

## Atan kalpte ve ekstrakorporal sirkülasyon kullanılarak yapılan koroner arter cerrahisi ameliyatlarında enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi

*Evaluation of the inflammatory response in coronary artery surgery: comparison of extracorporeal circulation and beating heart techniques*

Ali Tabakan, Onur Sokullu, Soner Sanioğlu, Sinan Kut, İsmail Oral Hastaoğlu,  
Hayati Deniz, Hamdi Toköz, Fuat Bilgen

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Atan kalpte ve ekstrakorporal sirkülasyon kullanılarak yapılan koroner arter cerrahisi olgularında oluşan enflamatuvar yanıt, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF) düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı.

**Çalışma planı:** Elektif koroner arter bypass ameliyatı yapılan 20 hasta iki gruba ayrıldı grup I (7 erkek, 3 kadın; ort. yaş  $63.6 \pm 6.8$ ; dağılım 50-69); grup II (8 erkek, 2 kadın; ort. yaş  $62.2 \pm 8.5$ ; dağılım 42-69). Birinci grupta koroner bypass ameliyatı atan kalpte yapıldı, ikinci grupta ise konvansiyonel vücut dışı dolaşım tekniği kullanılarak uygulandı. Ameliyattan 24 saat önce ve ameliyat sonrası dördüncü saatte kan örnekleri alınarak TNF- $\alpha$  değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Grup II'de ameliyat sonrası TNF- $\alpha$  değerleri grup I'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.026$ ). Ameliyat sonrası yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi grup II'de grup I'den anlamlı olarak uzun bulundu ( $p=0.013$ ,  $p=0.008$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda koroner cerrahisinde ekstrakorporal sirkülasyon kullanımının atan kalp tekniğine göre, tümör nekroz faktör- $\alpha$  düzeylerini daha çok yükselttiği saptandı. Bu artmış enflamatuvar yanıtın klinik yansıması olarak, iki grup arasında yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri dışında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Anahtar sözcükler:** Ekstrakorporal sirkülasyon; atan kalp; enflamatuvar yanıt; tümör nekroz faktör- $\alpha$ .

**Background:** In this study, the inflammatory response after beating heart and conventional coronary artery bypass surgery is compared. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) is used as a determinant of the inflammatory process.

**Methods:** Twenty patients who will undergo elective coronary artery bypass graft operation were divided into two groups (group I (7 males, 3 females; mean age  $63.6 \pm 6.8$ ; range 50 to 69 years); group II (8 males, 2 females; mean age  $62.2 \pm 8.5$ ; range 42 to 69 years)). In group I, a beating heart coronary artery bypass surgery was performed. Patients in group II were operated under cardiopulmonary bypass. Blood samples were collected 24 hours before and 4 hours after surgery, and TNF- $\alpha$  values were noted.

**Results:** Postoperative values of TNF- $\alpha$  in group II were significantly higher than group I ( $p=0.026$ ). Postoperative intensive care unit (ICU) and hospital stay were also higher in group II than group I, and these were statistically significant ( $p=0.013$  and  $p=0.008$  respectively).

**Conclusion:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels were significantly higher in conventional cardiopulmonary bypass technique than the beating heart operations. But, this increase in the inflammatory response did not cause any difference in ICU and hospital stay among patients who undergone coronary artery bypass surgery.

**Key words:** Cardiopulmonary bypass; inflammatory response; Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

Koroner bypass cerrahisinde ekstrakorporal sirkülasyon (EKS) kullanımı, kanın yabancı yüzeylerle teması, değişen akım dinamikleri gibi sorunlar yüzünden, enflamatuvar bir yanıtı açar.<sup>[1]</sup> Bu sistemik enflamatuvar yanıt hastalarda kapiller kaçış sendromu, sistemik immün cevap sendromu, kalp ve akciğerlerde meydana gelen reperfüzyon hasarı gibi klinik yansımalarla karşı-

mıza çıkabilir.<sup>[1,2]</sup> Ancak her türlü cerrahi travmanın da sistemik enflamatuvar yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Günümüzde koroner bypass ameliyatları, minimal invaziv direkt koroner bypass, robotik cerrahi gibi tekniklerin kullanıma girmesine karşın, hala yaygın olarak klasik sternotomiyle EKS kullanılarak ya da kullanılmadan atan kalp tekniğiyle yapılmaktadır. Bu iki teknikle olu-

