

Heparin Kaplı ve Kaplı Olmayan Kardiyopulmoner Bypass Sistemlerinin Kompleman Aktivasyonu Yönünden Karşılaştırılması

N. SARIOSMANOĞLU*, Ö. OTO*, M. YÜCESOY**, H. BAHAR**, E. HAZAN*, Ü. AÇIKEL*, H. ÇATALYÜREK*, E. SİLİSTRELİ*, H. KAZAZ*

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı; İzmir

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; İzmir

Ekstrakorporeal dolaşımda kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu kompleman sisteminin aktive olması, kardiyopulmoner bypass sonrasında gözlenen pulmoner, renal ve kardiyak sorunlardan sorumlu tutulmuştur. Kardiyopulmoner bypass işleminde kullanılan sistemlerin biokompleman aktivasyonu üzerine olumlu etkileri kanıtlanamamıştır.

Heparinle kaplı sistemlerin kompleman sistemi ve ilişkili olarak ameliyat sonrası erken dönem pulmoner fonksiyonlar üzerine etkilerini saptamak amacıyla kliniğimizde koroner bypass planlanan olgular randomize kontrol ve heparin kaplı sistem grubu olmak üzere 15'er kişilik iki gruba ayrıldı. Heparin kaplı olgularda Duraflo II sistemi kullanılırken, kontrol grubunda aynı firmanın membran oksijenatörlü benzer bir sistemi kullanıldı. Tüm olgularda 3 mg/kg dozunda tam doz heparinizasyon ve protamin ile nötralizasyon uygulandı. Olgularda, C3, C4, terminal kompleman kompleksi seviyeleri ve trombosit, beyaz küre sayısı, kardiyopulmoner bypass öncesinde, bypassın 30. dakikasında, aort klemp kalkmadan hemen önce, protamin verildikten sonra, kardiyopulmoner bypass sonlandıktan 2 saat sonra ve 2 saat sonra alınan kan numunelerinde saptandı. Pulmoner vasküler rezistans ve statik pulmoner kompians, olgularda kardiyopulmoner bypass çıkımında, ve sonrasında 2., 4., 8., 12. saat sonra saptandı.

İki grup olgu arasında yaş, bypass yapılan damar sayısı, kardiyopulmoner bypass ve aort kros klemp süreleri arasında fark yoktu. Alınan numunelerde C3 ve C4 seviyelerinde de anlamlı fark protamin

The Effects of Heparin-coated Circuits on Complement Activation and Pulmonary Injury: A Clinical Study

The role on complement activation of cardiopulmonary bypass (CPB) with its side effects on pulmonary, cardiac and renal function is well known. The biocompatibility of these circulation systems have been improved with heparin-coated circuits. Heparin-coated circuits have dramatic effects on the coagulation cascade, but their role on complement activation has not been clearly defined. In this clinical study the effect of the heparin-coated circuits on complement activation is compared with both consumption of native C3, C4 and also formation of terminal complement complex C5b-9 (TCC). Early postoperative pulmonary function is also determined with measurements of static lung compliance, pulmonary vascular resistance and arterial blood gases. With cardiopulmonary bypass (CPB) native C3 and C4 were consumed, but the difference was not significant between two groups ($p>0.05$). Also TCC formation increased with CPB, but there were no significant differences between two groups at all measured intervals ($p<0.05$). Static lung compliance also did not show a significant difference between two groups. Pulmonary vascular resistance was significantly lower in the heparin-coated (HC) group in early postoperative period ($p=0.001$). We believe that the method of heparin binding may play a role in its diminished

verildikten sonra görüldü ve heparin kaplı grupta seviye anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$, $p =$ intervallerin hiçbirinde anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Akciğer kompliansı açısından iki grup arasında fark yokken, pulmoner vasküler rezistans heparin kaplı grupta, kardiyopulmoner bypass' tan hemen sonra, 2. ve 12. saatlerde anlamlı olarak daha düşüktü.

