

DERLEME / REVIEW

KONJENİTAL KALP CERRAHİSİ VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ETKİLERİ

CONGENITAL CARDIAC SURGERY AND GASTROINTESTINAL SYSTEM EFFECTS

Aysun ANKAY YILBAŞ, Başak AKÇA, Meral KANBAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Kardiyak cerrahi sonrası görülen gastrointestinal komplikasyonlar morbiditeyi, mortaliteyi ve hastanede kalış süresini arturan önemli faktörlerdir. Düşük kardiyak debiye bağlı splanknik hipoperfüzyon bu komplikasyonların oluşumundaki temel mekanizmadır. Beslenme zorluklarından, paralitik ileusa ve nekrotizan enterokolit ile perforasyona kadar gidebilecek pek çok komplikasyon görülebilir. Bu derlemenin amacı; konjenital kalp cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif dönemde görülebilecek gastrointestinal komplikasyonları, bu komplikasyonların patofizyolojisini ve risk faktörlerini tartışmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Konjenital kardiyak cerrahi, Gastrointestinal komplikasyon

SUMMARY

Gastrointestinal complications are among the most important factors increasing morbidity, mortality and hospitalization times following cardiac surgery. Splanchnic hypoperfusion secondary to low cardiac output is the main mechanism responsible for these complications. A wide spectrum of gastrointestinal problems including feeding difficulties, paralytic ileus, necrotizing enterocolitis and intestinal perforation can be seen. The aim of this review is to discuss the pathophysiology, risk factors and the type of gastrointestinal complications that can be seen in the perioperative period of congenital cardiac surgery.

KEY WORDS: Congenital cardiac surgery, Gastrointestinal complication

GİRİŞ

Cerrahi teknikte gelişmeler, yeni monitorizasyon yöntemleri ve perioperatif bakımın kalitesindeki artışı sonucu günümüzde konjenital kalp cerrahisi sonrası mortalite giderek azalmaktadır. Kardiyak cerrahi sonrası görülen gastrointestinal komplikasyonlar morbiditeyi, mortaliteyi ve hastanede kalış süresini artıran önemli faktörlerdendir. Pediatrik hastalarda nekrotizan entero-kolit, intestinal perforasyon, paralitik ileus gibi gastrointestinal komplikasyonlarının gelişmesinde hem konjenital kardiyovasküler anomalinin kendisi hem de kardiyopulmoner baypas (KPB) süreci rol oynamaktadır (1).

Erişkinlerde 10 yıl süresince yapılan 5382 kardiyak cerrahiyi inceleyen bir çalışmada; gastrointestinal kanama, gastroenterit ve kolon iskemisi başta olmak üzere gastrointestinal komplikasyon insidansı %1.1 olarak bulunmuştur (2). Çeşitli çalışmalarında erişkinlerde gastrointestinal komplikasyon insidansı toplamda % 0.3 - % 2 ve komplikasyon gelişenlerde mortalite %10 ile %60 arasında değişmektedir (3). Kalfa ve ark (4) ise 4915 yenidoğan retrospektif olarak inceleyerek mortalite %10 ile %20 arasında değiştiğini bulmuştur.

pektif olarak taradıkları çalışmalarında; konjenital kalp hastalığı olan ve olmayanlarda iskemik intestinal hastalık insidansını sırasıyla % 5.3 ve % 2.2 olarak bulmuştur ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Saharan ve ark (5) da konjenital kalp cerrahisi geçiren hastalarda taburculuktan sonraki 30 gün içinde hastaneye tekrar başvuru sebeplerinin %14'ünün gastrointestinal sorunlardan olduğunu gözlemlemiştir. Yine aynı çalışmada, hastanın taburculuk esnasında nazogastrik tüp yoluyla besleniyor olması 30 gün içinde yeniden başvuru için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

