

# Roller ve Santrifugal Pompa Tekniklerinin İmmun Sistem Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması\*

*Yrd. Doç. Dr. Mehmet Salih Bilal, Doç. Dr. Osman Bayındır, Uzm. Dr. Selim Erentürk, Uzm. Dr. Bekir Kocazeybek, Prof. Dr. Özdem Ang, Prof. Dr. Işık Yalçın, Prof. Dr. Aydın Aytaç, Prof. Dr. Cem 'i Demiroğlu*

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Santrifugal pompa tekniğinin immün sistem üzerindeki etkilerinin daha olumlu olup olmadığının araştırılması amacıyla iskemik kalp hastalarında yapılan bu çalışmada 10 hastaya roller pompa ve nonpulsatil perfüzyon, diğer 10 hastaya ise santrifugal pompa tekniği uygulanmıştır. Nonspesifik immün sistemdeki değişiklikleri göstermek için lökosit sayısı, lökosit formülü, opsoninleşme, NBT testi, bakterisidal test ve kompleman (C3 ve C4) ölçümleri yapılmıştır. Humoral immünite ile ilgili olarak E-rozet ve EAC-rozet testleri tatbik edilmiştir. Bulgular karşılaştırıldığında, nonspesifik, humoral ve hücrel immünite ve enfeksiyon yönünden her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass sırasında ve sonrasında immün sistemin etkilendiği ve bozulduğu görülmektedir, immün sistemin harabiyetini önleyici bir takım düzenlemelerin üzerinde çalışılması açık kalp cerrahisinin geleceğinde önemli bir konudur.

GKD Cer. Derg. 1995; 3:17-26

## Comparison of Effects of The Roller and The Centrifugal Pump on The Immune System

We planned this study to evaluate how the centrifugal pump effect on the immune system compares with the roller pump. A Centrifugal pump was used in 10 patients with ischemic heart disease and a roller pump in another 10. Leucocyte count, leucocyte formula, opsonication, NBT reduction test, bactericidal test and complement level (C3 and C4) were measured to show the changes in the non-specific immune system. Changes in immunoglobulins (IgG, IgM and IgA) were determined for humoral immunity and E-rozette and EAC-rozette for cellular immunity. We observed some disturbances in the immune system of all the patients during and after cardiopulmonary bypass. As a result, we couldn't determine any difference concerning non-specific, humoral and cellular immunity in the two groups. New methods preventing immunosuppression are necessary and this is an important subject in the future of open heart surgery.

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında immün sistemin nonspesifik/ humoral ve sellüler komponentlerinin tümünün baskılanmış olduğu bilinmektedir<sup>(1)</sup>.

Kanın pompa, oksijenatör ve tübing setin endo-

tel-dışı yüzeyleriyle teması sonucu, spesifik (immün) ve nonspesifik (inflamasyon) yanıt mekanizmaları aktive olur. Spesifik immün yanıtlar yavaş gelişmekte ve KPB sonrası daha kritik sayılan ilk birkaç gün içinde bulgu vermemektedir.

\* Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Non-spesifik inflamasyon ise hızlı olarak oluşmakta ve erken dönemde hastaları etkilemektedir<sup>(2)</sup>.

Humoral reaksiyon, bazı özel plazma proteinlerinin yol açtığı olayların tümüne denilmekte olup, koagülasyon, komplemant, kallikrein ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu sonucu oluşan ürünler hem direkt olarak, hem de diğer sistem ve hücreler üzerinde güçlü fizyolojik etkilere sahiptir<sup>(2)</sup>.

KPB uygulamalarının ilk başlatıldığı yıllardan beri kullanılan pompa sistemleri volüm deplasman tipindeki pompalar olup, bunun günümüzdeki örneği roller pompalardır. 1976 yılında geliştirilen ve kinetik pompa prensibi ile çalışan santrifugal pompaların roller pompalara göre bazı üstünlükleri çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiş ve günümüzde açık kalp cerrahisinde özellikle uzun sürecek olgularda tercih edilir bir duruma gelmiştir<sup>(3)</sup>.

Postoperatif dönemde immün sistemi baskılanmış olan kardiyak hastalarda, yoğun bakım ünitesinde daha uzun süre kalmayı gerektirecek olaylar da ortaya çıkmışsa, infeksiyon sıklığında artış ve tedavi edilmesinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Çalışmamızın amacı, kanın minimal travmaya maruz kaldığı öne sürülen santrifugal pompa tekniğinin, immün sistem fonksiyonları üzerindeki etkilerinin daha olumlu olup olmadığının araştırılmasıdır.

## Hastalar ve Metod

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, 1990-1992 yılları arasında koroner bypass ameliyatı yapılan 20 iskemik kalp hastası üzerine uygulanmıştır. Hastalar 10'ar olguluk iki grup halinde incelenmiştir. Grup 1'deki olgularda roller pompa ve nonpulsatil akım (Stöckert Shiley Intrumente, Munich, Model:10-00-00, Seri:10 F 1408), Grup 2'deki olgularda santrifugal pompa (Bio-Medicus, Minneapolis, Minnesota, USA. Bio-Console TM, Extracorporeal Blood Pump, Model:540, Serial 3326) kullanılmıştır.

Diabet veya diğer önemli bir sistemik hastalığı olanlar ve yakın zamanda kortikosteroid tedavisi görmüş hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara ait özellikler tablo 1'de gösterilmiş olup, iki grup arasında yaş, vücut yüzey alanı (VYA), KPB süresi, aort klemp zamanı (AKZ) ve total debi yönünden anlamlı fark yoktur.

Tüm olgularda diazepam, fentanyl, pancuronium bromide, enfluran ve morfin ile anestezi sağlanmıştır. Pompa başlangıç solüsyonuna 200 ml mannitol, 50 ml sodyum bikarbonat ve 1cc heparin

ilave edilmiştir. KPB sonrası her 1 mg heparin için 1.5 mg protamin verilmiştir. Tüm olgular membran oksijenatör (Maxima, Bentley MCM 7 Dideco Compactflow) ile polivinil klorid tubing set (Bıçakçılar PVC-Tubing, Seri no: M 018. 100591) kullanılmıştır.

Bütün olgulara antibiyotik profilaksisi için cefazolin sodium ve tobramycin sulphate kombinasyonu uygulanmıştır.

