

# Konjenital Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Leukoguard-6 Lökosit Filtresinin Kullanımı ve Etkilerinin Değerlendirilmesi

Yusuf K. YALÇINBAŞ, Barbaros KINOĞLU, Mehmet S. BİLAL, Ahmet ÖZKARA, Bekir KOCAZEYBEK, Özge KÖNER, Tayyar SARIOĞLU, Rüstem OLGA, Aydın AYTAÇ

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Nötrofiller kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında vücutta gelişen enflamatuvar reaksiyonlarda anahtar rolü üstlenirler. Çalışmamızda konjenital kalp cerrahisinde KPB sırasında PALL LG-6 lökosit filtresi kullanımının etkileri iki grup hastada klinik olarak incelenmiştir. Filtre kullanılan grup yaşları 1.5-11 yaş arasında değişen (ortalama 6.75 yaş), vücut yüzey alanları (BSA) 0.76 m<sup>2</sup> olan 14 hastadan oluşmuştur. 13 hastadan oluşan kontrol grubunun yaşları ise 2.5-13 yaş arasında olup (ortalama 4.19 yaş) BSA 0.61 m<sup>2</sup>'dir. LG-6 filtresi filtre grubundaki hastaların arteriyel line'larına seri olarak bağlanmış ve KPB başlamadan önce, KPB'nin 5. dk., aort klempini açıldıktan sonra, KPB'nin bitiminde, ameliyat sonrası 24. saatte ve 5. günde kan örnekleri alınmıştır. Her iki grup için hematolojik, enzimatik (LDH, AST, ALT, CPK) ve klinik parametreler ayrı ayrı saptanıp karşılaştırılmıştır. Her iki grupta lökosit sayıları, nötrofil oranları, LDH, AST, ALT, CPK enzim düzeyleri belirgin artışlar göstermişlerse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. KPB sırasındaki nötrofil aktivasyonunun spesifik göstergelerinden biri olan elastaz enzim düzeyi ise filtre grubunda KPB'nin 1. dönemindeki yükselişin ardından düşmüştür. Diğer yandan kontrol grubunda elastaz düzeyinin tüm KPB süresince belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. (p<0.05). Bu gözlem, kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük elastaz salındığını saptadığımız filtre grubunda elastaz enziminin yıkıcı etkilerinin yaşamsal organ sistemlerinin çoğunda, en azından hücresel düzeyde, daha az olduğunu öngörmektedir. KPB sırasında ve sonrasında, nötrofil aktivasyonunun yıkıcı etkilerinin, her iki grup üzerinde klinik açıdan ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadıkları saptanmıştır. Buna karşın, özellikle infant yaş grubu açık kalp cerrahisinde uzun KPB süresi gerektiren kompleks vakalarda, nötrofil filtrasyonunun, sadece hücresel anlamda değil, azalmış nötrofil aktivasyonu ve elastaz salınımı sonucu klinik düzeyde de hastaya yarar sağlayacağı açıktır. Bu nedenle konjenital kalp cerrahisinde KPB sırasında PALL LG-6 lökosit filtresi kullanımını akılcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

GKD Cer Derg 1995;3:236-244

## Clinical Use and Effects of Leukocyte Depleting Arterial Blood Filter (LG-6) During Cardiopulmonary Bypass in Congenital Heart Surgery

Neutrophils play a key role in the whole body inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass (CPB). Effects of leukocyte filtration with PALL LG-6 filter has been investigated clinically during CPB in congenital heart surgery in two groups of patients. Filter group consisted of 14 patients, age varied between 1.5-11 (mean 6.75) years and body surface area (BSA) 0.76 m<sup>2</sup>. Control group consisted of 13 patients, age varied between 2.5-13 (mean 4.19) years and BSA 0.61 m<sup>2</sup>. LG-6 filter was placed serially on the arterial line in filter group and blood samples were collected before the start of CPB, 5. minute of CPB, after the release of aortic clamp, after the end of CPB and 24 hours postoperatively. Hematologic, enzymes (Elastase, LDH, AST, ALT, CPK) and clinical parameters were evaluated and compared between two groups. There was a prominent increase in number of leukocytes, percentage of neutrophils and LDH, SGOT, SGPT, CPK enzyme levels in both of groups. Elastase enzyme level, which is one of the specific markers of neutrophil activation during CPB, decreased after the rise in the first phase of CPB in the filter group. On the other hand, a significant increase in elastase enzyme level during whole course of CPB was observed in the control group (p<0.05). This suggested that destructive effects of this enzyme was probably less at least at cellular level in most of the vital organs in filter group, where we found less elastase release as we compare it with the control group. We could not detect any clinical difference in the damaging effects of neutrophil activation during and after CPB between the two groups. But in complex cases with longer CPB time, especially in infant open heart surgery, benefits of neutrophil filtration can be obvious not only at cellular level but also in the clinical outcome of the patients with the effect of decreased neutrophil activation and elastase enzyme release. Therefore it is seems reasonable to use PALL LG-6 leukocyte filter during CPB in congenital heart surgery.

Günümüzde kardiyopulmoner bypass (KPB) konjenital ve edinilmiş kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi sırasında kalp ve solunum fonksiyonlarının geçici olarak desteklenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak özellikle konjenital grupta belirgin olmak üzere, KPB uygulanan bütün hastalarda klinik olarak belirti vermemesine ve kalıcı olmamasına rağmen, hücrel ve moleküler düzeyde, morbiditeye neden olmaktadır.