PATOFİZYOLOJİ

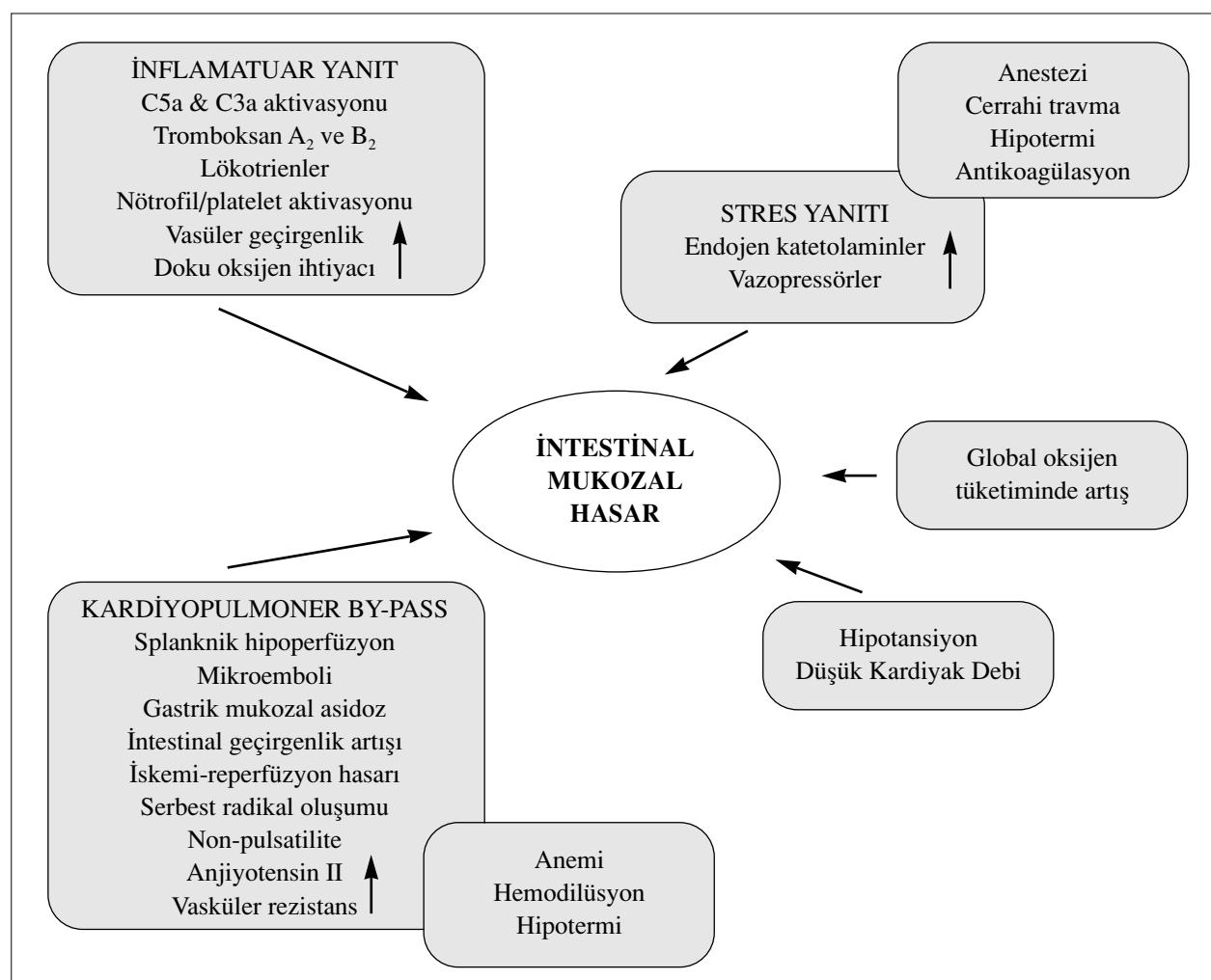
Patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, düşük kardiyak debiye bağlı visseral hipoperfüzyon ve mukozal iskeminin en önemli komponent olduğu düşünülmektedir (2) (Şekil 1). Özellikle düşük sistemik kan akımı olan durumlarda intestinal iskemik hastalıklar daha sık bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar, bu

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ **Authors do not report any conflict of interest.**
Geliş tarihi/Received: 26/02/2017 **Kabul tarihi/Accepted:** 10/03/2017

