inada K, Endo S. Prostaglandin E1 reduces myocardial reperfusion injury by

- inhibiting proinflammatory cytokines production during cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000;28:2201-8.
20. Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, Döcke WD, Volk HD, Konertz W, Kox WJ. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2001;29:2137-42.
 21. Reynaert NL, Ckless K, Korn SH, Vos N, Guala AS, Wouters EF, van der Vliet A, Janssen-Heiningeret YMW. Nitric oxide represses inhibitory kappaB kinase through S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8945-50.
 22. Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:674-81.
 23. Yeh CH, Chen TP, Lee CH, Wu YC, Lin YM, Lin PJ. Cardioplegia -induced cardiac arrest under cardiopulmonary bypass decreased nitric oxide production which induced cardiomyocytic apoptosis via nuclear factor kappa B activation. *Shock* 2007;27:422-8.
 24. Moghimian M, Faghihi M, Karimian SM, Imani A, Houshmand F, Azizi Y. Role of central oxytocin in stress-induced cardioprotection in ischemic-reperfused heart model. *J Cardiol* 2013;61:79-86.
 25. Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, Farneti PA, Clerico A, Glauber M, Biagini A. Supplemental Nitric Oxide and Its Effect on Myocardial Injury and Function in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Extracorporeal Circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:44-50.
 26. Kamenshchikov NO, Mandel IA, Podoksenov YK, Svirko YS, Lomivorotov VV, Mikheev SL, Kozlov BN, Shipulin VM, Nenakhova AA, Anfinogenova YJ. Nitric Oxide Provides Myocardial Protection When Added to the Cardiopulmonary Bypass Circuit During Cardiac Surgery: Randomized Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:2328-36.e1.
 27. Erikssen G, Liestøl K, Seem E, Birkeland S, Saatvedt KJ, Hoel TN, Døhlen G, Skulstad H, Svennevig JL, Thaulow E, Lindberg EL. Achievements in congenital heart defect surgery: a prospective, 40-year study of 7038 patients. *Circulation* 2015;131:337-46. discussion 346.
 28. Kaltman JR, Andropoulos DB, Checchia PA, Gaynor JW, Hoffman TM, Laussen PC, Ohye RG, Pearson GD, Pigula F, Tweddell J, Wernovsky G, Del Nido P, Perioperative Working Group. Report of the pediatric heart network and national heart, lung, and blood institute working group on the perioperative management of congenital heart disease. *Circulation* 2010;121:2766-72.
 29. Ma M, Guavreau K, Allan CK, Mayer JE, Jenkins JK. Causes of death after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(4):1438-45
 30. Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD (2015) Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015:189863
 31. Checchia P, Bronicki R, Muenzer J, Dixon D, Raithel S, Gandhi S, Huddleston C. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children—a randomised controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:530-6.
 32. James C, Millar J, Horton S, Brizard C, Molesworth C, Butt W. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:1744-52.
 33. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;119:495-502.
 34. Legouis D, Galichon P, Bataille A, Chevret S, Provençère S, Boutten A, Buklas D, Fellahi JL, Hanouz JL, Hertig A. Rapid Occurrence of Chronic Kidney Disease in Patients Experiencing Reversible Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2017;126:39-46.
 35. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:697-711.
 36. Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, Maessen JG, Buurman WA. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and

- perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol* 2014;5:340.
37. Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, Koo J, Lodge AJ, Turi JL. Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e111-9.
 38. Deuel JW, Schaer CA, Boretti FS, Opitz L, Garcia-Rubio I, Baek JH, Spahn DR, Buehler PW, Schaer DJ. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death Dis* 2016;7:e2064.
 39. Doyle MP, Hoekstra JW. Oxidation of nitrogen oxides by bound dioxygen in hemoproteins. *J Inorg Biochem*. 1981;14:351-8.
 40. Hsu LL, Champion HC, Campbell-Lee SA, Bivalacqua TJ, Mancini EA, Diwan BA, Schimmel DM, Cochard AE, Wang X, Schechter AN, Noguchi CT, Gladwin MT. Hemolysis in sickle cell mice causes pulmonary hypertension due to global impairment in nitric oxide bioavailability. *Blood*. 2006;109:236-40.
 41. Vermeulen Windsant IC, de Wit NCJ, Sertorio JTC, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, Maessen JG, Buurman WA. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol*. 2014;5:1-9.
 42. Satoh T, Xu Q, Wang L, Gladwin MT. Hemolysis-mediated toxicity during cardiopulmonary bypass ameliorated by inhaled nitric oxide gas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1244-6.
 43. Berra L, Pinciroli R, Stowell CP, Wang L, Yu B, Fernandez BO, Feelisch M, Mietto C, Hod EA, Chipman D, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Zapol WM. Autologous transfusion of stored red blood cells increases pulmonary artery pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:800-7.
 44. Hu J, Spina S, Zadek F, Kamenshchikov NO, Bittner EA, Pedemonte J, Berra L. Effect of Nitric Oxide on Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Who Underwent Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9:129.
 45. Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, Yang F, Charbonneau M, Leclerc G, Vinay P, Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth*. 1997;79:631-40.
 46. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:1055-9.
 47. Petit PC, Fine DH, Vasquez GB, Gamero L, Slaughter MS, Dasse KA. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J*. 2017;63:7-13.
 48. Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004;109:3106-11.
 49. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25:911-9.
 50. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:779.