“Postperfüzyon sendromu”, “capillary leak syndrome” veya “pump poisoning” olarak da adlandırılan bu tablonun temel nedenlerinden biri KPB’da yer alan yabancı (nonendotelize) yüzeylerin vücutta yarattığı yaygın enflamatuvar reaksiyondur. Postperfüzyon sendromu koagülasyon, renal ve pulmoner sistemlerde disfonksiyon, artmış interstisyel sıvı, ateş, lökositoz, vazokonstriksiyon, hemoliz ve enfeksiyona eğilim şeklinde kendini gösterebilir<sup>(1-5)</sup>.

KPB sırasında oluşan yaygın enflamatuvar reaksiyonu tetikleyen mekanizma yabancı yüzeyle temas sonucu aktive olan humoral bağışıklık sistemi ise de birçok organda hasara sebep olan temel hücrel elemanın nötrofil olduğu saptanmıştır<sup>(1,6-9)</sup>. Birçok enzim içeren granülleri olan nötrofillerin ana fonksiyonları bakterilerle savaşmaktır. Ancak KPB tarafından aktive olup proteolitik jelatinaz, elastaz ve serbest oksijen radikalleri gibi maddeleri ortalama bıraktıklarında postperfüzyon sendromu veya reperfüzyon hasarı denilen tabloya neden olurlar.

Bu bulguların ışığında KPB’ya bağlı morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesine yönelik son dönem çalışmalar gerçeğe benzeyen biyolojik yüzeyler geliştirilmesi ve nötrofil aktivasyonunun biyokimyasal inhibitörler ve lökosit filtrasyonu kullanılarak azaltılmasına yönelmiştir<sup>(10-16)</sup>.

Lökosit filtrasyonunun konjenital kalp cerrahisinde kullanımı henüz klinik yönden ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. “Konjenital Kalp Cerrahisinde KPB Sırasında Lökosit Filtresinin Kullanımı ve Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmamızda Leukoguard-6 (LG-6) filtresinin etkinliği, değişik KPB dönemlerinde multipl organ fonksiyonlarını gösteren parametreler ve spesifik olarak nötrofiller tarafından açığa çıkarılan elastaz enzim düzeyleri, lökosit filtresi kullanılan gruptaki değerlerle kontrol grubundaki hastaların değerleri kıyaslanarak araştırılmıştır.

### Materyel ve Metod

İ. Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda 1 Haziran 1994 ile 22 Aralık 1994 tarihleri arasında açık kalp ameliyatı uygulanan 27 konjenital kalp hastasında gerçekleştirilen bu çalışmada olgular 14 kişilik filtre ve 13 kişilik kontrol grubu şeklinde incelendiler (Tablo 1). Kontrol grubundaki olgularda kliniğimizde kullanılan standart KPB sistemi kullanıldı. Filtre grubundaki olgularda ise standart KPB sistemine ek olarak arteriyel line filtresi

Tablo 1. Kontrol ve filtre gruplarındaki hastalara ait bilgiler

	Kontrol (13)	Ortalama	Filtre (14)	Ortalama	p değeri
Yaş	2.5-13 yaş	4.19±2.81	2-11 yaş	6.75±2.95	0.03
Cins (E/K)	7 K, 6 E			10 E, 4 K	
BSA	0.45-1.29 m <sup>2</sup>	0.61±0.21	0.46-0.96 m <sup>2</sup>	0.76±0.15	0.04
KPB süresi	54-182 dk	105.46±40	51.171 dk	110.6±37.5	0.7
AK süresi	30-100 dk	66.76±26.7	22-105 dk	64.14±20.5	0.7
Hipotermi	24-30°C	27.3±2.42	15-30°C	24.85±4.70	0.1
Patoloji	TOF 7 ASD 3 VSD+PS 2 TGA+1 VSD+PS		TOF 5 UVH+PS 3 AS 2 PS 2 VSD 1 ASD 1		

TOF: fallot tetralojisi, UVH: univentricular heart, VSD: ventriküller septal defekt, ASD: atrial septal defekt, AS: aort stenozu, PS: pulmoner stenoz, TGA: büyük arterlerin transpozisyonu, E: erkek, K: kadın, AK: aorta klemp, KPB: kardiyopulmoner bypass, BSA: vücut yüzey alanı.

konumunda Leukoguard-6 (PALL©)\* lökosit filtresi kullanıldı. Hemoglobın (Hb), hematokrit (Hct), lökosit seviyeleri, nötrofil yüzdesi, lenfosit yüzdesi, trombosit sayısı, laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin fosfokinaz (CPK), kan üre azotu (BUN), kreatinin seviyeleri, vücut ısısı takibi, 24 saatlik drenaj takibi, arteryel PO<sub>2</sub>, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalış süresi, hastanede kalış süresi gibi parametreler değerlendirildi. Kan örnekleri insizyon öncesi ve postoperatif dönemde santral venöz kateterden, ameliyat sırasında oksijenatörden altı evrede alındı:

- 1- Sternotomi öncesi
- 2- KPB başladıktan 5. dakika sonra
- 3- Aort klempı açıldıktan sonra
- 4- KPB'den ayrıldıktan sonra
- 5- Postoperatif 24. saat
- 6- Postoperatif 5. günde (elastaz hariç)

