

# Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon Cevabının Organ Fonksiyonlarına Etkileri ve Güncel Tedavi Yöntemleri

*The Organ Effects of Systemic Inflammation Response Activated During Open Heart Surgery and Current Treatment Methods*

Dr. Erkan İriz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Kardiyopulmoner baypas (KPB) eşliğinde yapılan kalp operasyonları sırasında bir çok faktör ile sistemik inflamatuvar sürecin aktivasyonu neticesinde, vücutta yaygın olarak multiorgan fonksiyon bozuklukları oluşabilir. Bu durum postoperatif komplikasyonlara sebep olabilir.

Bu inflamatuvar süreç aktivasyonunda birçok faktör etkilidir; cerrahi travma, kanın yabancı bir yüzeye teması, endotoksemi ve iskemi-reperfüzyon bunların başlıcalarıdır.

Bu derlemede açık kalp cerrahisi sırasında gelişen sistemik inflamatuvar sürecin aktivasyonunda etkili olan faktörlerin, oluşan organ disfonksiyonlarının ve tedavisindeki güncel yaklaşımların literatür desteğinde incelenmesi amaçlandı. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 231-5*)

**Anahtar kelimeler:** Açık kalp cerrahisi, sistemik inflamasyon

## ABSTRACT

Multi-organ failure may occur due to activation of systemic inflammatory process with many other factors in open-heart procedures when cardiopulmonary bypass is used. Activation of systemic inflammatory process may cause postoperative complications.

Surgical trauma, contact of blood with foreign surface, endotoxemia and ischemia-reperfusion injury are major factors that contribute to activation of inflammatory response.

In this review we purposed to investigate the factors which contribute to the systemic inflammatory process, multiorgan dysfunction and the therapeutic modalities during open heart surgery. (*Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 231-5*)

**Key words:** Open heart surgery, systemic inflammation

## Giriş

Kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanılarak yapılan kalp cerrahisi sırasında, sistemik inflamatuvar reaksiyonların aktive olması son yıllarda kalp cerrahisi sonrası görülen birçok komplikasyonun sebebi olarak gösterilmektedir. Bu reaksiyonların oluşmasında kanın ekstrakorporeal dolaşımında suni yüzeyler ile teması, ameliyat travması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi gibi bazı faktörlerin tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Yukarıda sayılan faktörlerin neticesinde moleküler düzeyde başlayan reaksiyonlar KPB sonrası gözlenen pek çok organ disfonksiyonundan sorumlu olabilir. Bunların başlıcaları; kanama bozuklukları, kalp disfonksiyonları, solunum sistemi, nörolojik sistem, böbrek, karaciğer, mide-barsak bozukluklarıdır.

Son yıllarda bu sistemik yanıtı ve organ disfonksiyonlarını azaltmak için değişik yöntemler denenmiştir. Birçok farmakolojik madde, heparinle kaplı KPB hatları, KPB filtreleri, KPB akım

hızları ve KPB'daki vücut ısısındaki değişimlerin sistemik cevaba olan etkileri bunlara örnektir.

Bu yazıda, son yıllarda büyük önem kazanan bu sistemik inflamatuvar süreç aktivasyonu neticesinde oluşan organ disfonksiyonlarının kısaca patofizyolojisine değinip, organlarda oluşabilen patolojiler ve günümüzdeki mevcut tedavi yöntemlerinin son literatürler ışığı altında incelenmesi amaçlandı.

## 1) Patofizyoloji

### Akut Faz Reaksiyonları

Açık kalp ameliyatı sırasında gelişen akut faz reaksiyonu, kanın yabancı bir yüzey olan KPB hatlarına temasına, cerrahi travmaya, iskemi reperfüzyona ve endotoksemi gibi bir çok faktöre bağlı olarak gelişebilir (1).

**a) Kompleman sistemi aktivasyonu:** Kanın damar dışında yabancı yüzeylerle teması neticesinde intrinsik koagülasyon sistemi aktive olarak trombin oluşumunu uyarır. C3 kompleman sis-

teminin endotele bağlı olarak aktive edilmesi anafilotoksinler denilen C3a ve C5a'yı aktive eder (2). Klasik yolun aktivasyonu C4 ve C2 üzerinden de olabilir. Bu iki faktör özellikle heparin-pro-tamin kompleksleri ile ilişkilidir (3).