## Değerlendirmede Kullanılan Testler

### 1- Nonspesifik İmmunite

a) Lökosit sayısı: Periferik kanda 1 mm<sup>3</sup>'deki sayı

b) Lökosit formülü: 1 mm<sup>3</sup> kandaki 100 lökositin değerlendirilmesiyle saptanmıştır.

c) Oponinleşme testi (Oponik aktivite veya fagositik indeks): Sağlıklı bir donörden alınan polimorfonüveli lökositler tarafından fagosite edilen maya partiküllerini opsonize edecek hasta serumunun yeteneğine bağlıdır. Yüz nötrofilin herbirinin sitoplazması içine aldığı maya hücreleri sayılarak toplanır ve 100'e bölünerek fagositik indeks elde edilir. 1.7 ve altındaki değerler patolojik kabul edilmektedir<sup>(4)</sup>.

d) NBT testi: NBT redüksiyonu polimorfonüveli lökositlerin heksozmonofosfat şantımın çalışmasına bağlı olarak peroksid ve süperoksit oluşumu ile gelişir. Kullandığımız Slide testinde siyah renkli boya birikintisi (NBT boyası) taşıyan pozitif hücrenin yüzdesi saptandı<sup>(5,6)</sup>. Sağlıklı kişilerde bu oran %1-10 arasındadır.

e) Bakterisidal test: Bakterisidal test polimorfonüveli lökositlerin bakteriyi öldürme yeteneğini kontrol amacıyla yapılmaktadır. Bu test için stafilokokus aureus suşu kullanılmıştır. 0.2'den büyük değerler lökositlerin bakterileri öldürme yeteneğinin bozulduğunu göstermektedir<sup>(7)</sup>.

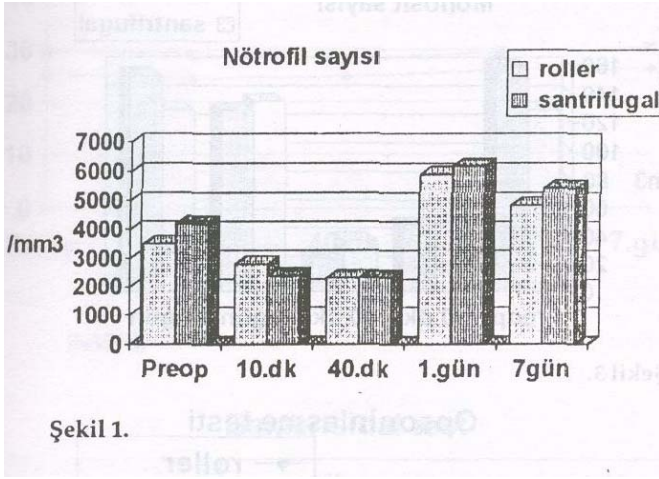
f) Komplemant tayini: Türbidimetrik yöntem uygulanmıştır. (Normal değerler; C3: 60-150 mg/dl, C4:16-38 mg/dl)

**Tablo 1.** Hastalara ait özellikler

	Grup 1	Grup 2
Yaş (ortalama)	59.2±9.5	31.3±10.5
VYA(m <sup>2</sup> )	1.67±0.38	1.65±0.29
KBP süresi (dk)	85±33	93±37
AKZ (dk)	65±23	65±21
Total debi (ml)	3960±932	3850±922

**Tablo 2.** Beyaz kan hücrelerindeki değişiklikler

(/mm <sup>3</sup> )		preoperatif	KPB10. dk	KPB 40. dk	1. gün	7. gün
Nötrofil	roller	3490±1270	2811±1110	2331±890	5910±380	4820±1217
	santrifugal	4189±1110	2398±1027	2328±793	6180±1210	5432±1250
Lenfosit	roller	1698±834	1285±1027	1118±547	1340±1090	1418±1112
	santrifugal	1836±552	1667±546	882±531	1101±410	1843±512
Eozinofil	roller	98±43	72±45	49±32	52±43	79±51
	santrifugal	126±97	83±55	37±27	123±81	133±99
Monosit	roller	129±100	50±29	37±40	135±69	429±54
	santrifugal	159±112	48±37	24±20	129±56	153±120



## 2-Humoral İmmünite

İmmunglobulin düzeyleri: Türbidimetrik yöntemle ölçülmüştür. (Normal değerler; IgG: 700-1700 mg/dl, IgM: 50-300 mg/dl, IgA: 60-380 mg/dl)

## 3-Hücrel İmmünite

a) E-rozet testi: Bu test, T-lenfosit sayısını verir. Test sonucunda etrafına 3 veya daha fazla koyun eritrositi yapışmış bulunan lenfositler spontan rozet kabul edildi. Her hasta için 100 lenfosit sayıldı ve sonuç rozet yapan lenfosit yüzdesi olarak belirlendi<sup>(8)</sup>. (Normal >%40)

b) EAC-rozet testi: Bu test B-lenfosit sayımını verir. Amboceptör kullanılarak yapılmıştır<sup>(9)</sup>. (Normal >%20)

Testler için kan örnekleri preoperatif dönemde radyal arterden, KPB sırasında oksijenatörden, postoperatif dönemde radyal arterden alınmıştır. KPB sırasında alınan örneklerden kalitatif testlerde elde edilen sayısal veriler hemodilüsyon sabitesine göre düzeltilmiştir (IgG, IgM, IgA, C3, C4 ve lökosit sayıları için). (Düzeltilmiş sayı= ölçülen sayı\* (KPB öncesi hemoglobin/KPB sırasındaki hemoglobin))

Ayrıca preoperatif boğaz ve burun salgısı, şalgam, idrar ve dışkı kültürleri, intraoperatif medi-

asten kültürleri ve postoperatif 1., 2., 3. ve 4. günlerde insizyon, balgam ve tracheal aspirasyon materyali, kan, santral venöz kateter ve arter kanülü giriş yeri, idrar ve dışkı kültürleri alınmış ve hastalar servise alındıktan sonra infeksiyon yönünden yakın izlem altında tutulmuşlardır.

## İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen sayısal verilerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmış iki grup arasında karşılaştırmalar student-t testiyle yapılmıştır. KPB öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması için Paired-t testi kullanılmıştır. Klinik verilerin karşılaştırılmasında Fisher ki-kare testi uygulanmıştır.

## Bulgular

### 1- Nonspesifik İmmünite ile İlgili Testler

a) Lökosit sayısı: Lökosit sayısı, 1. grupta KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı şekilde düşmüştür (p<0.01). Postoperatif 1. ve 7. gün seviyeleri preoperatif değerlere göre biraz yüksek olmasına karşın, fark anlamlı değildir (p>0.05). Grup 2'deki değişiklikler de grup 1'dekine benzer olarak saptanmıştır (tablo 2).