Elastaz için alınan kan örnekleri 10 dakika, 3000 devirde santrifüje edilerek 40°C saklanmışlardır. Elastaz düzeyi Merck Elastaz (ELIZA)\* kiti kullanılarak saptanmıştır (normal değerler: 10-32 µgr/lit Ort. 22 µgr/lit). Lökosit sayımı, trombosit sayımı direkt mikroskopi ile standart yöntemle yapılmış, nötrofil velenfosit yüzdeleri yayma ve direkt mikroskopi yöntemi ile tayin edilmiştir. İki grup kıyaslandığı için ve filtrenin selektif olarak nötrofilleri adsorbe ettiği öngörüldüğünden filtrenin etkinliği direkt nötrofil, lenfosit yüzdeleri ve lökosit sayımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Yine aynı sebeplerle, KPB başladıktan sonra prime solüsyonun oluşturduğu hemodilüsyon için bütün hastalarda Hct %30 olarak ayarlandığından düzeltme formülü kullanılmamıştır.

LDH, AST, ALT, CPK, BUN, kreatinin düzeyleri Technicon RA-1000 seri nolu otoanalizörü kullanılarak ölçülmüştür. Solunum fonksiyonu, kardiyak fonksiyon, heparin verilmesi, anestezi, prime solüsyonu ve bu solüsyona eklenen maddeler, miyokard korunması, protamin verilmesi

.....  
\* Pall Biomedical Products Corp., 2200 Northern Blvd. East Hills New York 11548 USA

yönünden iki grup eşdeğer kabul edilmiştir. Oksijenatör ve tubing seti olarak Dideco 705\* oksijenatör ve Bıçakçılar\* pediatrik tubing seti kullanılmıştır. Prime solüsyonu Hct %30 olacak şekilde taze donör kanı ile birlikte isolyte kullanılarak hazırlandı ve 30 mg/kg metilprednizolon, 30000 U/kg aprotinin, 50 mg/kg sefazolin eklendi. Anesteziye fentamyl 100 µgr/kg, vecuronium 0.1 mg/kg, heparin: 400 U/kg protamin: Her 100U heparin için 1.5-2 mg kullanıldı.

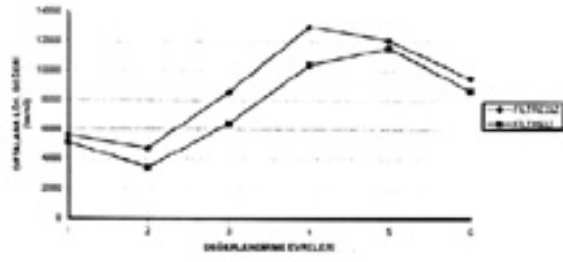
Miyokard korunması için kan kardiyoplejisi kullanıldı. Potasyum içeriği induksiyonda 25 mEq/lit, idamede 10 mEq/lit olan kan kardiyoplejisi 20 dakika aralıklarla ve 50 mmHg aort kökü basıncıyla verildi. Verilecek miktar ilk doz için 20 ml/kg, idame dozları için 100 ml/kg olarak hesaplandı.

**İstatistik değerlendirme:** Her iki grup için tüm elastaz, hemogram ve biyokimyasal verilerinin ortalamaları alınmış ve bu ortalamaların karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Her bir olgunun verileri kendi grupları içindeki diğer verilerle Wilcoxon testi kullanılarak tek tek karşılaştırılmıştır. İki ayrı gruptan elde edilen ölçümsel ortalamaların karşılaştırılması ise Mann-Whitney testi ile yapılmıştır. İki grup arasındaki verilerin değişim değerlerinin anlamlı olup olmadıklarının saptanmasında "p" değeri esas alınarak p<0.05 olduğu koşullarda değişim değeri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik çalışmalarda IBM compatible PC bilgisayar ve SPSS/P+ istatistik programı kullanılmıştır.

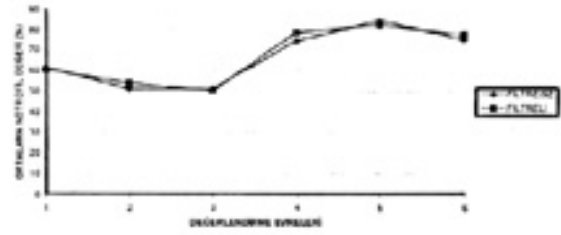
## Bulgular

Hastalarda KPB'nin son döneminde ve erken postoperatif dönemde belirgin lökositoz ve nötrofili saptanmıştır (Şekil 1,2,3). KPB sırasında oluşan enflamatuvar reaksiyonun temel nedeninin nötrofiller olduğu öngörülerek lökositlerin,

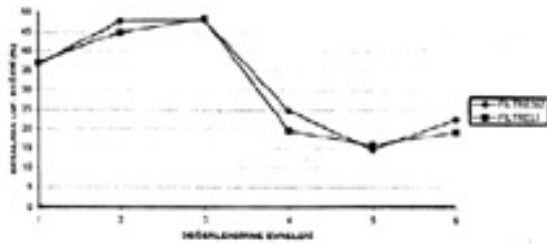
.....  
\* E. Merck, Diagnostics Division 64271 Darmstadt, Germany  
\* Dideco Corp. Via Statale 12 Nord 86 Postbox:87 Mirandola, İtaly  
\* Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar San. Tic. A.Ş., Hadımköy Asfaltı Kıraçköyü Yolu Büyükçekmece 34909 İstanbul