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Aysun ANKAY YILBAS, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye

E-posta (E-mail): avsunankay@hotmail.com



Şekil 1. Kardiyak cerrahi sonrası gastrointestinal hasar oluşumunda rol oynayan etmenler

hastalarda erken cerrahının kan akımını düzelterek iske-mik intestinal hastalık gelişmesini önleyebileceğini düşünmektedir (4). Anestezi, cerrahi travma, hipotermi ve antikoagülasyon da visseral organ hasarına neden olan stres yanıtını başlatabilir. KPB ise mikroemboliye yol açarak, intestinal geçirgenlikte artış, iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı serbest radikal oluşumu, splanknik hipoperfüzyon ve gastrik mukozal asidoza neden olarak sürece katkıda bulunur (6-8).

KPB sırasında renal arterlerde pulsatilite olmayışı ve ortalama arteryel basıncın düşüklüğü nedeniyle renin salınımı ve buna bağlı olarak da anjiyotensin II üretimi artar. Anjiyotensin II yüksek oranda selektif bir mezenterik vazokonstrüktördür ve mukozal hipoperfüzyonun gelişmesinde önemli rol oynar. Bu hormonun non-okluziv mezenterik iskemi gelişimindeki rolü kardiyojenik şok geliştirilen hayvan modellerinde de gösterilmiştir (3). Yine KPB sırasında ekstra-korporeal dolaşma bağlı olarak inflamatuar yanıt gelişir ve C5a, Tromboksan A2,

B2 ve lökotrienler başta olmak üzere potent mezenterik vazokonstrüktör olan bazı mediyatörler salınır (3, 9). C3a ve C5a salımının bağlı kompleman aktivasyonu sonucunda da vasküler geçirgenlikte artış, sitokin salımı ve nötrofil aktivasyonu başlar (9).

Aslında KPB'in postoperatif gastrointestinal komplikasyon gelişmesi açısından bağımsız faktör olup olmadığı hala tartışmalıdır. Erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarında uzamiş KPB süresi gastrointestinal komplikasyonlarda artışla ilişkili bulunsa da; on-pump ve off-pump kardiyak cerrahiler arasında gastrointestinal komplikasyon insidansı açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (2,10,11). Bu durum hipotansiyon ve vazopressör kullanımının da mezenterik kan akımında azalmaya yol açması ile açıklanmıştır (10, 11). Off-pump kardiyak cerrahi sırasında, miyocardın revaskülarizasyonu için gereken pozisyon manevralarına bağlı kardiyak indekste bozulmalar ve tekrarlayan hipotansiyon periyodları intestinal hipoksiye

neden olmakla suçlanmaktadır (12). İntramukozal bağırsak pH'sı ve global oksijen ekstraksiyon fraksiyonu arasında da ilişki gösterilmiştir, yani global oksijen ihtiyacı arttıkça bağırsak mukozası hasara daha yatkın olmaktadır. Sonuç olarak; KPB olmasa dahi, perioperatif dönemde hipotansiyon, global oksijen tüketiminin artması, endojen katekolaminlerin ve diğer stres hormonlarının salınımı, vasopressor kullanımı gibi çeşitli faktörler bağırsakta oksijen sağlanması ve tüketimi arasındaki dengeyi bozulmasına sebep olabilir (3).

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Nekrotizan etrerekolit (NEK); gastrointestinal mukozal bariyerin genellikle iskemi ile tetiklenen ilk hasarını takiben gelişen bakteriyel invazyonu sonucu bağırsak nekrozu, sepsis ve ölüme kadar ilerleyebilen ciddi bir yenidoğan hastalığıdır (13, 14). Prematürite, umbralik kateterizasyon, şok, hipoksi, hipotermi, anemi, patent duktus arteriozus bilinen önemli risk faktörleri arasındadır (13).

