



**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ENTEGRE ARTERİYEL FİLTRELİ KARDİYOPULMONER BAYPAS**  
**SİSTEMLERİNİN**  
**POSTOPERATİF TRANSFÜZYON İHTİYACI VE SİSTEMİK**  
**İNFLAMATUAR YANIT**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. ÖZGÜR GÜRSU**  
**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2011**





**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ENTEĞRE ARTERİYEL FİLTRELİ KARDİYOPULMONER BAYPAS**  
**SİSTEMLERİNİN POSTOPERATİF TRANSFÜZYON İHTİYACI VE**  
**SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT**  
**ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. ÖZGÜR GÜRSU**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. CEMİL SELİM İSBİR**

**İSTANBUL 2011**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfalar

Önsöz	iii
Özet	iv
Abstract	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Kardiyopulmoner Baypas ve Bu Sistemin Elemanları	4
2.2.1. Venöz Rezervuar	5
2.2.2. Oksijenatör	5
2.2.3. Isı Değiştiricisi	8
2.2.4. Pompa	9
2.2.5. Filtreler	10
2.3. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Gelişen İnflamatuvar Cevap	11
2.4. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Sistemik İnflamatuvar Yanıtı Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Komplikasyonlar	18
2.4.1. Nörolojik Komplikasyonlar	19
2.4.2. Renal Komplikasyonlar	20
2.4.3. Hepatik Komplikasyonlar	21
2.4.4. Pulmoner Komplikasyonlar	21
2.5. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Oluşan Sistemik İnflamatuvar Yanıtın Azaltılması	22
2.5.1. Farmakolojik Yöntemler	22
2.5.2. Ekstrakorporeal Sistemlerin Biyouyumlu Moleküllerle Kaplanması	23
3. Gereç ve Yöntem	29
3.1. Hasta Seçimi	29
3.2. Anestezi	30
3.3. Kardiyopulmoner Baypas ve Cerrahi Teknik	31
3.4. İzlem ve Ölçümler	32

3.5. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. Bulgular	34
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	34
4.2. Hastaların Perioperatif Verileri	35
4.3. Hastaların Postoperatif Verileri	35
4.4. Postoperatif İnflamatuvar Yanıtın Değerlendirilmesinde Kullanılan Biyokimyasal Testler	38
4.4.1. C Reaktif Protein Seviyeleri	38
4.4.2. İnterlökin-6 Seviyeleri	39
4.4.3. İnterlökin-2R Seviyeleri	41
5. Tartışma	42
6. Sonuçlar ve Öneriler	47
7. Kaynaklar	49

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim boyunca beni cerrahi ve bilimsel anlamda gelişmem için teşvik eden aynı zamanda tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında büyük emek harcayan değerli hocam Prof. Dr. Selim İsbir'e; asistanlığımın yani mesleki çıraklık dönemimin rol modeli eşsiz hocam Prof. Dr. Sinan Arsan'a; asistanlık sürecinde birebir ilgi ve alakasını esirgmeden cerrahi ve bilimsel anlamda gelişmeme yaptığı önemli katkılarından dolayı hocam Doç. Dr. Koray Ak'a; desteklerini asistanlığım süresince esirgemeyen Doç. Dr. Atike Tekeli Kunt, Yrd. Doç. Dr. Yaşar Birkan, Op. Dr. Serdar Kutay ve Op. Dr. Taylan Adademir'e; her zaman yanımda olan ve tezin yürütülmesi aşamasında yardım eden başta Dr. Okan Dericioğlu olmak üzere sevgili çalışma arkadaşlarım, Dr. Maher Ajodi, Dr. Emre Elçi, Dr. Gözde Kırca ve Dr. Esin Tülü'ye; asistanlık hayatım boyunca destekleri ve yardımlarından dolayı perfüzyonistlerimiz Yeliz Koçoğlu ve Sibel Aydın'a; örneklerin toplanması sırasında gösterdikleri özen nedeniyle anestezi asistanları, anestezi teknisyenleri, ameliyathane ve yoğun bakım hemşirelerine; örneklerin saklanması ve analizinde emeği geçen biyokimya bölümü doktorlarından Fethullah Gerin'e teşekkür ederim.*

*Ayrıca bu çalışmanın yapılması için gerekli finansman desteğini sağlayan Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna; uzun, sıkıntılı, yorucu ve nöbetlerle dolu asistanlık dönemimde beni sabırla bekleyen yaşadığım sıkıntılı anları aşmamda desteğini derinden hissettiğim beni canıgönülden sevdiğine inandığım canım karıcım Burcu'ya; bugünlere ulaşmamda emeği geçen sevgili annem Aysel Gürsu'ya, sevgili babam Hasan Gürsu'ya ve sevgili ablam Yeşim Gürtuğ'a teşekkür ederim.*

*Son olarak asistanlığı boyunca tüm hastanenin gönlünü kazanmış, kalp cerrahisi ekibinin bir tanesi benim en yakın çalışma arkadaşım, dostum Ahmet Güler'in amansız bir hastalık nedeniyle hayata gözlerini yumduğu 25 Ocak 2011 tarihine kadar bana göstermiş olduğu tüm samimiyet ve dostluk için canıgönülden teşekkür ederim. Toprağın bol olsun Ahmet'çim.*

Ekim 2011

Dr. Özgür Gürsu

## ÖZET

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinde entegre arteriyel filtreli oksijenatör kullanımının postoperatif tansfüzyon ihtiyacı ve sistemik inflamatuvar yanıt üzerine etkisinin araştırılması

**Amaç:** Plazma İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-2 reseptörü (IL-2R) ve C reaktif protein (CRP) seviyeleri kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın önemli belirteçlerindedir. Bu çalışmanın amacı açık kalp operasyonu uygulanan hastalarda entegre arteriyel filtreli oksijenatörlü sistemler ile non-entegre arteriyel filtre oksijenatör sistemlerinin postoperatif sistemik inflamatuvar yanıt ve transfüzyon ihtiyacı üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** 2011 Mart-Kasım ayları arasında kliniğimizde koroner arter hastalığı nedeniyle koroner baypas (KABG) ameliyatı yapılan 36 ardışık hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar entegre arteriyel filtre kullanılan (Grup E n=18) ve entegre arteriyel filtre kullanılmayan (Grup NE n=18) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Hastalardan preoperatif, KBP çıkışı heparinin protamin ile nötralizasyonu öncesi, KBP sonrası 6. ve 24. saatlerde alınan kan örneklerinden “chemiluminescent” immünometrik assay yöntemi ile IL-6 ve IL-2R seviyeleri çalışılmış ayrıca preoperatif, KBP çıkışı heparinin protamin ile nötralizasyonu öncesi, KBP sonrası 6. saat, postop 1., 2. ve 4. günlerde alınan kan örneklerinden de CRP immunoturbidimetric metodu ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri açısından fark bulunmamaktaydı. Perioperatif veriler açısından (kross klemp süresi, KPB süresi, hipotermi ve ortalama baypas grefti) her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Grup NE’de tüm hastalarda 1650 cc prime kullanılırken Grup E’de 1450 cc prime kullanıldı. Grup NE’de intraoperatif hct ortalama değeri  $22.1 \pm 1.5$  saptanırken Grup E’de  $23.5 \pm 1.1$  olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak

anlamli idi ( $p<0.01$ ). Her iki grup arasinda ekstübasyon süresi ve hastanede kalış süresi açısından fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup E'de yoğun bakım kalış süresi  $2.3\pm 0.9$  gün olarak gerçekleşirken Grup NE'de  $1.5\pm 0.6$  gün gerçekleşti ( $p<0.05$ ). Grup NE'de postoperatif eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu ortalama  $2.44\pm 1.1$  paket olarak gerçekleşirken, Grup E'de ortalama  $1.72\pm 0.67$  paket olarak gerçekleşti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Öte yandan her iki grup arasında taze donmuş plazma süspansiyonu (TDP) ve trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyonu ve göğüs tüpü drenajı açısından anlamı bir fark görülmedi ( $p>0.05$ ). Preop, postop 1.2 ve 4. günlerde yapılan Wbc, Hgb, Hct, plt, Cr, bun, AST, ALT, değerleri de her iki grup açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık saptanmadı. IL-6, IL-2R ve CRP açısından iki grup karşılaştırıldığında postoperatif 2.gündeki ortalama CRP değeri dışında tüm sonuçlar her iki grup için de benzer bulundu. Sadece postoperatif 2.günde, Grup E'de ki CRP değerleri Grup NE ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Hiçbir hastamızda mortalite görülmedi.

Sonuç: Entegre arteriyel filtreli oksijenatör kullanılan hastalarda prime hacmi azalmış ve buna bağlı olarak intraoperatif hematokrit seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda postoperatif eritrosit transfüzyon ihtiyacı azalmıştır. Entegre arteriyel filtre kullanımının postoperatif sistemik inflamatuvar yanıtı üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Sistemik inflamatuvar cevap; Kardiyopulmoner baypas (KPB); İntegre arteriyel filtreli oksijenatör; İnterlökin-6 (IL-6); İnterlökin-2 (IL-2); İnterlökin-2 reseptörü (IL-2R)



## ABSTRACT

Evaluation of the effects of using oxygenator with an integrated arterial filter in cardiopulmonary bypass surgery in terms of postoperative transfusion needs and systemic inflammatory response.

Objective: Plasma interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 receptor and C reactive protein (CRP) levels are significant predictors of systemic inflammatory response which occurs after cardiopulmonary bypass. The aim of this study is to compare the effects of the systems of oxygenator with an integrated arterial filter versus non-integrated arterial filter systems on postoperative systemic inflammatory response and transfusion needs in patients undergoing open heart surgery.

Methods: Thirty six consecutive patients who underwent coronary bypass surgery in our clinic between March 2011 and November 2011 were included in this study. Patients were divided into two main groups as the ones on which an integrated arterial filter (Group E n=18) is used and non used group (Group NE n=18). IL-6 and IL-2R were analysed via chemiluminescent immunometric assay method with the blood samples were taken consecutively preop, before neutralisation of heparin with protamine, on the 6<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> hours after CBP. Likewise, CRP was also analysed via immunoturbidimetric methods with the blood samples which were taken consecutively preop, before neutralisation of heparin with protamin, 6 hours after CBP and on the postop 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 4<sup>th</sup> days.

Results: There were no significant differences among patients in terms of dermographic features. No significant differences were found also between two groups in terms of perioperative datas (cross clamp time, hypothermia and mean bypass greft). 1650 cc prime was used for all of the patients of the group NE, while 1450 cc prime was used for all of the patients of the group E. Mean intraoperative hematorcrit value was found as 22.1% in the group NE and 23.5% in the group E.

This difference was statistically significant. There were no significant differences between two groups in terms of extubation duration and hospitalisation period ( $p < 0.05$ ). Intensive care period was  $2.3 \pm 0.9$  days in the group E and  $1.5 \pm 0.6$  days in the group NE ( $p < 0.05$ ). Postoperative erythrocyte suspension transfusion were approximately  $2.44 \pm 1.1$  packs/days in the group NE ( $p < 0.05$ ),  $1.72 \pm 0.67$  packs/days in the group E. This difference was found statistically significant ( $p < 0.05$ ). On the other hand there were no significant differences between two groups in terms of transfusions of fresh frozen plasma (FFP) and thrombocyte suspension (TS) and chest tube drainage ( $p > 0.05$ ). No significant differences was found among the values of WBC, Hgb, Hct, PLT, Cr, BUN, AST, ALT in preop, postop, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup> days ( $p > 0.05$ ). In terms of CRP, both group results were found similar except for postoperative second day's result. Only on the postop second day, value of CRP in the group E was found significantly lower than the group NE ( $p < 0.05$ ). None of our patients died.

Conclusion: The level of intraoperative hematocrit was found higher at the patients to whom the integrated arterial filter oxygenator was used, since such patients' prime volume was less. Besides, the need of postop erythrocyte transfusion was also decreased. It is found that using integrated arterial filter has no significant effect on postoperative systemic inflammatory response.

Key Words: Systemic inflammatory response, Cardiopulmonary bypass (CPB), Integrated arterial filter oxygenator, Interleukin-6 (IL-6) Interleukin-2 (IL-2) Interleukin-2 receptor (IL-2R)

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	:	Akut böbrek hasarı
ADP	:	Adenozin difosfat
ALT	:	Alanin aminotransaminaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BHSF	:	B hücre stimulan faktör
BUN	:	Kan üre nitrojen
CCS	:	Canadian Cardiovascular Society
CK	:	Kreatin kinaz
CK-MB	:	Kreatin kinaz MB izoenzimi
CRP	:	C-reaktif protein
Cr	:	Kreatinin
ECMO	:	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon
ES	:	Eritrosit süspansiyonu
Hct	:	Hematokrit
HGF	:	İnsan büyüme faktörü
IABP	:	İntra aortik balon pompası
Ig	:	İmmünglobulin
IL-1	:	İnterlökin 1
IL-1 beta	:	İnterlökin 1 beta
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-2R	:	İnterlökin 2 reseptörü
IL-6	:	İnterlökin 6
IL-8	:	İnterlökin 8
IL-10	:	İnterlökin 10
İMA	:	İnternal mamaryan arter
KABG	:	Koroner arter baypas greftleme
KAM	:	Kalp akciğer makinesi
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
KPB	:	Kardiyopulmoner baypas
LAD	:	Sol anterior inen arter
MAK	:	Membran atak kompleksi

MECC	:	Minimal ekstrakorporeal devreler
MI	:	Myokard enfarktüsü
MPO	:	Mikroporlu membran oksijenatör
MÜTF	:	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
NYHA	:	New York Heart Association
Phisio	:	Fosforilkolin iç yüzey
Plt	:	Trombosit
PMEA	:	Polimetoksietilakrilat
TNF	:	Tümör nekroz faktör
SVO	:	Serebrovasküler olay
TDP	:	Taze donmuş plazma
TMO	:	Gerçek membran oksijenatörü
TS	:	Trombosit süspansiyonu
t-pa	:	Doku plazminojen aktivatörü
VSD	:	Ventriküler septal defekt
VSM	:	Vena safena magna
WBC	:	Akyuvarlar

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner baypas (KPB), kalp cerrahisi sırasında kalp ve akciğerin fonksiyonlarının belirli bir süre ile vücut dışı olarak devam ettirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli versiyonları olmakla birlikte asıl olarak santral venden alınan kanın bir rezervuarda toplanıp, kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra filtre edilerek arteriyel sistem ile vücuda geri döndürülmesi prensibiyle çalışır.

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinin ana komponentlerini pompa, arteriyel ve venöz kanüller, hatlar, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın yabancı yüzeyler ile teması sonucu lökosit, endotel ve trombosit aktivasyonu ile beraber serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtın özellikle postoperatif morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda, bu inflamatuvar yanıtı azaltmaya yönelik çalışmalar hız kazanmış ve bu bağlamda standart kardiyopulmoner baypas sistemleri modifiye edilerek ekstrakorporeal devrelerin yüzey alanları düşürülmeye çalışılmış ve yüzeyleri biyoyumlu moleküller ile kaplanmaya başlanmıştır.

Bu konuda en yeni teknolojilerden biri de arteriyel filtrenin oksijenatöre entegre olduğu ve kısaca entegre arteriyel filtreli KPB sistemleri olarak adlandırılan devrelerdir. Bu çalışmanın amacı yeni jenerasyon biyoyumlu entegre arteriyel filtreli oksijenatör ve gene biyoyumlu fakat non-entegre arteriyel filtreli oksijenatör devrelerinin postoperatif transfüzyon ihtiyacı ve inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe:

Kardiyopulmoner baypas ile ilgili ilk gelişme 1916 yılında tıp fakültesi öğrencisi Jay Mclean tarafından heparinin bulunmasıyla başlamıştır. Heparinin bulunması özellikle ekstrakorporeal sirkülasyon konusunda önemli adımlar atılmasına neden olmuştur. Heparin ile antikoagülasyonun sağlanması ilk defa 1935 yılında Alexis Carrel ve Charles Lindberg'in bir kedinin tiroid bezini 18 gün boyunca perfüze edebildikleri bir cihazı geliştirmeleri ile sağlanmıştır(1).

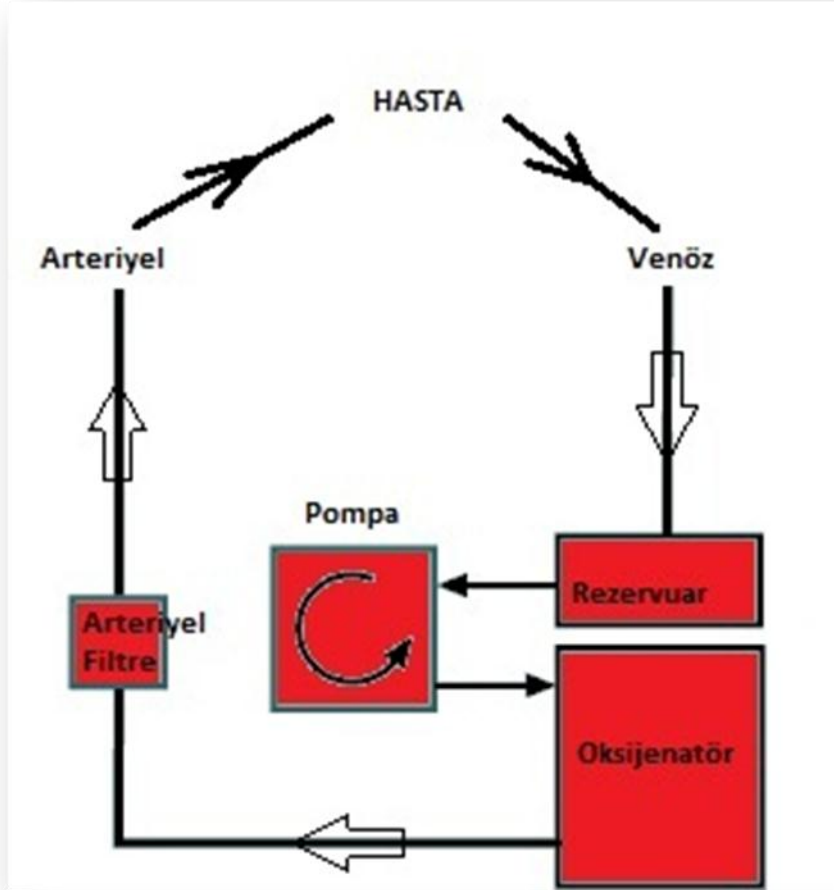
John Gibbon 1930 yılında henüz genç bir doktorken masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen bir hastadan esinlenerek ekstrakorporeal dolaşım konusuna ilgi duymuştur. Uzun yıllar bu konu ile ilgili çalışmalarına devam etmiş, araya II. Dünya Savaşının girmesi ile bu çalışmalarına zorunlu olarak ara versede 6 Mayıs 1953'de IBM ile beraber tasarladıkları kalp akciğer makinası yardımıyla genç bir bayan hastada atrial septal defekt onarımını KPB yardımı ile başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmiştir. Aynı tarihlerde C. Walton Lillehei ve ark. "kontrollü krossirkülasyon" adıyla yeni bir teknik geliştirmişlerdir. Bu teknikte aynı kan grubuna sahip bir aile bireyi ile hastanın arteriyel ve venöz sistemleri birbirlerine bağlanmakta, hastaya operasyon sırasında gerekli dolaşım desteği sağlanarak ameliyat gerçekleştirilmekteydi. Lillehei ilk defa 26 Mart 1954'de ventrikuler septal defekti (VSD) olan bir çocukta başarılı bir şekilde bu ameliyatı gerçekleştirmiş ve 1954 - 1955 yılları arasında bu teknikle aralarında dünyada ilk defa VSD kapatılması ve fallot tetralojisine yönelik total korreksiyon operasyonları da olmak üzere 45 hastalık bir seri operasyonu gerçekleştirmiştir. Bu ameliyatlardaki yüksek komplikasyon oranları nedeni ile Lillehei bu teknikten bir süre sonra vazgeçmiştir. Aynı tarihlerde Mayo Clinic'te John W Kirklin ve ark. Gibbon-IBM benzeri bir kalp akciğer makinesini modifiye ederek açık kalp operasyonlarına başlamışlardır. Kirklin ve ark. dünyada ilk defa kalp akciğer makinası kullanarak VSD ve Fallot tetralojisi

total korreksiyon ameliyatlarını başarı ile gerçekleştirmiş ve açık kalp ameliyatlarının klinikte yaygın olarak kullanımının önünü açmışlardır(1).