Çalışmamızın sonucunda heparin kaplı sistemlerin tam doz heparinizasyon ile kompleman aktivasyonu üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığını gözledik. Ancak kompleman sistemi üzerine etkilerinden bağımsız olarak heparin kaplı grupta pulmoner vasküler rezistansın anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Heparin kaplı sistemlerin tam doz heparin kullanımı ile kompleman aktivasyonu açısından belirgin bir avantaj sağlanmadığını ancak pulmoner fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkilerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. GKD Cer Derg 1997; 5:164-170

effect on complement activation, but the general augmentation of the circuit's biocompatibility may (0.035). TCC seviyelerinde ise numune alınan explain its beneficial effect on pulmonary vascular resistance

Giriş

Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın biyolojik olmayan yüzeylere temasının kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Ekstrakorporeal dolaşım ile komplemanın 3. komponenti gerek klasik gerekse alternatif yolla aktive olur ve C3a, C3b olmak üzere iki komponente ayrılır. C3a dolaşıma katılırken, C3b yüzeye yapışarak reaksiyonun magnifiye olmasına yol açar (1). Kompleman sisteminin aktivasyonu terminal kompleks (TCCC, C5-9) oluşumu ile son bulur. Terminal kompleks oluşumu nötrofil aktivasyonuna neden olur ve pulmoner, renal ve kardiyak fonksiyonların etkilenmesine yol açar.

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sistemlerinde kullanılan yüzeylerin biyolojik uyumluluğunu arttırmak amacıyla heparin ile kaplama yöntemi geliştirilmiştir (1, 2). Heparinin C3 konvertaz oluşumunu engelleyerek kompleman aktivasyonunu azalttığı invitro olarak gösterilmiştir. Heparinin kompleman üzerine olan bu etkisine karşın heparin kaplı yüzeylerin

kompleman aktivasyonu üzerine olan azaltıcı etkisi net olarak gösterilememiştir (2).

Ekstrakorporeal dolaşımın pulmoner fonksiyonlar üzerine olan etkileri kompleman aktivasyonu ile en yakından ilişkilidir. Heparin kaplı sistemlerin kompleman aktivasyonu üzerine olan etkileri tam açıklığa kavuşmasa da, bu etkiden bağımsız olarak postoperatif erken dönem akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (3).

Bu klinik çalışmada heparin kaplı ve kaplı olmayan sistemlerin kompleman aktivasyonu ve pulmoner fonksiyonlar üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde koroner bypass planlanan olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki 15 olguda perfüzyon heparin kaplı olan (Duraflo II, spiral gold) sistem ile sağlanırken, ikinci gruptaki 15 olgu kontrol grubunu oluşturdu ve heparin kaplı olmayan

benzer bir sistemle perfüze edildi. Preoperatif dönemde kalp yetmezliği, akciğer fonksiyon bozukluğu, kanama diatezi olan olgular çalışmaya alınmadı. Her iki gruba aynı anestezi protokolü uygulandı, her iki grupta da antikoagülasyon 3 mg/kg heparin ile sağlandı, heparin dozu kardiyopulmoner bypas sonrası protamin ile nötralize edildi.

Ekstrakorporeal dolaşım: Duraflor II sistemindeki kanla temas eden bütün elemanlar (oksijenatör, venöz rezervuar, kardiotomi rezervuarı, kanüller, tubing seti) heparin kaplıydı. Prime sıvısı 500 ml hidroksietil starch ve ringerlaktat bileşimi olacak şekilde 2000 ml' di. Kan basıncı ortalama 50-60 mmHg arası ve perfüzyon debisi 5-2.4 lt/dk arasında tutuldu. Tüm olgularda maksimum 28°C hipotermi uygulandı ve pompa sırasında sodyum nitroprussid ile vazodilatasyon sağlandı.

Laboratuvar çalışmaları: EDTA' lı tüplere arteriyel kan örnekleri: KBP öncesi, KBP' nin 30. dakikası, aortik klemp kalmadan önce, protamin infüzyonu sonrası, kardiyopulmoner bypas bittikten 2 saat ve 24 saat olmak üzere 6 intervalde alındı.