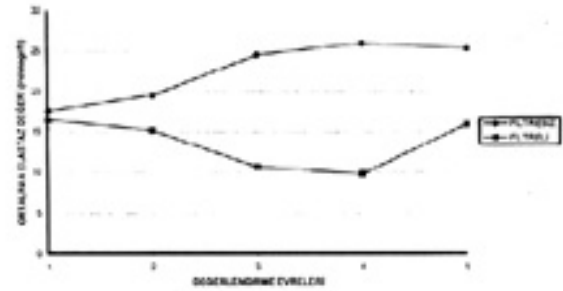
Şekil 1. KPB sırasında ve sonrasında evrelerde filtre ve kontrol grubundaki lökosit değerleri görülmektedir.



Şekil 2. KPB sırasında ve sonrasında evrelerde filtre ve kontrol grubundaki nötrofil oranına ait değişiklikler görülmektedir.



Şekil 3. KPB sırasında ve sonrasında evrelerde filtre ve kontrol grubundaki lenfosit oranına ait değişiklikler görülmektedir.



Şekil 4. KPB sırasında ve sonrasında evrelerde filtre ve kontrol grubunda saptanan elastaz enzimi salınımı görülmektedir.

özellikle de nötrofillerin, filtrasyonu amacı ile LG-6 filtresi kullanılmasına rağmen filtre kullanılan ve kullanılmayan gruplarda lökosit tutulumu ve nötrofil oranındaki artış açılarından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

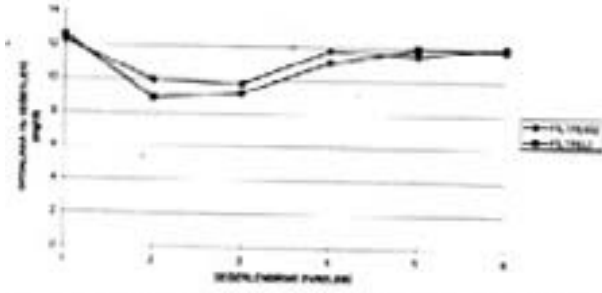
KPB'nin başlamasıyla birlikte hemodilüsyona bağlı olarak lökosit sayısında bir azalma (ortalama sayı 6000'den 4000/mm<sup>3</sup>'e düştü) gözlemlendi. Lökositlerdeki artış 2. dönemden başlayarak pompa sonrası evreyi de kapsamak üzere her iki grupta da belirgindi. 4. dönemde filtre grubundaki lökosit sayısı (ortalama 10000/mm<sup>3</sup>) kontrol grubundan daha düşük olmakla birlikte (ortalama 13000/mm<sup>3</sup>) iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05).

Lökosit sayısı 24. saatte azalmaya başladı ve 5. günde ortalama 10000/mm<sup>3</sup>'ün altına indi. Her iki grup lökosit açısından incelendiğinde 2. dönemde filtreli gruptaki lökosit sayısı kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. Bütün diğer dönemlerde, filtreli grupta daha az olmakla

birlikte, lökosit sayısındaki artış eğrileri iki grupta da paralel seyretti (istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu, p>0.05).

Nötrofil oranı her iki grupta ortalama %60 ile başladıysa da ilk iki dönemdeki hemodilüsyon, muhtemelen marjinalizasyon ve akciğerde oluşan kümelenmeden de etkilenecek şekilde %50'ye düştü. 3. dönemde aort klempinin açılmasıyla başlayan artış her iki grupta da 24. saate dek süreklilik gösterdi ve anlamlı olarak değerlendirildi (%80) (p<0.05). Ancak filtre kullanılan grup ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldıklarında filtre grubunun nötrofil oranlarında anlamlı bir azalmanın olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Lenfosit oranı her iki grupta ortalama %35 düzeyinde başlayıp 3. döneme kadar artış gösterdi (%48). Ancak aort klempinin açılıp nötrofil Salınımının ve aktivasyonunun arttığı 3. dönemden itibaren lenfosit oranı %20 düzeyine düştü ve 24. saat ile 5. güne kadar bu şekilde seyretti. Lenfosit oranları açısından incelendiklerinde iki



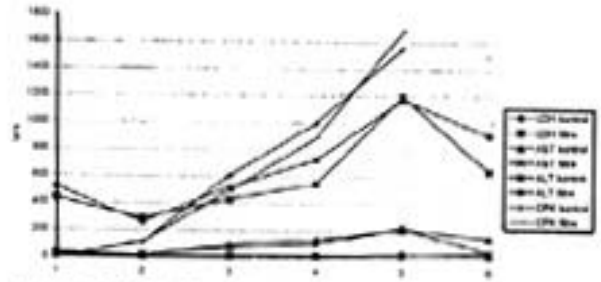
Şekil 5. KPB sırasında ve sonrasında filtre ve kontrol grubundaki hemoglobin değerlerine ait değişiklikler.

grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Trombositler iki grupta 2. dönemden itibaren hemodilüsyona bağlı olarak azaldılar (ort. sayı 200000'den 100000/mm<sup>3</sup>'e düştü). 2. dönemden itibaren trombosit sayısı her iki grupta da sabit bir seyir izledi (100000/mm<sup>3</sup>) ve 24. saate kadar bu şekilde devam etti.

