

Açık Kalp Ameliyatları Sonrası Dönemde Görülen Karaciğer İşlev Bozukluğuna Yol Açan Nedenlerin Araştırılması

The Investigation of Occurrence of Hepatic Dysfunction in the Postoperative Period of Open-Heart Surgery

İsmail Özkaynak¹, Ayşe Baysal¹, Mevlüt Doğukan², Ömer F. Şavluk³, Buket Özyaprak¹, Sabiye Akbulut⁴, Tuncer Koçak¹

¹Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Adıyaman, Türkiye

³Yahyalı Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kayseri, Türkiye

⁴Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Amaç: Açık kalp cerrahisinde postoperatif dönemde karaciğer işlev bozukluğu gelişimi ile ilgili morbidite ve mortalite üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Prospektif çalışmada, ardışık 92 hasta girişim tipine göre Grup 1 (n=36); koroner arter baypas greft operasyonu (KABG), Grup 2 (n=25); KABG ve mitral kapak onarımı, Grup 3 (n=31); mitral, aort ve/veya triküspid kapak onarımı olarak ayrıldı. Ameliyat öncesi ejeksiyon fraksiyonu %40 üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Girişim öncesi ve sonrası 1, 3 ve 7. günlerde; albumin, alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, gamma glutamil tranferaz ve total bilirübin değerleri incelendi. Aort kros-klempli (AKK), kardiyopulmoner baypas (KPB) süreleri, sağ atriyum basıncı, kan transfüzyonu, inotrop ve intraaortik balon pompa kullanımı ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Hasta gruplarının demografik verileri benzerdi (p>0,05) ancak; AKK, KPB süreleri ile sağ atriyum basınçları arasında fark bulundu (p<0,001). Ameliyat öncesi ve sonrası 1, 3, ve 7. günlerde Grup 3'deki total bilirübin değerleri Grup 2 ve Grup 1'den yüksekti (p<0,001). Ventrikül aritmisi insidansı (p=0,04) dışında komplikasyonlar ve mortalite insidansı benzerdi (p>0,05). Postoperatif ilk 7 gün içerisinde gelişen hiperbilirubinemi insidansı Grup 1'de 0 iken, Grup 2'de 4 olgu (%16) ve Grup 3'de ise 5 olgu (%9,8) bulundu ve anlamlı fark saptandı (p=0,04). Preoperatif total bilirübin değerleri ile operasyon tipi, iki kapak operasyonu, kombine koroner ve kapak operasyonu parametreleri arasında korelasyon saptandı (sırası ile; r=0,49 p=0,0001, r=0,43 p=0,0001, r=0,57, p=0,0001). Postoperatif 1 ve 3. günlerdeki total bilirübin değerleri ile mortalite, postoperatif komplikasyonlar olan pnömoni ve böbrek yetersizliği gelişimi ve perioperatif kan transfüzyonu arasında korelasyon saptandı (p=0,0001).

Sonuç: Açık kalp cerrahisi sonrasında postoperatif ilk bir hafta içindeki total bilirübin değerleri ile perioperatif kan transfüzyonu ilişkilidir ve bu durum postoperatif dönemde görülen komplikasyon ve mortalite hızlarının koroner ve kapak birlikte yapılan operasyonlar veya çoklu kapak operasyonlarında artmasına yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatobilyer sistem, kardiyopulmoner baypas, kapak onarımı cerrahisi, koroner arter baypas greft cerrahisi

Objective: Our goal was to determine the risk factors associated with morbidity and mortality related to the development of hepatic dysfunction in the postoperative period of open-heart surgeries.

Methods: In a prospective study, 92 consecutive patients were divided into three groups depending on the operation type as; Group 1 (n=36); coronary artery bypass graft surgery (CABG), Group 2 (n=25); CABG and mitral valve repair, Group 3 (n=31); mitral and mitral and aortic valve and/or tricuspid valve repair. Preoperative ejection fraction was above 40%. Albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase, total bilirubin levels were collected preoperatively and on postoperative day 1, 3 and 7. Aortic cross-clamp (ACC), cardiopulmonary bypass (CPB) times, right atrial pressure, blood transfusion, use of inotropic support and intraaortic balloon pump, complications were recorded.

Results: Demographic data were similar between groups (p>0.05). However; ACC, CPB and right atrial pressures were different (p<0.001). The total bilirubin values on preoperative, postoperative first, third and seventh days were higher in Group 3 in comparison with Group 1 and 2 (p<0.001). Other than incidence of ventricular arrhythmia (p=0.04), complications and mortalities were similar (p>0.05). The incidence of hyperbilirubinemia postoperatively in the first 7 days was 0% in Group 1, 4 patients (16%) in Group 2 and 5 patients (9.8%) in Group 3 (p=0.04). There was a correlation between preoperative total bilirubin levels and operation type, two valve operation and combined coronary and valvular operations (r=0.49 p=0.0001, r=0.43 p=0.0001, r=0.57, p=0.0001, respectively). Postoperative 1st and 3rd total bilirubin levels correlate to mortality, development of postoperative complications of pneumonia and renal failure and perioperative blood transfusion (p=0.0001).

Conclusion: During open heart surgery, the total bilirubin levels in the first postoperative week correlates with perioperative blood transfusion and this causes an increased rate of complications and mortality in patients undergoing combined coronary and valvular surgeries or multiple valve surgeries.