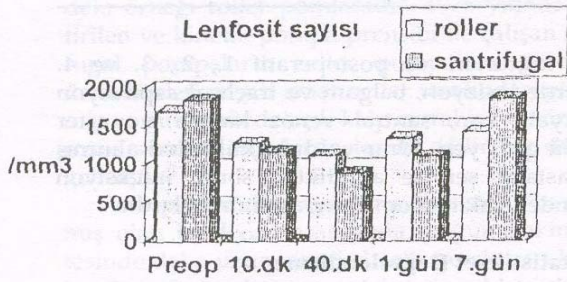
b) Lökosit formülü: Nötrofil sayısı, 1. grupta 10. ve 40. dakikalarda preoperatif düzeye göre anlamlı bir şekilde düşmüştür (p<0.01). Postoperatif 1. ve 7. gün ise preoperatif değerlere göre anlamlı bir şekilde yükselmiştir (p<0.01). Grup 2'de de benzer sonuçlar elde edilmiştir (tablo 2 ve şekil 1).

Lenfosit sayısı, 1. grupta 10. ve 40. dakikalarda preoperatif değerlere göre giderek azalmış (p<0.01), postoperatif 1. gün yükselmeye başlamış ve 7. gün preoperatif değerlere yaklaşmıştır (p>0.05) (tablo 2 ve şekil 2).

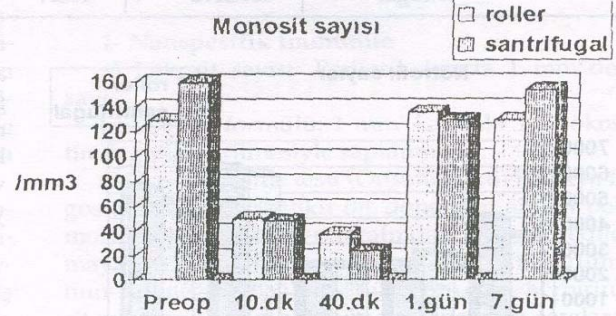
Eozinofil sayısı, 1. grupta KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda giderek düşmüş (p<0.05, p<0.001),

**Tablo 3.** Nonspesifik immunité ile ilgili testlerin sonuçları

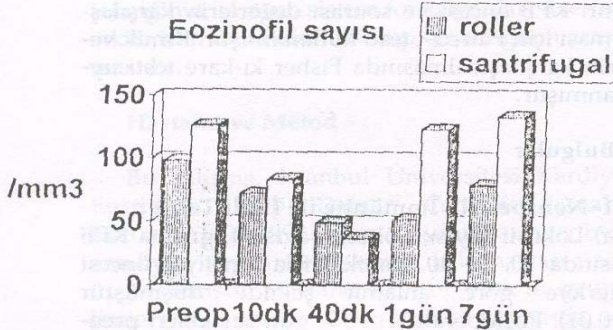
		preoperatif	KPB10. dk	KFB 40. dk	1. gün	7. gün
<b>Opsoninleşme</b>	roller	2.1±0.6	1.8±0.9	1.9±0.4	2.0±0.5	1.9±0.4
	santrifugal	1.9±0.1	1.8±0.2	1.8±0.12	1.88±0.31	2.07±0.6
<b>NBT testi</b>	roller	25.4±5.5	24.5±2.6	24.8±4.9	25.8±4.8	26.2±2.0
	santrifugal	29.9±4.6	29.2±6.1	28.3±5.85	29.3±8.95	30.3±9.7
<b>Bakterisidal test</b>	roller	0.06±0.17	0.07±0.03	0.06±0.04	0.07±0.02	0.08±0.008
	santrifugal	0.046±0.003	0.056±0.0005	0.058±0.005	0.057±0.001	0.075±0.0002



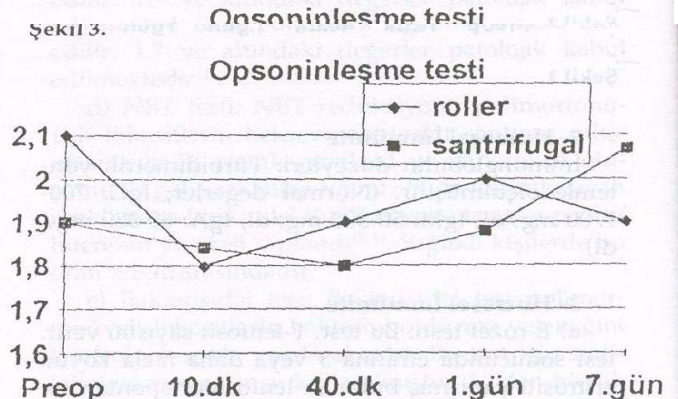
Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.



Şekil 5.

postoperatif 1. gün yükselmeye başlamıştır. 2. grupta KPB sırasında eozinofil sayısı giderek düşmüş (10.dk'da  $p<0.001$ , 40. dk'da  $p<0.01$ ), postoperatif 1. ve 7. gün normal seviyelerde bulunmuştur ( $p>0.05$ ) (tablo 2 ve şekil 3).

Monosit sayısında, 1. grupta KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda preoperatif değerlere göre azalma kaydedilmiş ( $p<0.05$ ), postoperatif 1. ve 7. gün normal düzeyde olduğu saptanmıştır. 2. grupta KPB sırasındaki düşme daha belirgin bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (tablo 2 ve şekil 4).

Lökosit formülü yönünden iki grup karşılaştırıldığında, lenfosit sayısının 2. grupta postoperatif 1. günde düşük seviyede kalması dışında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır.

c) Opsoninleşme testi: Grup 1'de KPB sırasında anlamlı bir fark yaratmaksızın düşmüş, postoperatif 1. gün normal seviyelerde seyretmiştir. Grup 2'de de aynı durum gözlenmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (tablo 3 ve şekil 5).