Geliş tarihi: 7 Ocak 2005 Kabul tarihi: 29 Ocak 2005

Yazışma adresi: Dr. İsmail Oral Hastaoğlu, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34668 Haydarpaşa, İstanbul. Tel: 0216 - 349 91 20 e-posta: oralh@superonline.com

şan enflamatuvar yanıtın karşılaştırılması üzerine yapılmış çalışmalarda, atan kalp tekniğiyle daha az enflamatuvar yanıt oluştuğu gözlenmiştir.<sup>[2-4]</sup>

Bu çalışmada; klasik sternotomiyle konvansiyonel ve atan kalpte yapılan koroner bypass olgularında enflamatuvar yanıt, bu yanıtta rol oynayan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastanemiz etik kurulundan izin alındıktan sonra bir, iki ya da üç damar hastalığı olan 20 koroner arter hastası grup I (7 erkek, 3 kadın; ort. yaş 63.6 $\pm$ 6.8; dağılım 50-69); grup II (8 erkek, 2 kadın; ort. yaş 62.2 $\pm$ 8.5; dağılım 42-69) çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, izinleri alındı. Çalışma alınma kriterleri; <70 yaş, stabil angina, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%40 olarak belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; önceden geçirilmiş açık kalp ameliyatı, otoimmün hastalık öyküsü, iki haftadan kısa süre önce geçirilmiş miyokard infarktüsü, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklar, geçirilmiş geçici iskemik atak öyküsü, steroid gibi immünmodülatör ilaç kullanımıydı. Ayrıca çalışmamızda, ameliyat sırasında veya sonrasında gelişebilecek anlamlı miyokard hasarının enflamatuvar yanıtta ek artışa yol açabileceği düşünülerek, ameliyat sonrası kreatin kinaz-miyokardiyal bant (CK-MB) değeri 80 U/L'yi aşan hastaların çalışma dışı bırakılması kararlaştırıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Atan kalpte koroner bypass yapılacak hastalar birinci grubu, EKS kullanılan hastalar ikinci grubu oluşturdu. Bütün hastalar elektif olarak ameliyata alındı. Anestezi benzer olarak standart protokolle fentanilsitrat, propofol ve pankuronium bromür kullanılarak sağlandı. İnhal anestezik olarak ise sevoflurane kullanıldı. Ameliyat sırasında kan basıncını normal sınırlarda tutmak için gereğinde nitrogliserin kullanıldı. Tüm hastalar solunumsal ve hemodinamik stabilite, drenaj olmaması, aritmi olmaması, normal elektrokardiyografi, normal nörolojik değerlendirme olması koşuluyla ameliyat sonrası birinci gün sabahı yoğun bakımdan servis izlemine alındı. Hastalar, servis takiplerinde hemodinamik instabilite oluşturacak ritm problemi, enfeksiyon bulgusu, solunum, gastrointestinal ve nörolojik sistemlerde patoloji olmaması halinde yedinci gün taburcu edildi.