Key Words: Hepatobiliary system, cardiopulmonary bypass, valvular repair surgery, coronary artery bypass graft surgery

Giriş

Hepatobilyer sistemdeki işlev bozuklukları kardiyopulmoner baypas ile yapılan açık kalp ameliyatlarından sonra hastaların %25 ile %35'inde gelişmektedir ve nedenleri tam olarak bilinmemektedir (1). Karaciğer işlev bozukluğu nedenleri arasında hemoliz, karaciğer hipoperfüzyonu ve sistemik inflamasyon yanıtı gibi etkenlerin rol oynadığı yolunda bulgular vardır (1-4). Karaciğer işlevlerinin preoperatif değerlendirilmesi, özellikle işlevleri sınırda bozulmuş olan hastalarda postoperatif dönemde gelişebilecek karaciğer yetersizliğinin erken belirlenmesinde etkin olmaktadır (5). Girişim sırasında ve postoperatif dönemde görülen splanknik iskeminin, pos-

tooperatif dönemde görülen karaciğer işlev bozukluklarında önemli bir etken olduğu bildirilmektedir (3). Cerrahi strese yanıt olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, renin, anjiyotensin, aldosteron ve vazopressin hormonlarının salınımına yol açarak splanknik vazokonstriksiyon oluşmasına neden olur ve bu olayların da karaciğer kan akımını azalttığı belirlenmiştir (4). Bunlara ek olarak, girişim sırasında doğrudan iç organların çekilmesi veya manipülasyonu da karaciğer kan akımını azaltabilir (3, 6). Erken postoperatif dönemde, anestezi etkisi ile karaciğer kan akımının azalması, kalori alımının kısıtlanması, cerrahi stres, doku hasarlanması gibi nedenlerle karaciğer fonksiyonlarında geriye dönüşümlü ve hafif bir bozulma beklenebilir. Ancak bazen, açık kalp cerrahisi gibi büyük ameliyatlardan sonra karaciğer işlevlerinde, sarılık yapacak düzeyde bozulma gözlenmektedir (7). Ameliyat sonrası dönemde hiperbilirübinemi görülme insidansı %20 ile %51 arasındadır ve bu komplikasyon ile mortalitenin %25 kadar arttığı bildirilmiştir (7, 8). Mortalitenin nedenleri arasında; ileri yaş, enfeksiyon, kanama, kan transfüzyonu, daha önce belirlenmiş karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olması, hastanın beslenmesinin ameliyat öncesi yetersiz oluşu, özellikle özofagus kanser cerrahisi veya kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi operasyonu ve kardiyopulmoner bypass süresi yer alır (8-14). Kalp cerrahisi girişimlerini sonrasında görülen hiperbilirübineminin nedenleri multifaktöriyeldir. Ameliyat öncesi düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), hemodinamik düzensizlikler, acil cerrahi, kalp kapak hastalığı ve yüksek sağ atriyum basıncının etkili olduğu bildirilmiştir (3, 8, 11-14).

Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi sonrasında karaciğer işlev bozukluğu gelişiminde etkili faktörlerin ortaya çıkarılması amacıyla karaciğer işlevlerini gösteren parametrelerdeki değişiklikler ile mortalite veya postoperatif komplikasyonların gelişimi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Yöntemler

Hastalar

Toplam 92 ardışık hasta prospektif çalışma planı içinde girişim tipine göre üç ayrı gruba ayrıldı. Grup 1; koroner arter bypass greft operasyonu (KABG), (n=36), Grup 2; KABG yanı sıra mitral kapak onarımı, (n=25), Grup 3; mitral, aort ve/veya triküspid kapak onarımı yapılan hastalar (n=31) idi. Hastane Etik Komitesi onayı ve hasta aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2011 tarihleri arasında çalışma tamamlandı. Ameliyat öncesi ölçülen ejeksiyon fraksiyonları %40'ın üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Önceden karaciğer yetersizliği olan veya karaciğer enzimleri iki katın üzerinde olan, total bilirübin değeri 3 mg dL⁻¹ üzerinde, preoperatif dönemde yüksek protombin zamanı ve/veya albümin değeri 2,5 mg dL⁻¹ altında, olan hastalar ve Parkinson, Alzheimer, sağırılık, şizofreni gibi yandaş hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmada uygulanacak anestezi ve kardiyopulmoner bypass tekniği

Anestezi induksiyonunda midazolam 0,05 mg kg⁻¹, fentanil 10-15 µg kg⁻¹, propofol 1-2 mg kg⁻¹ dozlarında intravenöz olarak uygulandı. Anestezi idamesinde; fentanil 3-8 µg kg sa⁻¹ olacak şekilde infüzyon olarak uygulandı. Midazolam ise intravenöz olarak saatte bir 0,02 mg kg⁻¹ dozda uygulandı. Sevofluran inhalasyon anesteziği de kardiyoprotektif etkisinin sağlanması amacı ile, hastanın arter basıncı dikkate alınarak (ortalama arter basıncı 50 mm Hg'nin altında olmayacak şekilde) 0,5 ile 2 minimum alveol konsantrasyonu (MAK)

arasında olacak şekilde kullanıldı. Sevofluran kardiyopulmoner bypass dışında tüm operasyon süresince uygulandı. Rokuronyum anestezi induksiyonunda 0,5 mg kg⁻¹ dozda ve daha sonra 30 dakikada bir 0,03 mg kg⁻¹ dozda intravenöz olarak uygulandı. Tüm hastalara asendan aorta kanülasyonu ve ven kanülasyonu standart şekilde yapıldı ve orta derecede hipotermi (28 ila 32°C) uygulandı. Miyokard korunması antegrad veya retrograd izotermik kan kardiyoplejisi ile yapıldı. Kardiyopulmoner bypassa ekstrakorporeal dolaşımın başlatılmasından önce hastaya ACT (Activated Clotting Time, Aktive pıhtılaşma zamanı) >450 saniye olacak şekilde intravenöz heparin 300 IU kg⁻¹ dozda uygulandı. Tüm hastalarda ekstrakorporeal dolaşım Biomedicus pompa (Biomedicus, Almanya) ile sağlandı. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında hedeflenen değerler; 1) ACT'nin 450 saniye üzerinde olması, 2) Sistemik kan akım miktarının 2 ila 2,5 L dk m⁻²⁻¹ arasında olması; (37°C'de 1,7 ila 2 veya 30°C'de 2-2,5L dk m⁻²⁻¹), 3) Sistemik kan basıncının 50 ila 70 mmHg arasında olması, 4) Arter kan gazlarında pH değerinin 7,35 ile 7,40 arasında olması, PaO₂'nin 250 mmHg üzerinde olması, PaCO₂ değerinin 35 ila 45 mmHg arasında olması, 5) Hematokrit değerinin %20'nin üzerinde olması, 6) Kan şekeri değerinin 100 ile 180 mg dL⁻¹ arasında olması idi. Altmış dakika aralıkla alınan kan gazı değerlendirmeleri ile hedeflenen değerlere ulaşılması için gerekli tedaviler uygulandı.