Her iki grup KPB sırasında ve sonrasında, nötrofil aktivasyonu için spesifik bir marker olan, elastaz enzim düzeyi açısından incelendiklerinde filtre grubunda elastaz seviyesinin belirgin olarak düşük seyrettiği saptanmıştır (Şekil 4). Başlangıç ortalaması her iki grup için ortalama 17 µgr/lit olan elastaz değeri filtreli grupta 1. dönemden itibaren operasyon sonuna kadar belirgin olarak azaldı, normal sınırın altında değerlerin (10 µgr/lit) saptandığı dönemler de olmakla birlikte elastaz düzeyi 24. saate başlangıç değerlerine döndü. Filtresiz grupta ise 1. dönemden operasyon sonuna dek alınan örneklerde sürekli ve anlamlı bir artış gösteren elastaz değerleri 24. saate de yüksek olarak bulundu (25 µgr/lit) ( $p<0.001$ ).

Filtre ve kontrol gruplarının kan tabloları incelendiğinde elastaz düzeyi dışında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Nötrofiller LG-6 filtre yüzeyinde tutuldukları için olasılıkla doku faktörleri ve diğer mediatörlerle etkileşime girememişler, dolayısıyla daha az aktive olmuşlar ve düşük miktarlarda elastaz salgılamışlardır. Bu olay filtre grubundaki düşük elastaz seviyesini açıklamaktadır.

Her iki grupta genel olarak prime solüsyonuna bağlı gelişen hemodilüsyonun sonucu olarak 2.



Şekil 6. LDH, AST, ALT, CPK enzim değerlerinin KPB ve sonrasında filtre ve kontrol grubundaki değişiklikleri göstermektedir.

ve 3. dönemlerde görülen Hb ve Hct azalması pompa süresinin sonunda ve ilk 24 saatte iki grupta da normale döndü (Şekil 5). Kan transfüzyon miktarı gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiyordu ( $p>0.05$ ).

İki grup arasında LDH, AST, ALT ve CPK enzim düzeylerindeki artış açısından anlamlı bir fark yoktu (Şekil 6). Filtre ve kontrol gruplarında bu enzim seviyeleri KPB sonunda ve postoperatif 1. günde yüksek seyredip, mikro düzeyde de olsa, genel enflamatuar reaksiyona bağlı gelişen multipl organ hasarının bir belirtisi olarak kabul edilmişlerdir. Postop. PO<sub>2</sub> (kontrol: 170 mmHg, filtre: 180 mmHg) vücut ısısı (kontrol: 39 C filtre: 38.5 C), 24 saatlik drenaj (kontrol: 240 ml/24 saat filtre: 212 ml/24 saat), YBÜ (kontrol: 2.3 gün filtre: 2.3 gün) ve hastanede kalış süreleri (kontrol: 9.6 gün filtre: 9.2) açısından incelendiklerinde filtre ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Çalışmamız sırasında her iki gruptaki hastaların hiçbirinde postoperatif enfeksiyon gelişmediği gibi kaybedilen hasta da olmamıştır.

## Tartışma

KPB sonucunda gelişen reperfüzyon hasarı ve yaygın enflamatuar cevabın engellenmesi amacıyla KPB sisteminde lökosit filtresinin kullanılması ile ilgili çalışmalar 1980'lerin ortalarından beri devam etmektedir. Lökosit filtrasyonunun etkileri, in vitro ve in vivo olarak konvansiyonel KPB ve organ transplantasyonu gibi konularda incelenmiştir<sup>(1,12,17)</sup>. Lökosit filtrasyonu KPB sisteminden başka kan transfüzyonu sırasında oluşan CMV kontaminasyonuna

karşı homolog lökositlerin filtre edilmelerinde, kan kardiyoplejisinde ve KPT sonunda rezervuarda kalan kanın filtre edilip retransfüzyonu uygulamasında da kullanılmaktadır<sup>(18,19,20)</sup>. Çalışmamızda LG-6 filtresinin konjenital kalp cerrahisinde kullanımı ve etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KPB işlemi kompleman ve kontakt sistem aktivasyonu ile prekallikreinden kallikrein oluşumuna neden olarak nötrofil aktivasyonunu başlatır. Kallikrein, C3a ve C5a (kompleman) direkt olarak nötrofilleri aktive ederler. PAF (platelet activating factor) ve lökotrienler bu işlemin amplifikasyonuna neden olurlar. Aktif nötrofiller hidrojen peroksit, hipoklorit asit, hidroksil radikaller gibi sitotoksik reaktif oksijen moleküllerini, elastaz, myeloperoksidaz, laktoferrin gibi normal hücrelere de zarar verebilen birçok lizozomal enzimi üretilip dış ortama bırakırlar.

Bu üretim ve salınım adeta biyokimyasal bir patlama şeklinde gerçekleşir. Aktif nötrofiller akciğerlerde toplanıp vasküler permeabilityi arttırlar ve interstisyel ödeme neden olurlar. KPB sırasında ve sonrasında görülen tüm bu olumsuz etkiler çocuklarda daha belirgindir ve aynı zamanda bu hastalarda monbidite-mortalite risklerinin önemli oranda artmasına da neden olmaktadır<sup>(21)</sup>.