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinde en önemli faktörlerden olan oksijenatörlerin gelişimi ise 1885 yılında geliştirilen disk oksijenatörlere kadar dayanmaktadır. Von Frey ve Gruber tarafından kanın bir disk etrafında döndürülerek atmosfer basıncı altında difüzyonunun sağlanması prensibine göre çalışan düzenek, oksijenatörlerin gelişimine öncülük etmiştir. İlk tasarlanan oksijenatörlerde dönme sırasında kan elemanları zarar görmekte ve kısa zaman içinde oksijenatör içinde pıhtı oluşmaktaydı. Daha sonra 1920 ve 1930'lu yıllarda Brukhonenko ve John Gibbon daha uyumlu oksijenatörleri tasarlamak için çalışmışlardır. Brukhonenko köpeklerin akciğer dokusunu kullanırken Gibbon fiçî şeklinde, direkt olarak kan ile gazların temas halinde olduğu bir oksijenatör kullanmıştır. Gibbon tasarladığı bu oksijenatör ile bir kediyi 25 dakika süre ile perfüze etmiştir. Gibbon'un bu çalışmaları 1953 yılında ilk defa kardiyopulmoner baypas operasyonuna olanak veren cihazın tamamlanmasıyla başarıya ulaşmıştır. Bu cihaz da oksijenatör yerleşik film tipteydi ve kan paslanmaz çelik levhalardan akarken oksijen kana difüze oluyordu. İlerleyen yıllarda kan ve havanın teması prensibi ile çalışan oksijenatörlerin zararları anlaşılmaya başlanmış ve daha az travmatik olan membran oksijenatörler geliştirilmiştir. İlk membran yapay akciğer Willem Kolff tarafından 1955 yılında geliştirilmiştir. Bu sistemlerin tekrar kullanılması için temizliğinin çok uzun sürmesi 1956 yılında ilk defa tek kullanımlık membran oksijenatörlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. İlk erken yapay akciğerlerde kısmen geçirgen olmayan homojen polyethylene veya Teflon membranlar kullanılmıştır. 1960'lı yıllarda silikon lastik ve 1970'li yıllarda hollow fiber membranlar piyasaya çıkmışlardır. Daha sonraki yıllarda düşük kütle dirençli mikroporlu hollow fiber membranların geliştirilmesi oksijenatör tasarımlarının kökten değişmesine neden olmuştur. Günümüzde kullandığımız oksijenatörler de tipik olarak ekstraluminal akım yöntemi kullanılmaktadır. Kan, gazla dolu hollow fiber bölgenin dışından akmakta ve bu sayede difüzyon sağlanmaktadır. Özellikle kısa süreli operasyonlarda tercih edilmekte olan bu sisteme karşılık uzun süreli yaşam desteği gerektiği durumlarda ise homojen membranların kullanıldığı oksijenatörler tercih edilmektedir(2-6).

## 2.2. Kardiyopulmoner Baypas ve bu sistemin elemanları

Kalp akciğer makinasının (KAM) görevi kalp ve akciğerleri geçici olarak devre dışı bırakmak, bu süre zarfında solunum ve dolaşımı sağlamaktır. Bir kalp akciğer makinesini pompa, arteriyel ve venöz kanüller, hatlar, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Santral bir venden alınan kan bir rezervuarda toplanıp, kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra filtre edilerek arteriyel sistem yardımıyla vücuda geri verilir ve dolaşım ekstrakorporeal olarak gerçekleştirilir.



Şekil 1. Konvansiyonel (Standart) kardiyopulmoner baypas devresi ve elemanları



### **2.2.1. Venöz Rezervuar**

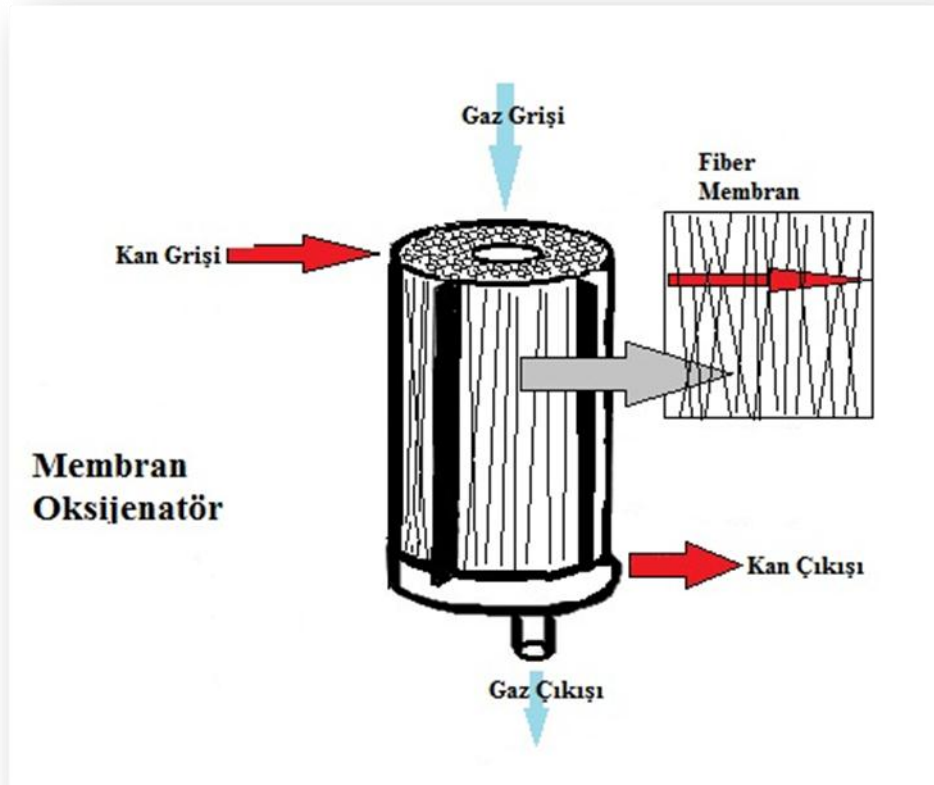
Kardiyopulmoner baypas sistemlerinde, venöz rezervuar volüm rezervuarı olarak görev yapar ve arterial pompadan hemen önce yerleştirilir. Venöz sistemden gelen kan, yerçekimi ile venöz rezervuarda toplanır. Bu rezervuar, KPB sırasında venöz dönüşte yüksek kapasiteli alıcı haznesi olarak görev yapar, perfüzyon sistemi için uygun depolama alanı sağlar, hava kabarcığı kapanı gibi davranır ayrıca ameliyat esnasında hastaya hızlı bir şekilde kan, sıvı veya ilaç vermek için uygun bir bölümdür. Tam olarak kardiyopulmoner baypasa geçildiğinde 1 ila 3 litre kan hastadan devreye aktarılabilir. Venöz rezarvuvar aynı zamanda perfüzyon sırasında venöz dönüşün aniden düşmesi veya durması halinde bir kaç saniyelik tepki süresi tanır. Rezervuarlar, sert plastikten (açık) veya yumuşak, bükülebilen plastik torbalardan (kapalı) yapılmış olabilir. Sert plastikten yapılan rezervuarlar hacim ölçümlerine ve venöz hava yönetimine olanak tanır, genellikle daha geniş kapasiteye sahiptir, hazırlaması daha kolaydır, vakum destekli venöz drenaj için emilime izin verir ve daha ucuz olabilir. Bazı venöz rezarvuvarlar makrofiltre ve mikrofiltre içerir ve kardiyotomi rezarvuvarı olarak da kullanılabilir ve havalandırılmış kanı alır(7).

Venöz rezervuarların dezavantajları, yapımında mikroemboliye sebep olabilecek silikon köpük önleyici bileşenlerin kullanılması, dolayısıyla mikroemboli riski taşınması ve kan elemanlarının aktivitesinin artmasına neden olacak geniş temas yüzey alanı sağlaması olarak sıralanabilir(7).

### **2.2.2. Oksijenatör**

Oksijenatör, KPB esnasında hastanın akciğer fonksiyonlarını yerine getiren perfüzyon aparatının bir parçasıdır. İdeal bir oksijenatörde 4 temel faktör olmalıdır. Bunlar a)gaz transferinin maksimize edilmesi, b)oksijen-karbondioksit kontrolünün kolaylaştırılması, c)oksijenatörün neden olduğu kan travmasının minimize edilmesi,

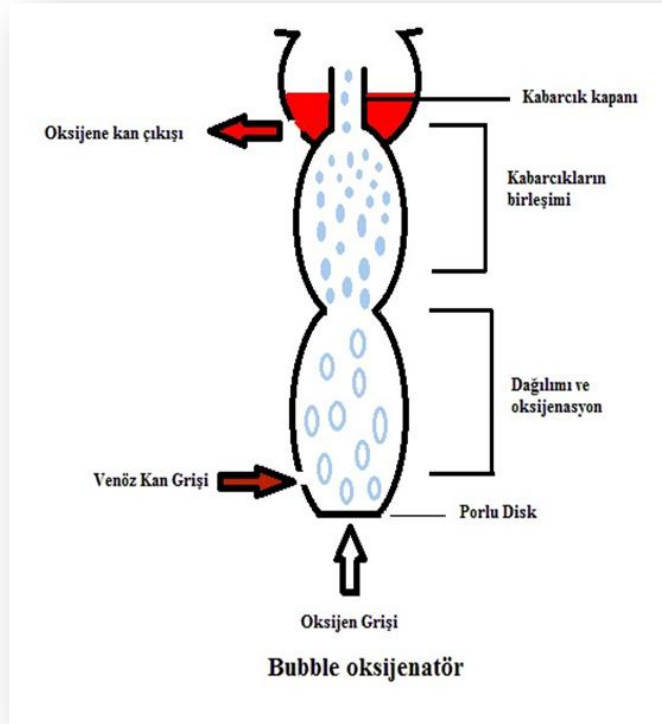
d)Isı-değiştirici performansının maksimize edilmesidir. Bu amaçlara yönelik oksijenatörler günümüze kadar iki ana dizaynla gelmiştir. Bunlar bubble oksijenatörler ve membran oksijenatörlerdir (Şekil 2). Membran oksijenatörlerde “mikroporus” membran oksijenatörler (MPO) ve “true membran” oksijenatörler (TMO) olarak iki alt gruba ayrılırlar. True membran oksijenatörler, MPO'lere göre doğal akciğerleri daha iyi taklit ederler. TMO'de kan ve gaz kısımları arasında, gaz transferinin tamamen diffüzyona bağılı olduğu bir membran vardır. True membran oksijenatörlerde kullanılan membranın hem pahalı olması hemde daha çok prime volüme ihtiyaç duymaları nedeni ile cerrahide çoğunlukla kullanılan oksijenatörler MPO'dur. TMO'ların günümüzde tek kullanım alanı uzun süreli ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) dur. True membran oksijenatör sarmal bir yapıdadır. Kan ısı değışim ünitesi boyunca ilerler, bu sarmal zarftaki membrana gelen kana silikon tüpler aracılığı ile oksijen verilir ve yine bu silikon tüpler aracılığı ile karbondioksit atılır(7).



Şekil 2. Membran Oksijenatör çalışma prensibi

Mikroporus membran oksijenatörlerde ise gaz ve kan arasında mikroporlu polipropilen veya silikon lastikten yapılma ince bir membran serpiştirilmiştir. İki tip MPO vardır bunlardan birincisi “hollow fiber” (oluklu lif) membran yapısında diğeri ise “folded envelope” tip (katlanmış zarf) membran yapısında olmaktadır. Sıklıkla kullanılan hollow polipropilen membran oksijenatörlerde fiberler basınç altında sıkıştırılır. Sonrasında ısıtılır, şekil verilir ve soğutulur. Daha sonra microporousları oluşturmak için fiberler gerilir ve yapıyı stabilize etmek için tekrar ısıtılır. Bu oluşturulan membran gerçek bir akciğer gibi davranır. MPO’da başlangıçta direkt bir kan-gaz teması olur, fakat kısa bir süre sonra membranın proteinlerle kaplanması sonucu direkt kan-gaz teması ortadan kalkar ve membran sadece oksijen ve karbondioksitin transferine izin verir. “Hollow fiber” MPO lar içinde en popüler dizayn sert kabuklu bir kılıf içerisinde manifoldların giriş ve çıkışına bağlanmış delikli fiber makaraların kullanıldığı tiplerdir. Bu oksijenatörlerde, kanın fiber ile fiberlerin içerisindeki oksijen arasından geçirek türbulans oluşturması ile efektif difüzyon sağlanır. Modern membran oksijenatörler, 220 ile 560 mL arası prime hacmi ile dakikada 1-7 L kan akımını sağlarlar. Bu şekilde kana dakikada 470 mL’ye kadar oksijen vermekte ve kandan 350 mL’ye kadar karbondioksiti atmaktadırlar. Günümüzde venöz rezarvuarın, ısı dönüştürücüsünün ve delikli fiber membran oksijenatörün tek bir kompakt ünite olarak toplandığı sistemler sıklıkla kullanılmaktadır(7).

Bubble oksijenatörler (Şekil 3); venöz kana oksijenin direkt püskürtülmesi ile beraber oksijenin kana difüze olması prensibi ile çalışır. Bu oksijenatörler ile kanın dakikada 350-400 ml oksijenlenmesi ve 300-330ml karbondioksitin kandan atılması sağlanır. İşlem sonrası difüze olamamış ve kanın içinde hapis olan oksijen ve diğer gazlar, kan sistemik dolaşıma geçmeden çöktürme filtrasyonu ile ayrıştırılır. Bubble oksijenatörlere kıyasla membran oksijenatörler daha güvenlidir, daha az partikül ve gaz mikroembolisi oluşturur, kan elemanlarına karşı daha az reaksiyon gösterir ve kan gazında üstün kontrol sağlar. Bubble oksijenatörlerin kalp cerrahisinde kullanımı, intraoperatif mikroemboli riskini arttırmaları ve kan elemanlarına daha çok zarar vermeleri nedeniyle günümüzde terkedilmiştir(7).



Şekil 3. Bubble oksijenatör çalışma prensibi

### 2.2.3. Isı Değiştiricisi

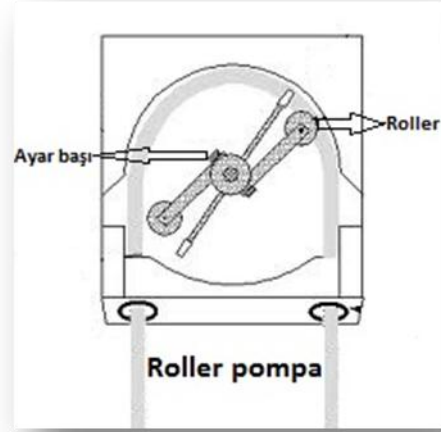
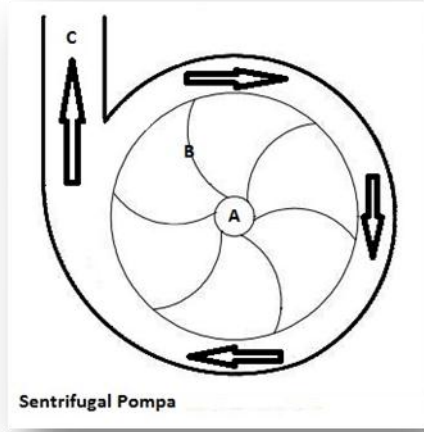
Isı değiştiricisi vücut ısısını, perfüzyon sisteminden geçen kanın ısıtılması ve soğutulması yoluyla sağlar. Kalp cerrahisinde doku oksijen ihtiyacını azaltmak için hipotermi sıkça kullanılır. Hipotermi sonrası soğukla beraber gazların çözünürlüğü artar dolayısıyla tekrar ısınma safhası sırasında hava kabarcığı ve emboli meydana gelebilir. Bir çok membran oksijenatör hava embolisini minimize etmek için akım yönü yukarı olan ısı değiştiricisi içerir. Isınma sırasında mikroemboli gelişimini önlemek için vücut ile perfüzyon sistemi arasındaki ısı farkı  $5\text{ C}^\circ$  ila  $10\text{ C}^\circ$  arasında olmalı, kan  $40\text{ C}^\circ$  ve üstündeki sıcaklıklarda plazma proteinlerinin denatüre olmasından dolayı ısıtılmamalıdır. Isı değişimi sıcak veya soğuk su musluğu ile

sağlanabilirken ayrı ısıtıcı ve soğutucu üniteleri olan ısı regülasyon kontrollü cihazlar ayrıca tercih sebebidir(7).