Konjenital kalp hastalığı (KKH) ile NEK ilişkisi ilk kez 1976 yılında Polin ve ark. tarafından sol obstrüktif kardiyak lezyonu olan term bebeklerde gösterilmiştir (15). Günümüzde eşlik eden KKH varlığı term yenidoğanlarda NEK gelişimi için major bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (16). Farklı çalışmalarında KKH olan bebeklerde NEK insidansı % 3.3-% 7 arasında değişmektedir. Bu oran genel popülasyona kıyasla en az 10 kat daha yüksektir (13, 15). Konjenital kalp hastalığı olan infantlarda gestasyonel yaştan bağımsız olarak NEK'e bağlı mortalitede de belirgin bir artış mevcuttur (17). Bu artış özellikle siyanotik kalp hastalığı olanlarda daha fazladır (15). Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde NEK gelişimi aynı zamanda uzamış hastanede yataş süreleri ve kötü nörogelişimsel sonuçlar ile de ilişkilendirilmiştir (13, 18).

McElhinney ve ark. (13) kardiyak yoğun bakım ünitesinde izlenen 643 bebekte yaptıkları çalışmada; hipoplastik sol kalp sendromu, trunkus arteriozus veya aortopulmoner pencere, tek ventrikül, şok ya da düşük kardiyak debi varlığında NEK insidansının arttığını gözlemlemiştir. Ayrıca $0.05 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ dk}^{-1}$ üzerindeki dozlarda prostaglandin infüzyonu da NEK riskinde artışa yol açmıştır. Yine prostaglandin infüzyonu ile NEK gelişimi arasında ilişki bulunan bir başka çalışmada, Leung ve ark. (19) bu durumu prostaglandin infüzyonuna sekonder gelişen hipotansiyon ve apne varlığının dalış refleksi sonucu bağırsakta iskemiye neden olmasına bağlamıştır. Bu refleks ile genel bir iskemi durumunda, yeterli oksijenasyonun sağlanabilmesi için kan splanknik alandan ziyade vital organlara yönlendirilir ve bağırsak duvarında nekroza varan hasar görülebilir (20).

Temel hipotez KKH olan yenidoğanların pek çok sebeple mezenterik dolaşım yetmezliğine maruz kalmasıdır. NEK gelişimi bağırsağın immaturityesinden çok mezenterik kan akımındaki bozukluğa bağlıdır. Büyük arterler seviyesinde şant, trunkus arteriozus ve aortapulmoner pencere durumlarında ve sistemik ya da pulmoner perfüzyon için patent duktus arteriozus varlığı gerekken hastalarda inen aortada retrograd diastolik akıma bağlı mezenterik iskemi gelişebilir. Bu hastalarda duktusun kapanması da bağırsak iskemisini tetikleyebilir (13). Hipoplastik sol kalp sendromu olanlar hem preoperatif hem de modifiye Norwood cerrahisi sonrasında superior mezenterik arterde retrograd diastolik akım ve buna bağlı superior mezenterik arter perfüzyonunda bozulma nedeniyle özellikle risk altındadır (21). Hipoplastik sol kalp sendromu olan infantlarda; NEK'ten bağımsız olarak geç dönemde de (yaklaşık 4 ay) genellikle tanınan 48 saat kadar önce ciddi bir hipotansiyon atağı ile tetiklendiği düşünülen ve % 97 mortalite ile seyreden farklı bir mezenterik iskemi durumu bildirilmiştir (15).

Hastaların çoğunda NEK gelişimi cerrahiden önce olsa da; KPB sürecinin de derin hipotermi ve takiben tekrar ısınma sırasında mukozal kan akımının daha da azalması nedeniyle başlı başına bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (22). Kalp yetmezliğinin kendisine bağlı sistemik endotoksemi ve miyokardiyal sitokin üretimi, KPB sırasında kanın yabancı yüzeylerle temasına sekonder sistemik inflamatuar yanıtla birleşir ve gastrointestinal sistemde geçirgenlikte artış, lökosit agregasyonu, TNF- α ve endotoksin salınımı görülür (15). Malagon ve ark (22) hipoplastik sol kalp sendromu olan çocukların geçirgenlikte bu artışın postoperatoratif 24. saatte kadar sürdüğünü göstermiştir.