**b) İnterlökinler:** Özellikle lenfatik sistemdeki matür lenfositler tarafından üretilirler. Bunun yanısıra son yıllarda platelet (4) ve endotel hücrelerinden (5) de üretildikleri gösterilmiştir. Pro-inflamatuvar sitokinler olarak bilinen; tümör nekroz faktörü, interlökin-6 ve interlökin-8 bunların en bilinenleridir. Bu sitokinler kalp cerrahisi sonrası görülen bozulmuş iyileşme süreci ile ilişkilidir (6). TNF- $\alpha$  (Tümör nekroz faktörü) ve interlökin (IL-1 $\gamma$ )'nın eşzamanlı olarak sifingozin salınımı aracılığıyla insan miyokard kasılmasında bozulma yapabildiği gösterilmiştir (7).

Farelerde yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  ve nitrik oksit sentazın damar permeabilitesini artırıp pulmoner ödem ve bozulmuş oksijenizasyon sebebi olabildiği bulundu (8). Tümör nekroz faktör- $\alpha$ 'nın KPB sırasında salgılandığı bilinmektedir (9).

**c) Endotoksin:** Kardiyopulmoner baypas sonrası kanda endotoksinin varlığı yapılmış olan çalışmalarla gösterilmiştir (10). Bakterilerin (gram-negatif) duvarındaki lipopolisakkaridin sistemik dolaşıma karışması ile oluşur. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini ve IL-6 salınımını uyarabilir (11).

**d) İskemi:** Kardiyopulmoner baypas ve aorta kros-klempi miyokardiyal hipoksi ve iskemiye oluşturarak proinflamatuvar mediyatörleri artırabilir. Bunun neticesinde salınan kompleman, histamin, endotoksin ve trombin inflamatuvar reaksiyonları artırır.

**e) Nitrik oksit (NO) düzeyi:** Normal olarak endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından salgılanan bir moleküldür. Nitrik oksit normal şartlarda salınarak endotel için koruyucu bir rol üstlenmesine karşılık (12) KPB sırasında uyarılan endotelden salınarak inflamatuvar süreç aktivasyonu ve artmış endotel permeabilitesine yol açabilir (8). Bu oluşan NO KPB sonrası görülen sersemlemiş miyokardın da sebebi olarak gösterilir (13).

**f) Nükleer faktör kB (NF-kB):** Bir çok proinflamatuvar genin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol alan bir transkriptin faktörüdür. Bu faktör aktive olmuş İL-1, TNF-alfa, lipopolisakkarid, ultraviyole radyasyon büyüme faktörü, oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri ile artar. Nükleer faktör-kB'nin farklı formları vardır. İnflamatuvar yanıt transkriptin faktör NF-kB tarafından kontrol edilir (14).

#### **Akut faz reaksiyonu neticesi doku hasarı**

Adezyon molekülleri olan ICAM ('Intercellular' adezyon molekülü), VCAM('Vascular cell' adezyon molekülü) ve PECAM ('Platelet-endothelial cell' adezyon molekülü) salınımı ve bunların integrin denilen reseptörler ile birleşmesi trombosit, endotel hücresi ve lökositleri uyarır. Lökositlerden lizosomal içeriklerin salınımına neden olarak hücre disfonksiyonu, ödem ve hücre ölümüne kadar giden olayları başlatır (15). Kardiyopulmoner baypas çözülebilir adezyon moleküllerinin artmış seviyeleri ile ilişkilidir. Artan bu adezyon moleküllerinin postoperatif dönemde gözlenen multipl organ sistemlerinin disfonksiyonu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (16).

Heparin, hipotermi ve cerrahi travma neticesi plateletlerin aktivasyonu ve plateletlerin degradasyonu KPB sonrası görülen kanama problemlerine sebeptir.