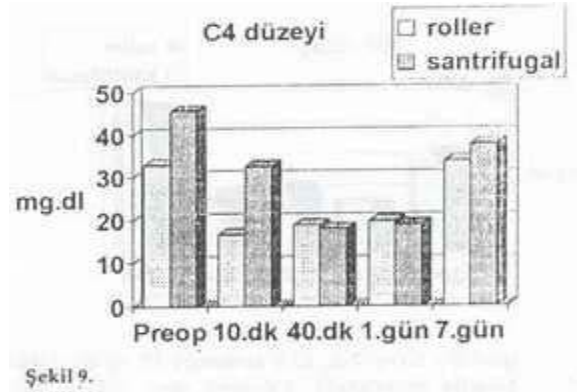
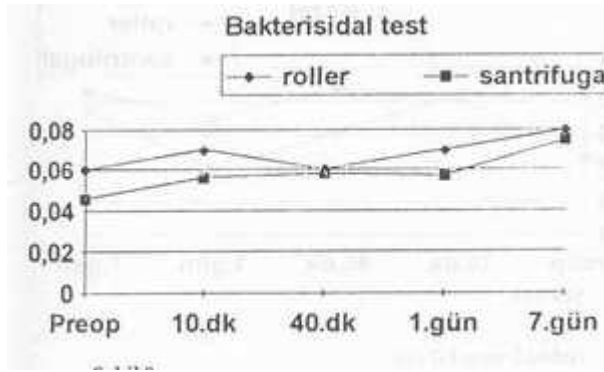
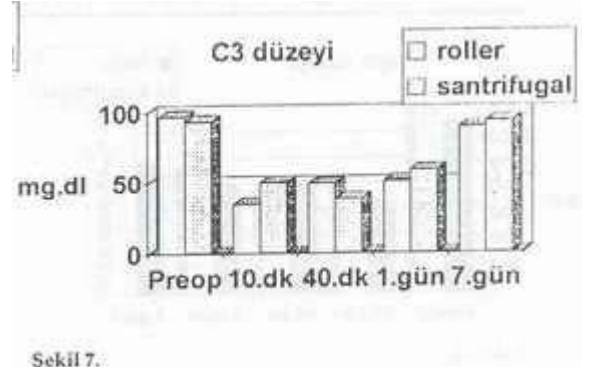
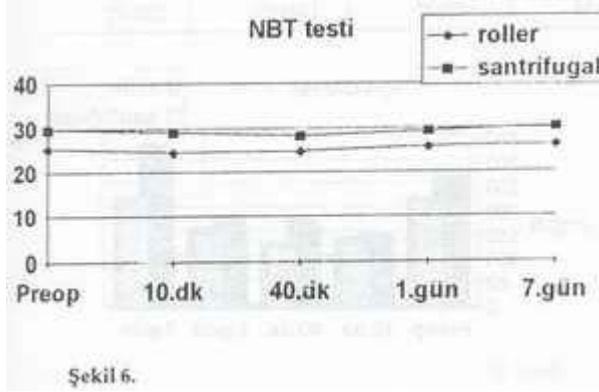
d) NBT testi: Grup 1'de KPB sırasında anlamlı bir fark yaratmaksızın düşmüştür ( $p>0.05$ ). Grup 2'de bir değişiklik olmamıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (tablo 3 ve şekil 6).

e) Bakterisidal test: 1. ve 2. gruplarda KPB sırasında ve postoperatif olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (tablo 3 ve şekil 7).

f) C3; Grup 1'de KPB sırasında anlamlı bir fark

Tablo 4. Kompleman düzeyleri

		preoperatif	KPB10. dk	KPB 40. dk	1. gün	7. gün
C3(mg/dl)	roller	96.8±18.5	34.6±10.6	49.3±16	51.2±17	89.3±30.3
	santrifugal	93.6±25	50.1±26	38.2±12	58.8±15	93±17
C4(mg/dl)	roller	33±20.8	16.7±6.5	18.8±7.9	19.7±5.4	33.7±11.9
	santrifugal	45.6±17	32.6±14.5	17.9±4.7	18.9±3.5	37.7±15



yaratacak şekilde düşmüş ( $p<0.05$ ), postoperatif 1. gün yükselmeye başlamış, 7. gün normal düzeye gelmiştir. Grup 2'de C3 seviyesi KPB sırasında giderek artan bir şekilde düşmüş ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ), postoperatif 1. gün yükselerek, 7. gün normal seviyelere ulaşmıştır. İki grup arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ). Her iki grupta C3 seviyesi protamin verildikten sonra KPB'nin 40. dakikasında yapılan ölçüme göre anlamlı olmayan bir şekilde düşmektedir ( $p>0.05$ ) (tablo 4 ve şekil 8).

C4 düzeyi, 1. grupta KPB sırasında preoperatif değerlere göre anlamlı bir şekilde azalmakta ( $p<0.001$ ), postoperatif 1. gün yükselmekte ( $p>0.05$ ) ve 7. gün normal değerlere ulaşmaktadır. Grup 2'de KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda gi-

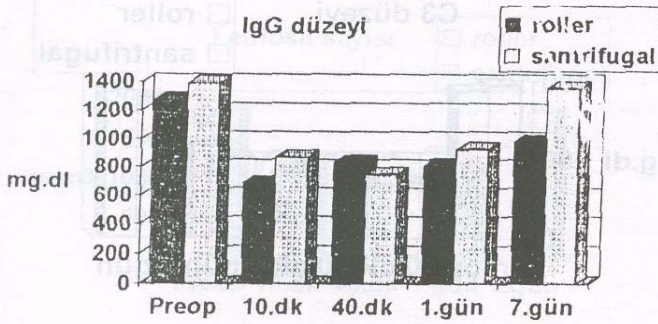
derek düşmekte ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ) postoperatif 1. gün yükselmeye başlamakta ( $p>0.05$ ) ve 7. gün normal seviyelere ulaşmaktadır. İki grup karşılaştırıldığında preoperatif değerlere göre KPB sırasında 10. dakikada azalmanın 1. grupta daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Her iki grupta C4 düzeyi protamin verildikten sonra KPB'nin 40. dakikasına göre anlamlı olmayan bir düşme göstermektedir ( $p>0.05$ ) (tablo 4 ve şekil 9).