Son yıllardaki bu saptamaların ışığında bazı araştırmacılar KPB sırasında gelişen nötrofil aktivasyonunun azaltılması için biyokimyasal inhibitörlerin kullanımını denemektedirler<sup>(22)</sup>. Ancak nötrofillerin mekanik anlamda filtre edilmeleri daha güvenilir bir yöntem olarak görülmektedir. Çünkü biyokimyasal inhibitörlerin kullanılması olumlu etkilerinin yanısıra hücre proliferasyonunu ve lenfokin üretimini inhibe edip vücut savunmasını zayıflatarak ciddi enfeksiyonlara neden olabilir.

Burrows konjenital kalp cerrahisinde KPB sırasındaki nötrofil fonksiyonlarını infant yaş grubunda ayrıntılı olarak incelemiştir<sup>(23)</sup>. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sayısı 1. saatte belirgin olarak artmaya başlamış ve 24. saatte en

yüksek seviyeye çıkmıştır. 48 saat sonra nötrofiller azalmakla birlikte normal seviyelerine dönmemişlerdir.

Çalışmamızda bu sonuçlara benzer değerler elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada opsonizasyon kapasitesi KPB sonrasında azalmakla birlikte 24 saat sonra preoperatif değerlerine dönmüş, bakterisidal kapasite ise postoperatif 48 saat boyunca azalmış olarak bulunmuştur. Stefano ve arkadaşları da KPB'nin hem enflamatuvar cevabı hem de hücrel immunosupresyonu indüklediğini, nötrofil ve makrofaj aktivasyonunu belirgin olarak arttırdığını ortaya koymuşlardır<sup>(24)</sup>.

Rinder KPB'de trombositlerin de aktive olarak alfa granüllerindeki maddeleri, membran proteini 140 adlı maddeyi açığa çıkararak nötrofil-trombosit ve monosit-trombosit agregatları oluşumuna neden olduklarını ortaya koymuştur<sup>(25)</sup>. Bu fenomen KPB sonrasında mikrosirkülatuar yatakta ortaya çıkan dolaşım bozukluğunun nedenlerinden biridir. Ayrıca Gillinov'un deneysel bir çalışması göstermiştir ki C3 vasküler endotalde birikip nötrofil CD 18 reseptörünün ortaya çıkmasında ve akciğerdeki nötrofil sekestrasyonunda mediyatör rol oynamaktadır<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda filtre ve kontrol gruplarında, özellikle aort klempini açıldıktan sonra, lökosit ve nötrofil belirgin olarak ortaya çıkmış; KPB sonrasında en yüksek seviyelerine ulaşmış ve 5. günde azalmaya başlamalarına rağmen normal değerlerine dönmemişlerdir.

Her iki grupta ortalama 5000/mm<sup>3</sup> olan lökosit sayısı KPB sonunda ortalama 11000/m<sup>3</sup> değerine ulaşmış ve 5. gün 9000/mm<sup>3</sup> değerine inmiştir. Lökosit sayısı filtre kullanılan grupta daha düşük olmasına rağmen kontrol grubunun lökosit değerleri ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Nötrofil oranı ise her iki grupta ortalama %60 düzeyinde iken KPB sonunda %75 düzeyine çıkmıştır. Bu oran 24. saatte %85'lere kadar yükselip 5. gün %75'e düşmüştür. Nötrofillerde KPB sonrasında ortaya çıktığı bildirilen opsonizasyon ve bakterisidal kapasite azalmasına karşın hastalarımızda ameliyat

sonrası dönemde herhangi bir enfeksiyon gelişmemiştir. Bunun sebepleri steril şartlarda bir ameliyat ortamı, profilaktik antibiyotik kullanımı, kemik iliğinden ilk 12-24 saat içerisinde dolaşıma katılan sağlıklı yeni nötrofiller olarak sıralanabilir.

Nötrofillerin aktivasyonunun, KPB'nin olumsuzluklarına yol açan spesifik bir etmen olarak gösterilmesi, bu konudaki tedavi yaklaşımlarının yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Faymonville erişkin hasta grubunda KPB sırasında lökosit (nötrofil) aktivasyonunun belirleyicisi olarak myeloperoksidaz ve elastaz enzimlerini incelemiştir <sup>(26)</sup>. Sonuçta KPB'nin erken dönemlerinde lökosit sayısında ciddi bir artış olmamasına karşın önce myeloperoksidaz daha sonra elastaz düzeyleri yükselmiş, KPB sonrasında ise bu enzimler lökosit sayısındaki artışa paralel olarak yüksek düzeylerde saptanmaya devam etmişlerdir.

Kawamura, Sundaram ve Dapper de KPB sırasında erişkin hastalarda elastaz düzeyinin dereceli olarak arttığını göstermişlerdir <sup>(27,28,29)</sup>. Jansen ve arkadaşları erişkin hasta grubunda KPB'nin başından itibaren C3a ve elastazı artmış olarak bulmuşlardır. Aort klempini açıldıktan sonra ise TNF (Tumor necrosis Factor), LT-B4 (lökotrien) ve TPA (Tissue plasminogen activator) düzeyleri artmıştır. Çalışmada KPB sırasında 1 mg/kg deksametazon uygulamasının sitokinleri inhibe etmesine rağmen kompleman aktivasyonu ve elastaz salınımını inhibe etmediği gözlenmiştir <sup>(30)</sup>. Bu sonuç elastaz salınımının azaltılması için lökosit filtresinin kullanılmasını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda KPB etkisiyle başlayan elastaz salınımı, pediyatrik yaş hastalarından oluşan, filtre ve kontrol gruplarında ilk 24 saat için ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu nedenle elde edilen sonuçların diğer çalışmalar açısından önemli bir baz oluşturacağı düşünülmektedir. Araştırmamızda elastazın filtre kullanılmayan kontrol grubunda anlamlı ölçüde arttığı, buna karşın filtre kullanılan hasta grubunda artış göstermediği gibi normal değerlerinin altındaki

düzeylede saptandığı dönemler de olmuştur. Kontrol ve filtre gruplarının elastaz değerleri kıyaslandıklarında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı ( $p<0.001$ ) bir fark olduğu ortaya çıkmıştır.