Son yıllarda apoptozisin de bu reaksiyonlarda özellikle TNF- $\alpha$  aracılığıyla rol oynadığı söylenmektedir (17). Apoptozis DNA'nın parçalanması yoluyla genetik olarak programlanmış hücre ölümü ile karakterize bir süreçtir. Tümör nekroz faktör-alfa gibi inflamatuvar mediyatörler apoptozisi uyarabilir (17,18) ve

KPB'lı operasyon geçiren hastalardan alınan TNF-alfa içeriği yüksek serumlar endotelial apoptozisi uyarabilir (20). Bu örnekler apoptozisin KPB sonrası doku hasarında TNF-alfa üzerinden etkisini gösterir.

Sonuç olarak, KPB sonrası gelişen sistemik inflamatuvar süreç aktivasyonu damar tonusunun bozulması, kapiller ortamdaki üçüncü boşluğa ekstrasvazasyon sonucu organ disfonksiyonlarına yol açabilir. Bunun neticesi olarak da postoperatif pek çok organ disfonksiyonları gelişebilir.

## **II) Kardiyopulmoner Baypas'ın Organlar Üzerine Etkileri**

**1) Santral Sinir Sistemi:** Serebral disfonksiyon ile ileri yaş, preoperatif ventrikül fonksiyon bozukluğu ve KPB süresi arasında sıkı bir bağlantı vardır. İntraoperatif hipotansiyon diffuz nöronal dejenerasyona yol açarken, fokal serebral nekrozlar genellikle embolik etyolojiden kaynaklanır. Kardiyopulmoner baypas sırasında beyin kan akımını etkileyen iki ana faktörün, nazofarengeal ısı ve arteryel karbondioksit basıncı olduğu bildirilmektedir (20). Kardiyopulmoner baypas sırasında serebral hasar oluşmasında serebral iskemi oluşturan bir sebebe bağlı olarak kan-beyin bariyerinin bozulması (21) ve KPB'in sistemik inflamatuvar reaksiyonu aktive etmesi gibi faktörlerde suçlanmaktadır.

**2) Kalp:** Ekstrakorporeal dolaşım miyokard ödeminin artırır (22). Bu patolojinin gelişiminde proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunun önemi vardır. Bu mediyatörler daha önce açıklandığı gibi değişik yollarla aktive olarak nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz ve elastaz gibi enzimleri salgılayarak ve miyokard hasarı geliştirebilir (22). Bu hasar gerek hücreler arası bağlantıların yıkılması ve gerekse KPB sırasında düşen intravasküler osmotik basınca bağlı olarak interstisyel ortama sıvı ekstrasvazasyonu ve doku ödeminin neticesidir (22).

**3) Akciğerler:** Kardiyopulmoner baypas akciğerlerde de sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak etki eder. Bu olay KPB sırasında kompleman aktivasyonu ile C3a ve C5a gibi anafilotoksinlerin salınmasıyla ilişkilidir (23). Bu pulmoner dolaşımda aktive nötrofillerin birikimiyle sonuçlanır ve bu nötrofiller elastaz ve miyeloperoksidaz gibi çeşitli enzimler salgılayarak değişen derecelerde pulmoner hasarlar gelişir. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma gelişebilir (22). Pulmoner interstisyel ödem oluşumlarının takiben KPB sonrasında alveolar-arteryel oksijen gradiyentlerinde artmalar, statik akciğer kompliyansında azalma ve havayolları rezistansında yükselme görülür (24). Kardiyopulmoner baypas'ın akciğerlerde oluşturduğu değişiklikler genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir, fakat nadiren literatürde belirtildiği kadarı ile %1-3 arasında "adult" respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişebilir (23).

**4) Böbrekler:** Kardiyopulmoner baypass, total renal kan akımını değiştirmez. Ancak böbreğin korteksine olan kan akımını azaltır. Bu da idrar ozmolarite, sodyum, kreatinin ve serbest su klirensini azaltır. Hemoliz sonucu tubuluslarda biriken hemoglobin presipitatları böbrek fonksiyonlarını bozabilir (22).