Kan Numunemelerinde: Arteriyel kan gazları, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı, C3, C4 ve terminal kompleman kompleks (TCC) seviyeleri bakıldı. Sonuçlarda hematokritteki düşüşe göre dilüsyon düzeltildi.

Hemodinamik Ölçümler: Kan basıncı, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, kardiyak indeks Ölçümleri, postoperatif 2, 4, 8 ve 12. saatlerde yapıldı.

Pulmoner Fonksiyonlar: Pulmoner vasküler direnç ve statik akciğer kompleyanısı postoperatif ilk 12 saatte 2 saatlik intervallerde kaydedildi.

Sonuçlar

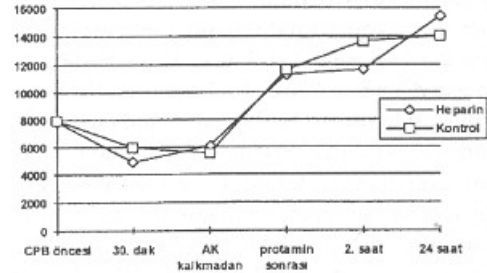
İki grup arasında yaş, aort klemp zamanı, kardiyopulmoner bypas süresi, yapılan bypas sayısı açısından fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1

	Yaş	AKZ (dak.)	KPB Zamanı (dak.)	Bypas sayısı
Heparin kaplı	58.8 ± 1.9	45.9 ± 2.4	90.3 ± 4.1	4.0
Kontrol	59.5 ± 2.3	44.5 ± 3.3	82.8 ± 5.4	3.2

Kan sayım sonuçları:

Beyaz küre: Her iki grupta da kardiyopulmoner bypasın 30. dakikasında düşme saptandı ancak iki grup arasında istatistik fark yoktu (Tablo 2 ve Şekil 1' de gösterilmiştir).

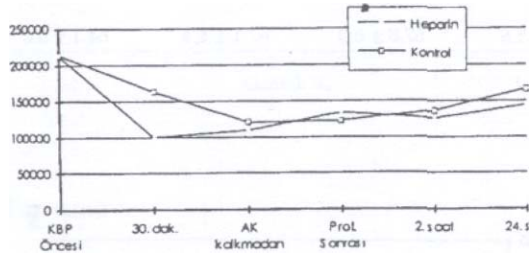


Şekil 1

Tablo 2.

Beyaz küre sayısı x 1000	KPB öncesi	KPB 30. dakika	Aort klemp kalkmadan	Protamin sonrası	Postop. 2. saatte	Postop. 24. saatte
Heparin kaplı	7.83 ± 0.50	4.84 ± 0.52	6.08 ± 0.0%	11.27 ± 0.99	11.62 ± 1.14	15.4 ± 2.11
Kontrol	7.91 ± 0.75	5.97 ± 0.54	5.56 ± 0.51	11.61 ± 1.41	13.64 ± 1.46	14.02 ± 0.92

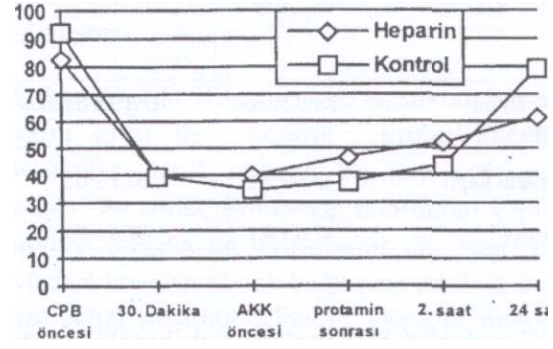
Trombosit: Trombosit sayısı heparin kaplı olan ve olmayan grupta KPB' nin 30. dakikasında belirgin düştü. Heparin kaplı grupta bu düşüş daha fazlaydı ve fark istatistik! olarak anlamlıydı. Trombosit sayısındaki düşme KPB ile birlikte devam etti; fakat diğer zaman dilimlerinde anlamlı fark yoktu (Tablo 3 ve Şekil 2'de gösterilmiştir).