**Cerrahi teknik.** Her iki grupta tüm hastalara standart midsternal insizyon ve median sternotomi yapıldı. Sol internal torasik arter (LİTA) flebi, radial arter ve safen ven grefti klinik değerlendirme sonucuna göre hazırlandı. Grup I'de LİTA'nın hazırlanmasını takiben 1.5 mg/kg dozunda heparin intravenöz olarak uygulandı. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 250 saniye üzerinde tutuldu. Sol ön inen (LAD) koroner artere

bypass yapılırken Octopus III (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) epikardiyal stabilizatörüyle kalp stabilizasyonu sağlandı ve kan akımını önlemek amacıyla LAD proksimaline plastik bulldog (Vascu-Statt) kondu. Sirkumfleks pozisyonunda Starfish stabilizatörle kalp apekten askıya alındı ve Octopus III ile stabilizasyon sağlandı. Koroner arterlerin proksimali 4/0 prolentürle askıya alındı. Sağ koroner arter pozisyonundaki bypasslarda askı için 3/0 prolentür kullanıldı, Octopus III ile stabilizasyon sağlandı. Sağ arka inen koroner arter için ise yine Starfish desteğiyle Octopus III kullanıldı. Anastomozların tamamlanmasından sonra heparin %80 oranında protaminle nötralize edildi. Grup II'de ise perikardın açılmasını takiben 3 mg/kg dozunda intravenöz (IV) heparin yapıldı. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 400 saniyeyi geçince asendan aorta kanülasyonu ve sağ atrial venöz kanülasyon yapıldı. Antegrad ve retrograd kardiyopleji için asendan aortaya ve koroner sinüse kanül yerleştirildi. Sentrifugal pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. Kardiyopulmoner bypassla (KPB) 30 °C sistemik hipotermi sağlandı. Kardiyak arrest için antegrad ve retrograd soğuk kan kardiyoplejisi kullanıldı. Aortaya kross klemp konulduktan sonra uygun basınçta 2/3'ü antegrad, 1/3'ü retrograd olmak üzere 10 ml/kg kardiyopleji verildi. Solüsyon 20 dakikalık aralarla tekrarlandı. Proksimal anastomozlar tek klemp tekniğiyle yapıldı. Kardiyopulmoner bypass rektal ısı 36 °C derece olunca sonlandırıldı. Protamin infüzyonuyla heparin %100 nötralize edildi.

**Laboratuvar analiz.** Her iki grupta TNF- $\alpha$  için ameliyattan 24 saat önce ve ameliyat sonrası dördüncü saatte, CK-MB içinse ameliyattan 24 saat önce ve ameliyat sonrası yoğun bakıma gelişte, altıncı, 12. ve 18. saatlerde kan örnekleri alındı. Her hasta için ölçülen CK-MB değerleri içinde en yüksek değer kullanıldı. TNF- $\alpha$  için alınan kan örnekleri 3000 devirde beş dakika santrifüje (Heraeus, Labofuge- 2000) edilerek -20 °C'de saklandı. Kan örnekleri Human TNF- $\alpha$  Elisa Cat NO: BMS 223/3 kitiyle değerlendirildi. Kreatin kinaz-miyokardiyal bant için alınan kan örnekleri ise Thermo 981373 kiti ile, immünoinhibisyon yöntemiyle Beckman LX-20 otoanalizör cihazında çalışıldı.

**İstatistiksel analiz.** İstatistiksel analiz, Windows XP Professional Edition 2002 işletim sistemi altında, SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "Fisher's Exact test", "Levene's f-test", "Independent-Samples t-test", "Mann-Whitney U-test" ve "Pearson çift değişkenli bağıntı analizi" yöntemlerinden yararlanıldı.

**Tablo 1. Ameliyat gruplarının demografik verileri**

Demografik veriler	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	p*
Yaş ortalaması	63.60±6.77	62.20±8.51	0.689
Cinsiyet (n)	E=7 / K=3	E=8 / K=2	>0.999
Hiperlipidemi (n)	4	6	0.656
Sigara kullanımı (n)	6	3	0.370
Hipertansiyon (n)	5	7	0.650
Geçirilmiş Mİ (n)	2	1	>0.999
Euroscore risk puanı	1.80±1.39	1.60±1.71	0.778
Kanada sınıflaması			
Sınıf II (hasta sayısı)	4	3	0.005**
Sınıf III (hasta sayısı)	6	7	

E: Erkek; K: Kadın; Mİ: Miyokard infarktüsü; \*: Asymp. Sig. (2-sided); \*\*: r=0.802, Spearman korelasyon katsayısı.