Birincil ve ikincil ölçümler

Ameliyat öncesi ve sonrası 1. gün, 3. gün ve 7. günde albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfat (ALP), direkt bilirübin, indirekt bilirübin, gamma glutamil tranferaz (GGT) bakıldı. Postoperatif hiperbilirübinemi, postoperatif ilk bir hafta içerisinde plazma total bilirübin konsantrasyonunun herhangi bir ölçümde 2 mg dL⁻¹ üzerinde olması olarak tanımlandı (15, 16). Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kardiyopulmoner bypass ve aort kros klampı süreleri, sağ atriyum basıncı, kan transfüzyonu, inotrop ve intraaortik balon pompa kullanımı (intraoperatif ve postoperatif 24 saat), mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ile postoperatif komplikasyonlar değerlendirildi.

İstatistik inceleme

İstatistik programı olarak SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, A.B.D.) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin incelemesinde "ki kare testi" uygulandı. Sürekli niceliksel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Niceliksel değişkenlerden normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında 'One Way ANOVA testi' ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post-hoc analizler ise Tukey HSD veya Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Grup içi karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümler varyans analizi yapıldı. Mortalite bağımsız değişkeni ile prognostik risk faktörleri arasında bir ilişki olup olmadığı lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif plazma bilirübin değerleri ile mortalite ve diğer parametreler arasında ilişki olup olmadığı ise lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 40'ı kadın, 52'si erkek olmak üzere 92 hasta alındı. Grup 1'de 36 hasta (%39), Grup 2'de 25 hasta (%27), Grup 3'de ise 31 hasta vardı (%34). Hastaların yaş ortalaması 58,64±10,48 idi. Gruplar arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, cinsiyet, preoperatif risk artırıcı

hastalıkların insidansı ve ASA sınıfları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1). Hasta grupları arasında aort kros klampı (AKK) ve kardiyopulmoner baypas (KPB) süreleri arasında anlamlı fark saptandı (AKK sırası ile; 50,5 (16,0-125,0) dakika; 63,0 (43,0-145,0) dakika; 81,0 (47,0-207,0) dakika, $p=0,0001$ ve KPB sırası ile; 98,0 (40,0-148,0) dakika, 103,0 (72,0-189,0) dakika, 115,0 (71,0-325,0) dakika, $p=0,001$). Sağ atriyum basınçları da birbirinden anlamlı ölçüde farklı idi ($p<0,001$). Üç grup karşılaştırıldığında; mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2). Hastalarda inotrop destek kullanımı karşılaştırıldığında; Grup 3'teki hastaların Grup 1 ve 2'ye göre anlamlı daha fazla dobutamin, adrenalin ve noradrenalin aldığı saptandı (sırası ile $p<0,001$, $p=0,04$, $p=0,002$). İntravenöz dopaminin $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ dozdaki kullanımında her üç grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,65$). Hastalarda ventrikül aritmisi insidansı dışında ($p=0,04$), diğer karşılaştırılan komplikasyonlar benzer bulundu ($p>0,05$). Mortalite hızları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,22$) (Tablo 2).

Kanda karaciğer enzimlerinin (ALP, ALT, AST, LDH, GGT, total bilirübin) gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 3'de özetlenmiştir. Kan total bilirübin değerleri gruplar karşılaştırıldığında preoperatif total bilirübin değerlerinin Grup 3'de Grup 2 ve Grup 1'den yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Postoperatif 1., 3. ve 7. günlerde de Grup 3'deki total bilirübin değerlerinin Grup 2 ve Grup 1'den yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 3, Şekil 1). Postoperatif dönemde ilk 7 gün içerisinde gelişen hiperbilirübinemi insidansı

Tablo 1. Hasta gruplarında demografik özelliklerin ve preoperatif kardiyak riski arttırıcı faktörlerin karşılaştırılması

	(Grup 1) (n=36)	(Grup 2) (n=25)	(Grup 3) (n=31)	*p
Yaş (yıl)	57,36±9,85	62,72±9,47	56,84±11,37	0,07*
Cinsiyet				
Kadın	10 (27,8)	13 (52)	17 (54,8)	0,05 [†]
Erkek	26 (72,2)	12 (48)	14 (45,2)	
Boy (cm)	162,42±9,9	164,00±8,3	159,68±10,8	0,25*
Vücut ağırlığı (kg)	76,0 (50,0-127,0)	73,0 (53,0-86,0)	75,0 (58,0-96,0)	0,13 [†]
VKI*	28,09±3,9	29,78±4,1	29,78±4,1	0,35*
EF*(%)	52,5 (40,0-65,0)	50,0 (30,0-65,0)	50,0 (30,0-65,0)	0,16 [†]
ASA 2	9 (25)	11 (44)	13 (42)	0,22 [‡]
ASA 3	27 (75)	14 (56)	18 (58)	0,45 [‡]
Preoperatif risk faktörleri				
Hipertansiyon	17 (47)	7 (28)	7 (23)	0,08 [‡]
Diyabetes mellitus	9 (25)	6 (24)	5 (16)	0,65 [‡]
KOAH	5 (14)	2 (8)	6 (19)	0,48 [‡]
Periferik arter hastalığı	7 (19)	4 (16)	3 (10)	0,54 [‡]
Serebrovasküler hastalık	4 (11)	3 (12)	6 (19)	0,54 [‡]
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlı; ortalama±standart sapma, VKI: Vücut kitle indeksi, n (%): sayı (yüzde), EF: Ejeksiyon farksiyonu, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, †: one way ANOVA (varyans analizi) testi, ‡: ki-kare testi, †: Kruskal Wallis testi				