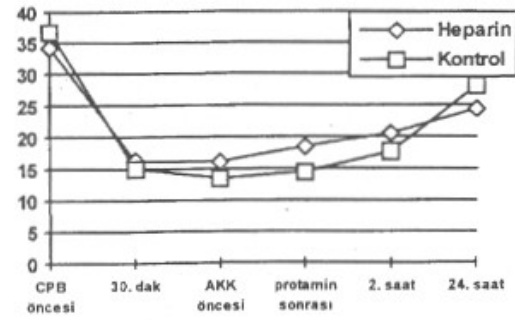
Şekil 2.

Kompleman: C3 ve C4 titreleri KPB başlaması ile birlikte belirgin olarak düştü. Kompleman seviyeleri kardiyopulmoner bypas ile düşmeye devam etti. Protamin infüzyonu sonrası C3 ve C4 değerleri tekrar yükselmeye başladı, postoperatif 24 saat sonra preoperatif değerlere ulaştılar.

İki grup arasındaki tek anlamlı fark hem C3 hem de C4 seviyelerinde protamin infüzyonu sonrası görüldü ve heparin kaplı grupta bu seviyeler anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0.035).



Şekil 3.



Şekil 4.

Tablo 3.

Trombosit sayısı x 1000	KPB öncesi	KPB 30. dakika	Aort klempi kalkmadan	Protamin sonrası	Postop. 2. saatte	Postop. 24. saatte
Heparin kaplı	167.3 ± 1.1	101.5 ± 6.7	110.5 ± 9.5	134.9 ± 1.3	126.1 ± 1.4	144.6 ± 1.3
Kontrol	214.0 ± 19.6	164.2 ± 12.4	121.4 ± 7.3	123.4 ± 6.5	136.7 ± 1.0	167.3 ± 1.1

Tablo 4

C3u/ml sayısı x 1000	KPB öncesi	KPB 30. dakika	Aort klempi kalkmadan	Protamin sonrası	Postop. 2. saatte	Postop. 24. saatte
Heparin kaplı	82.8 ± 9.3	39.7 ± 3.1	39.8 ± 3.3	46.3 ± 3.0	52.2 ± 3.2	61.6 ± 2.7
Kontrol	92.4 ± 4.6	39.5 ± 2.3	34.6 ± 2.3	37.3 ± 3.2	43.9 ± 4.3	79.4 ± 5.2

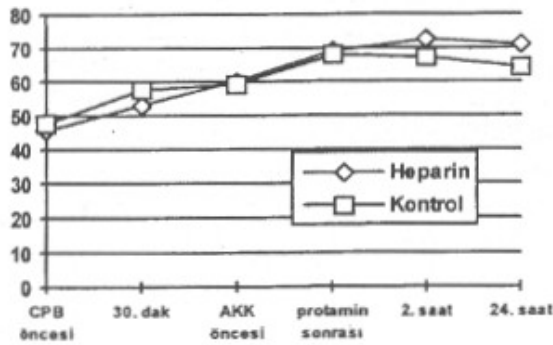
Tablo 5.

C4 U/ml sayısı x 1000	KPB öncesi	KPB 30. dakika	Aort klempi kalkmadan	Protamin sonrası	Postop.2. Saatde	Postop. 24.saatde
Heparin kaplı	34.2±2.9	16.2±1.2	16.2±1.3	18.4±1.5	20.5±1.6	24.3±2.1
Kontrol	36.7±2.2	15.0±1.0	13,5±0.7	114.4±0.9	17.7±1.8	28.0±2.2

Tablo 6

TCC U/ml sayısı x 1000	KPB öncesi	KPB 30. dakika	Aort klempi	Protamin	Postop. 2. Saatde	Postop. 24. Saatde
Heparin kaplı	45.5±7.2	53.1±6.2	60.1±7.7	69.0±7.4	72.5±5.8	71.0±4.8
Kontrol	47.6±8.1	57.6±7.1	59.2±5.6	67.8±6.0	67.1±4.4	64.1±6.0

TCC seviyeleri KPB başlaması ile her iki grupta artmaya başladı. TCC seviyeleri protamin verildikten sonra en üst seviyelere ulaştı. Ancak her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