## 2- Humoral İmmünite ile İlgili Testler

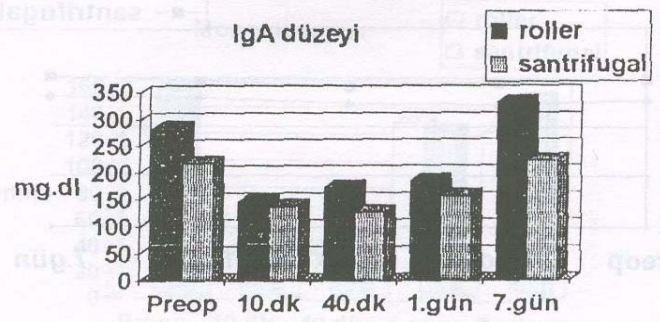
a) IgG düzeyi, 1. grupta KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda anlamlı bir şekilde düşmüştür ( $p<0.01$ ). IgG düzeyi postoperatif 1. gün düşük kalmakta ( $p<0.05$ ), 7. gün normale yaklaşmaktadır

**Tablo 5.** İmmunglobulin düzeyleri

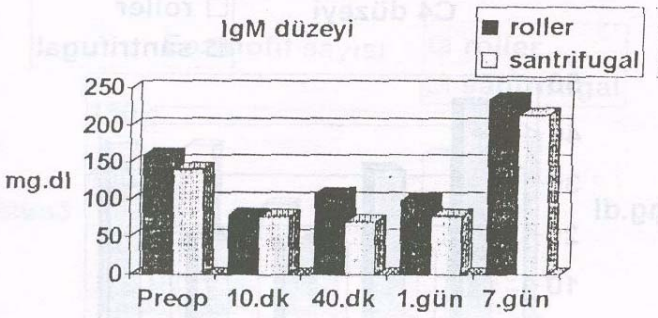
(mg/dl)		preoperatif	KPB10.dk	KPB40.dk	1-gün	7. gün
IgG	roller	12.76±343	385±190	834±207	811±163	979±639
	santrifugal	1388±534	870±179	748±147	928±205	1355±346
IgM	roller	160±84	79±44	107±63	99±53	235±106
	santrifugal	140±52	77±24	70±26	78±48	214±78
IgA	roller	285±170	147±73	173±94	185±67	332±105
	santrifugal	218±99	138±33	127±37	157±45	222±91



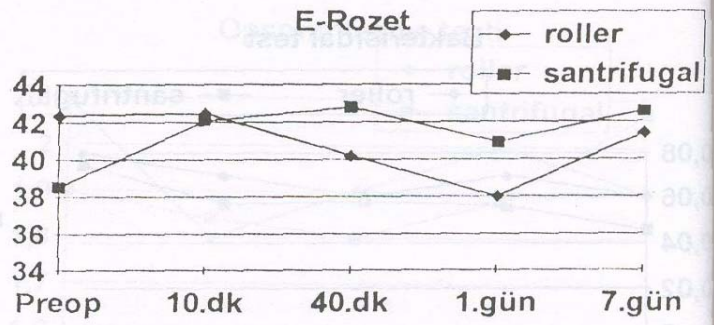
Şekil 10.



Şekil 11.



Şekil 12.



Şekil 13.

( $p>0.05$ ). Grup 2'de KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda preoperatif değerlere göre anlamlı bir düşme görülmüştür ( $p<0.05$ ). Postoperatif 1. gün IgG düzeyi düşük kalmakta, ancak preoperatif değerlere göre anlamlı fark yaratmamaktadır ( $p>0.05$ ). Postoperatif 7. gün normal seviyelere ulaşmaktadır. İki grup karşılaştırıldığında, 1. grupta IgG düzeyinin 2. gruptan farklı olarak postoperatif 1. günde anlamlı şekilde düşük kaldığı gözlenmektedir (tablo 5 ve şekil 10).

b) IgM düzeyi, 1. grupta preoperatif değerlere göre KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda ve postoperatif 1. gün anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Postoperatif 7. gün normal seviyeye yaklaştığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). 2. grupta da aynı durum gözlenmiştir, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır

(tablo 5 ve şekil 11).

c) IgA düzeyinin 1. grupta preoperatif değerlere göre KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda anlamlı bir şekilde düştüğü ( $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ), postoperatif 1. gün düşük kaldığı ( $p>0.05$ ) ancak anlamlı fark oluşturmadığı ve 7. gün normal seviyelere yaklaştığı saptanmıştır. Grup 2'de de aynı durum gözlenmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (tablo 5 ve şekil 12).

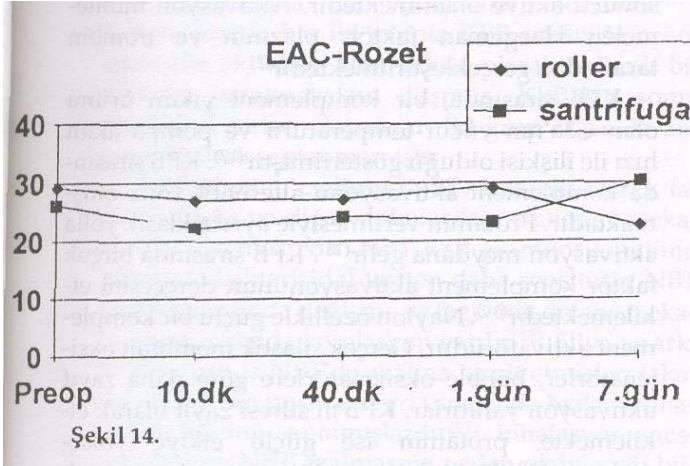
### 3- Hücresel İmmünite ile İlgili Testler

a) E-rozet testinde her iki grupta da KPB sırasında ve postoperatif dönemde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır, iki grup arasında anlamlı bir farklılık mevcut değildir (tablo 6 ve şekil 13).

b) EAC-rozet testinde her iki grupta anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tablo 6 ve şekil 14).

Tablo 6.

(%)		preoperatif	KPB10.dk	KPB40.dk	1. gün	7. gün
E-rozet	roller	42.4±2.0	42.5±6.5	38±5.6	38±5.6	41.4±3.4
	santrifugal	38.5±18	42.8±25	40.9±19	40.9±19	42.6±23
EAC-rozet	roller	29.2±8.5	27.3±6.2	29.3±13.5	29.3±13.5	22.6±4.5
	santrifugal	26.2±6.2	24.3±4.7	23.4±4.3	23.4±4.3	30.2±6.07



Mikrobiyolojik incelemelerde 1. grupta 1 olguda 7. gün balgam kültürü pozitif bulundu. Bu hastada alt solunum yolu infeksiyonu gelişti ve antibiyotik tedavisiyle düzeldi. 2. grupta 1 olguda balgam kültürü pozitif bulundu, klinik yönden infeksiyon gözlenmedi.