#### **2.2.4. Pompa**

Kalp akciğer makinalarında sentrifugal pompa ve roller pompa olmak üzere iki çeşit pompa kullanır. Sentrifugal pompalar (Şekil 4) hızla dönen düzgün plastik koniler ya da içiçe geçmiş pervaneler yardımıyla çalışırlar. Bu pervaneler, kanı yüksek hızla pompa çıkışına ulaştırırlar. Sentrifugal pompalar ileriye doğru 900mmHg basınç oluştururken sadece 400-500mmHg negatif basınç oluşturduğu için daha az kavitasyon ve mikroemboliye yol açarlar. Sentrifugal pompaya giren az miktardaki hava, pompanın çalışmasını etkilemez iken sisteme 30-50mL'den fazla hava girerse pompa durur(7).

Roller pompalar (Şekil 4) içlerine yerleştirilen polivinilklorid, silikon, ya da latex tüplerin silindirik rollerler tarafından bir yönde sıkıştırılmasıyla çalışır. Bir eksen etrafında dönen küçük iki silindir lastik tüpü sıkıştırarak tüpün içindeki kanı ileri doğru itmektedirler. Pompanın debisi rollerlerin dönüş hızı ve içine yerleştirilen hatların (tubing) çapı ile orantılıdır. Pompa başında kullanılacak tubing setin iç çapı oluşturulacak maksimum kan akımının en önemli belirleyicisidir. Roller ile temas halindeki tübing'in uzunluğu ve pompa başının dakikadaki dönüş sayısı akımı belirler. Roller pompalar ucuz, güvenilir, ard yüke insensitif ve düşük prime ihtiyacı olan pompalardır. Ancak bu pompalarda baş kısmının dönerken tubing'e uyguladığı mekanik stres tubing içinden partiküllerin ayrılmasına neden olabilir. Bu oran ise tubing'in kimyasal özellikleri, oklüzyon miktarı, roller kafanın dakikadaki dönüş hızı ve rezistansı ile yakından ilişkilidir. Sentrifugal pompalar nabızsız perfüzyon sağlarken, roller pompalar 5mm/hg civarında düşük bir nabız oluştururlar. Günümüzde rutin açık kalp ameliyatlarında roller kafalı pompalar daha sık kullanılsa bile, sentrifugal pompaların kan elemanlarına daha az harabiyet verdikleri düşüncesi yaygındır(7).



Şekil 4: Sentrifugal Pompa (A:Emme Bölümü B: Çarklar C:Boşaltım Bölümü) ve Roller Pompa

### 2.2.5. Filtreler

Açık kalp cerrahisi sırasında kanın endotel dışı yüzey ile teması sonucu başlayan olaylar trombositlerin agregasyonuna ve fibrin parçacıklarının oluşumuna yol açarak emboli kaynağı olurlar. Ayrıca sisteme mediastinal aspirasyon yolu ile giren yağ partikülleri ve denatüre protein partikülleri de mikroembolilere neden olabilmektedir(7).

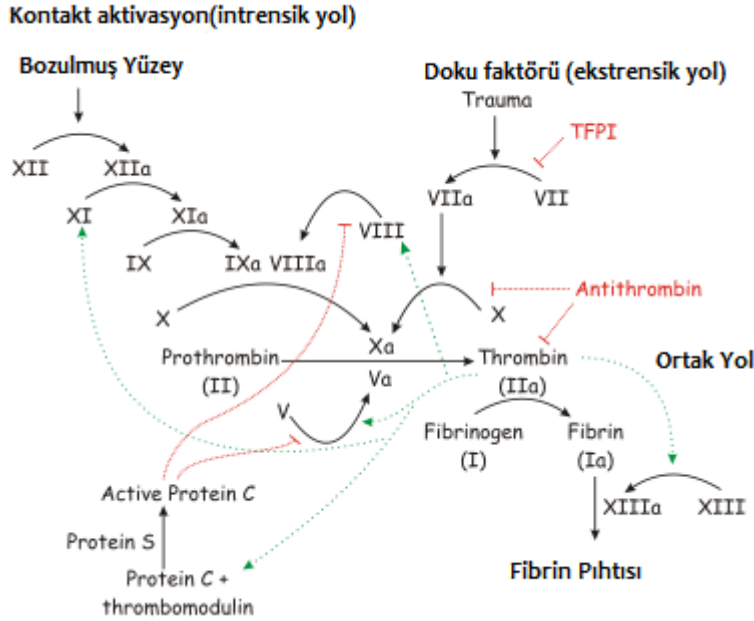
Oluşan bu mikroembolilerin önlenmesinde filtre sistemleri sıkça kullanılmaktadır. Filtre sistemleri gaz mikroembolileri ile birlikte yağ, fibrin gibi partiküllü mikroembolileri yüksek dirence neden olmadan yakalamak için kullanılır. Kardiyopulmoner baypas devrelerinde kullanılan filtreler, derin (depth) ve tarama (screen) filtreleri olmak üzere ikiye ayrılır. Derin filtreler, paketlenmiş fiberden yada porlu köpükten yapılırlar. Tarama filtreler ise dokuma polyesterden ve naylondan yapılan tanımlanmış boyutta porlar içeren filtrelerdir. Bu filtreler venöz rezervuar içinde, arteriyel hat üzerinde veya gaz hattı gibi daha birçok yerde olabilir. Tarama filtreleri ise özellikle devrenin arteriyel kısmında kullanılır. Mikroembolilerin

arteriyel dolaşıma geçmesini önlemeyi amaçlarlar. Arteriyel hat filtresi hava embolisini yakalamada efektiftir, dolayısıyla kardiotomi emici rezervuar mikrofiltre sistemleri ile birlikte rutin olarak kullanılmaktadırlar. Bu filtreler ile yakalanan hava vent sistemi ile sistemden çıkarılır. Bu filtreler uzayan perfüzyonda gaz filtrasyon yeteneklerini zaman içinde kaybeder ve kan elemanlarına zarar vermeye başlarlar. Ayrıca perfüzyonun uzaması durumunda bu filtrelerin tıkanabileceği düşünülerek tüp set üzerinde bu filtreleri baypas edecek bir hat bulundurulmalıdır(7).

### **2.3. Kardiyopulmoner Baypas sonrası gelişen İnflamatuvar Cevap**

Kardiyopulmoner baypas sırasında vasküler endotel ve nötrofiller aktive olur ve adezyon moleküllerini artırır. Trombositler de aktive olarak degranüle olur ve damar endoteline yapışır. Bunları serbest oksijen radikalleri, proteazlar, sitokinler ve kemokinlerin aktivasyonu takip eder. IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi inflamatuvar mediatörler artmaya başlar. Kanın, KPB sırasında sentetik negatif yüzeyler ile teması sonrası düşük miktarda faktör XII absorbe olur ve faktör XIIa'ya dönüşür. Faktör XIIa yüksek-moküler kininogen ile birlikte faktör XI'i aktive eder ve bu yolla koagülasyonun intrensik yolu aktive olur. Trombin de ayrıca faktör XI'i aktive ederek koagülasyonun intrensik yolunu aktive etmede faktör XIIa'ya agonistik etki yapar. Koagülasyonun, asıl olarak ekstrensik yolu KPB sırasında trombin formasyonuna yol açmaktadır. Koagülasyonun ekstrensik yolu doku faktörü ile aktive olur. Doku faktörü yağ dokusunun yüzeyinde, kas dokusunda, kemik dokusunda ve bozulmuş endotel yüzeyinde özellikle eksprese olur. Kanın bu yüzeyler ile teması sonrası doku faktörü, faktör VII'nin faktör VIIa'ya aktivasyonuna neden olur ve koagülasyonun ekstrensek yolu tetiklenir. Hem intrensik hem de ekstrensik yolla oluşan faktör Xa (Şekil 5) protrombini trombine dönüştürmede faktör Va ile ortak rol oynar ve sonucunda trombin oluşur. Trombin, faktör XI'in majör aktivatörü, faktör V'in aktivatörü ve faktör VIII'in tek aktivatörüdür. Bunun yanında trombin faktör VII'nin ikincil aktivatörüdür. Trombinin hem prokoagülan

hemde antikoagulan özellikleri vardır. Trombin fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar ve aynı zamanda faktör XIII'ü aktive ederek fibrin ürünleri arasında çapraz bağ oluşumunu indükler. Bu özelliklerinin yanında trombin endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörü (t-PA) üretimini de sağlamaktadır(7).

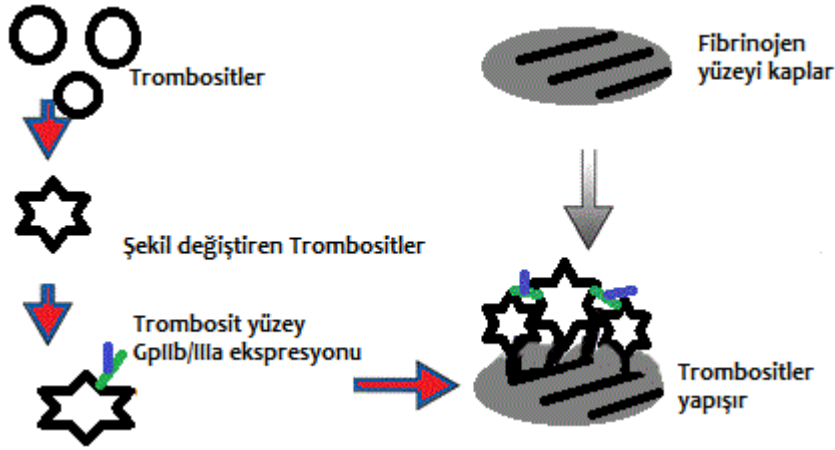


Şekil 5. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu. Prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen varlığında, hegamon faktör (F XII), aktif formuna (F XIIa) dönüşür. Aktive F XII, F XI'ü aktive ederek koagülasyonun intrinsik kaskadını başlatır. Doku faktörü, faktör VII'yi aktive ederek koagülasyonun ekstrensik kaskadını başlatır(7,8).

Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın endotel dışı yüzeylerle teması bol miktarda trombin oluşumuna neden olmaktadır. Ekstrakorporeal dolaşım desteği sırasında oluşan trombin miktarı, yaş, komorbid hastalık varlığı ve hastanın kliniğine göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca ekstrakorporeal dolaşım sırasında salınan interlökin-1 (IL-1) ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinler prokoagulan olup trombomodülin/protein C antikoagulan yolunu inhibe ederler ve koagülasyon mekanizmasını arızaya uğrattırlar. Oluşan trombin trombosit aktivasyonu artırır. Trombositlerin endotel dışı yüzey ile teması ile beraber heparin ve bir çok hücre elemanı tarafından salgılanan trombosit aktive edici faktörler, trombinle beraber trombosit aktivasyonunu tetikler. Trombositler şekil değiştirerek psödopod oluştururlarken yüzeylerindeki GpIIb/IIIa reseptörlerini eksprese ederler. Ekstrensik

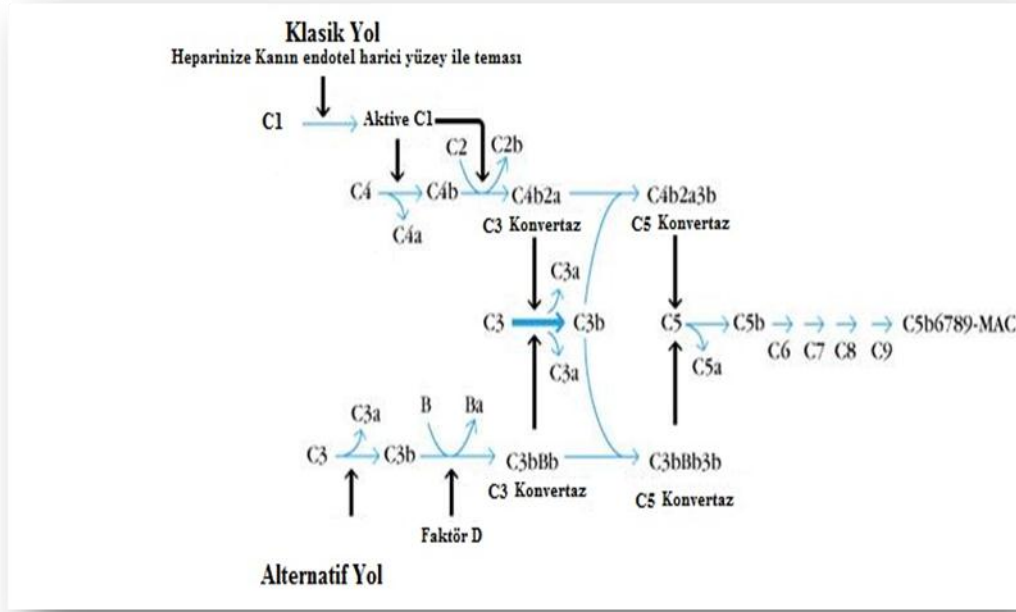


ve intrensik yolla oluşmuş olan fibrinojenin sentetik yüzeyleri kaplaması, aktive olmuş trombositlerin sentetik yüzeylere yapışmasına (adezyon) sebep olur ve böylece ekstrakorporeal dolaşım sırasında trombosit kaybı meydana gelir (Şekil 6). Trombositlerde bu adhezyon dışında KPB sırasında trombositlerde oluşan agregasyon, parçalanma ve tüketim nedeniyle kayıp ortaya çıkar. Trombositlerdeki bu değişimler ortama tromboxane  $A_2$ , platelet faktör, P-selectin ve serotonin salgılanmasına yol açar(7).



Şekil 6. Aktive olmuş trombositler yüzey fibrinojenine GpIIb/IIIa reseptörleri ile bağlanırlar ve plazma fibrinojenleri ile beraber trombosit agregatları oluştururlar.

Kompleman sistem 30 dan fazla plazma proteininden oluşur ve bağışıklık sisteminin önemli bir kısmını oluşturur. Kompleman sistemi üç farklı yol ile aktive olsada KPB sonrası özellikle alternatif yol ve klasik yol ile aktive olduğu gösterilmiştir. Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın endotel dışı yüzeyler ile teması, heparinize kanın protamin ile nötralizasyonu ve iskemik kalp dokusunun reperfüzyonu kompleman sistemini hem alternatif hemde klasik yoldan aktive eder (Şekil 7).



Şekil 7. Kompleman sistemin klasik ve alternatif yoldan aktivasyonu

Kardiyopulmoner baypas sırasında tüm kan elemanları gibi lökosit sayılarında hemodilüsyona bağlı olarak düşer. Özellikle lökositler C5a ve kallikrein tarafından KPB sırasında aktive olurlar. C5a, KPB'nin erken safhasında üretilir, nötrofillerin degranülasyonunu indükler, kemotaksisi aktive eder ve süper oksit üretimini uyarır. IL-1, TNF-  $\alpha$ , IL-8, C5b, Faktör XIIa, heparin, ve histamin nötrofil aktivasyonuna katkıda bulunurlar. Nötrofiller kemotaktik moleküller ile inflamasyonu sağlamak amacı ile yönlendirilir.

Monositler ve makrofajlar ise akut ve kronik inflamasyonda yer alan büyük hücrelerdir. Bu hücreler KPB sırasında aktiftirler ve trombin formasyonu başta olmak üzere TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 üretimini sağlarlar.

Endotel hücreleri de KPB sırasında aktif olan diğer bir hücre grubudur. Thrombin, C5a, IL-beta ve TNF-  $\alpha$  ile aktive edilirler. Aktive endotel; yüzeyinde bulunan P-selektin, E-selektin ve ICAM-1'i eksprese eder. Bu da nötrofil ve monositlerin adezyonuna ve ekstravasküler alana geçişine olanak verir. Aktive endotel hücreleri bunun dışında IL-8 ve MCP-1 gibi kemotaktik proteinlerin üretimini sağlayarak prostaglandin ve nitrik oksit üretimini indüklerler. Bu olay vasküler geçirgenliği artırır ve aynı zamanda lökositlerin adezyonunu ve

trasmigrasyonu kolaylaştırır. Lökositlerin aktivasyonu ile süperoksit anyonu, hidrojen peroksit gibi birçok serbest oksijen radikalini ortama salar. Bunlar, hücre lipid membranında oluşturdukları hasar ile inflamasyona neden olurlar. Sistemik inflamasyonun hücresel yanıtının bir diğer elemanı trombositlerdir. Trombositler serotonin ve adenosin diphosphate (ADP) başta olmak üzere birçok mediatörün degranülasyonu ile inflamasyona katkıda bulunurlar(7-10).

Sistemik inflamasyonda daha önceden de belirttiğimiz gibi anafilotoksinler (C3a, C4a, C5a) önemli rol oynarlar. Bu moleküller, düz kas hücrelerinde kasılma ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar. Pulmoner vasküler permeabilite artışı ile birlikte pulmoner ödeme neden olurlar. Sistemik inflamasyonda rol alan bir diğer humoral yanıt elemanları sitokinlerdir (lenfokin, interlökin olarak da adlandırılırlar). Özellikle lökositler ve endotel hücrelerinden üretilen sitokinler, fibroblast, myosit, hepatosit ve düz kas hücresi gibi birçok hücre tarafından da sentezlenebilir. Sitokinler çeşitli hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere etki ederek etki ettiği hücrenin büyüme ve maturasyonu gibi birçok faaliyetini düzenler. Sitokinlerin birçoğu ihtiyaç halinde sentezlenir ancak TNF- $\alpha$ , IL-beta, endotelial büyüme faktörü gibi bazı sitokinler depolanabilirler. Sitokin salınımı kompleman aktivasyonu, iskemi-reperfüzyon veya başka sitokinlerin salınımı gibi faktörlere bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda KPB süresi ile bu sürede oluşan sitokin seviyesi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir(7,11-13).