Ameliyat öncesi demografik veriler, kullanılan greft çeşitliliği ve ameliyat sonrası inotrop ihtiyacının gruplar arası farklılıklarını ortaya koymada, bağımsız grup oranlarının karşılaştırılması prensibine dayanan ‘Fisher’s Exact test’ hesaplaması kullanıldı. Her iki grubun Kanada sınıflaması arasındaki ilişki, ‘‘Pearson çift değişkenli bağıntı analizi’’ ile araştırıldı. Sınıflama değerlerinin normal dağılım göstermemesinden ötürü bağıntı analizi, ‘‘Spearman korelasyon katsayısı’’ kullanılarak gerçekleştirildi. Her iki gruba ait nominal parametrelerinin farklılığı, bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılması esaslı ile her bir parametreye ait verilerin varyans homojenitesi ‘‘Levene’s f-test’’ ile kontrol edilerek, homojen dağılım gösterenlerde ‘‘Independent-Samples t-test’’, göstermeyenlerde ise t-test’in non parametrik alternatifi olan ‘‘Mann-Whitney U-test’’ kullanılarak belirlendi.

## BULGULAR

İki grup arasında yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, sigara alışkanlığı, hipertansiyon, geçirilmiş miyokard infarktüsü bulunma öyküsü ve Euroscore puanları açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Hastalarda uygulanan greft sayısı (p=0.196) ve çeşidi [safen ven (p=0.754), LİTA (p>0.999) ve radial arter (0.211)], ameliyat sonrası kardiyak inotropik ilaç (p>0.999), kan (p=0.791) ve taze donmuş plazma (p=0.643) kullanımı ve ameliyat sonrası kanama (p=0.094) açısından yine her iki grup karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 2).

Grup I’deki hastaların tümü birinci günde ameliyat sonrası yoğun bakımdan servise verildi. Grup II’de ise yoğun bakımda kalış süresi ortalama 1.8±0.9 gün olarak gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013). Hastanede kalış süresi de grup I’de 6.8±0.4 gün, grup II’de 9.1±3.0 gün olarak gerçekleşti ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.008).

Grup I’de ameliyat öncesi ortalama CK-MB ve TNF-α düzeyleri 13.1±4.4 U/L ve 1.1±0.0 pg/ml, grup II’de ise 13.4±5.2 U/L ve 1.13±0.03 pg/ml olarak ger-

**Tablo 2. Her iki gruba ait ameliyat verileri**

Grup verileri	Grup I (n=10)	Grup II (n=10)	p*
Ortalama greft sayısı	1.90±0.32	2.20±0.63	0.196
Ortalama safen greft sayısı	0.90±0.32	1.10±0.82	0.754
Kullanılan LİTA sayısı (n)	10	9	0.999
Kullanılan radial arter sayısı (n)	0	3	0.211
İnotrop kullanımı (n)	0	1	>0.999
Ortalama kullanılan TDP miktarı (ünite)	2.20±1.23	1.90±1.56	0.643
Ortalama kullanılan kan miktarı (ünite)	2.60±0.84	2.70±0.82	0.791
Ortalama kanama miktarı (cc)	737.00±237.86	910.00±198.38	0.094
Ameliyat sonrası yoğun bakım kalış süresi (gün)	1.00±0.00	1.80±0.92	0.013
Taburcu süresi (gün)	6.80±0.42	9.10±3.04	0.008

LİTA: Left internal torasik arter; TDP: Taze donmuş plazma; \*: Asymp. Sig. (2-sided).

