

## Kardiyopulmoner baypasta tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılması enflamatuvar yanıt üzerine etkileri

*The effects of single and dual reseroired oxygenators on inflammatory response in cardiopulmonary bypass*

Mehmet Alper Çalışal,<sup>1</sup> Onursal Buğra,<sup>1</sup> Erdal Şimşek,<sup>2</sup> Kemalettin Erdem,<sup>1</sup> Bahadır Dağlar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Etilik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada, kardiyopulmoner baypas (KPB) ile yapılan açık kalp cerrahisinde tek ve çift rezervuarlı oksijenatörün sitokin, kompleman, C-reaktif protein (CRP) ve beyaz kan hücreleri (WBC) üzerindeki etkileri araştırıldı.

**Çalışma planı:** Hastalar tek (kontrol grubu) ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına (çalışma grubu) göre iki eşit gruba ayrıldı. Her iki grupta KPB öncesi, heparin verildikten sonra ve KPB sonrası altıncı saat ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Gruplar arasında kompleman (C3, C4), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), interlökinler (IL 6-8-10), CRP ve WBC düzeyleri analiz edildi.

**Bulgular:** Tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan her iki hasta grubu yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve eşlik eden hastalıklar açısından benzerdi. Her iki hasta grubu arasında C3, C4, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10, CRP ve WBC düzeyleri arasında, KPB öncesi ve KPB sonrası altıncı saat ve 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Açık kalp ameliyatlarında KPB esnasında tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılması, enflamatuvar yanıt üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyopulmoner baypas; kompleman; sitokin; oksijenatör.

**Background:** This study aims to investigate the effects of single and dual reseroired oxygenators used in open heart surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) on the cytokine, complement, C-reactive protein (CRP) and white blood cells (WBC).

**Methods:** Patients were divided into two equal groups according to single (control group) and dual reseroired oxygenators (study group). Blood samples were collected before CPB, after heparin administration and at six and 24 hours following CPB in both groups. We analyzed the levels of complement (C3, C4), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukins (IL 6-8-10), CRP, and WBC.

**Results:** Both groups using single and double reseroired oxygenators were similar in terms of age, sex, height, body weight, and comorbidities. There was no difference in C3, C4, TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10, CRP and WBC levels, before CPB and at six and 24 hours following CPB in both groups.

**Conclusion:** Using single and double reseroired oxygenators during CPB in open heart surgery has no significant effect on inflammatory response.

**Key words:** Cardiopulmonary bypass; complement; cytokine; oxygenator.

Cerrahi girişimler ve anestezi, bütün hastalarda enflamatuvar yanıtı neden olur. Açık kalp cerrahisi sırasında, kardiyopulmoner baypas (KPB) fizyolojik olmayan bir süreç olduğu için bu yanıt daha belirgindir. Kardiyopulmoner baypas süresince kan eleman-

ları yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Nonendotelial yüzeylerle temas eden kan ürünleri aktif ve vazoaktif mediatörlerin salınımı uyarılır.<sup>[1]</sup> Kapiller geçirgenlik artar, hemoliz ve hemodilüsyon gelişir. Hemodilüsyon, kompartmanlar arası sıvı yer



değişikliğine, sıvı retansiyonuna ve plazma proteinlerinin denaturasyonuna neden olur. Eş zamanlı olarak koagülasyon sisteminde de aktivasyon görülür. Sonuç olarak sistemik enflamatuvar yanıt sendromu meydana gelir.<sup>[2,3]</sup> Kardiyak, pulmoner, renal, serebral fonksiyonlarda önemli patolojik değişiklikler ve organ disfonksiyonları gibi majör komplikasyonlar ortaya çıkabilir.<sup>[4-6]</sup>

Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın aspiratörden venöz rezervuara çekilmesi kırmızı kan hücreleri üzerinde travmatik etki yapar. Perikard içinde biriken kanda enflamatuvar mediatörler ve plazma serbest hemoglobin seviyesi yüksektir. Çift rezervuarlı oksijenatörlerde, aspire edilen kan venöz rezervuar dışında ikinci bir rezervuarda toplanır. Aynı bir rezervuarda toplanan kan gereksinim duyulması halinde, yıkandıktan sonra hastaya tekrar verilebilir.<sup>[7]</sup>