Bu sitokinlerden IL-6, vücutta birçok biyolojik aktivitede rol alan bir proteindir. IL-6 B hücre stimulan faktör (BHSF), B hücre stimulan faktör 2 (BHSF-2), hybridoma, human growth faktör (HGF), hepatosit stimulan faktör, sitolitik T lenfosit farklılaşma faktör olarak isimlendirilir. IL-6 Monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve birçok hücre grubundan salınır. İnterlökin-6, 212 amino asidi (aa) kodlayan cDNA'de sentezlenen bir polipeptiddir. Bu polipeptidin belirli yerlerinden ayrılmasıyla 184 aa lik matür IL-6 proteini oluşur. İnterlökin-6'nın moleküler ağırlığı 21.5 ve 28 kDa arasında değişmektedir. İnterlökin-6'nın *invivo* ve *invitro* çalışmalarda IL -6 B hücreleri için farklılaştırıcı faktör ve T hücreleri için aktive edici faktör olduğu gösterilmiştir. IL-6 aynı zamanda IL-2 varlığında T hücrelerinin sitotoksik T hücrelerine farklılaşmasını ve timik hücre proliferasyonunu indükler. IL-6 ayrıca B hücrelerinin immünoglobülin

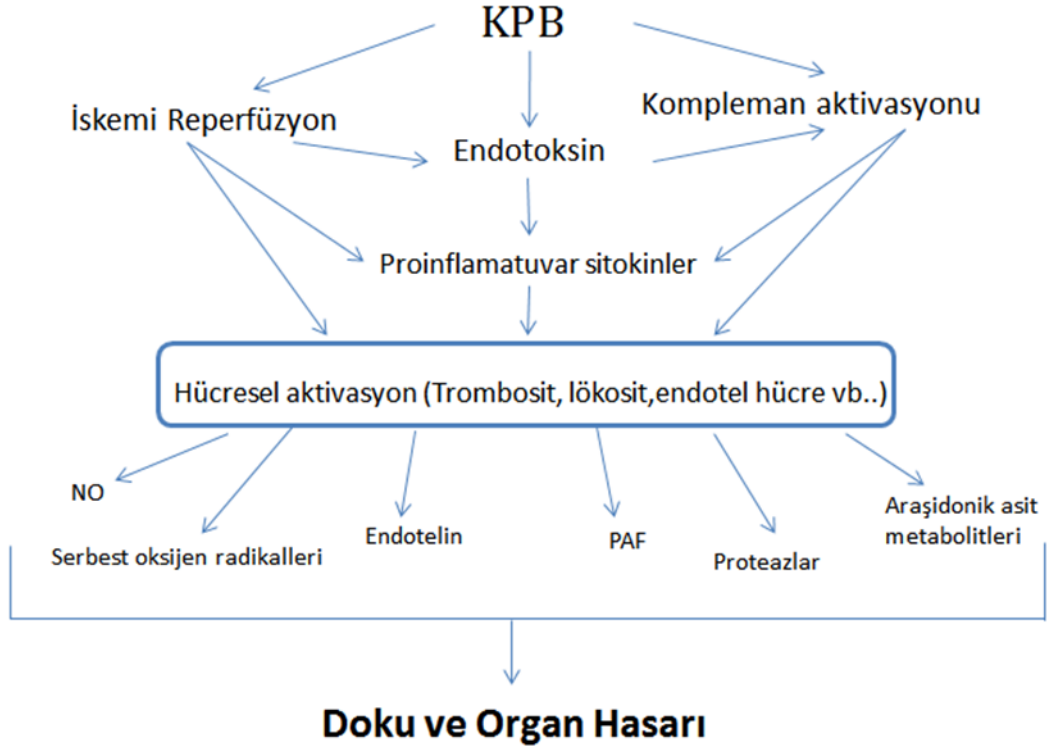
(Ig) salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasında IL-4 ile beraber etki eder. Sepsis, otoimmün hastalıklar, lenfoma, alkolik karaciğer hastalığı, transplant rejeksiyonu, infektif hastalık ve kardiyopulmoner bypass gibi durumlarda kan serum veya plazma seviyeleri yüksek olarak saptanır(14-17). İnterlökin 6 aynı zamanda akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. Açık kalp operasyonları sonrası IL-6 düzeyleri yükselmeye başlar. İnterlökin 6 plazma düzeyleri ilk 6 saat içinde tepe değerine ulaşır. Bu değerler postoperatif ciddi komplikasyon görülen hastalarda komplikasyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(9-10). IL-6 düzeyleri oluşan inflamatuvar cevap ile korelasyon gösterir. Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre ve kan kaybı ile de korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalar baz alındığında doku hasarı ve komplikasyon gelişme ve takip açısından plazma IL-6 seviyesinin erken bir belirteç olduğu gösterilmiştir(18).

IL-2R, IL-2 sitokininin reseptörü olarak immün sistemin regülasyonunda önemli bir rol oynar. IL-2'nin T lenfosit yüzey reseptörüne bağlanmasıyla intraselüler birçok haberleşme sistemi aktive olur. İstirahat halindeki T lenfositler aktive olurlar ve çoğalırlar. IL-2 etkisiyle T lenfositler aktive olarak sitotoksik T hücrelerine, supresör T hücrelerine ve T yardımcı hücrelerine farklılaşırlar ve birçok immün reaksiyonun gerçekleşmesini sağlarlar. IL-2 reseptörü 3 zincirden oluşur (alfa, beta ve gama). Bu üç zincirin değişik kombinasyonu değişik tipte IL-2R oluşumunu sağlar. Bu değişik forumdaki IL-2R'lerin herbirinin IL-2'ye olan afiniteleri değişiklik gösterir. Öte yandan istirahateki B ve T hücreleri ile monositler ve büyük granüllü lenfositler hücre yüzeylerinde anlamlı ölçüde IL-2R'ü bulundurmazlar. Bu hücreler ancak aktive olunca IL-2 reseptörleri hücre yüzeylerinde belirlemeye başlar ve reseptörlerin çözünen formu salgınır. Bu çözünen formdaki IL-2R sağlıklı bireylerde düşük konsantrasyonlarda serumda tespit edilir. İnterlökin 2 reseptörü serum konsantrasyonu, neoplastik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, infektif hastalıklar, immün reaksiyonlar ve KPB sonrası immün sistemin aktive olduğu pek çok durumda yükselir(19-24). Diğer sitokinlerden interlökin-8 (IL-8) nötrofiller için potent bir kemoatraktandır. İnterlökin 10 (IL-10) ise antiinflamatuvar özelliktedir ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini baskılar(7).

C reaktif protein; IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  kontrolünde hepatositler tarafından salınan pentamerik bir proteindir. C reaktif protein aynı zamanda tanımlanan ilk akut

faz proteindir. C reaktif protein, sistemik inflamasyonun ve doku hasarının sensitif bir belirteçidir. Sağlıklı bireylerde ortalama plazma CRP konsantrasyonları 0.8mg/dl bulunurken, inflamatuvar bir hadisede kan konsantrasyonu binlerce kat artabilir. C reaktif protein sentezi inflamatuvar durumlarda hızlıca hepatositler tarafından gerçekleştirilir ve kan değerleri postoperatif 6. saate yükselmeye başlar 48 saat civarında ise en yüksek seviyelere ulaşır. Öte yandan karaciğer yetmezliği ve bazı ilaçlar CRP'nin inflamatuvar süreçte ortaya çıkışını baskılayabilir. Bu açılarından bakıldığında CRP kan konsantrasyonları inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde çok yararlı fakat spesifik olmayan bir belirteçtir(25). C reaktif protein kan konsantrasyonları romatid artirit, doku hasarı, viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, myokardiyal enfarktüs (MI), ameliyatlar ve KPB sonrası gibi durumlarda artar. Son yıllarda kardioloji alanında CRP düzeylerinin postoperatif myokard enfarktüsü (MI) sonrası sağ kalım ve ateroskleroz gelişim ilişkisini irdeleyen pek çok çalışma mevcuttur(26). Kalp cerrahisinde ise KPB sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur(27-29).

İnflamatuvar reaksiyonların güçlü aktivatörlerinden biri de endotoksinlerdir. Endotoksinler açısından vücutta en önemli kaynağı bağırsaklar oluşturmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sırasında bağırsak mukozasında iskemi meydana gelir. Endotoksinin kaynağı ise, iskemi nedeniyle parçalanan gram negatif bakterinin lipopolisakkarid yapısındaki hücre duvarı elemanlarıdır. Endotoksinler daha önce de bahsettiğimiz kompleman sisteminin ve sitokinlerin bir potent aktivatörü olarak inflamasyonu başlatırlar. Ancak endotoksinlerin akut sistemik inflamatuvar yanıt üzerine tüm etkileri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır(7-8).



Şekil 8. Kardiyopulmoner baypas sırasında inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olan sebepler ve buna bağlı doku-organ hasarının gelişimi.

#### 2.4. Kardiyopulmoner baypas sonrası sistemik inflamatuvar yanıtı bağli olarak ortaya çıkan komplikasyonlar

Kardiyopulmoner baypas sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Oluşan inflamatuvar yanıt açık kalp operasyonları sonrasında gelişen kardiak, pulmoner, renal, hepatik, nörolojik ve hemostatik komplikasyonların patogeneğinde birincil rolü üstlenir. Kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtın şiddeti ekstrakorporeal sistemlerin biyolojik uyumluluğunun artırılması, filtrasyon teknikleri, anti-inflamatuvar farmakolojik ajanların kullanılması, antioksidanların kullanılması, termoregülasyon teknikleri vb. ile azaltılabilir.

Açık kalp cerrahisini diğer cerrahilerden ayıran en önemli fark, heparinize kanın endotel dışı yüzey ile teması sonrasında tekrar vücuda geri verilmesidir. Heparinize olan kanın herhangi bir biyomateryel ile teması sonrası plazma proteinleri tek katman oluşturacak şekilde yüzeye absorbe olur. Yüzeyce absorbe edilmiş proteinler biomateryal yüzeyinde kendilerine alan açabilmek için yarışır ve geri dönüşümsüz olarak hareketsiz kalacak şekilde sıkı sıkıya bağlı kalırlar. Plazma proteinlerinin yüzeye ne kadar absorbe olacağını biomateryalin intrinsik yüzey aktivitesi ve bu proteinlerin plazma konsantrasyonu belirler. İntrinsik yüzey aktivitesi biomateryal yüzeylere ve proteinlerin plazma konsantrasyonlarına göre değişmektedir. Başlangıçta biomateryal yüzeyin çeşitli yerlerinde fibrinojen seçici olarak absorbe olur, fakat absorbe olan fibrinojen ve diğer proteinlerin konsantrasyonu zaman içerisinde değişebilir. Absorbe edilen fibrinojen ve faktör XII'nin konformasyonel değişikliği kontakt yolun aktivasyonunu ve trombosit yüzey adezyonunu başlatır ve benzer şekilde kompleman protein 3'te (C3) kompleman sisteminin aktivasyonuna iştirak eder. Sonuç olarak, sistemik inflamatuvar yanıt adı verilen ve kalp ameliyatlarında görülen en önemli komplikasyonların kaynağı olan patolojik olaylar zinciri kanın bu biomateryaller ile teması sonrasında başlamış olur(7,30-32).

#### **2.4.1. Nörolojik Komplikasyonlar:**

Açık kalp operasyonları sonrası kognitif disfonksiyon ve stroke riski yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Günümüzde kalp operasyonlarının daha yaşlı hastalara uygulanmaya başlandığı düşünüldüğünde postoperatif nörolojik komplikasyonlar ile daha sık karşılaşmaktadır. Açık kalp operasyonları sonrasında geçici iskemik atak ve inme gibi bulgular %1-3, geçici kognitif disfonksiyon ve nöbet gibi komplikasyonlar ise %5-10 oranında gözlenir. Kardiyopulmoner baypas sonrasında gelişen bölgesel hipoperfüzyon, ödem ve mikroemboli hastalarda postoperatif ufak çaplı kognitif disfonksiyonlardan inmeye kadar gelişen birçok nörolojik komplikasyonun patogenezinde rol oynamaktadır(8,33-34). KPB sırasında hava, yağ

ve ateroskleroz debritleti majör mikroemboli kaynaklarıdır. Masif hava embolisi gerek damar lümenini oklüde ederek gerekse direk endotel hasarına neden olarak iskemiye yol açar. Küçük yağ embolileri de damar oklüzyonu dışında saldıkları sitotoksik ajanlarla geniş iskemik hasarlara neden olabilirler(35). Postoperatif nörolojik komplikasyonlar ile mortalite arasında sıkı bir ilişki olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir(8).

#### **2.4.2. Renal Komplikasyonlar:**

Böbrek hasarı, kardiyopulmoner baypas sonrası oldukça sık karşılaştığımız bir tablodur. Subklinik hasardan, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine kadar geniş bir tabloda karşımıza çıkabilir. Akut Böbrek Hasarı (ABH) mortalite üzerinde direkt etkilidir(22). Postoperatif hafif böbrek yetmezliğinde mortalite oranları artar(7,30-32,36,37). Akut böbrek hasarı hastane kalış süresini, maliyetini ve morbiditesini arttırır. Hastaların orta ve uzun vadeli sağ kalım oranlarını olumsuz yönde etkiler(38,39). Renal hasarın preoperatif, intraoperatif ve postoperatif patofizyolojisi multifaktöriyeldir(30,32).

KPB sırasında genellikle ortalama perfüzyon basıncı 50-70mm Hg aralığında ayarlanmaktadır. Bu basınç preoperatif rezervi sınırda olan böbrek için yeterli perfüzyonu sağlayamayabilir. Bu perfüzyon basıncına hemodilüsyon, hipotermi, sistemik inflamatuvar yanıt, mikroemboliler eklendiğinde hipoperfüzyon dahada belirgin hale gelebilir ve buda hücresel hasara neden olur ve mevcut hasarın daha da artmasını sağlar(7,30-32).



### **2.4.3. Hepatik Komplikasyonlar:**

Kardiyopulmoner baypas sırasında splanknik kan akımında azalmaya bağlı olarak hepatik kan akımı da azalır. Genellikle postoperatif karaciğer fonksiyon testleri bir miktar yükselir. Ameliyat sonrası %20 hastada bilirübin seviyeleri yükselir, bazı hastalarda da hafif sarılık görülebilir. Postoperatif yükselen karaciğer enzimleri hemen hemen her hastada bir kaç gün içinde normal düzeyine geriler. Preoperatif hepatik fonksiyon ile postoperatif hepatik disfonksiyon arasında düşük korelasyon vardır. Orta veya ciddi hepatik disfonksiyon nadirdir, genellikle uzamış düşük kardiyak output, hemorajik şok, oligürük böbrek yetmezliği ve sepsise bağlı olarak gelişir ve çoğunlukla multiorgan yetmezliğinin bir parçası olarak karşımıza çıkar(40,41).

### **2.4.4. Pulmoner Komplikasyonlar:**

Sigara kullanımı, amfizem, kronik bronşit, postoperatif insizyonel ağrı, hareket kısıtlılığı, pulmoner kompliyansa azalma, artmış pulmoner arterio-venöz shunt ve interstisyel ödem postoperatif akciğer hasarının başlıca patogenezi oluşturmaktadır.

KPB sırasında hemodülasyon meydana gelir, plazma onkotik basıncı azalır. Ayrıca KPB sırasında hücrel, vazoaktif, sitotoksik mediatörler ve sistemik dolaşıma katılan yabancı cisimler vasküler kapiller geçirgenliğin artmasına neden olur. Artmış pulmoner kapiller geçirgenlik interstisyel alanda göllenme ile sonuçlanır. Perivasküler alandaki bu göllenmede ödeme ve bronşiyal sekresyonların artmasına neden olur. Hastaya ait amfizem gibi preoperatif faktörler bununla beraber KPB sonrası meydana gelen interstisyel ödem, bronşiyal sekresyon artışı ve düşük akciğer kompliyansı postoperatif solunum efor ihtiyacını önemli derecede artırır. Ayrıca postoperatif gelişen atelektaziler, arterio-venöz shunt ve olası enfeksiyonlar sistemik arteriyel oksijen basınında düşmelere neden olabilir. Postoperatif akciğer

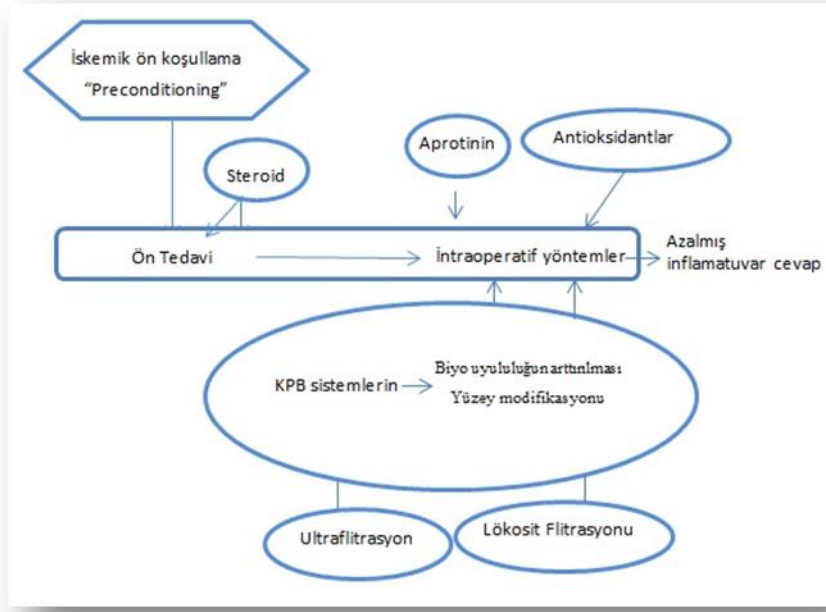
bakımında amaç interstisyel volümü ve pulmoner kapiller geçirgenliğin normal düzeyler gerilemesini sağlamaktır(7).

## **2.5 Kardiyopulmoner Baypas sonrası oluşan sistemik İnflamatuar Yanıtın Azaltılması**

Günümüzde kardiyak cerrahi sonrasında gelişen inflammatuar yanıtın azaltılması amacıyla çeşitli yöntemler uygulanır. Bu yöntemlerle (Şekil 9) hastalarda intraoperatif ve postoperatif sistemik inflammatuar yanıtın indüklediği komplikasyonların azaltılması amaçlanır(9,10,18). Bu amaçla kullanılan yöntemleri iki ana grupta toplayabiliriz. Bunlar, farmakolojik yöntemler ve biyoyumlu materyal kullanımınıdır.