Prematür infantlara kıyasla KKH olanlarda NEK daha erken başlangıç gösterir, ilk semptom yoğunlukla hematokezyadır ve kolon en sık tutulan bölgedir (23). Abdominal distansiyon, ileus, kanlı gaita ve abdominal grafide pnömatozis intestinalis görülmesi NEK varlığını destekler. İllerleyen olgularda karın duvarında selülit, sepsis, hemodinamik bozulma ve perforasyon gelişebilir. Enteral beslenme kesilerek geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, uygun hidrasyon ve hemodinamik destek ile ilk tedavi başlanır (24).

Mezenterik hemodinaminin non invaziv değerlendirmesi ve NEK'in erken evrede tanınılmasını mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından önemi büyütür (13). Abdominal ultrasonografinin daha geç dönemde gelişen bağırsak duvarı kalınlaşması, nekroz, ekoik serbest sıvı ve portal venöz gaz gibi komplikasyonların tanınmasında üstünlüğünü gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Son yıllarda; NEK şüphesi olan yenidoğanlarda

erken evredeki bağırsak duvarı kalınlıkları, ekojenite ve perfüzyon değişikliklerinin tanınması için de ultrasongrafi ve renkli doppler uygulamaları sıkılıkla gündeme gelmektedir (25).

Günümüzde çeşitli biyomarkerlar da intestinal iskeminin erken evrede tanımmasını, hastanın enteral nutrisyon'a hazır olup olmadığını ve enteral nutrisyonu tolerasyonunu değerlendirmek için çalışmaktadır (26). İnce bağırsaktaki enterositlerde bulunan yağ asidi bağlayıcı protein (fatty acid binding protein-FABP2) plazma konsantrasyonlarının hayvan modellerinde iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı intestinal epitelyal hasar ile korelasyonu gösterilmiştir (27, 28). Typpo ve ark. (26) da KKH olan yoğun bakımda yatan çocuk hastalarda Claudin-2 ve FABP2 plazma konsantrasyonlarını beslenme bozuklukları ile ilişkili bulmuştur. Bir başka çalışmada da; nekrotizan enterokoliti olan infantlarda, enteral nutrisyonun başlamasını takiben plazma FABP2 konsantrasyonları yükselen hastalarda прогнозun anlamlı olarak daha kötü olduğu gözlenmiştir (29).

PARALİTİK İLEUS

İskemiye maruziyet süresi nekroza yol açacak kadar uzun olmasa bile, yine de doku bütünlüğü bozularak paralitik ileus gibi geçici sorunlar görülebilir (1). Postoperatif ileus gastrointestinal motilitenin bozulması sonucu bulantı, kusma, oral alımda bozukluk, abdominal distansiyon ve gaita çıkışının olmaması ile tanınabilir (30). Genellikle postoperatif ilk hafta içinde görülür ve medikal tedaviye iyi yanıt verir (31). Postoperatif morbiditeyi artırdığı ve hastanede kalış süresini uzattığı kanıtlanmıştır (30).

Farklı çalışmalarında KKH olan bebeklerde paralitik ileus oranı % 36 ile % 55,2 arasında değişmektedir. Güney ve ark'nın (1) çalışmasında, paralitik ileus da NEK gibi siyanotik hastalarda asiyanozklere kıyasla daha sık bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumu; gastrointestinal sistemde siyanotik anomalide bağlı direkt hipoperfüzyon olması ve cerrahi sonrasında da reperfüzyon hasarının buna eklenmesi ile ilişkilendirmiştir (1).

DİSFAJİ

Açık kalp cerrahisi geçiren bebeklerde entübasyon ve transözefageal ekokardiyografi gibi girişimlere bağlı postoperatif yutma bozukluğu riski erişkinlere kıyasla çok daha yüksektir. Kalp cerrahisini takiben disfajii insidansı erişkinlerde % 3-4 iken, bebeklerde bu oran % 18-24'lere kadar çıkmaktadır (32, 33). Bunun nedeni infantlarda anatomik olarak oral kavitenin küçük olması, dilin göreceli büyütülüğü ve larinskin öne yukarı yerleşimi (32).