**5) Gastrointestinal Sistem:** Gastrointestinal organlar sistemik inflamatuvar cevabın artışına paralel olarak vazoaaktif maddelerin etkisi ve mikroembolizm sebebiyle etkilenebilir. Ancak hastalarda klinik bulgu görülmesi nadirdir. Kardiyopulmoner baypas uygulamasının hemen sonrasında bazı karaciğer enzim-

leri (alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalin fosfataz) yükselir ve %10-20 hastada hafif bir sarılık görülür (22). Bazı hastalarda hafif bir kan amilaz yüksekliği görülür ancak %1'den az hastada klinik pankreatit gelişir (25).

### III) Medikal Tedavi ve Profilaksi Yaklaşımları

Günümüzde KPB sonrası ortaya çıkabilen inflamatuvar cevabın yan etkilerini en aza indirmek amacıyla çeşitli yöntemler ve medikal ilaçlar kullanılmaktadır. Burada amaç bu reaksiyonu başlatan veya sürdüren mekanizmaların bir veya bir kaçını bloke etmektir. Yapılan uygulamaları iki ana grupta inceleyebiliriz;

1) Farmakolojik ilaçlar

2) Kardiyopulmoner bypass yöntem ve uygulamasındaki değişiklikler (Teknik yöntemler)

#### 1) Farmakolojik ilaçlar

**a) Proteaz inhibitörleri:** Bir serin proteaz inhibitörü olan Aprotinin bu grubun en iyi bilinen ilacıdır. Aprotinin plasminojen aktivatörleri ve plasminin etkisini inhibe etmesinin yanısıra Hageman faktörü, faktör VIII, IX'u antagonize ederek, yabancı yüzeylerle temas neticesi oluşan intrinsik koagülasyon sistemini inhibe eder (26). Düşük doz aprotinin KPB esnasındaki hastalarda kullanıldığında TNF- $\alpha$  ve nötrofil integrin üretimini azaltır (27). Aprotinin 280 mg yüklem dozunu takiben, pompa içine 280 mg konulur ve ayrıca operasyon sonuna kadar her saat 70 mg kullanılır. Aprotininin kullanımıyla postoperatif dönemde kanamaya bağlı reoperasyon gereksinimi ve postoperatif kan kullanımı gereksinimindeki azalmaya bağlı olarak mortalite oranını yaklaşık iki kat azaltır (28). Lökositlerin ekstrasvazasyonu aprotinin tarafından inhibe edilir (29). Buna bağlı olarak interlökin-8 ve nötrofillerin bronşioalveolar sıvıdaki miktarları azalmaktadır. Nötrofillerden salınan çeşitli enzimler neticesinde akciğerlerde oluşacak hasarlar aprotinin verilmesi ile azaltılmaktadır (30).

**b) Kortikosteroidler:** Bu grup ilaçlar uzun yıllardır iltihabi reaksiyonu baskıladığı bilinen ve bu nedenle geniş kullanım alanı bulmuş olan maddelerdir. Kapiller permeabiliteyi, lökosit migrasyonunu ve ödem oluşumunu azaltır. Bu etkileri KPB sonrası da gösterilmiştir (31). Bu ilaçların preoperatif kullanımı IL-10 (32), endotoksin salınımı (33) ve lökosit integrin üretimini (34) azaltmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin metilprednisolon ile önemli miktarlarda azalması normotermik (6) veya hafif hipotermik KPB (32) varlığında gösterilmiştir.

Ayrıca NF-kB inflamatuvar mediyatörlerin kontrolünü sağlayan önemli bir transkriptin faktörüdür. Kortikosteroidlerin (deksametazon) uygulaması TNF- $\alpha$ 'nın makrofajların ekspresyonu da azalmaktadır (35).

**c) Heparin:** Heparinin bulunuşu ile kalp cerrahisi her ne kadar başlamış ise de heparinin etkisi altında yapılan KPB esnasında koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve trombin oluşumu engellenememektedir (36). Nötrofil ve endotel hücrelerindeki adezyon molekülleri heparinle etkileşir (37).