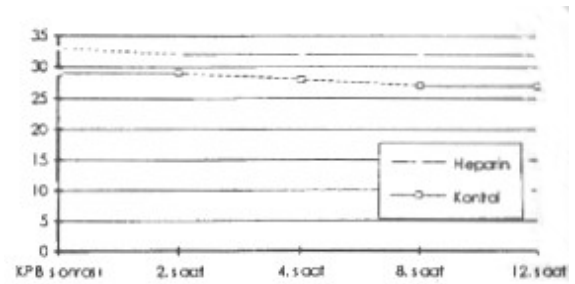
**Şekil 5 (TCC)**

Statik Pulmoner Komplians:

Tüm zaman dilimlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 7)

Tablo 7

Komplians MI/Hg	KPB sonrası	2.saat	4.saat	8.saat	12.saat
Heparin Kaplı	33.2±1.8	32.0±1.3	32.2±1.3	32.0±1.8	32.2±1.3
Kontrol	29.2±2.0	29.5±2.1	28.5±2.3	27.5±2.4	27.8±2.2

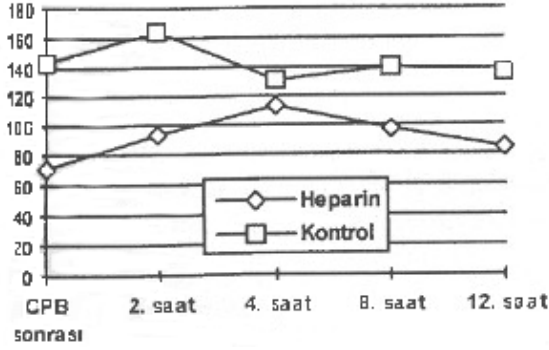
**Şekil 6**

Pulmoner Vasküler Direnç:

Heparin kaplı grupta KPB sonrası ölçülen ilk değer anlamlı olarak daha düşüktü. Gene 2. ve 12. saatlerde yapılan ölçümler istatistiki olarak anlamlı düzeyde heparin kaplı grupta düşüktü (Tablo 8 ve Şekil 7' de gösterilmiştir.).

Tablo 8

PVR dyn.san/cm²	KPB sonrası	2.saat	4.saat	8.saat	12.saat
Heparin Kaplı	71.0±9.6	93.6±13.8	113.0±24.4	97.2±25.8	84.3±16.2
Kontrol	143.6±15.2	164.6±12.4	130.9±13.2	140.0±15.0	137.2±13.9



Grafik 7.

Tartışma

Kompleman sisteminin aktivasyonu, kardiyopulmoner bypassın neden olduğu önemli sorunlardan biridir. Oluşan ürünler, lökosit aktivasyonu ile birlikte kapiller geçirgenliği arttırarak pulmoner, renal ve kardiyak fonksiyon bozukluklarına yol açar (1, 2). Ekstrakorporeal dolaşım sistemlerinin biyo-kompatibilitesini arttırmak amacıyla kanla temas eden yüzeylerin kovalan bağlı heparinle kaplanması fikri ortaya atılmış ve bu şekilde hazırlanan oksijenatör ve sistemler yakın tarihlerde piyasaya sürülmüştür. Heparin kaplı sistemlerin trombosit fonksiyonları ve pıhtılaşma üzerine etkileri kanıtlanmışsa da kompleman sistemi üzerine etkileri henüz tam olarak gösterilememiştir (3).

Bu çalışma, heparin kaplı CPB sisteminin kompleman aktivasyonu ve gene kompleman aktivasyonundan en fazla etkilenen, pulmoner fonksiyonlar, üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Kompleman aktivasyonunda kriter olarak nativ C3 ve C4'ün yıkımı ve TCC oluşumunu alınmıştır. C3 ve C4 seviyelerinde oluşan azalma kompleman aktivasyonunu belirleme açısından fazla hasas değildir, buna karşın C3 yıkım ürünü olan C3a ve C3b

seviyelerinin tesbiti belirleyici olmalarına karşın oldukça labil olduklarından ölçümlerinin yapılması güçtür. TCC kompleman aktivasyonunun son komponentidir ve stabil olduğu için ölçümünün yapılması kolaydır (4). Bu nedenle çalışmamızda kompleman aktivasyonunun gösteren temel parametre TCC olmuştur.