Yutma bozukluğu; aspirasyon pnömonisi, malnütisyon, nörogelişimsel gerilik ve uzamış hastane yatasına neden olan önemli bir morbidite nedenidir. Bu hastalarда postoperatif dönemde yeterli oral alımın sağlanması çok daha uzun sürmektedir. Nazogastric tüp kullanımı cerrahi sonrası 150. güne kadar uzayan pediatrik hastalar bildirilmiştir (32).

Kohr ve ark.'nın (32) çalışmasında; hastanın 3 yaşından küçük olması, preoperatif dönemde entübe olması, 7 günden daha uzun süren entübasyon ve sol obstrüktif lezyonlarda cerrahi disfajii için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, vücut ağırlığı ≤ 5.5 kg olan ve transözefageal ekokardiyografi yapılan infantlarda disfajii insidansı anlamlı olarak daha yüksektir (32). Yi ve ark. da benzer olarak; cerrahi esnasında daha düşük vücut ağırlığına sahip olanlarda, Pierre Robin Sendromu gibi eşlik eden sendromlar varlığında ve cerrahi süresi daha uzun olanlarda disfajii riskini yüksek bulmuştur (33).

Beslenme sırasında öksürük, solunum içinde artma, kusma ve gastroözefageal reflü semptomları görülebilir. Ancak disfajinin en spesifik ve erken uyarıcıları oral alımın kötü olması ve ekstübasyonu takiben bozuk sesle ağlamadır (32). Küçük bebeklerde sessiz aspirasyon olasılığının da yüksek olduğu unutulmamalıdır (34). Mümkün olan en erken dönemde ekstübasyon, hastanın disfajii bulguları açısından dikkatli gözlemi ve klinisyen, hemşire, diyetisyen ve ailinin de katıldığı multidisipliner beslenme desteği en uygun yaklaşımdır. Yenidoğanlarda mini multiplane prob ile transözefageal ekokardiyografi ya da 3.5 kg'dan küçük bebeklerde mümkünse epikardiyal ekokardiyografisinin tercih edilmesi de önerilen intraoperatif stratejilerdir (32).

KARACİĞER DİSFONKSİYONU

Kardiyak cerrahi sonrası hafif hiperbilirubinemiden yetmezliğe kadar değişen spektrumda karaciğer hasarı görülebilir. KPB esnasındaki düşük perfüzyon basıncı ve yetersiz venöz drenaj, çoğu zaman erken postoperatif döneme de uzayan düşük kardiyak debi durumları iskezik hepatik hasarın ana nedenidir (24, 35).

İskemik hepatit tablosu; akut hipoksi ya da dolaşım yetmezliğini takiben alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) enzimlerinde ani ve belirgin artışla karakterizedir. Kardiyak cerrahi sonrası pediatrik hastaların % 25-50'sinde bu duruma hepatomegali, sarılık ve koagülopati de eşlik edebilir (36). İskemik hepatit gelişmesi mortaliteyi artıran faktörler arasındadır. Shteyer ve ark. (36) kardiyak cerrahi geçiren çocukların yaklaşık % 12'sinde ALT ve AST düzeylerinde ≥ 2 kat artış,

%3.4'ünde ALT düzeylerinde ve %4.7'sinde de AST düzeylerinde 20 kata varan aşırı yükselmeler gözlemlemiştir. Jenkins ve ark. (37) ise kardiyak cerrahi geçiren hastaların % 0.5'inde iskemik hepatitin daha da ileri formu olarak akut karaciğer yetmezliği bildirmiştir. Her iki çalışmada da; karaciğer ilişkili komplikasyonlar Fontan operasyonu, Fallot tetrolojisi ve çift çıkışlı sağ ventrikül varlığında daha fazla görülmüştür. Bu durum sağ taraflı kalp yetmezliğinde artmış santral venöz basıncı bağlı hepatik venöz konjesyonla ilişkilidir (36). Karaciğer transaminazlarındaki artış genellikle cerrahi sonrası saatler içinde başlar ve postoperatif ilk 2-3 gün devam ettiğinden sonra yavaşça normale döner. Bu hastalarda protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları da uzamış olabileceğiinden kanama riski de unutulmamalıdır (24).