**d) Fosfodiesteraz inhibitörleri:** Bu enzim inhibisyonu intrasellüler c-AMP ve kalsiyum seviyelerini artırır. Bunun neticesinde periferik damar rezistansı vazodilatasyon sonucu azalır ve miyokard kasılma gücü artar. Bu sebeple kardiyak cerrahi sonrası kalp performansını artırır (38). Fosfodiesteraz inhibitörleri IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve NO salınımını azaltır (39). Bu sonuçlar plazma c-AMP seviyelerinin artışı ile paraleldir (40). Bu grup ilaçlar; amrinon, milrinon ve emoximone dur.

**e) Antioksidanlar:** Serbest oksijen radikallerinin nötrofiller tarafından üretilip, iskemi-reperfüzyon esnasında endotel hasarına sebep oldukları iyi bilinir. E vitamini ve C vitamini gibi antioksidanlar KPB sonrası oluşabilen bu doku zararlarını azaltabilirler.

**f) Sodyum Nitroprussid:** Daha önce proinflamatuvar sitokinler ve endotoksinin NO üretimine sebep olup onun inflamasyonda etkili olduğunu görmüştük. Seghaye ve ark.ları (41) ilk kez sodyum nitroprussidin KPB sırasında antiinflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

**g) Kompleman inhibisyonu ve monoklonal antikorlar:** Kompleman faktör-5'e karşı direkt monoklonal antikorlar KPB sonrası C5a ve C5b seviyelerinde azalma sağlayabilirler (42). Kompleman faktörlerine karşı geliştirilen antikorlar akut faz reaksiyonlarının ve iskemi-reperfüzyon hasarlarının azaltılması amacıyla yeni bir seçenek sağlayabilirler.

**2) Kardiyopulmoner bypass yöntem ve uygulamasındaki değişiklikler:**

**a) Heparinle kaplı KPB hatları:** Bu hatlar ilk kez KPB'ta oluşan pıhtılaşma komplikasyonlarını azaltmak amacıyla geliştirildi. Ancak yapılan klinik çalışmalar bu hatların inflamatuvar cevabı azalttığını (43) göstermiştir. Bu hatların kullanıldığı hastalarda heparinin tam doz mu, yoksa eksik doz mu yapılacağı tartışmalıdır. Ovrum ve ark. (44) düşük doz heparinin (100U/kg, ACT:250) yüksek doz heparine (400 U/kg) kıyasla heparinli KPB hatları kullanılan gruplarda düşük heparine rağmen farklı bir tromboz olayı gerçekleşmediğini açıkladılar (trombin-antitrombin kompleks ve protrombin fragmanlarının seviyelerinde önemli bir fark gözlenmedi). Bu sonuçlar, heparin kaplı KPB hattı kullanılan hastalarda daha düşük sistemik heparinizasyonun uygulanabileceğini desteklemektedir.

**b) Kardiyopulmoner bypass akımı ve pompalar:** Fizyolojik şartlarda oluşan kan basıncı normalde pulsatildir. Bunun KPB esnasında sağlanmasının klinik düzelmeye olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Pulsatil akımın KPB esnasında olmaması inflamatuvar cevabı artırır. Sentrifugal pompaların roller pompalara üstünlüğü gösterilememiştir (45).

Hastalarda KPB esnasında hemodilüzyon sonucu kolloid osmotik basıncın azalması, inflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma geçmesi, vasküler permeabilitedeki artışlar neticesinde vücut içi sıvı dengesinde değişimler olmaktadır. Bu değişimlere bağlı olarak ekstrasellüler ortamda sıvı, elektrolit ve küçük moleküller birikebilir. İnterstisyel ortam %18-33 oranları arasında artabilir. Bu durum ilgili dokuların lenf drenajının ve mikrovasküler dolaşımın bozulması ile sonuçlanır (22). İşte bu faktörleri birleştirerek yapılmış olan bir klinik çalışmada (46) hidroksietil starç (HES) gibi makromolekül içeren prime solüsyonlu bir grup, bu özelliği olmayan Ringer laktat içeren prime solüsyonlu bir grupla serebral hasar oluşum yönüyle kıyaslandı. Hidroksietil starç solüsyonu olan grup diğerine göre postoperatif daha iyiydi. Bu durumun oluşmasında; HES'in makromolekül özelliğine bağlı intravasküler volümü artırıcı ve interstisyel ödemi azaltıcı etkisinin yanısıra, son yıllarda yapılan klinik çalışmalarla HES'in lökosit adezyonu, kemotaksisi ve mikrovasküler permeabiliteyi azaltıcı etkilerinin de (47,48) rolü olduğunu düşünmekteyiz.