çekleşti. Kreatin kinaz-miyokardiyal bant ve TNF- $\alpha$ 'nın ameliyat sonrası değerlerinin ortalamaları, grup I için  $39.1 \pm 10.7$  U/L ve  $1.2 \pm 0.04$  pg/ml, grup II için  $41.3 \pm 6.5$  U/L ve  $1.3 \pm 0.1$  pg/ml idi. Karşılaştırılan kan örneklerinde CK-MB değerlerinde, ameliyat öncesi ( $p=0.891$ ) ve ameliyat sonrası ( $p=0.570$ ) olarak gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmedi (Şekil 1). Her iki grupta, hiçbir hastada ameliyat sonrası CK-MB değeri 80 U/L'yi geçmedi. İki grup arasında TNF- $\alpha$  değerlerinde ameliyat öncesi dönemde anlamlı fark izlenmezken ( $p=0.576$ ), ameliyat sonrası dönemdeki TNF- $\alpha$  değerleri grup II'de anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.026$ ) (Şekil 2).

## TARTIŞMA

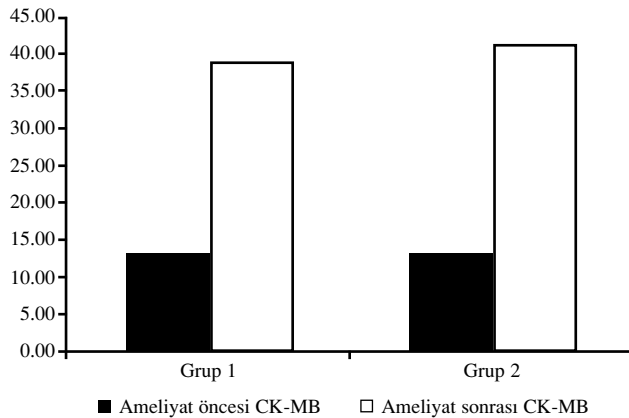
Günümüzde yapılan çalışmalar, koroner cerrahi sonrası cerrahi travmaya bağlı olarak enflamatuvar bir yanıtın geliştiğini, EKS kullanımının ve ameliyat sonrası gelişebilen miyokardiyal disfonksiyonun da bu yanıtı değişik derecelerde artırdığını göstermiştir.<sup>[2,5,6]</sup> Artmış enflamatuvar yanıtın, kendisinin de miyokardiyal ve akciğer disfonksiyonuna yol açtığı, inotropik ajan kullanımı gerekliliğini artırdığı, mortalite ve morbiditeyi yükselttiği bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

TNF- $\alpha$  değerlerinin izlenmesiyle enflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinin, miyokard ve akciğer korunmasında stratejik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,9]</sup> Ancak sistemik enflamatuvar yanıt çok karmaşık bir süreçtir. Proenflamatuvar interlökin (IL)-6, IL-8 ve anti-enflamatuvar özelliği olan IL-10 gibi sitokinler de oluşan yanıtın takibinde oldukça değerlidir ve bu konu üzerindeki araştırmalarda kullanılmışlardır.<sup>[10,11]</sup> Ancak maliyet ve yararlılık açısından, bu çalışmada enflamatuvar yanıt göstergesi olarak sadece TNF- $\alpha$  değerlerine bakılmıştır. Ayrıca, enflamatuvar yanıtta rol oynayan mediatörler ve TNF- $\alpha$  reseptörlerinin ameliyat sonrası dördüncü saatte en yüksek düzeye ulaştığı daha önce

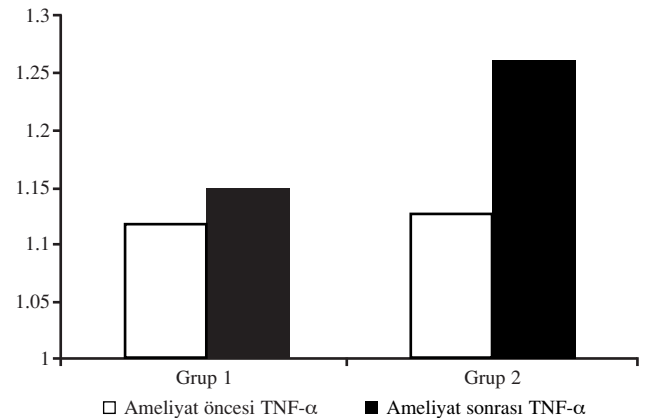
bildirilmiş,<sup>[2]</sup> bu nedenle TNF- $\alpha$  için ameliyat sonrası dördüncü saatte tek bir ölçüm yapılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup II'de daha fazla sayıda bypass yapılması, EKS'nin sağladığı operatif konfor nedeniyle normal olarak karşılanmıştır. Kan ve taze donmuş plazma kullanımı enflamatuvar yanıtı etkileyeceğinden,<sup>[10]</sup> gruplar arası kan ürünleri kullanımı dikkatli olarak takip edilmiş, ancak iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Kanama kontrolleri her iki gruptaki hastalarda aynı cerrah tarafından yapılmış ve hiçbirine kanama revizyonu gerekmemiştir.