Grup 1'de 0 iken, Grup 2'de 4 olgu (%16) ve Grup 3'de ise 5 olgu (%9,8) saptandı ve gruplar arası karşılaştırmada Grup 1'de istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p=0,04$). Gruplar arasında kan albümin değerleri karşılaştırıldığında, preoperatif albümin değerleri bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,43$). Postoperatif 1, 3 ve 7. gün değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca, başlangıç albümin değerlerine göre 7. gün albümin değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda 7. gün albümin değerlerinin başlangıca göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4).

Ameliyat öncesi total bilirübin değerleri ile girişim tipi, iki kapak ameliyatı, kombine koroner ve kapak ameliyatı parametreleri arasında korelasyon saptandı (sırası ile; $r=0,49$ $p=0,0001$, $r=0,43$

Tablo 2. Hasta gruplarında intraoperatif ve postoperatif parametrelerin karşılaştırılması

	(Grup 1) (n=36)	(Grup 2) (n=25)	(Grup 3) (n=31)	*p
Aort kros klampı süresi (dakika)	50,5 (16,0-125,0)	63,0 (43,0-145,0)	81,0 (47,0-207,0)	0,0001 [†]
Kardiyopulmoner baypas süresi (dakika)	98,0 (40,0-148,0)	103,0 (72,0-189,0)	115,0 (71,0-325,0)	0,006 [†]
Sağ atriyum basıncı (mmHg)	5,64±2,28	8,00±1,61	9,10±2,24	<0,001*
İntraoperatif kan transfüzyonu (ünite)	1,19±0,71	1,52±0,77	1,58±0,72	0,07*
Postoperatif 1. gün kan transfüzyonu (ünite)	1,00±1,01	1,24±1,36	1,55±1,27	0,21*
Dopamin (n,%)	9 (25)	8 (24)	12 (39)	0,65 [‡]
Dobutamin (n,%)	5 (14)	8 (32)	23 (74)	<0,001 [‡]
Adrenalin (n,%)	3 (8,3)	4 (16)	10 (32)	0,04 [‡]
Noradrenalin (n,%)	4 (11)	3 (12)	10 (32)	0,04 [‡]
Mekanik ventilasyon süresi (saat)	10,53±4,60	8,61±5,05	10,16±2,9	0,21*
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	2,0 (2,0-10,0)	2,0 (2,0-11,0)	2,0 (1,0-8,0)	0,68 [†]
Hastane kalış süresi (gün)	11,06±7,9	10,20±11,6	14,52±13,9	0,09*
Postoperatif komplikasyonlar				
Atriyum aritmisi	9 (25)	11 (44)	13 (42)	0,22 [‡]
Böbrek yetersizliği	2 (5,6)	5 (20)	6 (19,6)	0,17 [‡]
Hiperbilirübinemi	0 (0)	4 (16)	5 (16,1)	0,040 [‡]
İABP kullanımı	4 (11)	3 (12)	6 (19)	0,49 [‡]
Kalp yetmezliği	3 (8,4)	4 (16)	6 (19,6)	0,41 [‡]
Kanama revizyonu	5 (14)	2 (8)	6 (19)	0,45 [‡]
Plevral effüzyon	5 (14)	4 (16)	6 (19)	0,68 [‡]
Pnömoni	1 (2,8)	3 (12)	6 (19,6)	0,74 [‡]
Reentübasyon	0 (5,6)	3 (12)	2 (6,5)	0,12 [‡]
Mortalite	1 (2,8)	3 (12,0)	4 (12,9)	0,27 [‡]
Ventrikül aritmisi	2 (5,6)	4 (16)	9 (29)	0,04 [‡]
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlı, ortalama±standart sapma, †: One way ANOVA (varyans analizi) testi, ‡: Ki-kare testi veya Fisher's exact testi, İABP: İntra-aortik balon pompa, †: Kruskal Wallis testi				

Tablo 3. Kanda karaciğer enzim seviyelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırması

	Tekrarlayan ölçüm günleri	(Grup 1) (n=36)	(Grup 2) (n=25)	(Grup 3) (n=31)	*p [†]
ALP* (mg dL ⁻¹)	0. gün	81,50±44,1	83,04±28,6	78,23±25,4	0,87
	1. gün	74,75±13	86,84±33,5	76,90±33,3	0,009*
	3. gün	77,94±35,2	86,08±28,6	89,26±33,5	0,35
	7. gün	80,14±36,5	103,2±96,3	120,3±168,7	0,34
	p [±]	0,56	0,82	0,09	
ALT* (mg dL ⁻¹)	0. gün	25,92±17,5	17,80±9,6	20,00±9,7	0,05
	1. gün	49,94±10,8	51,20±31,8	33,77±28,9	0,28
	3. gün	41,08±14,7	40,80±26,8	49,03±96,5	0,25
	7. gün	37,56±15,00	36,68±20,27	32,13±34,4	0,62
	p [±]	<0,001*	0,001*	0,001*	
AST* (mg dL ⁻¹)	0. gün	22,83±8,1	23,1±14,5	30,3±17,6	0,06
	1. gün	51,00±28,2	59,40±34,9	88,30±61,3	0,15
	3. gün	46,10±26,9	51,60±28,9	100,90±95,3	0,04*
	7. gün	38,77±22,9	35,00±22,9	48,20±27,8	0,12
	p [±]	<0,001*	0,001*	0,005*	
LDH* (mg dL ⁻¹)	0. gün	408,7±160,9	420,8±237,7	591±300,3	0,004*
	1. gün	825,6±332,7	828,4±357,3	1087,8±516,8	<0,001*
	3. gün	673,5±237,7	851,3±345,7	1087,8±516,8	<0,001*
	7. gün	632,3±198,7	627,4±295,2	909,9±413,6	<0,001*
	p [±]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
GGT* (mg dL ⁻¹)	0. gün	37,17±29,7	38,24±36,3	37,35±26,4	0,30
	1. gün	35,25±21,8	43,48±32,5	45,13±29,8	0,99
	3. gün	53,61±43,9	56,24±35,5	61,84±55,1	0,76
	7. gün	62,03±59,9	73,52±79,5	64,03±60,0	0,79
	p [±]	0,005*	0,07	0,04*	
Total Bilirubin (mg dL ⁻¹)	0. gün	0,52±0,21	0,59±0,40	0,91±0,47	<0,001*
	1. gün	0,99±0,53	1,46±0,63	1,90±0,83	<0,001*
	3. gün	0,72±0,36	1,35±0,95	1,66±0,91	<0,001*
	7. gün	0,64±0,43	1,03±0,86	1,30±0,83	0,001*
	p [±]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	