### **2.5.1. Farmakolojik Yöntemler**

- a. Steroid tedavisi
- b. Serin Proteaz tedavisi
- c. Antioksidan ve serbest radikal oluşumunu engelleyici tedaviler
- d. Ultrafiltrasyon
- e. İskemik önkoşullama
- f. Isı regülasyonu



Şekil 9. Kardiyopulmoner baypas öncesinde ve sırasında sistmik inflamatuvar yanıtın azaltılması için geliştirilen stratejiler

### 2.5.2. Ekstrakorporeal sistemlerin biyouyumlu moleküllerle kaplanması

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinde kullanılan biyomateryalin kan ile teması hücresel elemanların kontakt aktivasyonuna neden olur. Kontakt aktivasyon ile beraber sitokin salınımı, kallikrein-kinin sistem aktivasyonu, kompleman sistem aktivasyonu ve dolayısıyla lökosit aktivasyonu meydana gelir. Ekstrakorporeal devrelerin biyolojik uyumluluğunun artırılması yani yüzey modifikasyonu yapılması ile beraber sistmik inflamatuvar yanıtın azaltılması amaçlanır. Yüzey modifikasyonu, KPB sistemlerin iç yüzeylerinin kaplanması, KPB sistemleri oluşturan materyallerin kimyasal modifikasyonu, makromoleküllerin polimer iç yüzeyler ile muamele edilmesi ve değişik materyallerin karıştırılması “blending” (hidrofilik/hidrofobik veya doğal/sentetik) yöntemi ile sağlanır. Ekstrakorporeal devrelerin kaplanması ile ilgili çalışmalar yaklaşık 40 yıl önce başlamıştır. 1960’lı yıllarda ilk olarak devrelerin heparin ile kaplanması ile başlayan gelişmeler günümüze kadar devam etmiştir(42).

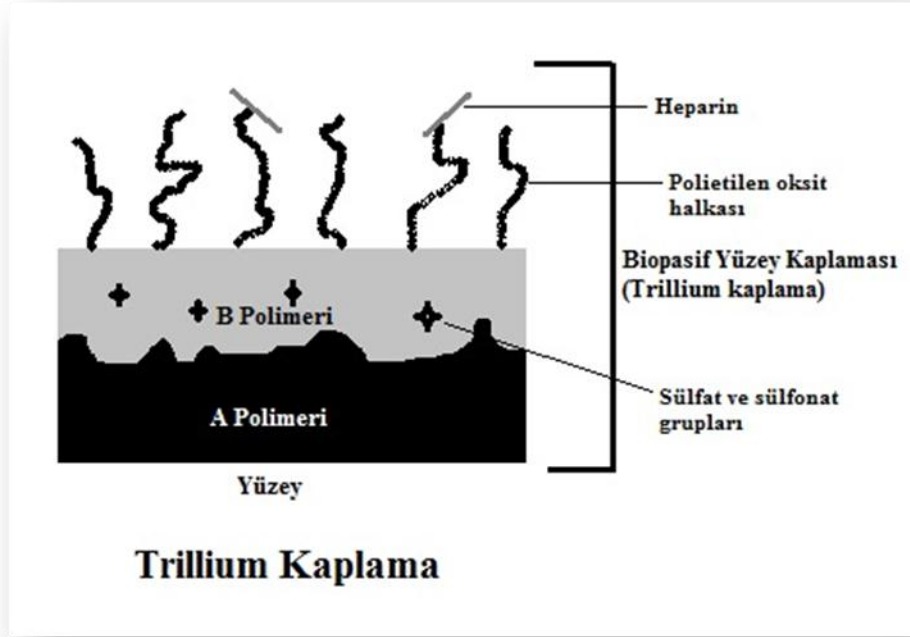
Yüzey modifikasyonlarında amaç biyouyumluluğu sağlamaktır. Biyouyumlu sistem demek trombojenik özellikte olmayan, hemolize neden olmayan, kompleman sistemini aktive etmeyen, kronik inflamasyona yol açmayan ve toksik etkili ürünlerin

oluşmasına neden olmayan sistem demektir. Günümüzde amaç, yüzey modifikasyonları uygulayarak maksimum derecede biyouyumlu ekstrakorporeal devreler üretmektir. Bu amaçla heparin, “phosphorylcholine inert surface” kısaca “Phisio”, “polymethoxyethylacrylate” (PMEA), trillium ve albumin kaplı sistemler günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır(42).

Heparin, anti-trombin III'e bağlanarak trombin aktivasyonun ve dolayısıyla trombozu inhibe eder. Heparin yapısı gereği kaplandığı yüzeyleri negatif yükler. Heparin kaplı sistemler özellikle yüzey trombosit etkileşimi inhibe ederler ve bu nedenle bu yüzeyler daha az trombojeniktirler(43,44). Heparin ayrıca, kompleman aktivasyonunu, granülosit aktivasyonu, trombosit adezyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını azaltır. Bu etkilerine rağmen yapılan çalışmalarda tek başlarına perfüzyon sistemlerinin heparin ile kaplanmasının sistemik inflamatuvar cevap ve trombogenez üzerine etkisi gösterilememiştir(45). Heparin kaplı sistemlerin kullanımının postoperatif akciğer fonksiyonlarının korunmasına pozitif etki ettiğine dair bazı çalışmalar bildirilmiş olmasına rağmen, entübasyon zamanı, yoğun bakım kalış zamanı ve transfüzyon ihtiyacının azaltılması ile hemodinamik performansın artırılması gibi klinik konularda istatistiksel olarak anlamlı derecede fayda sağladığı gösterilememiştir(7). Özellikle heparin kaplı sistemlerin kullanımı ile eş zamanlı sistemik heparinizasyonun azaltılması ve cerrahi alandan aspire edilen sıvıların perfüzyon sistemine dahil edilmemesi ile anlamlı ölçüde inflamatuvar cevabın azaldığının bildirildiği çalışmalar mevcuttur(46). Geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda inflamatuvar cevabın azaltılması açısından sistemlerin heparin ile kaplanmasından daha çok cerrahi sahadan aspire edilen vazoaktif ve sitotoksik ajanlardan kaçınılmasının daha önemli olduğuna vurgu yapılmıştır(7).

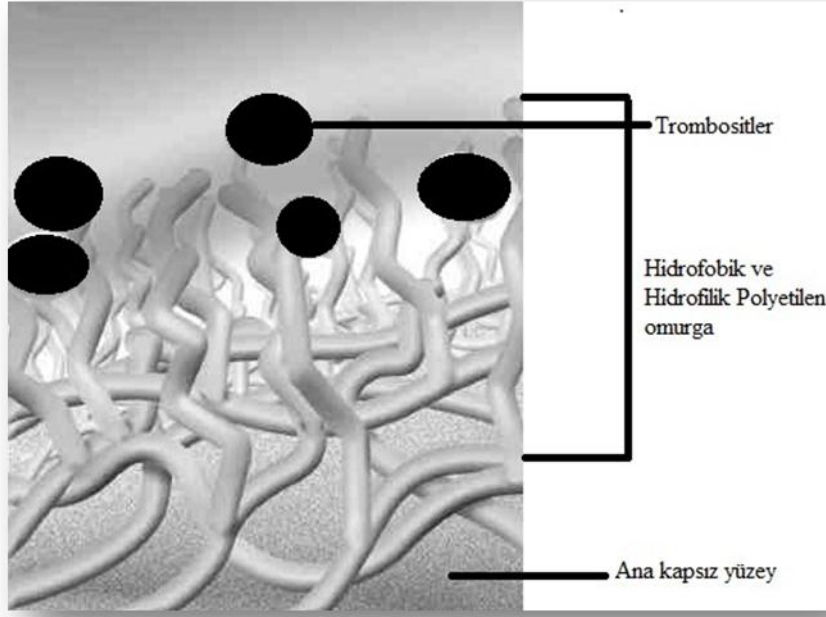
Heparinin yüzey kaplamalarında diğer biyokimyasal moleküller ile kombine edilmesi ile günümüzde çeşitli kaplamalar üretilmektedir. Bu kaplamalardan biride biopasif yüzey diye de adlandırdığımız trillium kaplı (Şekil 10) sistemlerdir. Trillium kaplı sistemler iki kat polimerden oluşur. İlk polimer yüzeye sıkıca tutunur ikinci polimer ise yüzeyinde heparin, polietilen oksit halkaları ve sülfat/sülfonat bulundurur. Bu sistemler içlerinde bulundurduğu heparin ve diğer organik içerikleri nedeniyle trombosit aktivasyonu başta olmak üzere kan hücre elemanlarının aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir(47,48). Biopasif yüzeylerin trombositler için

koruyucu etkisi olduğu ve daha az granülosit aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir(47). Biyoyumlu diye tabir edilen sistemlerde kullanılan bir diğer kaplama albumin kaplamadır. Albumin kaplı sistemler ile yapılan invitro çalışmalarda, albumin kaplı yüzeylerin özellikle başlangıç protein absorpsiyonunu azalttığı, antitrombojenik özellik gösterdiği ve anti inflamatuar özellikler taşıdığı gösterilmiştir(49).



Şekil 10. Biopasif (Trillium) yüzey kaplaması (Polimer A yüzeye sıkıca tutunur ikinci polimer B ise yüzeyinde heparin, polietilen oksit halkaları ve sülfat/sülfonat bulundurulur)

Perfüzyon teknolojisinin gelişmesi ile heparin kaplı sistemlerin ardından heparin içermeyen polimer kaplı sistemler KPB sistemlerde biyoyumluluğu arttırmak için kullanılmaya başlamıştır. Poli-2-metoksietil akrilit kısaca PME A ve fosforilkolin kısaca “phio” perfüzyon sistemlerinde kullanılan başlıca polimer kaplamalardır. PME A “polymethoxyethylacrylate” kaplı sistemlerin (Şekil 11) yüzeylerinde hidrofobik ve hidrofilik polyetilen omurgaları vardır. Bu omurga, sentetik yüzeyin kan hücreleri ile temasını sınırlandırır(43,44).



Şekil 11. PMEA yüzey kaplaması

Bir diğer kaplama olan fosforilkolin (Şekil 12) esasen kırmızı kan hücrelerinin dış yüzeyinde bulunan bir hidrofilik fosfolipittir. İlk defa, kırmızı kan hücrelerinin yüzeylerinin non-trombojenik olmasından yola çıkılarak koroner stentlerin iç yüzey kaplamasında kullanılmıştır. Daha sonra olası kazanımlar gözetilerek kardiopulmoner baypas sistemlerinin iç yüzey kaplamalarında kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kullanılan fosforilkolin kaplı devreler heparin içermez, non-trombojenik kardiovasküler endoteli taklit etmek amacı ile yüzeylerinde majör lipid grubu ifade ederler(48,50,51).



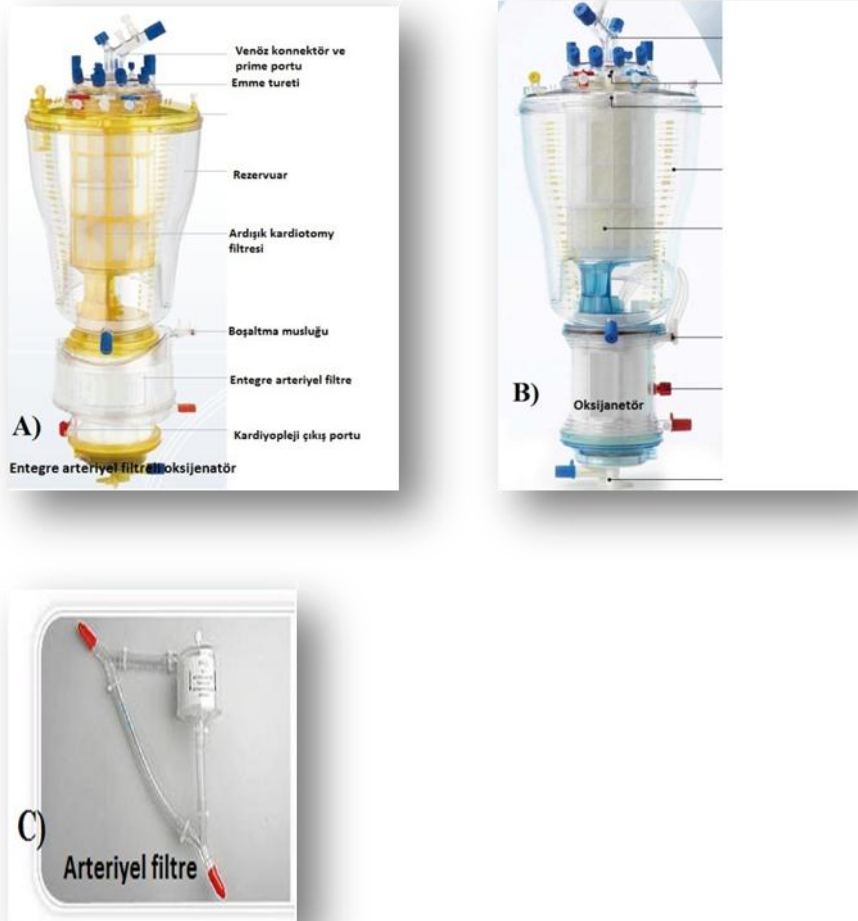
Şekil 12. Fosforilkolin Kaplı Yüzey

Polimer kaplamalardan PME A'nın KPB sırasında trombosit adezyonunu ve tüketimini önemli ölçüde azattığı (52), yine phisio kaplamanın hem trombosit tüketimini hem de yüzey protein emilimini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur(53). Ayrıca phisio kaplı sistemlerin antitrombojenik özellik gösterdiği ve inflamatuvar cevabı azattığını, PME A kaplı sistemlerin ise trombosit adezyonunu azalttığını, pıhtılaşma sürecini bloke ettiğini ve bununla beraber yüzey protein absorpsiyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir(49,54-57).

Thiara ve arkadaşlarının, heparin kaplı sistemler ile phisio kaplı sistemleri karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki yüzey kaplamanın biyouyumluluk açısından fark yaratmadığını saptamamışlardır(58). Yine Thiara ve arkadaşlarının phisio kaplı sistemler ile PME A kaplı sistemleri karşılaştırdıkları başka bir çalışmada, inflamatuvar ve hemostatik cevap yani biyouyumluluk açısından fark gözlememişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir(58). Günaydın ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen Phisio kaplı, insan albumini kaplı, Trillium kaplı ve PME A kaplı devreler ile rekombinant albumin kaplı ve kaplanmamış devreleri karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır. İnsan albümin kaplı devreler ile rekombinant albumin kaplı devreler karşılaştırdıklarında, insan albumin kaplı devrelerde, serum fibrinojen seviyesini ve albumin seviyesini daha yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada her iki grup arasında IL-6 ve C3a seviyeleri açısından fark saptamamışlardır. PME A kaplı devreleri, kapsız devreler ile kıyasladıklarında da benzer şekilde fibrinojen ve albumin seviyelerinin PME A kullanılan hasta grubunda daha yüksek olduğunu ayrıca IL-6 ve Ca3 seviyelerinin PME A kullanılan grupta düştüğünü göstermişlerdir. Biopasif yüzeyli yani trillium kaplı devreleri kaplamasız devreler ile karşılaştırdıklarında ise albumin ve fibrinojen açısından fark saptanmazken IL-6 seviyesinin kardiopulmoner baypas çıkışı ve protamin öncesi dönemde düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada ayrıca fosforilkolin yani phisio kaplı devrelerin kullanımı ile albumin seviyeleri, protamin sonrası daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada KPB sonrası ve heparinin protamin ile nötralizasyonu sonrası alınan kan örneklerinde phisio kaplı sistemlerde IL-6 seviyeleri daha düşük saptanmış ancak bu devrelerin kullanımı ile fibrinojen düzeyleri açısından fark bulunmamıştır(42). Marcoux ve arkadaşlarının, Günaydın ve arkadaşlarına benzer şekilde bu 5 farklı kaplamalı sistemi kaplamasız sistemler ile karşılaştırdıkları başka bir çalışmada ise

kaplı devrelerin kullanımı ile postoperatif CRP seviyelerinin değişmediği, dolayısıyla kaplı sistemlerin inflamatuvar cevabı azaltmadıkları gösterilmiştir. Aynı çalışmada postoperatif kazanımlar açısından phisio ve Trillium kaplı sistemlerin kullanımının, ventilasyon ve yoğun bakım kalış sürelerini daha da kısalttığını göstermişlerdir(59).

Entegre arteriyel filtreli ekstrakorporeal devrelerin postoperatif transfüzyon ihtiyacı ve inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırdığımız çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar ışığında inflamatuvar cevap açısından olası kazanımlar düşünülerek phisio kaplı entegre arteriyel filtreli oksijenatörler ile arteriyel filtre ve oksijenatörün ayrı kullanıldığı phisio kaplı oksijenatörler (Şekil 13) kullanılmıştır.



Şekil 13. A) Entegre arteriyel filtreli fosforilkolin kaplı membran oksijenatör  
B) Fosforil kolin kaplı membran oksijenatör  
C) Arteriyel filtre görülmektedir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, tedavisi gerçekleştirilen hastalarda kardiyopulmoner baypas sonrası transfüzyon ihtiyacının ve sistemik inflamatuvar cevabın azaltılması amacıyla, entegre arteriyel oksijenatör içeren devrelerin kullanıldığı tek kör, prospektif ve randomize bir çalışma planlanmıştır. Çalışma MÜTF Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve 09.2010.0095 protokol no'lu, 03/03/2011 tarihli, B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/55 sayılı yazı ile onanmıştır. Tüm hastalar, çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmiş ve onam formu hasta ve araştırmacı tarafından imzalanmıştır.