Bu çalışmada çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımının kompleman (C3, C4), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökinler (IL 6-8-10), C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre (WBC) değerleri arasında fark yaratıp yaratmadığını araştırdık.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma 01.04.2010-17.10.2010 tarihleri arasında, KPB kullanılarak elektif açık kalp cerrahisi (koroner arter greftleme, kapak replasmanı-tamiri) uygulanan 30 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Tüm hastalar Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak uygulanacak tedavi konusunda bilgilendirildi ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalar 15 kişilik iki eşit gruba ayrıldı. Grupların eşit olmasına özen gösterildi. Çift rezervuarlı oksijenatör (Dideco Avant, Mirandola, Italy) kullanılanlar çalışma grubu (grup 1), tek rezervuarlı oksijenatör (Dideco Evo, Mirandola, Italy) kullanılanlar ise kontrol grubu (grup 2) olarak belirlendi. Hangi hastaya hangi oksijenatörün kullanılacağı randomize olarak seçildi. Ekstrakorporeal dolaşım kullanılarak, elektif koşullarda açık kalp cerrahisi (koroner arter greftleme, kapak replasmanı-onarım) uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Acil cerrahi girişim gereksinimi olan, ameliyat öncesi dönemde serum kreatinin değeri  $>1.3$  mg/dl, hematokrit değeri  $<30\%$  olan, ejeksiyon fraksiyonu  $\leq 35\%$  olan, ekstrakorporeal dolaşım kullanılmayan hastalar, tekrar ameliyatlar, eş zamanlı nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalar, ameliyat öncesi CRP ve WBC değerleri yüksek olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara median sternotomi uygulandı. Sistemik heparinizasyonu takiben (300 IU/kg, Roche Pharmaceutical, Mannheim, Germany) çıkan aorttan arteriyel, sağ atriyumdan venöz kanülasyon ile KPB'ye

geçildi. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (APZ) 480 saniyenin üzerinde tutuldu. Tüm hastalarda standart KPB, cerrahi ve perfüzyon teknikleri kullanıldı. Cerrahi uygulamalar  $32^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirildi. İzotermik kan kardiyoplejisi antegrad ve retrograd olarak birlikte uygulandı. Ameliyat sırasında grup 1'deki hastalarda, perikard içinden ve toraks boşluğundan aspire edilen kanlar ikinci venöz rezervuarda toplandı. Bu kanlar KPB hatları içindeki kanlarla temas etmedi. İkinci rezervuarda toplanan kanlar bir hat ile ototransfüzyon cihazına aktarıldı. Ototransfüzyon cihazında yıkanma ve süzme işlemlerinden sonra eritrosit süspansiyonu haline getirilen kanlar, ısınma sürecinde tekrar hastalara verildi. Tüm cerrahi uygulamalar aynı ekip tarafından gerçekleştirildi.

Enflamatuvar yanıtı değerlendirmek için, ameliyat öncesi dönemde, KPB sonrası 6. ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 15 dakika 3000 devirde santrifüj edildikten sonra, 1.5 cc'lik şeffaf kapaklı serum saklama tüplerine ayrılarak çalışmanın yapılacağı güne kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Tüm testler, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Serum C3, C4 düzeyleri Abbott C8000 (Chicago, IL, USA) otoanalizöründe çalışıldı. C-reaktif protein düzeyleri nefelometrik yöntemle (BN Prospec, Dade Behring Marburg, Germany) çalışıldı.

Serum TNF- $\alpha$  düzeyi ölçümü, Assay Max Human TNF- $\alpha$  kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı (Katalog Numarası: ET2010-1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.0, 0.125, 0.250, 0.500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler  $450\text{ nm}$ 'de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 8 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği  $5\%$ , günler arası tekrarlanabilirliği  $7.2\%$ , analitik duyarlılığı 100 pg/ml'nin altındadır.

Serum IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyi ölçümleri Assay Max Human Interleukin kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı (Katalog no. sırası ile EI1006-1, EI1008-1, EI3010-1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.0, 0.125, 0.250, 0.500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler  $450\text{ nm}$ 'de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 8 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği  $5\%$ , günler arası tekrarlanabilirliği  $7.2\%$ , analitik duyarlılığı 100 pg/ml'nin altındadır.

Beyaz küre ölçümü, antikoagülan olarak K3EDTA içeren tüp içerisinde, Abbott CELL-DYN 3700 analizöründe, elektriksel impedans yöntemi kullanılarak yapıldı.

Tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanımının enflamatuvar yanıt üzerine olan etkileri C3, C4, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, CRP ve WBC düzeylerinde yaptığı değışikliklere bakılarak değeriendirildi.