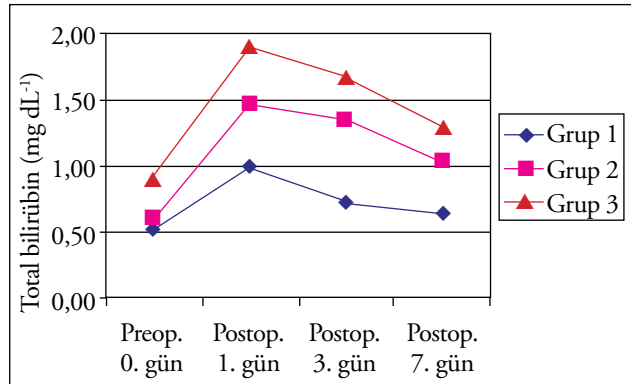
*p<0,05 istatistiksel anlamlı; p<0,001 ileri derecede anlamlı; ortalama±standart sapma; †: One way ANOVA (varyans analizi) testi, ±: Tekrarlayan ölçümler varyans analizi testi; ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gamma glutamil transaminaz

p=0,0001, r=0,57, p=0,0001). Postoperatif 1. gün total bilirubin değerleri ile mortalite, postoperatif komplikasyonlar olan pnömoni ve böbrek yetersizliği gelişimi ve perioperatif kan transfüzyonu arasında korelasyon saptandı (sırası ile; r=0,44 p=0,0001, r=0,44 p=0,0001, r=0,40 p=0,0001, r=0,60 p=0,0001). Postoperatif 3. ve 7. gün total bilirubin değerleri ile de mortalite, aort kros klampı süresi, postoperatif komplikasyonlar olan pnömoni ve böbrek yetmezliği gelişimi ve perioperatif kan transfüzyonu arasında korelasyon saptandı (sırası ile; r=0,46 p=0,0001, r=0,49 p=0,0001, r=0,46 p=0,0001, r=0,50 p=0,0001, r=0,68 p=0,0001). Mortalite ile ilişkili parametreler ise;

Tablo 4. Kan albümin düzeyinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırması

	Tekrarlayan ölçüm günleri	(Grup 1) (n=36)	(Grup 2) (n=25)	(Grup 3) (n=31)	*p [†]
Kan albümin (mg dL ⁻¹)	0. gün	4,22±0,49	4,08±0,67	4,04±0,60	0,43
	1. gün	3,62±0,31	3,45±0,32	3,47±0,26	0,22
	3. gün	3,47±0,26	3,32±0,32	3,44±0,48	0,12
	7. gün	3,58±0,26	3,34±0,40	3,71±0,47	0,72
p [±]	<0,001*	<0,001*	<0,001*		

*p<0,05 istatistiksel anlamlı; p<0,001 ileri derecede anlamlı, ortalama±standart sapma; †: One way ANOVA (varyans analizi) testi, ±: Tekrarlayan ölçümler varyans analizi testi

Şekil 1. Kan total bilirubin değerlerinin (mg dL⁻¹) gruplar arasında karşılaştırması

yoğun bakım kalış süresi (r=0,43 p=0,0001), aort kros klampı süresi (r=0,41 p=0,0001) ve inta-aortik balon pompa (IABP) kullanımı (r=0,72 p=0,0001) idi.

Mortalite değişkeninin yaş, cinsiyet, tanı, ejeksiyon fraksiyonu, kardiyopulmoner baypas süresi, aort kros klampı süresi, iki kapak, çoklu kapak, koroner ve kapak, hipertansiyon, diyabet, preoperatif ve postoperatif 1., 3. ve 7. günlerdeki total bilirubin değerleri, intra aortik balon pompa kullanımı, mekanik ventilasyon süresi değişkenleriyle, "stepwise" lojistik regresyon analizi yapıldığında ise mortalite değişkenini etkileyen istatistik olarak anlamlı bir değişken olmadığı görüldü.