### 3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya, MÜTF Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde Mart - Kasım 2011 tarihleri arasında kardiyopulmoner baypas ile koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 36 ardışık hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Bilgilendirme formunu okuyup onam vermeyen hastalar,
2. Acil opere edilen hastalar,
3. Bilinen malignensisi olan hastalar,
4. Bilinen kronik hastalığı olan hastalar (Romatoid artrit, Kron hastalığı, sarkoidoz vb.)
5. Preoperatif enfeksiyonu olan hastalar,
6. Preoperatif azalmış böbrek rezervi (preoperatif serum kreatinin değeri  $>1.2$  mg/dl) olan hastalar,
7. Preoperatif karaciğer hastalığı tanısı olan (karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilen) hastalar,

8. Preoperatif düşük kardiyak rezervi olan hastalar,
  - a. Peroperatif ejeksiyon fraksiyonu  $< \%40$  altında olan ve
  - b. Operasyon öncesi intraaortik balon pompası desteği veya inotropik ilaç kullanımı olan hastalar,
9. Çalışmada İnterlökin 6 ve İnterlökin 2-R seviyelerinin üzerine etkili olabileceği düşünüldüğünden
  - a. Herhangi bir sistemik enfeksiyon varlığı ve şüphesi (Hemogram incelemelerinde WBC değeri  $\geq 10.000$ , Sedimentasyon hızı  $\geq 10$  mm/saat, C-reaktif protein değeri  $\geq 5$  mg/L. ) olan hastalar,
  - b. İdrar yolu enfeksiyon varlığı ve şüphesi (Tam idrar tahlili incelemesinde WBC  $\geq 10$ , idrar kültürü pozitif) olan hastalar,
  - c. Herhangi bir nedenle son 15 gün içerisinde antibiyotik kullanımı olan hastalar,
  - d. Herhangi bir nedenle son 15 gün içerisinde steroid kullanımı olan hastalar,
10. Unstabil anjinası ve preoperatif miyokard hasarı olan (Troponin ve CK-MB yüksekliği ) hastalarla, intraoperatif gelişen komplikasyon (Kalp yaralanması, Aort disseksiyonu, ven yaralanması, arter yaralanması vb.) nedeniyle ek işlem yapılan hastalar,
11. On sekiz yaşından küçük hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar, randomize edilerek entegre arteriyel filtreli (Grup E, n:18) ve non-entegre arteriyel filtreli (Grup NE, n:18) grup olarak ikiye ayrılmıştır. Kullanılan oksijenatör dışında her iki grupta da aynı anestezi ve kardiyopulmoner baypas teknikleri ile miyokard koruma yöntemi ve cerrahi teknik uygulanmıştır.

### 3.2. Anestezi

Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Sedasyon intravenöz damar yolun açılmasını takiben 0.05 mg/kg midazolam ile sağlandı. Premedikasyon sonrası

non-dominant el radyal artere yerleştirilen kanül aracılığı ile sistolik, diastolik ve mean arteryel basınç ölçümleri invaziv olarak yapıldı. Anestezi indüksiyonu 4-6 mg/kg pentotal, 0.1 mg/kg midazolam, 3 µg/kg fentanil, 0.1 mg/kg veküronyum bromür ile sağlandı. Entübasyonu takiben juguler venden sağ atriuma yönlendirilen 7.5-8 F kateter yardımı ile santral venöz basınç takibi yapıldı. Anestezinin idamesinde 10 µg/kg/saat fentanil ve 2mg/kg/saat propofol infüzyonları, 45 dakikada bir 0.05 mg/kg veküronyum bromür ve 0.08 mg/kg midazolam intravenöz olarak uygulandı. Hastanın uyanıklığına göre veya invaziv arter basınç değerlerine göre %0.5 - %1 sevofluran, %50 oksijen- %50 hava karışımına ek olarak verildi. KPB süresince pompadan sevofluran invaziv basınçlara göre uygulandı. Hastalar operasyon bitiminde entübe ve uyutularak yoğun bakıma transfer edildi.

### **3.3.Kardiyopulmoner Baypas ve Cerrahi Teknik**

Her iki grupta da KPB süresince perfüzyon Stöckert S5 marka roller pompa (Sorin Group, Germany) ile sağlandı. Kullanılan polivinilklorit tüp set her iki grup için standarttı. Group NE'de hollow-fiber membran oksijenatör (DidecoR Compactflo Evo Phisio, Sorin Group, Italy) ve arteryel filtre (DidecoR Sorin Group, Italy) kullanıldı. Grup NE'de prime volüm 1000 ml ringer laktat, 500 ml Gelofisin ve 150 ml mannitol olmak üzere toplam 1650 ml idi. Grup E'de entegre arteriyel filtreli membran oksijenatör (Sorin Synthesis, Sorin Group, Italy) kullanıldı. Grup E'de prime volüm 900 ml ringer laktat, 400 ml Gelofisin ve 150 ml mannitol olmak üzere toplam 1450 ml idi. Tüm hastalara insizyon öncesi 1g cefazolin sodyum uygulandı.

Tüm operasyonlar standart median sternotomi ile yapıldı. Sol ön inen arterin (LAD) revaskülarizasyonu için sol internal mammaryan arter hazırlanırken (İMA), diğer damarların revaskülarizasyonunda sağ ya da sol alt ekstremiteden uygun uzunlukta çıkartılan vena safena manga (VSM) kullanıldı. Perikard açılıp askıya alındıktan sonra 300Ü/kg heparin sodyum verildi ve KPB süresince aktive pıhtılaşma zamanı >400 saniye olacak şekilde gerektiğinde ek doz heparin yapıldı. Arteryel

akım asendan aortaya yerleştirilen (hastanın BSA ölçülerine uygun 20-22-24Fr) aortik kanül (Cal MedR Lab, California, USA) ile, venöz dönüş ise, hastalarda sağ atriuma yerleştirilen iki yönlü (34/46- 36/50F) venöz kanül (Cal MedR Lab, California, USA) ile sağlandı. Asendan aortaya kardiyopleji ve vent için kanül yerleştirildikten sonra KPB'a geçildi. Operasyonlarda orta derece sistemik hipotermi (28-32°C) kullanıldı. Asendan aortaya kros klemp konulduktan sonra, 10ml/kg kan kardiyoplejisi (10 meq MgSO<sub>4</sub>, 20 meq Potasyum) pompa ısısında antegrad yolla verilip kardiyak arest sağlandı. Kros klemp süresi 20 dakikayı geçtiğinde ek doz kardiyopleji anastomozu tamamlanan greftlerden ve/veya antegrad olarak yenilendi.

Her iki grupta da pulsatil akımlı kardiyopulmoner baypas uygulandı. Ekstrakorporeal dolaşım nonpulsatil moda başlatılarak, aortik kros klemp konulduğu zaman pulsatil moda geçildi. Kros klemp kaldırılıp sol ventrikül ejeksiyonu başladığı zaman yeniden nonpulsatil moda geçildi.

Distal anastomozlar damar yapısına göre 7/0-8/0 prolene ile yapıldıktan sonra kros klemp kaldırıldı. Kalp ritmi spontan olarak veya defibrilasyon yardımı ile normal sinüse döndürüldü. Proksimal anastomozlar asendan aortaya konulan parsiyel klemp altında 6/0 prolene ile yapıldı. Özafajial ısı 37 dereceye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. Heparin, protamin HCL ile 1:1 oranında nötralize edildi. Kanama kontrolünü takiben mediasten ve toraksa drenler konarak, sternum çelik tel, cilt altı ve cilt vikril ile kapatılarak operasyonlara son verildi.

### **3.4. İzlem Ve Ölçümler**

Tüm hastalardan KPB öncesi, KPB sonrası heparinin protamin ile nötralizasyonu öncesi, 6., 12., 24. saatlerde IL-6 ve IL-2R analizleri için arteriyel kan örnekleri alındı. Toplanan kan örnekleri 5,000 g da 5 dakika santrifüje edildikten sonra uygun kitlerle çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Yine tüm hastalardan KPB öncesi, KPB sonrası heparinin protamin ile nötralizasyonu öncesi, 6., 12., 24. saatler ile

postoperatif 2. ve 4.günlerde CRP analizleri için arteriyel kan örnekleri alındı ve bu örnekler aynı gün uygun kitlerle çalışıldı. Bunlara ek olarak hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri (Wbc, Hct, Hb, Plt, serum kreatinin, BUN, AST ve ALT) preoperatif, postoperatif 1., 2., ve 4. günlerde ölçüldü. Hastalar ayrıca postoperatif diyaliz ihtiyacı, entübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süresi, inotropik destek ihtiyacı, toplam drenaj (ml), toplam transfüzyon miktarı ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

Tüm kan IL-6 ve IL-2R örnekleri -80 derecede saklanmış ve toplu analizleri aynı gün, aynı ekip tarafından IL-2R ve IL-6 ölçüm için üretilmiş hazır IL-6 ve IL-2R solid faz çift taraflı chemiluminescent immünometrik assay ticari kitleri bu kitlere uyumlu otomatik sistem “Immulate 2000xpi immunoassay system” (Siemens Healthcare Diagnostic products Ltd. Llanberis, Gwynedd LL55 4EL, United Kingdom) cihazı kullanılarak, CRP örnekleri ise örneklerin alındığı saat ve günlerde aynı ekip tarafından CRP immunoturbidimetric metod ticari kitleri (CRPLX from Roche Diagnostics) ve bu kitlere uyumlu otomatik sistem “COBAS INTEGRA 800 analyzer” (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) cihazı kullanılarak standartlara uygun olarak yapılmıştır. Tüm testler üreticinin kullanma kılavuzuna sadık kalınarak yapılmıştır.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımı kolmogrov–simirnov ile test edilmiştir. Değişkenlerin varyanslarının eşitliği test edilmiştir. Parametrik verilerin analizinde t test kullanılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-whitney u test kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem testi kullanılmıştır. Oransal verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Ki-kare test koşulları sağlanamadığında fischer exact test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

### 4.1.Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 36 hastanın operasyon öncesi genel özellikleri Tablo 1’de gösterilmektedir. Ortalama yaş Grup NE’de  $63.1 \pm 11.3$  yıl iken Grup E’de  $64.5 \pm 9.7$  yıl idi ( $p > 0.05$ ). Grup NE’de ve Grup E’de herbirinde 5 kadın ve 13 erkek hasta vardı. Her iki grupta da hastalar arasında boy, kilo ve dolayısıyla vücut yüzey alanı açısından anlamlı bir fark yoktu. Ekokardiografik ölçümler sonrası saptanan preoperatif EF (ejeksiyon fraksiyonu) Grup NE’de  $\% 61,3 \pm 6.1$  iken Grup E’de  $\% 60,2 \pm 5,5$  idi, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Tüm hastalar operasyon öncesi Canadian Cardiovascular Society sınıflandırması (CCS) ve New York Heart Association sınıflandırması (NYHA) esas alınarak kategorize edilmiştir. Bu sınıflandırma doğrultusunda hasta şikâyetleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

			Grup NE		Grup E		p
Yaş		(Ort.±s.s.)	$63,1 \pm 11,3$		$64,4 \pm 9,7$		$p > 0,05$
Cinsiyet	Kadın	(n / %)	5	27,8%	5	27,8%	$p > 0,05$
	Erkek	(n / %)	13	72,2%	13	72,2%	
Boy (cm)		(Ort.±s.s.)	$168,2 \pm 6,3$		$167,7 \pm 7,1$		$p > 0,05$
Kilo (kg)		(Ort.±s.s.)	$82,1 \pm 12,5$		$76,0 \pm 11,9$		$p > 0,05$
Preop EF%		(Ort.±s.s.)	$61,3 \pm 6,1$		$60,2 \pm 5,5$		$p > 0,05$
CCS	1-2	(n / %)	17	94,4%	17	94,4%	$p > 0,05$
	3-4	(n / %)	1	5,6%	1	5,6%	
NYHA	1-2	(n / %)	15	83,3%	17	94,4%	$p > 0,05$
	3-4	(n / %)	3	16,7%	1	5,6%	
Diyabet		(n / %)	8	44,4%	8	44,4%	$p > 0,05$
Hipertansiyon		(n / %)	13	72,2%	14	77,8%	$p > 0,05$
Hiperlipidemi		(n / %)	6	33,3%	9	50,0%	$p > 0,05$
Sigara Kullanımı		(n / %)	9	50,0%	13	72,2%	$p > 0,05$
Alkol Kullanımı		(n / %)	1	5,6%	1	5,6%	$p > 0,05$

t test / Ki-kare test / Fischer exact % 95 güven aralığı

## 4.2. Hastaların Perioperatif Verileri

Çalışmaya alınan 36 hastaya uygulanan operasyonlar ve perioperatif verileri Tablo 2’de gösterilmektedir. Grup NE’de ortalama baypas greft sayısı  $2.7 \pm 1.1$  olarak gerçekleşirken Grup E’de ortalama  $3.3 \pm 1.0$  idi ( $p > 0.05$ ). Ortalama kross kelmp süresi Grup NE’de  $46,6 \pm 15,8$  dk iken Grup E’de  $46,4 \pm 14,1$  dk idi. Ortalama KPB süresi Grup NE’de  $94,2 \pm 30,9$  dk iken Grup E’de  $93,6 \pm 21,0$  dk idi. Kross klemp süreleri ve KPB süreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p > 0.05$ ) yoktu (Tablo 2). Grup NE’de tüm hastalarda 1650 cc prime kullanılırken Grup E’de 1450 cc prime kullanıldı.

Grup NE’de intraoperatif hct ortalama değeri  $\%22,1 \pm 1,5$  olarak saptanırken Grup E’de  $\%23,5 \pm 1,1$  olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,01$ ). Her iki grup arasında maksimum soğuma ısısı açısından da anlamlı bir fark yoktu.

**Tablo 2.** Çalışmaya katılan hastaların perioperatif verileri

		Grup NE	Grup E	p
Baypas greft sayısı	(Ort.±s.s.)	$2,7 \pm 1,1$	$3,3 \pm 1,0$	$p > 0,05$
Kross klemp zamanı (cross) (dk.)	(Ort.±s.s.)	$46,6 \pm 15,8$	$46,4 \pm 14,1$	$p > 0,05$
KPB zamanı (dk.)	(Ort.±s.s.)	$94,2 \pm 30,9$	$93,6 \pm 21,0$	$p > 0,05$
Prime (cc)	1450	(n / %)	0 0,0%	$p < 0,001$
	1650	(n / %)	18 100,0%	
Intraoperatif Hct (%)	(Ort.±s.s.)	$22,1 \pm 1,5$	$23,5 \pm 1,1$	$p < 0,01$
Hipotermi	(Ort.±s.s.)	$29,9 \pm 1,8$	$30,7 \pm 1,8$	$p > 0,05$

t test / Ki-kare test % 95 güven aralığı

## 4.3. Hastaların Postoperatif Verileri

Hastaların ameliyat sonrası parametreleri Tablo3’te verilmiştir. Grup NE’de ortalama göğüs tüpü drenajı  $597,2 \pm 250,6$  cc olarak gerçekleşirken Grup E’de  $456 \pm 175,7$ cc idi.

Entegre arteriyel filtre kullanılan grupta drenaj miktarı Non Entegre gruba göre daha düşük olmakla birlikte değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Her iki grup arasında ekstübasyon ve hastanede kalış süreleri açısından fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup E’de yoğun bakım kalış süresi  $2.3\pm 0.9$  gün olarak gerçekleşirken Grup NE’de  $1.5\pm 0.6$  gün gerçekleşti. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Ameliyat sonrası transfüzyon oranları açısından değerlendirdiğimizde, Grup NE’de postoperatif eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu ortalama  $2.44\pm 1.1$  ünite olarak gerçekleşirken Grup E’de ortalama  $1.72\pm 0.67$  ünite olarak gerçekleşmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Öte yandan bu iki grup arasında taze donmuş plazma süspansiyonu (TDP) ve trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyonu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda hastaların hiçbirinde postoperatif serebrovasküler olay (SVO), postoperatif diyaliz ihtiyacı veya mortalite görülmedi. Grup E’den 1 hastada postoperatif intraaortik balon pompası ihtiyacı oluştu. Bu durum, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** Çalışmaya katılan hastaların postoperatif verileri

		Grup NE		Grup E		p
Drenaj (ml)	(Ort.±s.s.)	597,2 ± 250,6		456,9 ± 175,7		$p > 0,05$
Extübasyon süresi (Saat)	(Ort.±s.s.)	8,9 ± 1,9		11,7 ± 8,8		$p > 0,05$
Yogun bakım kalış süresi (gün)	(Ort.±s.s.)	1,5 ± 0,6		2,3 ± 0,9		$p < 0,05$
Hastanede Kalış süresi (gün)	(Ort.±s.s.)	8,8 ± 4,3		9,5 ± 2,9		$p > 0,05$
Postop İnotropik Destek	(n / %)	4	22,2%	4	22,2%	$p > 0,05$
Transfüzyon Es	(Ort.±s.s.)	2,44 ± 1,10		1,72 ± 0,67		$p < 0,05$
Transfüzyon TDP	(Ort.±s.s.)	1,11 ± 1,13		0,83 ± 0,86		$p > 0,05$
Transfüzyon TS	(Ort.±s.s.)	1,33 ± 3,07		0,44 ± 1,89		$p > 0,05$
Postop SVO	(n / %)	0	0,0%	0	0,0%	$p > 0,05$
Postoperatif Diyaliz İhtiyacı	(n / %)	0	0,0%	0	0,0%	$p > 0,05$
Mortalite	(n / %)	0	0,0%	0	0,0%	$p > 0,05$
İABP	(n / %)	0	0,0%	1	5,6%	$p > 0,05$

t test / Ki-kare test % 95 güven aralığı

Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası biyokimyasal değerleri Tablo 4’te verilmiştir. Grup NE’de preoperatif ortalama lökosit değeri  $8.2\pm 1.2$  1000/uL,



operasyon sonrası 1. günde  $15,3 \pm 6,3$  1000/uL, 2. günde  $14,7 \pm 4,9$  1000/uL, 4.günde  $12,4 \pm 4,6$  1000/uL ölçülmüştür. Grup E’de ortalama lökosit değeri ise sırasıyla  $7,9 \pm 1,6$ ,  $12,5 \pm 3,6$ ,  $13,1 \pm 3,4$  ve  $10,6 \pm 2,6$  1000/uL dir. Ameliyat sonrası dönemde lökosit değerleri açısından gruplar değerlendirildiğinde Grup E’de değerlerin daha düşük olmasına karşılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Lökositle beraber preop, postop 1., 2. ve 4. günlerde yapılan Cr, bun, ast, alt, hgb, hct, plt değerlerinde de bu iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı ( $p > 0,05$ ) farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4** Çalışmaya katılan hastaların biyokimyasal değerleri