Sonuç olarak EKS kullanımının, kullanılmayan gruba göre daha şiddetli bir enflamatuvar yanıtı açtığı bu gruptaki yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleriyle saptanmıştır. Ancak artmış enflamatuvar yanıt hastaların ameliyat sonrası inotropik ajan kullanımı ya da CK-MB seviyeleri gibi parametrelerde anlamlı bir artışa yol açmamıştır. Çalışma kör olarak gerçekleştirilebilseydi sonucun istatistiksel olarak daha tatmin edici olacağına inanıyoruz. Fakat çalışmanın kör olarak yapılması atan kalpte ameliyata engel teşkil edebilecek sorunlar (damar yapısının ince ve yaygın hasta olması, koroner arterlerin intramiyokardiyal seyretmesi, ventrikülün hipertrofik olması gibi) ve bu grup hastalarda acil konversiyonun morbidite ve mortaliteyi artırabileceği yönündeki literatür verileri nedeniyle düşünülmemiştir.<sup>[12,13]</sup> Yoğun bakım ve hastane taburculuk ölçütleri, genel olarak ekibin eğilimine göre standart olup hastalar arası farklılıklar taburculuk zamanında değişikliklere neden olabilmektedir (ritim veya ateş takibi gibi). Ayrıca, hastanın psikolojik durumu gibi subjektif kriterlerin de bu süreçte rol oynadığı göz ardı edilmemelidir. Bu sorunlarla beraber EKS kullanılan grupta, atan kalpte ameliyat edilen gruba göre anlamlı olarak uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin saptanan yüksek enflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.



**Şekil 1.** Gruplara ait ameliyat öncesi ve sonrası CK-MB değerleri. Grup 1: Atan kalpte ameliyat olan grup; Grup 2: Ekstrakorporal sirkülasyon kullanılan grup; CK-MB: Kreatin kinaz - miyokardiyal bant.



**Şekil 2.** Gruplara ait ameliyat öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  düzeyleri. Grup 1: Atan kalpte ameliyat olan grup; Grup 2: Ekstrakorporal sirkülasyon kullanılan grup; TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa.

## KAYNAKLAR

1. Edmunds HL. Extracorporeal perfusion. In: Edmunds HL, editor. *Cardiac surgery in the adult*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill; 1997. p. 255-94.
2. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III95-100.
3. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J. Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:35-42.
4. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-204.
5. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, et al. Cytokine Responses in Low-Risk Coronary Artery Bypass Surgery. *Int. J. Angiol* 2001;10:27-30.
6. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
7. Schulze C, Conrad N, Schutz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:364-9.
8. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Iisalo P, Laine S, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:161-6.
9. Wen S, Wang J, Zhang C. Dynamic change of tumor necrosis factor and endothelin during perioperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001;81:1450-2. [Abstract]
10. Yilmaz M, Ener S, Akalin H, Sagdic K, Serdar OA, Cengiz M. Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation. *Perfusion* 1999;14:201-6.
11. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003;76:117-23.
12. Vassiliades TA Jr, Nielsen JL, Lonquist JL. Hemodynamic collapse during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1874-9.
13. Hart JC, Puskas JD, Sabik JF 3rd. Off-pump coronary revascularization: current state of the art. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:70-81.