LG-6 filtresinin erişkin hastalarda kullanımını araştıran önceki çalışmaların sonuçları etkinlik ve klinik fayda açısından farklılıklar göstermektedir. Gourlay yaptığı laboratuvar çalışmasında 90 dakikalık KPB sonunda nötrofillerde %70 oranında azalma saptamış ve lenfositlerin filtrasyondan korunduğunu göstermişti <sup>(31)</sup>. Bando tarafından yapılan deneysel çalışmada ise lökosit filtresi serbest radikal oluşumunu azaltmış ve pulmoner fonksiyonları korumuştur <sup>(32)</sup>.

Diğer taraftan Al-Ebrahim ve arkadaşları 50 erişkin hastadan oluşan bir grupta yaptıkları çalışmada LG-6 filtresinin KPB sırasında lökosit sayısında ve nötrofil oranında bir azalma sağlamadığı ve pulmoner fonksiyonlar açısından da klinik bir fark görülmediği sonucuna varmışlardır <sup>(33)</sup>. Buna karşın Coleman özellikle 71-80 yaş grubunda LG-6 filtresinin postoperatif oksijen ihtiyacında anlamlı bir azalma sağladığını öne sürmüştür <sup>(34)</sup>. Allen ve arkadaşları ise erişkin hastalarda KPB sırasında LG-6 filtresi kullanımının lökosit değerlerine etkilerini araştıran bir çalışma yapmışlar ve 13'er hastadan oluşan iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olduğunu belirtmişlerdir <sup>(35)</sup>.

Çalışmada KPB sırasında filtre kullanılan grupta lökositoz daha az belirgin olup bu durum özellikle nötrofil oranındaki azalmadan kaynaklanmıştır. Ayrıca filtre grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir mortalite azalması ve oksijenasyonda düzelme saptanmıştır. Johnson 16 kişilik iki erişkin hasta grubu ile yaptığı çalışmada lökositozu KPB sonrası 4. saatte filtre grubunda daha düşük seviyede bulmuş, ancak postoperatif 24. saatte filtre ve kontrol gruplarının lökositoz değerleri aynı seviyeye ulaşmıştır <sup>(36)</sup>.

Araştırmacı intrapulmoner shunt ve mean arteriyel basınçta geçici iyileşme dönemleri saptamakla birlikte bu geçici kardiyorespiratuar

iyileşmenin ilk 24 saat için geçerli olduğunu ve sonraki dönemlerde önemli bir fark görülmediğini, sonuçta LG-6 filtresinin klinik olarak büyük bir avantaj sağlamadığını savunmuştur. Dolayan nütrofil sayısındaki azalmaya rağmen LG-6 filtresinin KPB sonrasındaki dönemde başka önemli bir fark göstermemesi filtrede tutunanların dışında varolan marjinalize ve serbest nütrofillerin etkilerine bağlanmıştır.

Ancak yüksek riskli hasta gruplarında LG-6 filtresinin ortaya koyabileceği minör bir kardiyopulmoner iyileşmenin bile önemli faydalar sağlamanın mümkün olduğu da belirtilmiştir. Palonzo ve arkadaşları 18'er erişkin hastadan oluşan iki grup ile yapılan çalışmalarında filtre ve kontrol grupları arasında KPB sırasında LG-6 filtresi kullanımının PO<sub>2</sub> ve ventilatörde geçen süre açısından filtre lehine anlamlı bir fark ortaya koymadığını bulmuşlardır<sup>(12)</sup>.

Çalışmamızda filtre ve kontrol grupları arasında ameliyat sırasında ve sonrasında elastaz haricindeki LDH, AST, ALT, CPK enzimleri, BUN, kreatinin, 24 saatlik drenaj, vücut ısısı, pO<sub>2</sub> değerleri ve diğer klinik parametreler açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Araştırmamızda LG-6 filtresi filtre grubundaki hastalarda lökosit sayısında ve nütrofil oranında anlamlı bir azalma sağlamamış gibi görünse de bu durum konjenital hasta grubunda KPB sonucu gelişen lökositoz ve nütrofil cevabının erişkin hastalara oranla çok daha belirgin olmasına bağlanabilir.

Filtre kullanılan grupta elastaz düzeyinin belirgin olarak düşük olmasının yararları şu şekilde açıklanabilir. Filtrede tutulan nütrofiller aktive olup süperoksit radikaller ve proteolitik enzimler Salgılamasalar da organ hasarı yapamazlar, çünkü vücuttan uzakta tutuldukları için dolaşıma bıraktıkları tahrip edici bu maddeler kalp, akciğer ve diğer organlara ulaşana dek inaktive olup zararlı etkilerini tam olarak gösterememektedirler<sup>(12)</sup>.