Çalışmamızda TCC oluşumu açısından heparin kaplı grup ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç Svennevig tarafından yapılan invitro çalışma ile uyumludur (5). Heparinin yüzeye kovalan olarak bağlanma şeklinin buna yol açtığı düşünülmektedir. Heparin molekülünün antikoagulan ve kompleman aktivasyonunu engelleyen terminallerinin farklı olması ve kovalan bağlı molekülün etkinliğini yitirmesi, bu sonuçtan sorumlu tutulmaktadır (6).

Çalışmamızda aynı dozda heparin uygulanan iki grup hasta arasında kompleman aktivasyonu açısından belirgin bir fark gözlenmezken, pulmoner vasküler rezistans ölçümlerinde iki grup arasında belirgin fark saptandı. Pulmoner vasküler rezistans heparin kaplı grupta post-operatif erken dönemde kontrol gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Heparin kaplı sistemlerin pulmoner fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri Redmond tarafından domuzlar üzerinde yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (7). insanlarda yapılan benzer bir çalışmada, tam doz heparin ile Ranucci, heparin kaplı sistemlerin pulmoner fonksiyon üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (8). Bu etkinin kompleman aktivasyonundan bağımsız olduğu düşünülmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası akciğer permeabilitesindeki değişikliklerin kompleman aktivasyonu ile ilişkisinin gösterilemediği Tennenberg' in çalışması da bu bulguları ve bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (9).

Sonuç olarak heparin kaplı kardiyopulmoner bypass sistemlerinin tam doz heparin uygulan-

ması ile birlikte kompleman sistemi aktivasyonu üzerine olumlu bir etkisini saptayamadık. Ancak bu sistemin kullanılması ile postoperatif pulmoner vasküler rezistansta belirgin bir düşme saptadık. Heparin kaplı sistemin kullanılması ile ilgili olarak olumsuz herhangi bir yan etki gözlemedik. Halen ek mali yük getirmeyen bu sistemlerin daha biyokompatible olması, kompleman aktivasyonu dışı olumlu etkilerinin olabilmesi nedeniyle, kullanılması düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1991; 51:529-31.
2. Gu JY, van Ooveren W, Akkerman C, Boonstra PW, uy/en RJ, Wildevuur CRH. Heparin coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993; 55: 917-21
3. Jones DR, Hill RC, Vasilakis A, Hollingsed MJ, Graebur GM, Gustafson RA, Cruzzavala JL, Murray GF. Safe use of heparin coated bypass circuits incorporating a pump oxygenator. Ann Thorac Surg 1994;57: 815-9.
4. Videm V, Fosse E, Mollnes TE, Carred P, Svennevig JL. Time for new concepts about measurement of complement activation by cardiopulmonary bypass? Ann Thorac Surg 1992; 54: 725-31.
5. Svennevig JL, Gerian OR, Karlsen H, Pedersen T, Mollnes TE, Kongsgard U, Froysaker T. Complement activation during extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 466-72.
6. Pekna M, Magman L, Halden E, Nilsson UR, Nilsson B, Thelin S. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Effects of immobilized heparin. Ann Thorac Surg 1994; 58: 421-
7. Redomand MJ, Gillinov AM, Stuart SR, Zehr KJ, Winkelstein JA, Hersowitz A, Cameron DE, Baumgartner WA. Heparin coated bypass circuits reduce pulmonary injury. Ann Thorac Surg 1993; 56:474-9.
8. Ranucci M, Cirri S, Conti D, Ditta A, Boncilli A, Frigiola A, Menicanti L. Beneficial effects of Duraflo II Heparin coated circuits on postperfusion lung dysfunction. Ann Thorac Surg 1996; 61: 76-81.
9. Tennenberg S, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1990; 50: 597-601.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Nejat Sariosmanoğlu, Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 35340 İnciraltı/İzmir
Tel (İş): (0112) 277 77 77 / 32 03
(ev): (0232) 238 07 85
Faks:(0232)27721 65