### İstatiksel analiz

İstatiksel analiz Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 16.0® versiyon istatistiksel yazılım programı kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. Hastalara ait veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İki grup arası kıyaslamalar, grupların eşdeğeriğinin değeriendirilmesinde kullanılan Student's t-testi ile yapıldı. Tüm gruplarda komorbidite dağılımının değeriendirilmesi için ki kare testi kullanıldı. Değerieler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için iki yönlü varyans analizi yapıldı.

### BULGULAR

Ameliyat sonrası dönemde grup 1'de bir, grup 2'de bir hasta yüksek drenaj nedeni ile kan ürünü verilmesi ve revizyona alınma, grup 1'de iki, grup 2'de bir hasta uzamış entübasyon ve grup 2'de bir hasta yüksek doz kardiyak inotrop kullanılması nedeni ile enflamatuvar faktörlerin etkilenebileceği düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, mevcut ek hastalıklar ve uygulanan cerrahi girişimler açısından eşdeğerililiği karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ; Tablo 1).

Gruplar arasında ameliyat öncesi dönemde C3, C4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP ve WBC değerieleri

aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ; Tablo 2).

Her iki grup arasında KPB ve kros klemp süreleri arasında istatistiksel fark yoktu (sırası ile  $p = 0.617$  ve  $p = 0.582$ ). Grup 1'deki hastalarda, ikinci rezervuara alınan ve eritrosit süspansiyonu haline getirilerek ısınma sürecinde hastalara geri verilen kan miktarı ortalama  $550 \pm 30$  cc idi ( $p > 0.05$ ). Her iki grupta da mortalite ya da morbidite görülmüdü. Yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri benzerdi ( $p > 0.05$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalara laboratuvar testlerinin yapıldığı süre içerisinde kan ürünü transfüzyonu yapılmadı. Drenaj nedeni ile kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler değeriendirildiğinde, her iki grupta da C3 ve C4'ün KPB sonrası 6. saat düzeylerinde ameliyat öncesi düzeylerine göre istatistiksel anlamlı olmayan düşme saptandı (sırası ile  $p = 0.170$  ve  $p = 0.250$ ). Kardiyopulmoner baypas sonrası 24. saat değerielerinde ise KPB sonrası 6. saat değerielerine göre istatistiksel anlamlı olmayan yükselme tespit edildi (sırasıyla  $p = 0.319$  ve  $p = 0.112$ ) (Tablo 2, Şekil 1, 2).

İnterlökin-6, IL-8 ve IL-10 değerieleri ortalama olarak her iki grupta da, ameliyat öncesi değerielere göre KPB sonrası 6. saatte istatistiksel anlamlı olmayan yükselme (sırası ile  $p = 0.114$ ,  $p = 0.120$  ve  $p = 0.514$ ) ve CPB sonrası 24. saat değerielerinde ise KPB sonrası 6. saat değerielerine göre istatistiksel anlamlı olmayan düşme tespit edildi (sırası ile  $p = 0.171$ ,  $p = 0.105$  ve  $p = 0.602$ ) (Tablo 2, Şekil 3-5).

**Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların genel özellikleri**

	Grup 2		Grup 1		p
	Sayı	Ort. $\pm$ SS	Sayı	Ort. $\pm$ SS	
Ortalama yaş (yıl)	61.75		61.17		0.996
Boy (m)	1.61		1.57		0.893
Kilo (kg)	68.08		64.83		0.847
Cinsiyet				0.752	
Erkek	8		7		
Kadın	4		5		
Hastalık					0.816
Koroner arter hastalığı	10		9		
Kapak	2		3		
Ek girişim	1 (atrial septal defekt)		1 (çıkan aort anevrizması)		
Ek hastalık					0.795
Diabetes mellitus	0		2		
Hipertansiyon	4		2		
Diabetes mellitus + hipertansiyon	2		3		
Ek hastalık yok	6		5		
Kros klemp süresi (dk)		72.4 $\pm$ 12.8		74.1 $\pm$ 9.3	0.617
Kardiyopulmoner baypas süresi (dk)		100.5 $\pm$ 22.7		103 $\pm$ 18.7	0.582

Ort. $\pm$ SS: Ortalama  $\pm$  standart sapma.

Tümör nekroz faktör-alfa KPB sonrası 6. ve 24. saat değerlerinde grup 2'de, grup 1'e göre istatistiksel anlamlı olmayan düşme saptandı (sırası ile  $p=0.377$  ve  $p=0.883$ ) (Tablo 2, Şekil 6).