		Grup NE	Grup E	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Wbc (Lökosit) (1000/uL)	Preop	8,2 ± 1,2	7,9 ± 1,6	p > 0,05
	Postop 1.Gün	15,3 ± 6,3	12,5 ± 3,6	p > 0,05
	Postop 2.Gün	14,7 ± 4,9	13,1 ± 3,4	p > 0,05
	Postop 4.Gün	12,4 ± 4,6	10,6 ± 2,6	p > 0,05
Hgb (Hemoglobin) (g/dl)	Preop	12,8 ± 1,9	12,4 ± 1,5	p > 0,05
	Postop 1.Gün	10,5 ± 1,0	10,3 ± 1,3	p > 0,05
	Postop 2.Gün	9,7 ± 1,0	9,8 ± 1,1	p > 0,05
	Postop 4.Gün	10,1 ± 1,2	9,9 ± 0,8	p > 0,05
Hct (Hematokrit) %	Preop	37,6 ± 5,6	36,8 ± 3,9	p > 0,05
	Postop 1.Gün	30,6 ± 2,8	30,4 ± 3,9	p > 0,05
	Postop 2.Gün	28,2 ± 3,1	29,0 ± 3,3	p > 0,05
	Postop 4.Gün	29,6 ± 3,8	29,4 ± 2,5	p > 0,05
plt (Trombosit) (1000/uL)	Preop	207,2 ± 66,5	207,0 ± 68,5	p > 0,05
	Postop 1.Gün	171,9 ± 39,5	163,3 ± 37,8	p > 0,05
	Postop 2.Gün	156,8 ± 49,1	159,3 ± 56,7	p > 0,05
	Postop 4.Gün	202,1 ± 66,9	189,3 ± 72,9	p > 0,05
Cr (Kreatinin) (mg/dl)	Preop	0,89 ± 0,17	0,93 ± 0,19	p > 0,05
	Postop 1.Gün	1,16 ± 0,37	1,25 ± 0,45	p > 0,05
	Postop 2.Gün	1,10 ± 0,48	1,30 ± 0,86	p > 0,05
	Postop 4.Gün	1,01 ± 0,38	1,04 ± 0,35	p > 0,05
Bun (mg/dl)	Preop	17,8 ± 6,6	17,9 ± 4,0	p > 0,05
	Postop 1.Gün	21,2 ± 6,2	23,5 ± 8,0	p > 0,05
	Postop 2.Gün	26,2 ± 8,4	30,6 ± 13,7	p > 0,05
	Postop 4.Gün	26,8 ± 8,0	33,5 ± 19,3	p > 0,05
AST (U/L)	Preop	26,1 ± 9,1	28,0 ± 19,5	p > 0,05
	Postop 1.Gün	77,1 ± 50,9	58,7 ± 44,5	p > 0,05
	Postop 2.Gün	57,6 ± 40,8	128,2 ± 290,0	p > 0,05
	Postop 4.Gün	46,9 ± 32,9	71,4 ± 125,2	p > 0,05
ALT (U/L)	Preop	22,8 ± 15,5	30,5 ± 33,7	p > 0,05
	Postop 1.Gün	31,1 ± 16,9	28,4 ± 20,5	p > 0,05
	Postop 2.Gün	26,7 ± 27,7	35,7 ± 49,0	p > 0,05
	Postop 4.Gün	26,2 ± 27,6	26,9 ± 32,5	p > 0,05

t test / Ki-kare test % 95 güven aralığı

#### 4.4. Postoperatif İnflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal testler

##### 4.4.1. C reaktif protein seviyeleri

Kardiyopulmoner baypas öncesi ve sonrası yapılan C reaktif protein seviyesi ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 5'te gösterilmektedir. Her iki grupta da, CRP değerleri postoperatif 6.saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselmiştir ( $p < 0.001$ ) (Şekil 14). Her iki grup karşılaştırıldığında CRP değerleri postoperatif 2.gün dışında benzer bulunmuş, postoperatif 2.günde ise Grup E de CRP değerleri Grup NE'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. (Tablo 5)

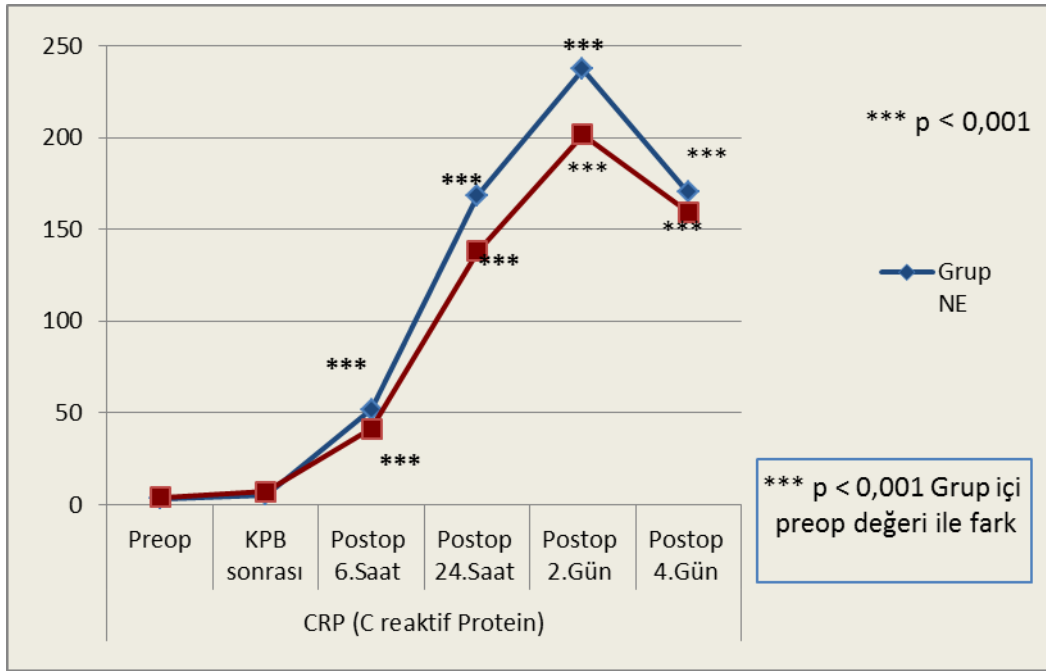
**Tablo 5.** Çalışmaya katılan hastaların CRP değerleri

		Grup NE	Grup E	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
CRP (C reaktif Protein)	Preop	3,2 ± 1,5	4,0 ± 1,5	$p > 0,05$
	KPB Sonrası	5,6 ± 5,6	7,2 ± 7,6	$p > 0,05$
	Postop 6.Saat	52,0 ± 50,3***	41,3 ± 36,5***	$p > 0,05$
	Postop 24.Saat	168,4 ± 42,2***	138,1 ± 51,8***	$p > 0,05$
	Postop 2.Gün	237,4 ± 38,7***	201,7 ± 49,2***	$p < 0,05$
	Postop 4.Gün	170,3 ± 54,0***	159,4 ± 56,7***	$p > 0,05$

t test / Eşleştirilmiş örneklem testi % 95 güven aralığı

\*\*\*  $p < 0,001$  Grup içi preop değeri ile fark

**Şekil 14.** Entegre arteriyel filtre kullanılan (Grup E) ve kullanılmayan gruplar (Grup NE) arasında ortalama CRP değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



#### 4.4.2. İnterlökin-6 seviyeleri

Kardiyopulmoner baypas öncesi ve sonrası yapılan IL-6 seviyesi ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 6'da gösterilmektedir. Her iki grupta da, IL-6 değerleri kardiyopulmoner baypas sonrası yükselmeye başlamış, postoperatif 6.saatte tepe değerine ulaşmış ve sonrasında düşmeye başlamıştır (Şekil 15). Her iki grupta da preoperatif IL-6 değerleri ile kıyaslandığında kardiyopulmoner baypas çıkışı, postop 6. ve 24. saatte ölçülen ortalama IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

İki grup arasında preoperatif, kardiyopulmoner baypas sonrası, post op 6.saat ve 24.saat ortalama IL-6 değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 6).

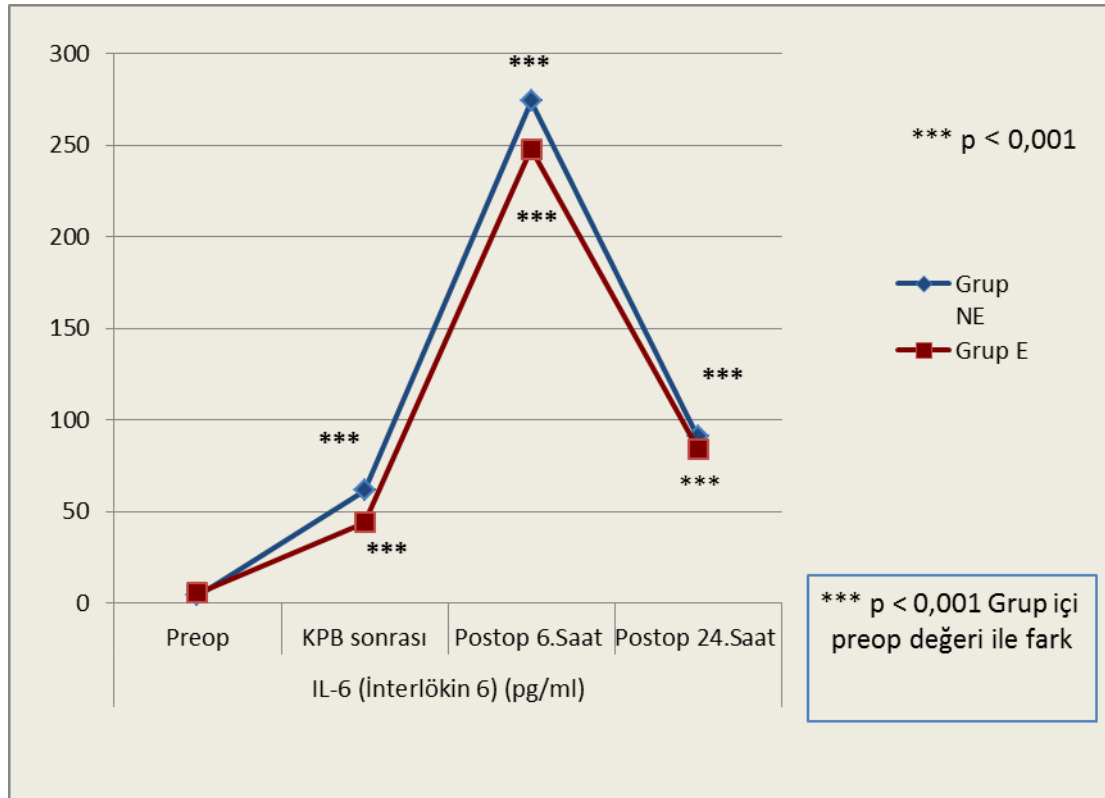
**Tablo 6.** Çalışmaya katılan hastaların IL-6 değerleri

		Grup NE	Grup E	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
IL-6 (İnterlökin 6) (pg/ml)	Preop	4,0 ± 2,0	5,5 ± 2,7	p > 0,05
	KPB Sonrası	61,6 ± 50,1***	44,1 ± 35,5***	p > 0,05
	Postop 6.Saat	274,1 ± 262,1***	247,7 ± 171,5***	p > 0,05
	Postop 24.Saat	91,0 ± 40,5***	84,1 ± 41,7***	p > 0,05

t test / Eşleştirilmiş örneklem testi % 95 güven aralığı

\*\*\* p < 0,001 Grup içi preop değeri ile fark

**Şekil 15.** Entegre arteriyel filtre kullanılan (Grup E) ve kullanılmayan gruplar (Grup NE) arasında ortalama IL-6 değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.



#### 4.4.3. İnterlökin-2R seviyeleri

Kardiyopulmoner baypas öncesi ve sonrası yapılan IL-2R seviyesi ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 7’de gösterilmektedir. Her iki grupta da, IL-2R değerleri kardiyopulmoner baypas sonrası yükselmeye başlamış ve bu yükselme postoperatif 24. saate kadar devam etmiştir (Şekil 16).

İki grup arasında preoperatif, kardiyopulmoner baypas sonrası, post op 6. saat ve 24. saat ortalama IL-2R değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

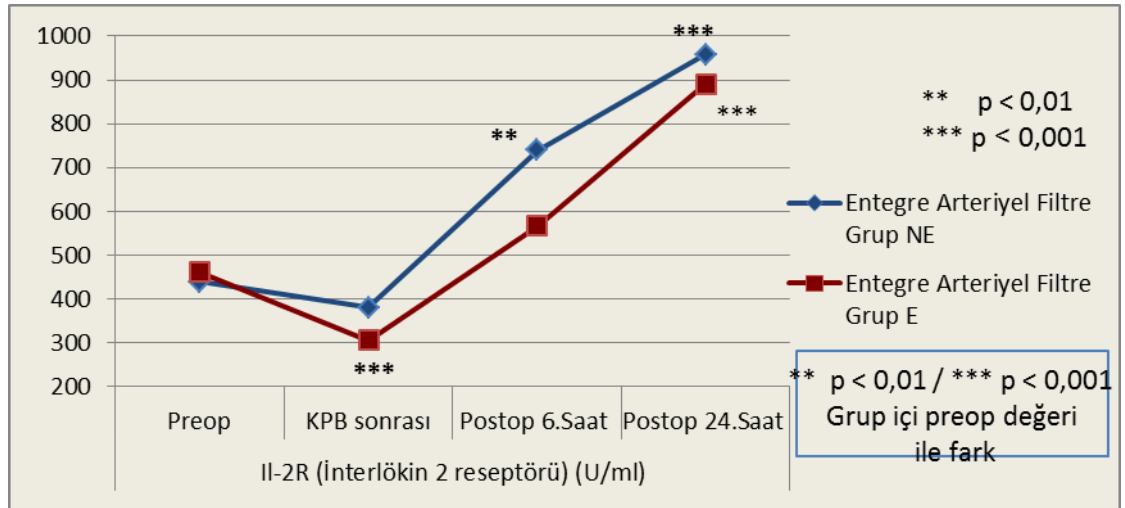
**Tablo 7.** Çalışmaya katılan hastaların IL-2R değerleri

		Grup NE	Grup E	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
İl-2R (İnterlökin 2 reseptörü) (U/ml)	Preop	439,5 ± 156,1	461,6 ± 197,2	$p > 0,05$
	KPB Sonrası	379,9 ± 286,6	305,4 ± 123,8***	$p > 0,05$
	Postop 6.Saat	739,8 ± 466,2**	566,8 ± 343,0	$p > 0,05$
	Postop 24.Saat	958,7 ± 453,2***	890,6 ± 493,4***	$p > 0,05$

t test / Eşleştirilmiş örneklem testi % 95 güven aralığı

\*\*  $p < 0,01$  / \*\*\*  $p < 0,001$  Grup içi preop değeri ile fark

**Şekil 16.** Entegre arteriyel filtre kullanılan (Grup E) ve kullanılmayan gruplar (Grup NE) arasında ortalama IL-2R değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması.



## 5.TARTIŞMA

Kalp akciğer makinası günümüzde birçok kalp hastalığının cerrahi tedavisini mümkün kılan mükemmel bir cihazdır. Kalp akciğer makinası, kalbi ve akciğerleri geçici olarak devre dışı bırakır, bu süre zarfında solunum ve dolaşım desteğini ekstrakorporeal olarak sağlar. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında kanın endotel dışı yüzeyler ile teması sonucunda kompleman ve sitokin benzeri proinflamatuvar mediatörler aktive olur ve kaçınılmaz olarak sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkar. Kardiyopulmoner baypas sonrası ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt, inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinde subklinik artış ile sınırlı kalabileceği gibi multi organ disfonksiyonu hatta ölüme sonuçlanabilecek kadar ağır olabilir(60).

Literatürde, KPB sonrasında ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevabın azaltılmasına yönelik birçok farmakolojik ve non-farmakolojik önlemler denenmiştir. Non-farmakolojik önlemlerden bazıları, ekstrakorporeal sistem elemanlarının biyouyumlu moleküller ile kaplanması (albumin, heparin, PMEA, Phisio vb.), ekstrakorporeal devrelerin yüzey alanlarının minimize edilmesi ve dolayısıyla bu sistemlerin daha düşük prime hacimler ile kalp operasyonlarına olanak vermeleri olarak sıralanabilir(18,61). Günümüzde kullanılan konvansiyonel KPB sistemlerinde son yıllarda arteriyel filtre oksijenatörlere entegre edilmeye başlanmıştır. Bu modifikasyon ile kanın hem belli oranda sentetik materyal ile temas yüzey alanı azaltılmakta hem de sistemin prime volüm miktarında azalma sağlanmaktadır(62). Temas yüzey alanının düşürülmesinin ve daha düşük volümler ile KPB sistemlerinin prime edilmesinin belirli oranlarda inflamatuvar yanıtın şiddetini azalttığını daha önce MECC sistemler kullanılarak yapılan çalışmalardan biliyoruz(18,29).

Çalışmamızın amacı, ekstrakorporeal dolaşım desteği ile kalp operasyonu uygulanan hastalarda biyouyumlu ve entegre arteriyel filtreli oksijenatör ve yine biyouyumlu fakat non-entegre arteriyel filtreli oksijenatör devrelerinin postoperatif inflamatuvar yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır. İnflamatuvar cevabın değerlendirilmesinde CRP, proinflamatuvar sitokin IL-6 ve IL-2 reseptörünü kullandık. Çalışmamızda CRP, IL-6 ve IL-2R değerlerinin KPB sonrasında hızla yükseldiğini gördük. IL-6 seviyeleri postoperatif 6. saatte tepe değerine ulaşırken

IL-2R seviyelerinin postop 24. saate kadar yapılan ardışık ölçümlerde sürekli yükselme eğiliminde olduğunu gördük. CRP seviyelerinin ise ardışık ölçümlerde postoperatif 2. günde tepe değerine ulaştığını gördük. Formes ve arkadaşlarının KPB sonrası gelişen inflamatuvar cevabı değerlendirdiği ve yine Ak ve arkadaşlarının lipoprotein lipaz polimorfizimi ve bunun ateroskleroz üzerine etkilerini araştırdığı çalışmalarda da KPB sonrası IL-6 seviyelerinin postoperatif 6. saate tepe değerine ulaştığı saptadılar. Bu açıdan çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar elde ettik(18,63). Delannoy ve arkadaşlarının KPB sonrası gelişen sepsi ve bunun postoperatif CRP ve prokalsitonin seviyeleri ile ilişkilerini araştırdıkları çalışmada, KPB sonrası CRP'nin postop 2. ve 3. günlerde en yüksek değerine ulaştığını gördüler ki buda bizim çalışmamızda ulaştığımız CRP verilerine benzerdi(64). Alataş ve arkadaşlarının, KPB sonrası gelişen myokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise IL-2R seviyelerinin postoperatif 24. saate dahi yükselme eğiliminde olduğu göstermiştir. Bu sonuç yine bizim çalışmamızla benzerlik taşımaktaydı. Alataş ve arkadaşlarının, postoperatif IL-2R düzeyleri ile postoperatif CK ve CK-MB düzeyleri arasında korelasyon saptadıkları bu çalışmada bu korelasyonu, IL-2 nedenli lenfosit aktivasyonun myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına katkıda bulunmuş olabileceği şeklinde yorumladılar(24).