**c) Filtreler:** Ultrafiltrasyon kullanılan pediatrik hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin salınmasının azalması ve kompleman aktivasyonunun azalması bu hastalarda hemodinamik, hemostatik ve pulmoner düzelmeyi beraberinde getirir (49). Erişkinlerde ise benzer uygulamalar klinik bir avantaj sağlamaz (50).

**d) Vücut sıcaklığı:** İnflamatuvar sürecin aktivasyonuna neden olan vücut ısısı, yazarlar arasında farklı olarak kabul edilmektedir. Menasche ve ark.ları 26-28 °C'a kıyasla 34 °C'da daha fazla olduğunu belirtirken (51,52), diğer yazarlar iki derece arasında bu açıdan bir fark bulamamıştır (53).

## Sonuç

Kalp cerrahisinde günümüzde birçok operasyon için KPB gereklidir. Kardiyopulmoner baypas'ı devre dışı bırakmaya ve bu şekilde ameliyatlar yapılmaya çalışılsa da bu gayretler çok sınırlı gruptaki vakalarda yapılmaktadır. Kardiyopulmoner baypas'ı kullanmaksızın yapılan kalp operasyonlarında (koroner baypas cerrahisi), vücut ekstrakorporeal dolaşıma sokulmadan ve kalp durdurulmadan ameliyatlar yapıldığı için KPB kullanılarak yapılan gruplara göre daha az inflamasyon sistemini aktive etmektedir. Bunun sonucu olarak yukarıda söz edilen inflamatuvar süreç aktivasyonu daha az gerçekleşip vücut reaksiyonları ve organ hasarları da daha az olmaktadır (21-23).

Kardiyopulmoner baypas sırasında aktive olan inflamatuvar süreç bir den fazla mekanizma ile meydana geldiği için tek bir yolun inhiye edilmesi ile tam bir klinik düzelleme görülmeyebilir. Bununla birlikte özellikle etyopatogeneizde önemli role sahip olan TNF-alfa, endotelin (54) ve NF-kB (55) gibi molekülleri antagonize eden yeni bir takım maddeler üzerinde halen çalışmalar devam etmektedir. Endotelin, endotel üzerindeki streslere cevap olarak salınır ve hem inflamasyon sistemini hem de damar düz kaslarını uyarır. Yukarıda sayılan inflamatuvar süreç aktivasyonunda ön planda olan maddelerin antagonize edilmesi inflamasyon cevabını azaltmada ve postoperatif oluşan komplikasyonları düşürmede faydalı olabilir.

Son yıllarda trombositler üzerinde tespit edilen F-11 reseptörleri bir hücre adezyon molekülüdür. Bu moleküller plateletlerin agregasyon, sekresyon, adezyon ve yayılmasında rol oynar (56). Bu reseptörün bazı ajanlarla blokajı kalp krizi, inmenin önlenmesi ve trombozun kontrolünde tedavi edici değere sahip olabilir (56). Böyle bir molekül KPB sonrası trombosit aktivasyonlarına sekonder gelişen inflamasyon cevabını azaltabilir.

Postoperatif gelişecek inflamatuvar süreç aktivasyonunun derecesinde farklı miyokardiyal koruma yöntemleri uygulanacak hastalar arasında da farklılık vardır. Wan ve ark. (57) yaptıkları bir çalışmada aralıklı aortik kros-klemp uygulanıp ventriküler fibrilyasyonda yapılan açık kalp ameliyatları (grup 1) ile kan kardiyoplejisi verilen (grup-2) iki grubu karşılaştırmıştır. Grup 1'de, TNF-alfa ve IL-8 düzeyleri 2. gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumda aralıklı aortik kros-klemp uygulamasının inflamatuvar süreç aktivasyonunda bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu çalışma KPB altında farklı miyokard koruma yöntemlerinin inflamatuvar süreç aktivasyonunu değiştirebileceğini göstermektedir.