C-reaktif protein değerleri ortalama olarak her iki grupta, ameliyat öncesi değerlere göre KPB sonrası 6. saatte istatistiksel anlamlı olmayan yükselme ( $p=0.210$ ) ve CPB sonrası 24. saat değerlerinde ise KPB sonrası 6. saat değerlerine göre istatistiksel anlamlı olmayan düşme tespit edildi ( $p=0.448$ ) (Tablo 2, Şekil 7).

Beyaz küre değerleri, KPB sonrası 6. saat tek rezervuar kullanılan grubun ortalama değerlerinin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu ( $p=0.203$ ) ve KPB sonrası 24. saat değerlerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalamasının istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu saptandı ( $p=0.817$ ) (Tablo 2, Şekil 8).

Araştırmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, tek rezervuarlı oksijenatör ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan gruplar arasında enflamatuvar faktörler (C3, C4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP, WBC) karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası 6. ve 24. saat ölçümleri

arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ; Tablo 2).

## TARTIŞMA

Kardiyopulmoner baypas sırasında sistemik enflamatuvar yanıt stimüle olur. Vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgılanır. Enflamatuvar ve inhibitör sitokinler hücre sinyalizasyonu yapar. Oluşan sistemik enflamatuvar yanıt koagülasyon, fibrinolitik, kallikrein ve kompleman kaskadlarını aktive eder. Ateş, kapiller geçirgenlikte artış, interstisyel sıvı birikimi, koagülopati, lökositöz ile seyreden sistemik belirtiler ortaya çıkar.<sup>[8]</sup> Morbidite ve mortalite oranları yükselir.<sup>[9]</sup>

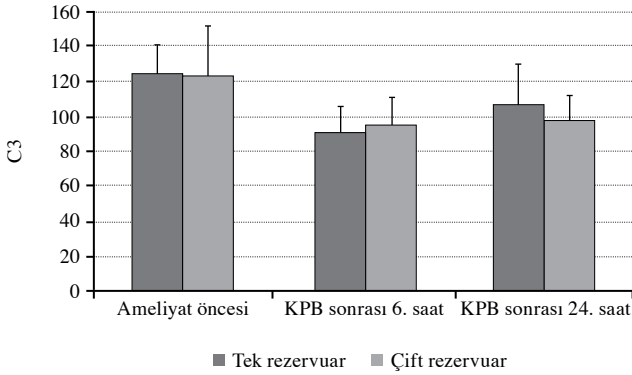
Kardiyopulmoner baypasa yanıt olarak ortaya çıkan enflamatuvar yanıt erken ve geç faz olarak iki aşamada incelenir. Erken faz kanın endotelial olmayan yüzeye teması ile başlar. Enflamatuvar yanıt erken fazda ortaya çıkar. Geç fazda iskemi-reperfüzyon hasarı görülür.<sup>[2]</sup>

Kardiyopulmoner baypas sırasında kan elemanlarının yabancı yüzeye teması ile plazma protein sistemleri (intrensek ve ekstrinsek koagülasyon, fibrinolitik ve kompleman sistemleri) ve hücre grupları (endotelial

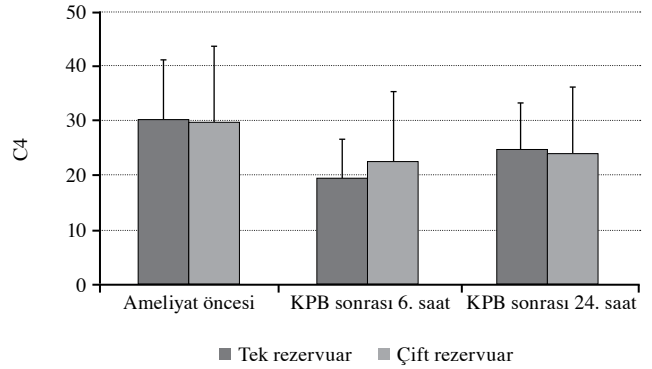
**Tablo 2. Enflamatuvar faktörlerin her iki gruptaki ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerleri**