Chu ve ark. (38) da konjenital kardiyak cerrahi sonrası hiperbilirubinemi insidansını % 21.7 bulmuştur. Erişkinlerde de KPB sonrası hiperbilirubinemi benzer olarak % 14-20 civarında bildirilmiştir. Karaciğer konjesyonuna neden olabilecek yüksek sağ atriyum basıncı ve triküspit yetmezlikle ilişkili olabilecek multipl kapak replasmani varlığı yine risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durum; özellikle de günümüzde cerrahi sonrası uzun yıllar yaşayan ve erişkin yaşıları gören konjenital kalp hastaları için önemli sayılabilir (3).

SONUÇ

Pediatrik hastalarda konjenital kalp cerrahisi sonrası gastrointestinal komplikasyonlar, uzamış hastane yarışı ve nörogelişimsel geriliğe yol açabilen önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Günümüzde daha kompleks kardiyak lezyonların daha küçük yaşılda ve ağırlıkta hastalarda düzeltmesine olanak bulunması nedeniyle de bu komplikasyonların erken tanı ve tedavisi giderek önem kazanmaktadır. Üzerinde durulan temel mekanizma olan intestinal hipoperfüzyon/iskemi ve mukozal bariyerde buna bağlı bozulmayı etkileyen faktörlerin bilinmesi, erken dönemde non invaziv yöntemler ile tanı kolunabilmesi ve en uygun enteral nütrisyon başlama zamanı ve alternatif beslenme yöntemleri için yoğun bakımda multidisipliner yaklaşımın sağlanması mortaliteyi ve morbiditeyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Guney LH, Araz C, Beyazpinar DS, Arda IS, Arslan EE, Hicsonmez A. Abdominal Problems in Children with Congenital Cardiovascular Abnormalities. Balkan Med J 2015; 32: 285-290.
2. Viana FF, Chen Y, Almeida AA, Baxter HD, Cochrane AD, Smith JA. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: 10-year experience of a single Australian centre. ANZ J Surg 2013; 83: 651-656.
3. Ohri SK, Velissaris T. Gastrointestinal dysfunction following cardiac surgery. Perfusion 2006; 21: 215-223.
4. Kalfa D, Charpentier A, Dragulescu A, et al. Ischaemic intestinal disease in neonates with congenital heart defects: the timing of cardiac surgery does matter. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010; 95: 75-76.
5. Saharan S, Legg AT, Armsby LB, Zubair MM, Reed RD, Langley SM. Causes of readmission after operation for congenital heart disease. Ann Thorac Surg. 2014; 98: 1667-1673.
6. McSweeney ME, Garwood S, Levin J, et al. Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: can outcome be predicted from preoperative risk factors? Anesth Analg 2004; 98: 1610-1617.
7. D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, et al. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. Tex Heart Inst J 2003; 30: 280-285.
8. Tofukuji M, Stahl GL, Metais C, et al. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. Ann Thorac Surg 2000; 69: 799-807.
9. Asimakopoulos G, Taylor KM. The effect of cardiopulmonary bypass on neutrophil and endothelial adhesion molecules. Ann Thorac Surg 1998; 66: 2135-2144.
10. Fiore G, Brienza N, Cicala P et al. Superior mesenteric artery blood flow modifications during off-pump coronary surgery. Ann Thorac Surg 2006; 82: 62-67.
11. Croome KP, Kiaii B, Fox S, Quantz M, McKenzie N, Novick RJ. Comparison of gastrointestinal complications in on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting. Can J Surg 2009; 52: 125-128.
12. Velissaris T, Tang A, Murray M, El-Minshawy A, Hett D, Ohri S. A prospective randomized study to evaluate splanchnic hypoxia during beating heart and conventional coronary revascularization. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 23: 917-924.
13. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. Pediatrics 2000; 106: 1080-1087.
14. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. Pediatr Dev Pathol 2003; 6: 6-23.
15. Giannone PJ, Luce WA, Nankervis CA, Hoffman TM, Wold LE. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. Life Sci 2008; 82: 341-347.
16. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. J Pediatr Surg 2003; 38: 1039-1042.
17. Dees E, Lin H, Cotton RB, Graham TP, Dodd DA. Outcome of preterm infants with congenital heart disease. J Pediatr 2000; 137: 653-659.
18. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2005; 115: 696-703.
19. Leung MP, Chau KT, Hui PW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. J Pediatr 1988; 113: 1044-1046.
20. Cozzi C, Aldrink J, Nicol K, Nicholson L, Cua C. Intestinal location of necrotizing enterocolitis among infants with congenital heart disease. J Perinatol 2013; 33: 783-785.
21. Harrison AM, Davis S, Reid JR, et al. Neonates with hypoplastic left heart syndrome have ultrasound evidence of abnormal superior mesenteric artery perfusion before and after modified Norwood procedure. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 445-447.