### Tartışma

KPB uygulanan açık kalp ameliyatları sonrası infeksiyon oranı, KPB kullanılmayan diğer cerrahi prosedürlere göre daha yüksektir<sup>(10)</sup>. KPB sırasında meydana gelen immünolojik değişimlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

İnsan vücudunun strese karşı cevabında birçok immünolojik reaksiyon başlatılır. Lökositler mobilize olur. Makrofajlar ve özel T hücreleri oluşturulur. Karaciğerde akut faz plazma proteinleri sentez edilir. İnflamasyon hücreleri hasar görmüş bölgeye gider ve bu bölge etrafında bir savunma yaratılarak ölü hücreler ve diğer yara materyalleri yutulularak temizlenir. KPB ile birlikte görülen bu fenomen, sadece KPB'in kendi yaratmış olduğu hasara bağlı olmayıp, aynı zamanda strese karşı vücudun reaksiyonlarını da içine almaktadır<sup>(2)</sup>. Anestezi, antikör değişimi, lökosit migrasyonu ve mobilizasyonu, fagositlerde ingestif kapasitede azalma, lenfosit transformasyonunun inhibisyonu gibi immünite değişikliklerine neden olabilmektedir<sup>(11)</sup>.

Son yıllarda yaygın kullanım alanı bulan santrifugal pompaların bu konuda roller pompalara üstünlüklerinin olup olmadığına dair henüz elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pompalar ve aspirasyon sistemlerinde kanın ani hızlanması ve yavaşlaması, arteryel kanülün ucu etrafında havitasyon oluşmasıyla kan elemanları üzerinde travma oluşmaktadır. Lökositler kanın en büyük şekilli elemanları olduklarından bundan özellikle etkilenirler. Martin, bu olayın yalnız lökosit parçalanmasına değil, aynı zamanda parçalanmamış lökositlerde degranülasyona, agregasyona ve kemotaksik migrasyon ve fagositozda azalmaya yol açtığını göstermiştir<sup>(2)</sup>.

KPB sırasında lökositlerin sayısında önemli değişiklikler olmaktadır. KPB sırasında önce hafif bir lökopeni gelişmekte ve kısa sürede normale dönmektedir. Benzer değişiklikler oksijenatör bulunmaması halinde de gösterilmiştir. Bu durum lökositlerin geçici olarak vasküler sistemin dışına hareketlerinin sonucudur. KPB'in sonunda lökositoz gelişmekte ve özellikle matür segmentli aktive edilmiş nötrofillerin sayıları artmaktadır<sup>(2,10,12)</sup>. Kirklın ve ark., KPB sonrası 30. dakikadan itibaren granülosit ve trombositlerdeki yükselmeye neden olarak kemik iliği elementlerinin direkt salınımını ve beyaz kan hücrelerinin demarginizasyonunu göstermişlerdir<sup>(10)</sup>. Postoperatif 24-28 saat sonra lökosit sayısı 12.000-24.000'e ulaşmaktadır. T ve B lenfosit sayıları KPB'dan hemen sonraki dönemde düşük seyretmekte ve T-lenfosit fonksiyonlarında azalma oluşmaktadır<sup>(2)</sup>.

Nötrofiller, KPB'a karşı gelişen reaksiyonda majör rol oynamaktadırlar. Nötrofiller, komplement ve diğer İnflamasyon medyatörleri tarafından aktive edilirler. Aktive olduklarında daha yüksek komplement konsantrasyonu olan alanlara göç ederler. Bu nedenle KPB sırasında nötrofillerin pulmoner sekestrasyonu gözlenmektedir. Bunların aktivasyonu ile akciğerlerde endotel hasarı ve vasküler permeabilitede artış olur. Şekilleri değişerek daha adheziv hale gelirler ve geçici agregasyon göstererek birbirlerine ve vasküler endotel hücreler gibi diğer hücrelere yapışırlar. Bu agregasyon ve yapışma olayının hızlı gelişmesinde hücre ad-

hezyon molekülleri (CAMs) rol oynar. Bu olay inflamatuvar ve immün reaksiyonların gelişiminde kritik bir adım olarak nitelendirilmektedir (p4). Serbest oksijen radikalleri de dahil olmak üzere sitotoksik maddeler salgılayarak KPB'nin zararlı etkilerine katkıda bulunurlar. KPB sırasında meydana gelen hücrel ve humoral reaksiyonlara rağmen birçok hastanın KPB sonrası dönemde problemsiz seyretmesinin nedeni olarak komplementin nötrofiller tarafından desensitize edilmesi görüşü ileri sürülmektedir (d20). Nötrofiller kallikrein gibi kandaki diğer humoral ajanlar ve hücreler tarafından oluşturulan tümör nekrozis faktör (TNF), trombosit aktive edici faktör (PAF) tarafından da aktive olmaktadır. Bu moleküller KPB sırasında ve KPB'dan hemen sonra artmış miktarlarda saptanmaktadır<sup>(2)</sup>.

Wheeldon ve ark., vortex pompa ve roller pompa kullanılan iki hasta grubu arasında yaptıkları randomize bir çalışmada, roller pompa grubunda postoperatif lökositozisin diğer gruba göre daha belirgin olduğunu ve komplement aktivasyonunun daha fazla geliştiğini saptamışlardır<sup>(13)</sup>. Jacop ve ark. santrifugal pompa ve roller pompa kullandıkları iki grup arasında yaptıkları çalışmada polimorfonuklear elastaz yönünden bir farklılık olmadığını saptamışlardır<sup>(14)</sup>. Çalışmamızda KPB'nin 10. ve 40. dakikalarında lökosit ve nötrofil sayıları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Postoperatif 1. günde ise bu sayılar anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır.

Lenfositlerin KPB'a karşı gelişen immünolojik reaksiyonlarda spesifik immün sistemin bir parçası olarak önemli rollerinin olmadığı düşünülmektedir<sup>(2)</sup>. KPB sırasında akut inflamasyon alanlarında yer alan diğer hücreler de genel olarak T-lenfositler tarafından oluşturulan interlökinleri oluşturabilmektedir. İnterlökinler vücut ısısını yükseltme özelliğine sahiptir. İnterlökinler aynı zamanda inflamasyonun diğer medyatörlerini (TNF ve PAF gibi) etkileyebilmektedirler. İnterlökin-1 uyarılan mononükleer fagositlerden kaynaklanan intraselüler bir maddedir. Ateş dışında, endotel hücre fonksiyonu ve permeabilitesinde değişikliklere yol açmakta ve vasküler rezistansı azaltmaktadır. Bu maddenin KPB sırasında ve sonrasında monositlerde konsantrasyonunun yükseldiği saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Eozinofillerin KPB'a karşı gelişen immün yanıta önemli rollerinin olmadığı, Bazofillerin (mast hücreleri) ve Natural Killer hücrelerinin mekanizmaları iyi bilinmemekle birlikte daha belirgin rol oynayabileceği sanılmaktadır<sup>(2)</sup>.