	Grup 2 (n=12)	Grup 1 (n=12)	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
C3 ameliyat öncesi	123.37±17.30	122.50±28.54	0.928
C3 KPB sonrası 6. saat	89.95±15.10	94.16±16.58	0.170
C3 KPB sonrası 4. saat	105.75±24.44	97.66±13.84	0.319
C4 ameliyat öncesi	30.25±10.83	29.77±13.89	0.925
C4 KPB sonrası 6. saat	19.60±7.00	22.89±12.46	0.250
C4 KPB sonrası 24. saat	24.82±8.31	24.06±11.98	0.112
CRP ameliyat öncesi	10.26±22.52	12.22±20.85	0.827
CRP KPB sonrası 6. saat	55.71±97.65	38.69±51.01	0.210
CRP KPB sonrası 24. saat	99.08±86.08	121.64±43.36	0.448
IL-6 ameliyat öncesi	0.08±0.15	0.01±0.00	0.114
IL-6 KPB sonrası 6. saat	0.10±0.06	0.11±0.13	0.160
IL-6 KPB sonrası 24. saat	0.03±0.03	0.05±0.05	0.171
IL-8 ameliyat öncesi	0.05±0.03	0.04±0.0	0.355
IL-8 KPB sonrası 6. saat	0.04±0.00	0.06±0.02	0.120
IL-8 KPB sonrası 24. saat	0.05±0.01	0.04±0.00	0.105
IL-10 ameliyat öncesi	0.30±0.62	1.00±1.92	0.239
IL-10 KPB sonrası 6. saat	0.92±1.38	1.20±2.35	0.514
IL-10 KPB sonrası 24. saat	0.62±1.15	0.63±0.73	0.602
WBC ameliyat öncesi	7.15±2.89	7.11±3.00	0.975
WBC KPB sonrası 6. saat	12.40±4.41	13.04±5.35	0.203
WBC KPB sonrası 24. saat	11.57±3.22	12.54±2.78	0.817
TNF-alfa ameliyat öncesi	0.04±0.02	0.06±0.03	0.141
TNF-alfa KPB sonrası 6. saat	0.02±0.02	0.06±0.02	0.377
TNF-alfa KPB sonrası 24. saat	0.05±0.03	0.07±0.05	0.883

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; CRP: C-reaktif protein; IL: Interlökin; KPB: Kardiyopulmoner baypas; WBC: Beyaz küre; TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa.



**Şekil 1.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen C3 düzeyleri.



**Şekil 2.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen C4 düzeyleri.

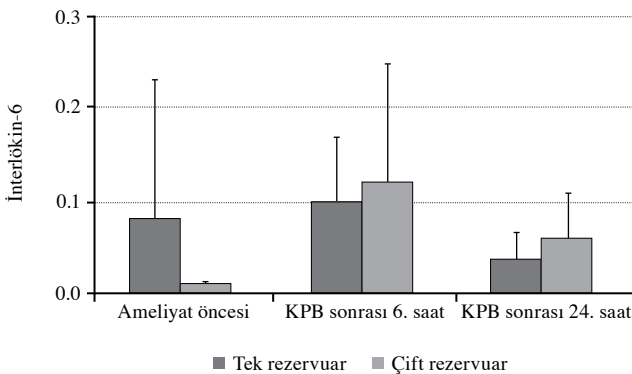
hücreler, lenfositler, monositler, nötrofiller ve trombositler) aktive olur.<sup>[2]</sup> Enflamatuvar yanıtta altı aşama tanımlanmaktadır. Bunlar; (i) Kompleman aktivasyonu, (ii) koagülasyon, fibrinolitik ve kallikrein sistemlerinin aktivasyonu, (iii) proteolitik enzimlerin salınımı ve nötrofil aktivasyonu, (iv) serbest oksijen radikallerinin üretimi, (v) sitokin salınımı, (vi) endotel hücrelerinden nitrik oksit ve trombosit aktive edici faktör salınımıdır.<sup>[10]</sup>

Kompleman sistemi 30'dan fazla plazma proteininden oluşan bir grup olup, kuvvetli vazoaktif anafolatoksinler oluşturur.<sup>[11]</sup> Kardiyopulmoner baypas sırasında kompleman sistemi üç safhada belirgin olarak aktive olur. Bunlar; kanın endotel olmayan yüzeyler ile teması sonrası, protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluştuğundan sonra ve kalbin reperfüzyonu sonrasıdır.<sup>[12]</sup> Kompleman sisteminin aktivasyonunun en önemli nedenlerinden biri oksijenatör ve tüplerde kullanılan suni polimerlerin bu sistemdeki aktivasyonu başlatıcı etkiye sahip olmasıdır.<sup>[13,14]</sup> Kompleman sisteminin aktivasyonu alternatif ve klasik olmak üzere iki farklı yoldan olmaktadır. Bu iki yol, C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılması basamağında birleşmektedir.