22. Malagon I, Onkenhout W, Klok G, van der Poel PF, Bovill JG, Hazekamp MG. Gut permeability in paediatric cardiac surgery. Br J Anaesth 2005; 94: 181-185.
23. Yeh TC, Chang JH, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, Peng CC. Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. J Formos Med Assoc 2004; 103: 761-766.
24. Andropoulos DB, Stayer SA, Russell IA, Mossad EB. Anesthesia for Congenital Heart Disease, Oxford, Blackwell Publishing Ltd, 2010: 602-603.
25. Kamali K, Hosseini SR, Ardakani SM, Farnoodi MR. Complementary Value of Sonography in Early Evaluation of Necrotizing Enterocolitis. Pol J Radiol 2015; 80: 317-323.
26. Typpo KV, Larmonier CB, Deschenes J, Redford D, Kiela PR, Ghishan FK. Clinical characteristics associated with postoperative intestinal epithelial barrier dysfunction in children with congenital heart disease. Pediatr Crit Care Med 2015; 16: 37-44.
27. Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JP, et al. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: Experiences from a new translational model. Am J Pathol 2010; 176: 2283-2291.
28. Thuijls G, van Wijck K, Grootjans J, et al. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. Ann Surg 2011; 253: 303-308.
29. Reisinger KW, Derikx JP, Thuijls G, et al. Noninvasive measurement of intestinal epithelial damage at time of refeeding can predict clinical outcome after necrotizing enterocolitis. Pediatr Res 2013; 73: 209-213.
30. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. J Gastrointest Surg 2013; 17: 962-972.
31. Gerçekoğlu H, Korukçu A, Karabulut H, et al. Koroner Arter Cerrahisi Uygulanan Olgularda Postoperatif Gastrointestinal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi. GKDC Dergisi 1998; 6: 1-6.
32. Kohr LM, Dargan M, Hague A, et al. The incidence of dysphagia in pediatric patients after open heart procedures with transesophageal echocardiography. Ann Thorac Surg 2003; 76: 1450-1456.
33. Yi SH, Kim SJ, Huh J, Jun TG, Cheon HJ, Kwon JY. Dysphagia in infants after open heart procedures. Am J Phys Med Rehabil. 2013; 92: 496-503.
34. Newman LA, Keckley C, Petersen MC, Hamner A. Swallowing function and medical diagnoses in infants suspected of dysphagia. Pediatrics 2001; 108: E106.
35. Mitchell IM, Pollock JC, Jamieson MP. Effects of dopamine on liver blood flow in children with congenital heart disease. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1741-1744.
36. Shteyer E, Yatsiv I, Sharkia M, Milgarter E, Granot E. Serum transaminases as a prognostic factor in children post cardiac surgery. Pediatr Int 2011; 53: 725-728.
37. Jenkins JG, Lynn AM, Wood AE, Trusler GA, Barker GA. Acute hepatic failure following cardiac operation in children. J. Thorac Cardiovasc Surg. 1982; 84: 865-871.
38. Chu C, Chang CH, Liaw YF, Hsieh MJ. Jaundice after open heart surgery: a prospective study. Thorax 1984; 39: 52-56.