Preoperatif ve postoperatif 1., 3. ve 7. günlerdeki total bilirubin değerleri tek tek bağımlı değişken olacak şekilde yaş, tanı, iki kapak, çoklu kapak, koroner ve kapak, intra aortik balon pompa kullanımı, mortalite, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım kalış süresi, ejeksiyon fraksiyonu, kardiyopulmoner baypas süresi, aort kros klampı süresi, kan transfüzyonu ve postoperatif komplikasyonlar bağımsız değişkenleriyle, çoklu stepwise lineer regresyon analizi uygulandı. Preoperatif total bilirubin değişkeni için operasyon tipi (t=3,59 p=0,001) ve koroner ve kapak (t=2,59 p=0,01) parametrelerinin bağımsız birer belirteç olduğu saptandı (R=0,74, R²=0,55, F=26,64, p=0,0001). Postoperatif 1. gün ve 3. gün total bilirubin değişkenleri için yoğun bakım kalış süresi (t=6,03 p=0,0001, t=7,46 p=0,0001, sırası ile) ve mortalite (t=-2,95 p=0,004, t=-3,69 p=0,001, sırası ile) parametrelerinin (R=0,74, R²=0,55, F=26,64, p=0,0001) (R=0,65, R²=0,63, F=21,97, p=0,0001) ve postoperatif 7. gün total bilirubin

bin değişkeni için yoğun bakım kalış süresi ($t=6,67$ $p=0,0001$) ve mortalite ($t=-3,48$ $p=0,001$) parametrelerinin bağımsız birer belirteç olduğu saptandı ($R=0,66$, $R_2=0,43$, $F=22,26$, $p=0,0001$).

Tartışma

Açık kalp cerrahisinde postoperatif hiperbilirubinemi insidansının operasyon tipine göre değiştiği belirtilmiştir (14). Bin dokuz yüz altmış yedi yılında yapılan iki çalışmada hiperbilirubinemi insidansı %8,6 ve %13 olarak bildirilirken, 1984 yılında yapılan prospektif bir çalışmada ise insidans %40 olarak kaydedilmiştir (5, 17, 18). Michalopoulos ve ark. (11) tarafından 1997 yılında yapılan çalışmada ise, açık kalp ameliyatları sonrası karaciğer işlev bozukluğu insidansı %3,2'dir. Yakın zamanda kardiyopulmoner baypas teknolojisinde, cerrahi ve anesteziadaki gelişmelerle klinik olarak daha zor olan olguların başarı ile ameliyat edilebilmesi nedeni ile iki veya daha çok kapağın birlikte değiştirildiği, aort kros klampı ve kardiyopulmoner baypas süresinin uzun olduğu hastalarda postoperatif erken dönemde hiperbilirubinemi sıklığı artmıştır (15). Ameliyat sonrası hiperbilirubinemi, postoperatif ilk bir hafta içerisinde plazma total bilirubin konsantrasyonunun herhangi bir ölçümde 2 mg dL^{-1} üzerinde olması şeklinde tanımlandığı göz önüne alınarak, bizim çalışmamızda perioperatif dönemde hiperbilirubinemi görülme insidansı; Grup 1'de 0 iken, Grup 2'de 4 hasta (%16) ve Grup 3'de ise 5 hasta (%16,1) idi (15, 16). Çalışmaya alınan 92 hastadaki postoperatif hiperbilirubineminin 9 hastada (%9,8) görüldüğü saptandı.

Bizim çalışmamızda açık kalp operasyonu geçiren 92 hastanın 56'sında kapak operasyonu yapıldığı (Grup 2 ve 3) ve bu hastalarda postoperatif 1. gün sonunda alınan kan total bilirubin değerlerinin preoperatif değerlere göre belirgin ölçüde yükseldiği ($p<0,001$) ve bu yükselmenin Grup 1 ile karşılaştırıldığında ileri anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 3, Şekil 1). Collins ve ark. (19) CABG operasyonu olan 248 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada postoperatif 2. günde görülen hiperbilirubineminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, özellikle çoklu kapak replasmanı operasyonları sonrasında görüldüğü, fazla miktarda kan transfüzyonu ve uzamış kardiyopulmoner baypas süresi ile ilişkili olduğu ancak, hipotansiyon, hipoksi, hipotermi, hemoliz veya kalp yetersizliği ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Chandra ve ark. (16) çalışmasında da açık kalp ameliyatı olan 77 hasta ele alınmış, karaciğer fonksiyon testleri preoperatif, postoperatif 1., 3. ve 7. günlerde karşılaştırılmış ve postoperatif hiperbilirubinemi insidansı genel olarak %26 bulunurken, insidansın protez kapak operasyonu olanlarda %31, iki kapak operasyonu olanlarda %50 ve tek kapak replasmanı olanlarda %27 olarak bildirilmiştir. Lojistik regresyon analizi ile postoperatif hiperbilirubineminin bağımsız belirteçleri; preoperatif total bilirubin konsantrasyonu, değiştirilen kapak sayısı, preoperatif yüksek sağ atrium basıncı olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda, preoperatif total bilirubin değerleri ile tanı, iki kapak hastalığı parametreleri arasında ilişki olduğu gözlenirken, postoperatif 1. gün total bilirubin değerleri ile mortalite, postoperatif komplikasyonlar olan pnömoni ve böbrek yetmezliği gelişimi ve perioperatif kan transfüzyonu arasında ilişki olduğu ve bu ilişkinin postoperatif 7. gün total bilirubin değerleri ile de devam ettiği ortaya konuldu. Postoperatif 7. gün ve 14. gün total bilirubin değerleri ile aort kros klampı süresi arasında da ilişki olduğunun saptanması dikkat çekici diğer bir bulgu oldu. Bu bulgular hem Collins ve ark. (19) hem de Chandra ve ark. (16) yaptığı çalışmalarla uyumludur. Bunlara benzer şekilde Mastoraki ve ark. (12) çalışmasında ise, postoperatif erken dönemdeki hiperbilirubinemi ile doğrusal bağıntılı olan risk faktörleri aort kros klampı

süresi, kardiyopulmoner baypas süresi, intra-aortik balon pompa kullanımı, inotrop kullanımı ve kan ve plazma transfüzyonu olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, hiperbilirubineminin bağımsız belirteçlerinin araştırıldığı stepwise lineer regresyon analizi sonucu; preoperatif total bilirubin değişkeni için tanı ve koroner ve kapak operasyonu parametrelerinin bağımsız birer belirteç olduğu, postoperatif ilk bir hafta içerisindeki total bilirubin değişkenleri için ise yoğun bakım kalış süresi ve mortalite parametrelerinin bağımsız birer belirteç olduğu saptandı. Çalışma sonuçlarımızda, özellikle Grup 2 ve 3 hastalarında hiperbilirubinemi ile birlikte hastanın genel durumu ve hemodinaminin postoperatif erken dönemde bozuk olmasının mortaliteyi artırıcı bir etken olduğu ve hiperbilirubineminin tek başına mortaliteden sorumlu olmadığını düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzdaki mortalite oranı literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumludur ve bu çalışmalarda da preoperatif bilirubin değerlerine özellikle çift kapak ve çoklu kapak operasyonları öncesinde dikkat edilmesi gerektiği ortaya konmuştur (11, 16, 19).