Her ne kadar birçok mekanizma farklı yollarla baskı altına alınabilirse de önemli olan bir husus da; hastalar arası inflamatuvar reaksiyonun şiddetinde değişiklikler olmasıdır. Bazı hastalarda inflamatuvar reaksiyon hafif bir artış gösterirken (normal cevap) bir diğer hasta grubunda ise artış fazla (aşırı cevap) olabilir (58). Holmes ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada insanlar arasında inflamatuvar yanıtın şiddetine göre normal cevaplı ve aşırı cevaplı iki farklı grup tanımladılar. Bu iki grupta IL-8, elastaz, C3a ve IL-6 düzeylerindeki aşırı artış vücutta oluşan aşırı cevap (hyperresponders) ile ilgili bulunmuştur. Normal cevaplı hastalarda ise yukarıdaki inflamatuvar mediyatörlerde daha az bir artış gözlenmiştir.

Bu durumda insanlar arası farklı reaksiyonları desteklemektedir. "Hyperresponders" reaksiyonlar komplikasyonlarda ve morbiditedeki artış ile birlikte seyretmektedir. Bu reaksiyonlardaki kişiden kişiye olan değişim derecesi de aynı şekilde tedaviye cevaptaki farklılıkları açıklamak için önemlidir.

Sonuç olarak vurgulanmak istenilen, hastalarda iyi postoperatif klinik elde etmeye yönelik olan tüm ilaçlar ve yöntemlerin yine de tam yeterli olmamasıdır. Bu sonuçlarda hastalar arasındaki farklı klinik cevapların rolü olduğu da düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalar ile KPB sonrası oluşan bu problemlerin büyük ölçüde azaltılabilecekler.

## Kaynaklar

1. Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Overen W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. *Chest* 1999; 116: 892-8.
2. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
3. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-8.
4. Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, Brodsky I, Wang Y. Cytokine m-RNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine* 1997; 9: 405-11.
5. Montovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thromb Haemostasis* 1997; 78: 406-14.
6. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): 347-53.
7. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27: 1309-18.
8. Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al. TNF- $\alpha$  causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and-independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: H2565-74.
9. Meldrum DR, Donahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 1999; 85: 185-99.
10. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Am Med Assoc* 1996; 275:1007-12.
11. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, et al. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142: 144-7.
12. Sato H, Zhao ZQ, Todd JC, et al. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 399-409.
13. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, et al. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest* 1998; 101: 2207-14.
14. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kB: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1131-8.
15. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 860-78.
16. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF. Acute cardiac inflammatory response to posts ischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 722-30.
17. Stammberger U, Gaspert A, Hillinger S, et al. Apoptosis induced by ischemia and reperfusion in experimental lung transplantation.