Ayrıca, özellikle kalp ve akciğer olmak üzere, bütün organ sistemlerinde normal hücrede hasara ve fonksiyon bozukluklarına neden olan nütrofil

elastaz enzim seviyesi LG-6 filtresi kullanılan grupta belirgin olarak düşük seyretmesi, postperfüzyon sendromunun etkilerinin azaltılması açısından, uzun pompa süresi gerektiren kompleks konjenital kalp ameliyatlarında, KPB sistemindeki diğer önlemlere ek olarak (heparin coated oksijenatör ve tubing sistemleri, nütrofil granül stabilizörleri, spesifik monoklonal antikolar, oksijen radikal scavenger'lar, kortikosteroidler, aprotinin, pentoksifilin) lökosit filtresinin de kullanılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir<sup>(37,38)</sup>.

### Kaynaklar

1. Chenoveth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497.
2. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57.
3. Kirklin JK: Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:529-31.
4. Hashimoto K, Miyamoto H, Suzuki K, et al: Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass: The role of elastase and vasoactive mediators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:666-73.
5. Finn A, Rebuck N, Strobel S, et al: Systemic inflammation during pediatric cardiopulmonary bypass: Changes in neutrophil adhesive properties. *Perfusion* 1993; 8:39-48.
6. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, et al: The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:91.
7. Smith EEJ, Naftel DC, Blackstone EH, et al: Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass: An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225.
8. Addonizio VP, Strauss JE, Chang LF, et al: Release lysosomal hydrolases during stimulated extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:28.
9. Hind CRK, Griffin JF, Pack S, et al: Effect of cardiopulmonary bypass on circulating concentrations of leukocyte elastase and free radical activity. *Cardiovasc Res* 1988; 22:37.
10. Wilson I, Gilinov AM, Curtis WE, et al: Inhibition of neutrophil adherence improves postischemic ventricular performance of the neonatal heart. *Circulation* 1993; 88:372-9.
11. Gillinov AM, Redmond M, Zehr KJ, et al: Inhibition of neutrophiladhesion during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:126-33.
12. Palonzo DA, Manley NJ, Montesano RM, et al: Clinical evaluation of the LeukoGuard (LG-6) ar-



- terial filter for routine open heart surgery. *Perfusion* 1993; 8:489-496.
13. Davies GG, Wells DG, Mabee TM: Platelet-Leukocyte plasmapheresis attenuates the deleterious effects cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:274-7.
14. Komai H, Yamamoto F, Tanaka K, et al: Prevention of lung injury during open heart operations for congenital heart defects. *Ann Thorac Surg* 1994; 56:134-40.
15. Videm V, Nilsson L, Venge P, et al: Reduced granulocyte activation with a heparin-coated device in an in vitro model of cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1991; 15:90-5.
16. Redmond JM, Gillinov AM, Stuart AM, et al: Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:474-8.
17. Pearl JM, Drinkwater DC, Laks H, et al: Leukocyte-depleted reperfusion of transplanted human hearts prevents ultrastructural evidence of reperfusion injury. *J Surg Res* 1992; 52:298-308.
18. Murphy PJ, Connery C, Hicks GL, et al: Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1092-99.
19. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al: Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79:513-16.
20. Roe JA: Clinical advantages associated with the use of blood filters. *Care of the Critically Ill* 1992; 8:146-50.
21. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery*. Second edition 1993. Churchill Livingstone; 83.
22. Mishima A, Takeuti Y, Usami S, et al: Effects of ulinastatin on plasma polymorphonuclear leukocyte elastase activity and respiratory function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Nippon-Kyobu-Geka-Gakkai-Zasshi* 1990; 38:607-12.
23. Burrows FA, Steele RW, Marmer DJ, et al: Influence of operations with cardiopulmonary bypass on polymorphonuclear leukocyte function in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:253-60.
24. Stefano GB, Billinger TV: Human neutrophil and macrophage chemokinesis induced by cardiopulmonary bypass: Loss of DAME and IL-1 chemotaxis. *J Neuroimmunol* 1993; 47:189-97.
25. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, et al: Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79:1202-5.
26. Falmonville ME, Pincemail J, Duchateau J, et al: Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:309-17.
27. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, et al: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: Participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993; 40:1016-21.
28. Sundaram S, Irvine L, Courtney JM, et al: Patterns of response during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 1992; 15:243-8.
29. Dapper F, Neppi H, Wozniak G, et al: Influence of 4 different membrane oxygenators on inflammation-like processes during extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flow. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6:18-24.
30. Jansen NJG, van Oeveren W, Brek Lvd, et al: Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:515-25.
31. Gourlay T, Fleming J, Taylor KM: Laboratory evaluation of the Pall LG-6 leukocyte depleting arterial line filter. *Perfusion* 1992; 7:131-140.
32. Bando B, Pillai R, Cameron D, et al: Leukocyte depletion ameliorates free radical mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:873-7.
33. Al-Ebrahim K, Shafei H: Our experience with using the Pall LG-6 leukocyte depleting filter during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1216-7.
34. Coleman SM: Leukocyte depletion reduces postoperative oxygen requirements. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1560-70.
35. Allen SM, Pagano D, Bonser RS: Pall leukocyte depleting filter during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1560-70.
36. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, et al: Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995; 107:1253-9.
37. Butler J, Rocker GM, Westaby S: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-9.
38. Downing SW, Edmunds H: Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-43.