Diğer önemli bir bulgu da postoperatif birinci günde görülen hiperbilirubineminin %90 hastada indirekt bilirubinemi olmasıdır. Bizim çalışmamızda sadece kan total bilirubin seviyeleri değerlendirildiğinden, postoperatif birinci günde belirlenen hiperbilirubineminin indirekt bilirubinemiden mi yoksa direkt bilirubinemiden mi kaynaklandığını tam olarak açıklayamıyoruz. Ancak, postoperatif birinci günde görülen hiperbilirubineminin intraoperatif kardiyopulmoner baypas süresi uzunluğu, intra-aortik balon pompa kullanımı ve fazla kan transfüzyonunun etkileri ile özellikle hemoliz mekanizmasının etkinleşmesi sonrası indirekt hiperbilirubinemiye yol açacağı görüşündeyiz. Preoperatif hiperbilirubineminin özellikle bu dönemde ağır konjestif kalp yetmezliği, yüksek sağ atrium basıncı ve karaciğer konjesyonu olan hastalarda indirekt hiperbilirubinemi görüldüğü belirtilmiştir (12, 14). Fukusaki ve ark. (20), KPB ile yapılan açık kalp ameliyatlarında hipotansiyon ve hemodilüsyon olmasının postoperatif hiperbilirubinemiye yol açtığını bildirdiler. Bu şekilde oluşan hiperbilirubineminin daha çok direkt hiperbilirubinemi olduğu ifade edilmiştir. Direkt hiperbilirubinemi destekleyen diğer çalışmalarda, direkt hiperbilirubineminin özellikle bilirubin atılmasında yetersizlik oluşması nedeni ile oluştuğunun gözlemlendiği çalışmalardır (11, 14, 19). Bizim çalışmamızda da özellikle karaciğer konjesyonu olan hastalarda postoperatif erken dönemde düşük kalp debisi gelişimi nedeni ile fazla sayıda inotrop ve intra-aortik balon pompa kullanımı, böbrek yetersizliği gelişimi görüldü ve bu hastalarda aynı zamanda aort kros klampı süresinin uzun olduğu saptandı (Tablo 2).

Yakın zamanda Kraev ve ark. (15) tarafından 826 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; hastalar postoperatif 1. gündeki bilirubin seviyelerine göre üç ayrı gruba ayrılmış; Grup 1'de yer alan 570 hastada bilirubin seviyesinin 1,4 ila 2,8 arasında, Grup 2'de yer alan 184 hastada 1,4 ila 2,8 mg dL^{-1} arasında olduğu, Grup 3'deki 72 hastada ise 2,8 mg dL^{-1} üzerinde olduğu saptanmıştır. Yükselmiş bilirubin seviyelerinin düşük vücut kitle indeksi, konjestif kalp yetersizliği, ameliyat öncesi heparin kullanımı, postoperatif transfüzyon gereksinimi, kanama ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Uzun dönem mortalite belirleyicileri ileri yaş, geçirilmiş serebrovasküler olay, acil, kardiyopulmoner baypas süresinde uzama, solunum yetersizliği ve bilirubin yüksekliği olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da mortalite ile ilişkili parametreler incelendiğinde; yoğun bakım kalış süresi, aort kros klampı süresi ve inta-aortik balon pompa kullanımı

ile mortalite arasında korelasyon olduğu görüldü. Kraev ve ark. (15) çalışmasına paralel olarak aort kros klampı süresinin uzaması ve postoperatif kan transfüzyon gereksiniminin fazla olmasının postoperatif hiperbilirubinemi ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Wang ve ark. (1) çalışmasında 1994 yılında KPB ile yapılan açık kalp ameliyatları sonrasında postoperatif hiperbilirubinemiye bağlı mortalite insidansı %5,6 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da mortalite açık kalp operasyonları sonrasında 92 hastanın 8'inde görüldü ve %8,7 olarak belirlendi. Bunun nedeni, preoperatif risk faktörleri arasında yer alan diyabetes mellitus insidansının mortalite ile doğrusal bağtıında olması, hastalarda çoklu kapak hastalığının bulunması, kapak hastalığı yanı sıra koroner arter hastalığının da bazı hastalarda saptanmasıdır. Bu bulgular Michalopoulos ve ark. (11) çalışmasında da karaciğer işlev bozukluğunun düşük kalp debisi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ile benzer nitelikler taşımaktadır. Bu çalışmada, postoperatif sarılığın nedeni; karaciğerin hipotansiyon, hipoksi veya hipotermi ile karşılaştıktan sonra, hastalarda operasyon öncesinde var olan sağ kalp yetmezlik ve konjesyonun da etkisi ile postoperatif erken dönemde kan transfüzyonları ile oluşan fazla bilirubininin atılamaması olarak ifade edilmiştir. Direkt bilirubinemiye yol açan diğer faktörler arasında; serbest radikallerin oluşumu, açık kalp ameliyatı sırasında karaciğer kanlanması bozulmanın kardiyopulmoner bypas sırasında pompadan gelen gazlı mikroembolilerin varlığı ve trombosit agregasyonu gösterilmiştir (5, 12).