- Ann Thorac Surg 2000; 69: 1532-6.
18. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997; 81: 137-44.
  19. Aebert H, Kirchner S, Birnbaum DE, Holler E, Andreesen R, Eissner G. Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 589-93.
  20. Kayaaltı B, Büket S. Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 68-72.
  21. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-98.
  22. Edmunds LH. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS, editors. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 6th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1996. p.1163-52.
  23. Milot J, Perron J, Lacasse Y, Letourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001; 119: 884-8
  24. Paşaoğlu I. Ekstrakorporeal Dolaşım. In: Bozer AY, editör. *Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi*. Ankara: Ayıldız Matbaası; 1985. p. 101-23.
  25. del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors of pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1991; 325: 382-7.
  26. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji-Hemostatik ilaçlar*, İstanbul: Feryal Matbaası; 1988.
  27. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658-62.
  28. Levi M, Cromheecke Me, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940-7.
  29. Asimakopoulos G, Thompson R, Nourshargh S, et al. An anti-inflammatory property of aprotinin detected at the level of leukocyte extravasation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 361-9.
  30. Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, Rennard SI, Robbins RA. Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1996; 83: 696-700.
  31. Hall RI, Stafford Smith M, Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82.
  32. Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27: 545-8.
  33. Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, et al. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1004-8.
  34. Hill GE, Alonso A, Thiele G, Robbins R. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1994; 79: 23-7.
  35. Steer JH, Kroeger KM, Abraham LJ, Joyce DA. Glucocorticoids suppress TNF- $\alpha$  expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF- $\kappa$ B and c-Jun/ATF-2 binding sites in the promoter. *J Biol Chem* 2000; 275: 18432-40.
  36. Despotis GJ, Joist JH. Anticoagulation and anticoagulation reversal with cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13 (Suppl 1): 13-29.
  37. Tyrrel DJ, Horne AP, Holme KR, Preuss JM, Page CP. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999; 46: 151-208.
  38. Rathmell JP, Prielipp RC, Butterworth JF, et al. A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 683-90.
  39. Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, et al. Vesnarinone and amrinone reduce systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 375-82.
  40. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 69: 1661-7.
  41. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Effect of sodium nitroprusside on complement activation induced by cardiopulmonary bypass: a clinical and experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 882-92.
  42. Fitch JC, Rollins S, Matis L, et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100: 2499-506.
  43. Wan S, Le Clerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized trials. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1230-5.
  44. Ovrum E, Brosstad F, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M. Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92: 2579-84.
  45. Dickinson TA, Prichard J, Rieckens F. A comparison of the benefit of roller pump versus constrained vortex pump in adult open-heart operations utilizing outcomes research. *J Extra Corpor Technol* 1994; 26: 108-13.
  46. Iriz Erkan. Değişik Prime Solüsyonların serebral etkilerinin serum S-100B protein ve bilişsel kognitif testlerle değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Samsun: Öndokuz Mayıs Üniv.; 2001.
  47. Kaplan SS, Park TS, Gonzales ER, Gidday JM. Hydroxyethyl starch reduces leukocyte adherence and vascular injury in the newborn pig cerebral circulation after asphyxia. *Stroke* 2000; 31: 2218-23.
  48. Hofbauer R, Moser D, Hornykewycz S, Frass M, Kapiotis S. Hydroxyethyl starch reduces the chemotaxis of white cells through endothelial cell monolayers. *Transfusion* 1999; 39: 289-94.
  49. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mouriat P, Vouhe P, Safran D. Hemofiltration in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 1181-9.
  50. Grunefelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecules and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 77-83.
  51. Menasche P, Peynet J, Haeffner-Cavaillon N, et al. Influence of temperature on neutrophil traffic during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): 334-40.
  52. Le Deist F, Menasche P, Kucharsky C, Bel A, Piwinca A, Bloch G. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. A clinical study. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): 354-8.
  53. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AG, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 540-5.
  54. Medina J, Wolf A. Strategies to antagonise the cyclosporine A induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cell anti-endothelin-1 antibodies, verapamil, and octreotide. *Biochem Pharmacol* 2000; 1; 59: 1459-66.
  55. Mukhopadhyay A, Manna SK, Aggarwal BB. Pervanadate-induced Nuclear Factor  $\kappa$ B activation requires tyrosine phosphorylation and degradation of I  $\kappa$ B- $\alpha$ . Comparison with Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . *J Biol Chem* 2000; 24: 8549-55.
  56. Babinska A, Kedees MH, Athar H, et al. F11-receptor (F11R/JAM) mediates platelet adhesion to endothelial cells: Role in inflammatory thrombosis. *Thromb Haemost*. 2002; 88: 843-50.
  57. Wan S, Arifi AA, Wan IY, Ng CS, Lee TW, Yim AP. Cytokine responses to myocardial revascularization on cardiopulmonary bypass: intermittent cross-clamping versus blood cardioplegic arrest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 8: 12-7.
  58. Holmes JH., Connolly NC, Paull DL., et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res* 2002; 51; 579-86.