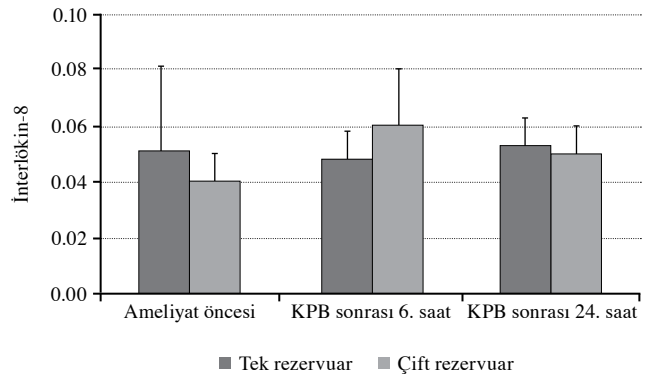
Kardiyopulmoner baypas sırasında kompleman sistemi klasik yoldan aktive olur. Bu esnada klasik yolu aktive eden diğer agonistler arasında endotoksin, apoptotik hücreler ve CRP sayılabılır.<sup>[13]</sup> Aktivasyon sonrası C3'te düşüş olurken C3a'da hızlı bir yükselme olur. Ancak C3a çok hızlı yıkıldığı için vücuttaki miktarlarını belirlemek zordur. C3a seviyeleri ameliyat sonrası 24-48 saat içinde KPB öncesi seviyelere geriler, C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir.<sup>[15]</sup>

Anafilatoksinler olarak adlandırılan C3, C4, C5 kompleman proteinlerinin parçalanması ile salınan biyoaktif protein parçacıklarıdır. Anafilatoksinler KPB sırasında pulmoner vasküler direnç artışına, monosit ve nötrofil sekestresyonuna, vasküler geçirgenlikte artışa ve ödeme neden olur. Bu iki faktör özellikle heparin-protamin kompleksleri ile ilişkilidir.<sup>[14]</sup>

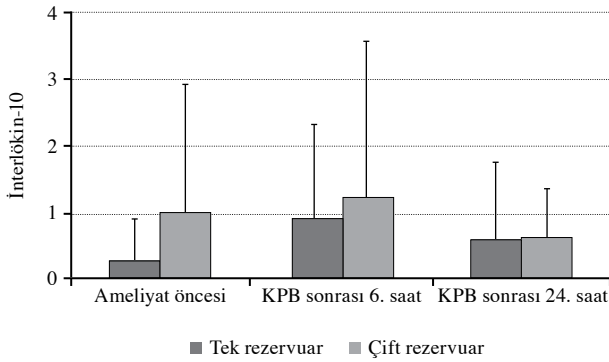
İnterlökinler özellikle lenfatik sistemdeki matür lenfositler tarafından üretilir. İnterlökin-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  bunların en bilinenleridir.<sup>[16,17]</sup> İnterlökin-6 pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar özellikleri olan bir



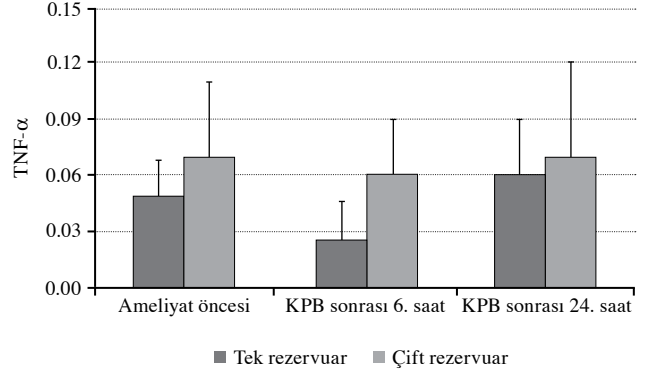
**Şekil 3.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen interlökin-6 düzeyleri.



**Şekil 4.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen interlökin-8 düzeyleri.



**Şekil 5.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen interlökin-10 düzeyleri.



**Şekil 6.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) düzeyleri.

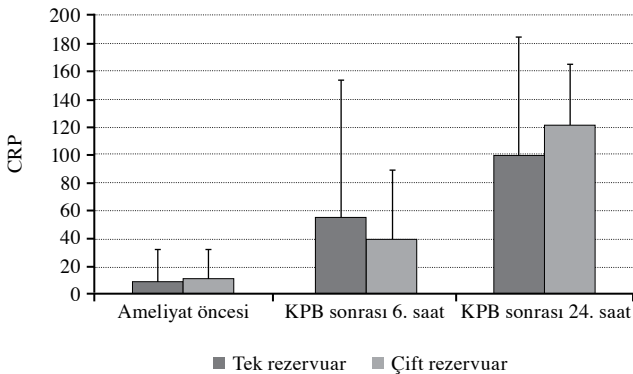
sitokindir.<sup>[18]</sup> Karaciğer kökenli proteinlerin salınımını artırır ve iskemi-reperfüzyon hasarına aracılık eder. İnterlökin-8 proenflamatuvar bir sitokindir. Özellikle erişkin respiratuvar distress sendromunda majör rol oynar.<sup>[19]</sup> İnterlökin-10 güçlü antienflamatuvar sitokindir. Hayvan deneylerinde iskemi-peperfüzyon hasarını azaltıcı etkileri gösterilmiş ancak bu etkisi insanlar üzerinde açık olarak ortaya çıkartılamamıştır.<sup>[20]</sup> Tümör nekroz faktör-alfa özellikle hücre kaybı ve hasarın artmasında en büyük role sahiptir. Sağ ventrikül fonksiyonunun bozulması ve kompartmanlar arası sıvı yer değiştirmesini artırır.<sup>[17]</sup>