Literatürde yayınlanan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızın örneklem büyüklüğünün gerekli istatistiksel analiz için yeterli olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında karaciğer enzimlerinde postoperatif ilk 1. ve 3. günde gözlenen yükselmelerin gruplar arasında farklı olmadığı ($p>0,05$) ancak 7. günde düşme eğilimine girdiği ve bununla birlikte hiperbilirubinemi olan hastalarda yüksekliğin devam ettiği gözlemlendi. Kan albümin değerlerinde gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar saptanmadı, grup içi tekrarlı ölçümlerde ise ileri anlamlı farklılıklar vardı (Tablo 4). Bu bulgular literatürde yer alan diğer çalışmalar ile de uyumludur (11, 12, 16).

Sonuç

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda; açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypas ile operasyon sonrasında karaciğer işlev bozukluğu gelişiminde etkili faktörler incelendiğinde; 1) Preoperatif bilirubin değerlerine özellikle çift kapak ve çoklu kapak operasyonları öncesinde dikkat edilmesi gerektiği, 2) Postoperatif total bilirubin değerleri ile aort kros klampı süresi, postoperatif komplikasyonlar olan pnömoni ve böbrek yetersizliği gelişimi, mortalite ve perioperatif kan transfüzyonu arasında ilişki olduğu, 3) Yoğun bakım kalış süresi, aort kros klampı süresi ve inta-aortik balon pompa kullanımı ile mortalite arasında ilişki olduğu, 4) Preoperatif total bilirubin değerleri için operasyon tipi ve koroner ve kapak operasyonları birlikte yapılması bağımsız birer belirteç iken, postoperatif ilk bir hafta süre içerisindeki total bilirubin değerleri için yoğun bakım kalış süresi ve mortalite parametrelerinin bağımsız birer belirteç olduğu gösterilmiştir. Postoperatif hiperbilirubinemi, total bilirubin yüksekliği ile değerlendirildi ve bu durumun indirekt bilirubinemideki artış ile ilgili olabileceği, özellikle karaciğer konjesyonu olan hastalarda postoperatif erken dönemde düşük kalp debisi gelişimi nedeni ile fazla sayıda inotrop ve intra-aortik balon pompa

kullanımı, böbrek yetersizliği gelişimi ve bunun yanı sıra uzamış aort kros klampı süresi ile ilişkili olarak gerçekleştiği görüşüne varılmıştır.

Özetle; açık kalp cerrahisi sonrasında postoperatif 1. ve 3. günlerdeki total bilirubin değerleri ile perioperatif kan transfüzyonu ilişkilidir ve bu durum postoperatif dönemde gelişen komplikasyonları etkileyerek mortalitenin koroner ve kapak birlikte yapılan operasyonlar ve çoklu kapak operasyonlarında artmasına yol açmaktadır.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Wang MJ, Chao A, Huang CH, Tsai CH, Lin FY, Wang SS, et al. Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Incidence, risk factors, and clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 429-36.
2. Gärdeback M, Settergren G, Brodin LA. Hepatic blood flow and right ventricular function during cardiac surgery assessed by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 318-22. [CrossRef]
3. Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M. Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1558-64. [CrossRef]
4. Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21: 453-64. [CrossRef]
5. Klepetko W, Base W, Müler M. Hypebilirubinemia after bypass surgery. *Lancet* 1984; 1: 403-4. [CrossRef]
6. Kayhan Z. Klinik Anestezi. *Karaciğer ve Anestezi* 2001; 14: 380-1.
7. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000; 140: 111-20. [CrossRef]
8. Olsson R, Hermodson S, Robertson D, Waldenström J. Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1984; 18: 217-22. [CrossRef]
9. Tsujinaka T, Kido Y, Ogawa M, Shiozaki H, Murata A, Kobayashi K, et al. Postoperative hyperbilirubinemia after resection of thoracic esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1473-9.
10. Hosotsubo KK, Nishimura M, Nishimura S. Hyperbilirubinaemia after major thoracic surgery: comparison between open-heart surgery and oesophagectomy. *Crit Care* 2000; 4: 180-7. [CrossRef]
11. Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. *Hepato-gastroenterology* 1997; 44: 779-83.
12. Mastoraki A, Karatzis E, Mastoraki S, Kriaras I, Sfirakis P, Geroulanos S. Postoperative jaundice after cardiac surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 383-7.
13. Zacharias A, Schwann T, Parenteau G. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst* 2000; 27: 93-9.
14. Chu CM, Chang CH, Liaw YF, Hsieh MJ. Jaundice after open heart surgery: a prospective study. *Thorax* 1984; 39: 52-6. [CrossRef]
15. Kraev AI, Torosoff MT, Fabian T, Clement CM, Perez-Tamayo RA. Postoperative hyperbilirubinemia is an independent predictor of longterm outcomes after cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 645-53. [CrossRef]
16. Chandra A, Gupta D, Saibaba KSS, Dilip D, Kola S, Naidu MS. Hyperbilirubinemia after cardiopulmonary bypass: a prospective study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999; 7: 3-8.
17. Sanderson RG, Ellison JH, Benson JA, Starr A. Jaundice following open heart surgery. *Ann Surg* 1967; 165: 217-24. [CrossRef]
18. Lockey E, McIntyre N, Ross DN, Brookes E, Sturridge MF. Early jaundice after open-heart surgery. *Thorax* 1967; 22: 165-9. [CrossRef]
19. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, Blesovsky A, Murray A, Pearson DT, et al. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983; 1: 1119-23. [CrossRef]
20. Fukusaki M, Maekawa T, Yamaguchi K, Matsumoto M, Shibata O, Sumikawa K. Combined effects of prolonged prostaglandin E1-induced hypotension and haemodilution on human hepatic function. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 157-63. [CrossRef]