Çalışmamızda KPB sırasında lenfosit, eozinofil ve monosit sayılarında anlamlı düşüşler mevcut-

tur. Postoperatif 1. gün bu elemanların sayılarında yükselmeler saptanmıştır.

Komplement dolaşımında yer alan bir grup glikoproteine denilmektedir. Bunlar travmatik, immünolojik veya yabancı doku gibi değişik etkenlere karşı vücutta gelişen reaksiyonun bir parçası olarak fonksiyon görmektedirler<sup>(16)</sup>. Komplement sistemi kanın biyolojik olmayan yüzeylere teması sonucu aktive olabilmektedir. Aktivasyonu muhtemelen Haegeman faktör, plazmin ve trombin tarafından gerçekleştirilmektedir<sup>(2)</sup>.

KPB sırasında, bir komplement yıkım ürünü olan C3a'nın vücut sıcaklığı ve pompa akım hızı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir<sup>(17)</sup>. KPB sırasında komplement aktivasyonu alternatif yolla oluşmaktadır. Protamin verilmesiyle ayrıca klasik yolla aktivasyon meydana gelir<sup>(18)</sup>. KPB sırasında birçok faktör komplement aktivasyonunun derecesini etkilemektedir<sup>(19)</sup>. Naylon özellikle güçlü bir komplement aktivatörüdür. Gerçek silastik membran oksijenatörler, bubble oksijenatörlere göre daha zayıf aktivasyon yaratırlar. KPB'nin süresi zayıf olarak etkilemekte, protamin ise güçlü etkiye yolaçmaktadır<sup>(20)</sup>. Komplement aktivasyonunun zararlı etkileri, normal immün cevapta gerekli olan bu maddenin tüketilmesine ve oluşan C3a ve C5a gibi güçlü anafilotoksinlerin yaratmış olduğu etkilere bağlıdır<sup>(2)</sup>.

KPB sırasında komplement aktivasyonu sonucu organ disfonksiyonlarının görüldüğü, enfeksiyona hassasiyetin arttığı, sistemik olarak inflamasyon oluşarak ödem geliştiği ve açık kalp ameliyatı olan olguların %3-5'inde yaygın doku hasarının klinik olarak görülebildiği bildirilmiştir<sup>(20,21,22)</sup>. Bu fizyopatolojik durum postperfüzyon sendromu olarak bilinmektedir<sup>(20,22)</sup>. Postperfüzyon sendromunun en önemli sonuçları akut respiratuvar sendrom ve şoktur<sup>(23)</sup>. Craddock ve ark., ileri derecedeki pulmoner vasküler lökositozisin pulmoner fonksiyonu bozduğunu göstermişlerdir<sup>(24)</sup>. Komplement aktivasyonu sonrası lökositlerin aktivasyonu, degranülasyonu ve elastaz salgılaması, miyeloperaksidaz ve laktoferrin ortaya çıkarak pulmoner endotel hücrelere yapışmaları ve bu hücrelerin hasara uğradığı gösterilmiştir<sup>(22,23,25,26)</sup>. Chenoweth ve ark., C3a ve C5a'nın postperfüzyon sendromunda sorumlu olduğunu bildirmişlerdir<sup>(17)</sup>.

Çalışmamızda tüm olgularda membran oksijenatör ve PVC tüpler kullanılmıştır. Sonuçlarımıza göre serum C3 ve C4 seviyesi her iki grupta KPB sırasında 10. ve 40. dakikalarda anlamlı bir şekilde düşmüş, postoperatif 1. günde yükselmiş ve 7. gün normal seviyelere yükselmiştir. İki grup arasında C3 ve C4 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık



gözlenmemiştir. Bu durum komplement aktivasyonunda nonendotelial yüzeylerinin etkisinin travmadan daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Subramanian ve ark., KPB sonrası sıçan kanlarında opsonik aktivitenin azaldığını tespit etmişlerdir<sup>(27)</sup>, KPB sırasında hemoglobin-demir transport protein sisteminin dilüsyon ve kaybı, opsonik glikoprotein ve fibrinaktin kaybının enfeksiyon riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur<sup>(27)</sup>. Çalışmamızda her iki grupta KPB sırasında opsoninleşme aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmaksızın düşmüş, KPB'dan sonra normal değerine ulaşmıştır. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Nitrobluetetrazolium (NBT) indirekt olarak fagositlerdeki ve diğer dokulardaki oksidatif mekanizmayı ölçmektedir. NBT testi granülositopatinin tanısında bakterisidal testten daha sensitiftir. NBT redüksiyonunda değişme ve fagositik defans mekanizması arasında korelasyon vardır<sup>(13)</sup>. Silva ve ark. KPB sırasında NBT'de azalma tespit etmişler; fakat bunun KP'nın normal seyri esnasında hızla normale döndüğünü saptamışlardır<sup>(11)</sup>. İnhalasyon anesteziğinin NBT azalmasına neden olabileceği bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda NBT testi 1. grupta 10. ve 40. dakikalarda anlamlı bir fark yaratmaksızın düşmüş, 1. gün yükselmiştir. 2. grupta bir değişiklik görülmemiştir. Aralarında anlamlı bir farklılık yoktur. Bakterisidal test her iki grupta değişmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar KPB sırasında fagositik sistemin fazla değişikliğe uğramadığını göstermektedir.

Proteinler, KPB sırasında bubble oksijenatörlerde kan ve gaz teması sonucu denatüre olmaktadır<sup>(20,28)</sup>. Hairston ve ark., KPB sırasında immunglobulinlerin azaldığını göstermişlerdir. Postoperatif 5-7. günlerde değerler normale dönmektedir<sup>(29)</sup>. Parker ve ark., IgG ve serum protein konsantrasyonlarının KPB sırasında anlamlı fark yaratacak şekilde düştüğünü ve 8. gün normal değerlere ulaştığını, IgM ve IgA düzeylerindeki düşmelerin anlamlı fark yaratacak düzeyde olmadığını saptamışlardır<sup>(30)</sup>. Gerçek membran ve mikroporlu oksijenatörlerde denatürasyon belirgin biçimde azalmaktadır<sup>(31)</sup>. İmmunoglobulinlerin parçalanması sonucu komplement sistemini aktive eden parçalanma ürünleri ortaya çıkmaktadır<sup>(32)</sup>. Çalışmamızda IgG düzeyi her iki grupta 10. ve 40. dakikalarda anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Her iki grupta bu değerler postoperatif 1. gün düşük kalmakta, ancak preoperatif değerlere göre anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. IgG düzeyleri postoperatif 7. gün normal değerlere ulaşmaktadır. Çalışmamızda KPB sırasında IgG düzeyi değişimi iki grup arasında farklı değildir. Çalışmamızda benzer

değişiklikler IgM ve IgA düzeylerinde de gözlenmiştir. Bu sonuçlar, her iki pompa tipinin KPE sırasında immunglobulinlerin azalmasında farklılık yaratmadığını göstermektedir.