Enflamatuvar yanıtı azaltmak için en iyi yöntem KPB'ye girmeden ameliyatın yapılmasıdır. Atan kalpte (off-pump) yapılan ameliyatlar ile KPB altında (on-pump) yapılan ameliyatlar karşılaştırıldığında, KPB altında yapılan ameliyatlarda enflamatuvar yanıt anlamlı olarak daha fazladır.<sup>[16]</sup> Bu yüzden, KPB'de enflamatuvar yanıtı ve organ disfonksiyonlarını azaltmak için heparin ve poly-2-methoxy-ethy-acrylate (PMEA)

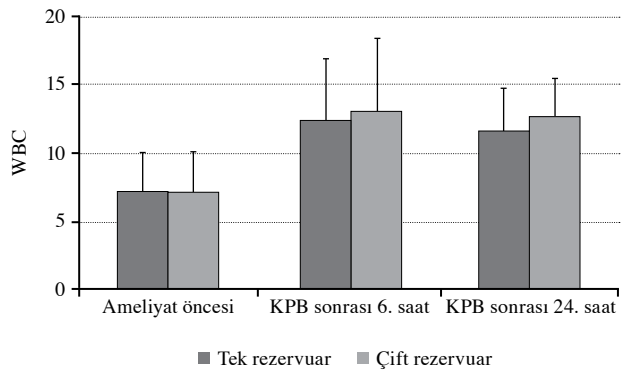
kaplı hatlar, KPB süresinin kısaltılması, prime solüsyonuna steroidler ve aprotinin ilave edilmesi ve kan kullanılmaması, baypas hatlarının mümkün olduğunca kısaltılması, farklı ısıda çalışılması gibi birçok yöntem denenmiştir.<sup>[21-25]</sup>

Çalışmamızda açık kalp ameliyatlarında, çift rezervuarlı oksijenatör kullanılmasının enflamatuvar faktörleri azaltıp azaltmadığını, tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılması arasında enflamatuvar faktörler açısından fark olup olmadığını inceledik. Grup 1'deki hastalarda, aspiratörden çekilen kanın ikinci rezervuara alınmasının kan hücreleri üzerinde travmayı azaltıcı ve hemostaz üzerine olumlu etkileri olduğu, bunun da sistemik enflamatuvar yanıtı azaltmada faydası olduğunu belirten çalışmalar vardır.<sup>[26-28]</sup> Çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu verileri desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda grup 1'deki ve grup 2'deki hastalar arasında, KPB sonrası 6. ve 24. saatlerde ölçülen IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, C3, C4, CRP ve WBC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark



**Şekil 7.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen C-reaktif protein (CRP) düzeyleri.



**Şekil 8.** Her iki gruptaki ameliyat öncesi, kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası 6 ve 24. saatlerde ölçülen beyaz küre (WBC) düzeyleri.

saptanmadı. Bulgularımız çift rezervuarlı oksijenatör kullanımının tek rezervuarlı modellere göre enflamatuvar yanıtı azaltmakta tek başına yeterli olmadığı yönündedir. Literatürde bizim sonuçlarımızı destekleyen yayınlar da vardır. Svenmarker ve Engström<sup>[29]</sup> perikardiyal boşlukta toplanan kanda proenflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğunu, bu kanın cell-saver cihazında yıkandıktan sonra hastalara tekrar verilmesinin sistemik enflamatuvar yanıtı azaltmadığını fakat bu kanın hastalara verilmemesinin özellikle lipid embollerini azalttığını belirtmişlerdir. Paparella ve ark.<sup>[30]</sup> ise ekstrakorporeal tekniklerde yapılan modifikasyonların farmakolojik ajanlarla kombine edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Enflamatuvar süreç birden fazla mekanizma ile aktive olmakta ve her hasta için aynı şiddette olmamaktadır. Elde ettiğimiz verilere göre, tek bir değişkenin enflamatuvar yanıtı azaltmak için yeterli olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda en önemli sınırlayıcı faktör hasta sayısının az olmasıdır. Farklı bir çalışma dizaynı ile çalışmaya çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan, fakat aspire edilen kan yıkanmadan tekrar hastalara verilen üçüncü bir grup eklenebilir ve üç grup arasında yapılan değerlendirme ile daha doğru sonuçlar almak mümkün olabilirdi.