Rychly ve ark., açık kalp ameliyatları sonrası 1. günde T hücrelerinde azalma, monositler ve immatür T hücrelerinde nisbi artışlar saptamışlardır<sup>(33)</sup>. Ryhanen ve ark., kalp kapak operasyonlarından sonra 1. günde E-rozet ve EAC-rozet testlerinde düşüşler belirlemişler ve bu testlerin postoperatif 7. gün normale döndüğünü tespit etmişlerdir<sup>(34)</sup>. Ayrıca lenfositlerin phytohemagglutinin (PHA) ve polceweedmitogan (PWM) cevaplarının postoperatif 2. günde belirgin olarak azaldığını saptamışlardır<sup>(34)</sup>. KPB sonrası lenfositlerin PPD cevabının 14. güne kadar uzun bir sürede deprese olduğu bildirilmiştir<sup>(34)</sup>. Çalışmamızda her iki grupta E-rozet EAC-rozet testlerinde KPB sırasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, açık kalp cerrahisinde KPB sırasında ve sonrasında immün sistemin etkilendiği ve bozulduğu görülmektedir. İmmun sistemin harabiyetini önleyici birtakım düzenlemelerin üzerinde çalışılması açık kalp cerrahisinin geleceğinde önemli bir konudur.

Çalışmamızda santrifugal pompa ve roller pompa kullanılan gruplar arasında nonspesifik, humoral ve hücrel immünite ve enfeksiyon yönünden belirgin bir farklılık bulunmamıştır.

## Kaynaklar

1. Utley JR: Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass. Cardiothoracic surgery series, volume I, Williams&Wilkins, Baltimore, p. 132,1982.
2. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac Surgery. Volume I, Churchill Livingstone, second edition, p. 83, 1993.
3. Lynch MF: Centrifugal blood pumping for open heart surgery. Minnesota Mod 536,1978.
4. Stossel TP: Phagocytosis. New Eng J Med 290:717, 1974.
5. Ochs HD, Igo RP: The NBT Slide test. A simple screening method for detecting chronic granulomatous diseases and female carriers. J Pediatr 83:77,1973.
6. Park BH, Fikrig SM, Smithwick EM: Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. Lancet 2:532,1968.
7. Quie PG, White JG, Holmes B, Good RA: In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leucocytes; diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. J Clin Invest 46:668,1967.
8. Brain P, Gordon J, Willets WA: Rozette formation by peripheral lymphocytes. Clin Exp Immunol 6:681, 1970.
9. Boyum A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Scand J Clin Lab Invest 21(suppl):97,1968.

10. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al: Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845,1983.
11. Silva J, Hoeksema H, Fkety R: Transient defects in phagocytic functions during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 67:2,1974.
12. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, et al: Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:370,1981.
13. Wheeldon DR, Bethune DW, Gill RD: Vortex pumping for routine cardiac surgery: A comparative study. *Perfusion* 5:134,1990.
14. Jacop HG, Hafner B, Thelemann C, et al: Routine extracorporeal circulation with a centrifugal or roller pump. *ASAIO Trans* 37(3):487,1991.
15. Durum SK, Schmidt JA, Oppenheim JJ: Interleukin 1: An immunological perspective. *Annu Rev Immunol* 3:263,1985.
16. Jacop HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF: Complement-induced granulocyte aggregation: An unsuspected mechanism of disease. *N Eng J Med* 302:789,1980.
17. Chenoweth DE, Cooper S W, Hugli TE, Stewart R W, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation C3a and C5a anaphylatoxins. *N Eng J Med* 304:497,1981.
18. Nordstrom L, Fletcher R, Pavik K: Shock of anaphylactoid type induced by protamine: A continuous cardiorespiratory record. *Açta Anaesth Scand* 22:195, 1978.
19. Videm V, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL: Biocompatibility of extracorporeal circulation: in vitro comparison of heparin coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:654, 1991.
20. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:252,1986.
21. Jones HM, Mathews N, Vaughan RS, STark JM: Cardiopulmonary bypass and complement activation. *Anesthesi* 37:629,1982.
22. Colman RW: Surface-mediated defence reactions; the plasma contact activation system. *J Clin Invest* 73:1249,1984.
23. Sabiston Jr DC, Spencer FC: *Gibbon's surgery of the chest*. WB Saunders Company, p. 909,1991.
24. Wheatley DJ: *Surgery of coronary artery disease*. Chapman and Hall Ltd., p. 267,1986.
25. Douglas AS, Mc Nicol GP, Bain WH, et al: The haemostatic defect following extracorporeal circulation with a centrifugal or roller pump. *ASAIO Trans* 37 (3):487,1991.
26. Cadwick SJD, Stanbridge RL, Mowbray JF, Dudley H A F: Plasma fibrinectin and complement activation in coronary bypass surgery. *Br J Surg* 73:701,1986.
27. Subramanian V, Lande AJ, Gans H, Lowman JT: Depression of host-defence mechanism following extracorporeal circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 15:105,1969.
28. Gourley T, Fleming J, Taylor KM, Aslam M: Evaluation of a range of extracorporeal membrane oxygenators. *Perfusion* 5:117,1990.
29. Hairston P, Manes JP, Graber CD, Lee WH: Depression of immunologic surveillance by pump-oxygenation perfusion. *J Surg Res* 9:587,1969.
30. Parker DJ, Korp RB, Kirklin JW, et al: Lung water and alveolar and capillary volumes after intracardiac surgery. *Circulation* 45 (suppl 1):139, 972.
31. Lee WH, Jr, Krumbhoar D, Fonkalsrud EW, et al: Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 50:29,1961.
32. Pruitt K, Strood R, Scoot J, et al: Blood damage in the Herat-Lung machine. *Proc Soc Exp Biol Med* 137:714, 1971.
33. Rychly J, Oldag D, Kruger AD: Electrophoretic studies of the composition of peripheral mononuclear cells during operations with extracorporeal circulation. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 23 (1):18,1990.
34. Ryhanen P, Herva E, Holmen A, et al: Changes in peripheral blood leucocyte counts, lymphocyte subpopulations, and in vitro transformation after heart valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 27:2, 1979.