Sonuç olarak, açık kalp ameliyatlarında, KPB esnasında tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılması, enflamatuvar faktörler açısından anlamlı fark yaratmadığını saptadık. Ancak çalışmamızda hasta sayısı az olduğundan, enflamatuvar süreçlerin daha iyi anlaşılması için, hasta sayısı daha fazla olan yeni araştırmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca, birden fazla değişkene etki edebilen yeni teknolojilerin geliştirilmesinin gerekli olduğunu vurgulamak istedik.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, et al. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:742-55.

- Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:223-31. doi: 10.1053/j.jvca.2008.08.007.
- Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg* 2005;3:129-40. Epub 2005.
- Serrano CV Jr, Souza JA, Lopes NH, Fernandes JL, Nicolau JC, Blotta MH, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *J Crit Care* 2010;25:305-12. doi: 10.1016/j.jccr.2009.06.009.
- Iriz E. The organ effects of systemic inflammation response activated during open heart surgery and current treatment methods. [Article in Turkish] *Anadolu Kardiyol Derg* 2004;4:231-5.
- Lindholm L, Westerberg M, Bengtsson A, Ekroth R, Jensen E, Jeppsson A. A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2131-8.
- Pierangeli A, Masieri V, Bruzzi F, De Toni E, Grillone G, Boni P, et al. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: how to reduce the free haemoglobin by managing the suctioned blood separately. *Perfusion* 2001;16:519-24.
- Haddad R, El-Hassan D, Araj A, Hallal A, Abdelnoor AM. Some inflammation-related parameters in patients following normo- and hypothermic cardio-pulmonary bypass. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:291-302.
- Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, Devol E, al-Gain S, al-Halees Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:97-103.
- Karamlou T, Hickey E, Silliman CC, Shen I, Ungerleider RM. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005:3-11.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
- Taylor KM. SIRS--the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607-8.
- Fung M, Loubser PG, Undar A, Mueller M, Sun C, Sun WN, et al. Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an anti-factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:113-22.
- Lappegård KT, Fung M, Bergseth G, Riesenfeld J, Lambris JD, Videm V, et al. Effect of complement inhibition and heparin coating on artificial surface-induced leukocyte and platelet activation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:932-41.
- Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9.

16. Hazama S, Eishi K, Yamachika S, Noguchi M, Ariyoshi T, Takai H, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:90-6.
17. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:569-75.
18. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997;18:428-32.
19. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, Sauaia A, Barnett CC Jr, Jack A, Barney Resident Research Award winner. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172:425-9.
20. Yang Z, Zingarelli B, Szabó C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2000;101:1019-26.
21. Matsuzaki K, Hiramatsu Y, Homma S, Sato S, Shigeta O, Sakakibara Y. Sivelestat reduces inflammatory mediators and preserves neutrophil deformability during simulated extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:611-7.
22. Wan S, LeClerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1230-5.
23. Greilich PE, Brouse CF, Whitten CW, Chi L, Dimaio JM, Jessen ME. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1498-503.
24. Jameel S, Colah S, Klein AA. Recent advances in cardiopulmonary bypass techniques. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2010;10:20-3.
25. Lorusso R, De Cicco G, Totaro P, Gelsomino S. Effects of phosphorylcholine coating on extracorporeal circulation management and postoperative outcome: a double-blind randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:7-11. doi: 10.1510/icvts.2008.176479.
26. Svitek V, Lonsky V, Anjum F. Pathophysiological aspects of cardiotomy suction usage. *Perfusion* 2010;25:147-52. doi: 10.1177/0267659110371858.
27. de Haan J, Boonstra PW, Monnink SH, Ebels T, van Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995;59:901-7.
28. Albes JM, Stöhr IM, Kaluza M, Siegemund A, Schmidt D, Vollandt R, et al. Physiological coagulation can be maintained in extracorporeal circulation by means of shed blood separation and coating. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1504-12.
29. Svenmarker S, Engström KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:158-64.
30. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.