Çalışmamızda sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde preop, KPB çıkışı protaminin heparin ile nötralizasyonu öncesi, postoperatif 6. ve 24. saate alınan IL-6, IL-2R değerlerini kullandık. Her iki grubu kıyasladığımızda entegre arteriyel filtre kullanılan grupta ortalama IL-6 ve IL2R değerlerinin postoperatif tüm örneklem zamanlarında diğer gruba göre daha düşük olduğunu gördük. Entegre arteriyel filtre kullanımı proinflamatuvar sitokin IL-6 ve IL-2R ortalama değerleri düşürsede bu düşüşün her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olmadığını gördük. C reaktif protein değerleri açısından her iki grubu kıyasladığımızda da sonuçlarımız yine benzerdi. Preoperatif, KPB sonrası, postoperatif 6 saat, 1. ve 4. günlerde alınan ölçümlerde CRP değerleri entegre arteriyel filtre kullandığımız gruba göre daha düşük ölçülsede bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi, istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık sadece postoperatif 2. günde ölçülen CRP değerlerinde saptandı. Entegre arteriyel filtre kullandığımız grupta postoperatif 2. günde ortalama CRP değeri  $201,7 \pm 49,2$  iken kullanmadığımız

grupta ortalama değer 237,4±38,7 idi. Çalışmamızın geneline baktağımızda postoperatif ortalama IL-6,IL-2R ve CRP değerleri entegre arteriyel filtre kullanılan grupta dūřüktü. Entegre arteriyel filtre kullanımı ile beraber konvansiyonel (standart) sistemlerde belli bir küçülme sağlanması ve bu sayede kanın sentetik yüzey temas alanını dūřürülmesi planlanmıştı. Zaten Deptula ve arkadaşları da bu sistemlerin yüzey alanını dūřürdüklerinden daha önce bahsetmişlerdi(65). Bu sistemlerde arteriyel filtre kısmının çıkarılması ile temas yüzey alanını az da olsa dūřürülmesi sonuçlarımıza inflamatuvar markerlar düzeyinde azalma olarak yansıdı ama bu azalma sadece postoperatif 2. günde alınan CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak ölçüldü.

Son yıllarda KPB sırasında meydana gelen hemodilüsyonel aneminin organ disfonksiyonuna neden olduğu, morbidite oranlarında artışa sebep olduğu(66) ve hatta mortalite'yi arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma bildirilmiştir(67). Buna ek olarak koroner baypas operasyonları sırasında artmış transfüzyon ihtiyacının uzun dönem saę kalım oranlarını dūřürdüęünü işaret eden pek çok çalışma yayınlanmıştır(68,69). Bu veriler perfüzyon teknolojisini daha dūřük prime volüm ile çalışılmasına olanak veren ve daha az temas yüzey alanına sahip devrelerin dizayn edilmesine zorlamaya devam etmektedir. Bu bağlamda minimal ekstrakorporeal sirkülasyon setleri son dönemde popüler olmaya başlamışlardır. Minimal ekstrakorporeal sirkülasyon devreleri kullanılarak yapılan çalışmalarda konvansiyonel sistemlere göre sistemik inflamatuvar yanıtın azaldığı gösterilmiştir. Çalışmalarda sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçlerinin MECC kullanılan sistemlerde dūřük saptanması mortalite ve morbidite açısından avantaj getireceğini dūřündürmekle birlikte MECC kullanımının morbidite ve mortalite açısından avantajları tam olarak gösterilememiştir. MECC kullanımının belirli bir öğrenme süreci gerektirmesi, perioperatif venöz hava kaçakları, mikroemboli kaygısı ve cerrahi alanın aspirasyonu sınırlandırması gibi nedenler kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca günümüzde konvasiyonel yöntemler ile açık kalp operasyonlarının optimum şekilde, kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarıyla yapılabilmesi ve kullanım kolaylığı konvansiyonel yöntemleri daha ön plana çıkarmaktadır(70).



Konvansiyonel sistemlerin entegre arteriyel filtreli sistemler ile modifikasyonu ise belirli oranlarda KPB sistemlerin prime volümünde azalma sağlamaktadır(62). Kardiyopulmoner sistemlerde prime volümünün azaltılması intraoperatif hemodülasyonu azaltır(70). Perioperatif aşırı hemodülasyonun önlenmesi de cerrahi nedenli kan kaybının eşit olması kaydıyla transfüzyon ihtiyacını azaltığı bilinmektedir(71). Çalışmamızda entegre arteriyel filtre kullanılan grupta 1450cc lik bir prime hacmi kullanılırken, NE grupta 1650cc ile prime hacmi kullanılmıştır. Gruplar arasında prime volümleri açısından 200cc fark bulunmaktaydı. İntraoperatif hematokrit değerleri açısından değerlendirdiğinde entegre arteriyel filtre kullanılan grupta intraoperatif hematokrit değerleri kullanılmayan gruba göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. Remadi ve arkadaşlarının MECC devrelerini standart KPB devreleri ile karşılaştırdığı çalışmada iki grup arasında prime edilen volümler arasında 2 katından fazla fark saptanmıştır. Buda bu çalışmada MECC devreleri kullanılan hastalarda inraoperatif hematokrit değerlerini anlamlı şekilde yükseltmiş sonucta transfüzyon ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır(27). Stadler ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada ise intraoperatif aşırı hemodülasyonun önlenmesi ile benzer şekilde transfüzyon oranlarının düştüğü bildirilmiştir(72). Severdija ve arkadaşlarının standart kardiyopulmoner sistemlerde retrograde otolog prime yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada ise retrograd otolog prime yöntemi ile (1,627±108 mL ye 782±96 mL) prime hacminde iki katına yakın bir kazanım elde edilmiştir. Aynı çalışmada elde edilen bu kazanımın hastaların hem intraoperatif hematokrit (22% ye %26) değerlerinde yükselmeye hemde transfüzyon ihtiyacında azalmaya (%6 ya 26%) neden olduğu gösterilmiştir(73). Çalışmamızda prime volümün entegre arteriyel filtre kullanılan grupta daha düşük tutulması bu grupta ortalama postoperatif ES transfüzyon ihtiyacını düşürdüğünü saptadık (Entegre arteriyel filtrasyon kullanılan grupta ortalama ES transfüzyonu 1.72±0.67 paket olarak gerçekleşirken, kullanılmayan grupta 2.44±1.1 paket olarak gerçekleşti) ve bu fark her iki grup açısından istatistiksel olarak (p=0.043) anlamlıydı. Çalışmamızda entegre arteriyel filtre kullanımı ile intraoperatif hematokrit oranları yükselse ve eritrosit transfüzyon ihtiyacı belli bir miktar azalsa da sistemik inflamtuar cevap açısından anlamlı bir fark elde edemedik. Bu konu ile ilgili olarak sadece kullandığımız oksijenatörün biyouyumlu olması öte yandan tüp setin normal yapıda olması, dolayısıyla

biyoyumlu alanın sınırlı kalması bir etken olabilir. Bir başka deyişle biyoyumlu oksijenatör ile beraber biyoyumlu tüp setlerin de kullanılması ve böylece devredeki biyoyumlu yüzey alanının arttırılması durumunda antienflamatuar etki daha belirgin hale gelebilir düşüncesindeyiz. Öte yandan entegre arteriyel filtre kullanarak düşürdüğümüz prime hacmini daha da düşürmek ve sonuçta hem intraoperatif hemodülasyonu azaltmak hemde transfüzyon ihtiyacını daha da azaltmak için uygun hastalarda retrograd otolog prime kullanımı uygulanabilirdi. Bu bağlamda entegre arteriyel filtreli sistemlerin retrograd otolog prime yöntemi ile kombinasyonu hem sistemik inflamatuvar cevabın azaltılması hemde transfüzyon ihtiyacını daha da düşürmesi yoluyla fayda getirebilirdi.

Çalışma tek merkezli ve küçük bir grupta yapılmıştır. Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi tüm hastaların aynı cerrahi ekip ve aynı anestezi ekibi tarafından opere edilmesi nedeniyle müdahalelerin bağdaşık olmasını sağlasada hasta sayısının az olması çalışmanın zayıf noktası olarak gözükmektedir. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması kronik böbrek yetmezliği (KBY), serebrovasküler olay, myokardiyal enfarktüs ve mortalite gibi postoperatif komplikasyonları neden sonuç ilişkisi içinde incelemek içinde yeterli değildir. Çalışmaya preoperatif ejeksiyon fraksiyonu normal seviyelerde, preoperatif böbrek fonksiyon testleri normal, karaciğer fonksiyonları normal, kronik hastalığı ve inflamatuvar belirteçleri negatif olan nispeten düşük riskli hasta grubu dahil edilmiştir. Düşük riskli hasta grubunda açık kalp operasyonlarının standart yöntemlerle düşük morbidite ve mortalite oranları ile yapılabildiği gerçeğinden yola çıkarak daha yüksek riskli hasta grubunda daha değerli kazanımlar elde edilebileceği düşünülebilir. Bu bağlamda bu çalışmanın daha yüksek riskli hasta grubunda uzun pompa süresi gerektiren daha komplike ameliyatlarda, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda veya preoperatif sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda da yapılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

## 6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Kardiyopulmoner baypas sonrası lökosit aktivasyonu, endotel aktivasyonu, trombosit aktivasyonu, metabolitler ve serbest oksijen radikalleri gibi birden çok etmenle kompleks bir sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın farklı hasta gruplarında değişik yöntemler kullanılarak kıyaslanması hastaya ait, kardiyopulmoner sistemlere ait ve cerrahi ekibe ait bir çok değişkeni barındırmasından dolayı oldukça karışık, güç ve yorum yeteneğini sınırlayan bir konudur.

Bu çalışmamızda kardiyopulmoner sistemlerin modifikasyonunun yani entegre arteriyel filtre sistemlerin kullanımının postoperatif transfüzyon ihtiyacı ve sistemik inflamatuvar yanıt üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, benzer demografik özellikte, benzer kross ve KPB süresi olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini gösterdiğini düşündüğümüz moleküller (IL-6, IL-2R ve CRP) kullanılmıştır. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif değişik zamanlarda alınan örneklerde bu moleküllerin ortalama kan plazma konsantrasyonlarının KPB sonrasında belirgin şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu moleküllerin postoperatif ortalama değerleri her iki grup açısından kıyaslandığında her iki grup açısından postoperatif 2.gün CRP değerleri dışında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Entegre arteriyel filtre kullanılan grupta postoperatif IL-6, IL-2R ve CRP ortalama değerlerinin alınan tüm zamanlarda kısmi olarak düşük saptanması ilerisi için olası kazanımlar vadetmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan en belirgin fark entegre arteriyel filtreli sistemlerin kullanımı ile beraber prime edilen volümün 200cc kadar azaltılmasıydı. Bu fark entegre arteriyel filtre kullanılan grupta intraoperatif hematokrit değerlerini anlamlı ölçüde yükseltti aynı zamanda postoperatif eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacını da belirgin olarak azalttı. Çalışmaya katılan hasta sayısının az sayıda olması ayrıca bu hastaların nispeten düşük riskli hastalardan oluşması postoperatif gelişen komplikasyonlar ve olası kazanımlar ile ilgili bir sonuç çıkarmak için yeterli değildi.

Sonuç olarak çalışmamızda entegre arteriyel filtreli sistemlerin daha düşük prime hacmi kullanımına olanak verdiğini bununla intraoperatif hemodülasyonu

önlediğini ve postoperatif transfüzyon ihtiyacını azalttığını gösterdik. Ancak entegre arteriyel filtre kullanımı ile beraber her iki grup arasında inflamatuvar yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Entegre arteriyel filtreli sistemlerin retrograd otolog prime yapılarak daha efektif kullanımının transfüzyon oranlarının daha da düşürülmesini sağlayabileceği ve bu yolla sistemik inflamatuvar cevabın azaltılması konusunda fayda getirebileceği düşüncesindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Stephenson Larry W. History of Cardiac Surgery. Ed: Cohn LH, Cardiac Surgery in the Adult. 3rd Edition, pp.3-28, McGraw-Hill, Pennsylvania, USA, 2008
2. Dorson W.J. and Loria J.B. Heart Lung Machines. Webster's Encyclopaedia of Medical Devices and Instrumentation. Wiley 3: 1440-1457, 1998.
3. Galletti P.M. Cardiopulmonary bypass: A historical perspective. Artificial organs 17: 675-86, 1993.
4. Kolff W.J. and Balzer R. The Artificial Coil Lung. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs 1: 39-42, 1955.
5. Dutton RC., et al. Development and Evaluation of a New Hollow Fibre Membrane Oxygenator. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs 17: 331-36, 1971.
6. Gaylor JDS. Membrane Oxygenators: Current Developments in Design and Application. Journal of Biomedical Engineering 10: 541-47, 1988.
7. Hammon JW. Extracorporeal Circulation. Ed: Cohn LH, Cardiac Surgery in the Adult. 3rd Edition, pp.349-414, McGraw-Hill, Pennsylvania, USA, 2008
8. Laffey JG., Boylan JF., Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Anesthesiology 97: 215-52, 2002.
9. Paparella D, Yau TM, Young E Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. Eur J. of Card-Thorac Surg 21: 232-44, 2002.
10. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest 112: 676-92
11. Menasché P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. Journal of thoracic and cardiovascular surgery 107: 293-9, 1994.

12. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 626-35, 1994.
13. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 1008-16, 1993.
14. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today* 11: 443-9, 1990.
15. Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *Journal of infectious disease* 171: 225-8, 1995.
16. Hummel M, Czerlinski S, Friedel N, Liebenthal C, Hasper D, von Baehr R, Hetzer R, Volk HD. Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation. *Critical care medicine* 22: 448-54, 1994.
17. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 636-41, 1994.
18. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothoracic Surg* 22: 527-33, 2002.
19. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: Biology, function and clinical application. *Ann InternMed* 113: 619-27, 1990.
20. Taniguchi T, Minami Y. The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. *Cell* 73: 5-8, 1993.
21. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *Journal of immunology* 135: 3172-7, 1985.
22. Zerler B. The soluble interleukin-2 receptor as a marker for human neoplasia and immune status. *Cancer cells* 3: 471-9, 1991.

23. Waldmann TA. The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *immunology today* 14: 264-70, 1993
24. Alataş O, Colak O, Büyükkidan B, Portakal O, Tanriverdi B. Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-8 plasma levels during and after cardiopulmonary bypass: correlations with creatine kinase and creatine kinase MB. *Clinical and experimental medicine* 1: 13-8, 2001.
25. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 11: 793-807, 2003.
26. Patel VB, Robbins MA, Topol EJ. C-reactive protein: a 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease. *Cleveland journal of Medicine* 68: 527-34, 2001.
27. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *American Heart journal* 151: 198, 2006.
28. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, Friggeri M, Costa A, Belli L, Battistelli L, Gherli T. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Annals of Thoracic surgery* 81: 1396-400, 2006.
29. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, Tanaka H, Kobayashi Y, Ryomoto M, Yoshioka Y, Miyamoto Y. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. *Journal of Artificial organs* 10: 92-5, 2007.
30. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 1: 19-32, 2006.
31. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 12: 567-86, 1998.
32. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *The Annals of thoracic surgery* 84: 1264-71, 2007.

33. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FS, Hollenberg JP, Barbut D. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 110: 1302-11, 1995.
34. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesthesia and analgesia* 66: 825-32, 1987.
35. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic surgery* 59: 1300-3, 1995.
36. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *Journal of Thoracic and cardiovascular surgery* 110: 349-62, 1995.
37. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119: 495-502, 2009.
38. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1970-4, 2008.
39. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 119: 2444-53, 2009.
40. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, Blesovsky A, Murray A, Pearson DT, James OF. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 21: 1119-23, 1983.
41. Parizkova, Andrew Snell and Barbora *Cardiopulmonary Bypass*. Ed: Sunit Ghosh, Florian Falter and David J. Cook, *Organ damage during*



- cardiopulmonary bypass. pp.140-152, Cambridge University press, Cambridge, 2009
42. Gunaydin S. Emerging technologies in biocompatible surface modifying additives: quest for physiologic cardiopulmonary bypass. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2: 295-302, 2004.
  43. Belway D, Rubens FD. Currently available biomaterials for use in cardiopulmonary bypass. *Expert Rev Med Devices* 3: 345-55, 2006.
  44. Jordan SW, Chaikof EL. Novel thromboresistant materials. *J Vasc Surg* 45: A104-15, 2007.
  45. Sinci V, Kalaycioglu S, Gunaydin S, Imren Y, Gokgoz L, Soncul H, Ersoz A. Evaluation of heparin-coated circuits with full heparin dose strategy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular surgery* 5: 156-63, 1999.
  46. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM, Treanor P, Osman A, Patalis E, Arkin C, Diamond R, Babikian V, Lazar HL, Shemin RJ. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Annals of Thoracic surgery* 65: 425-33, 1998.
  47. Tevæarai HT, Mueller XM, Seigneul I, Burki M, Horisberger J, Stumpe F, Von Segesser LK. Trillium coating of cardiopulmonary bypass circuits improves biocompatibility. *The international journal of Artificial organs* 22: 629-34, 1999.
  48. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion* 19: 5-12, 2004.
  49. Segers PA, Heida JF, de Vries I, Maas C, Boogaart AJ, Eilander S. Clinical evaluation of nine hollow-fibre membrane oxygenators. *Perfusion* 16: 95-106, 2001.
  50. Chen S, Zheng J, Li L, Jiang S. Strong resistance of phosphorylcholine self-assembled monolayers to protein adsorption: insights into nonfouling properties of zwitterionic materials. *Journal of the American Chemical society* 127: 14473-8, 2005.
  51. Hayward JA, Chapman D. Biomembrane surfaces as models for polymer design: the potential for haemocompatibility. *Biomaterials* 5: 135-42, 1984.

52. Baykut D, Bernet F, Wehrle J, Weichelt K, Schwartz P, Zerkowski HR. New surface biopolymers for oxygenators: an in vitro hemocompatibility test of poly(2-methoxyethylacrylate). *European journal of medical research* 6: 297-305, 2001.
53. De SF, Van BY, Caes F, François K, Arnout J, Bossuyt X, Taeymans Y, Van NG. Phosphorylcholine coating offers natural platelet preservation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 17: 39-44, 2002.
54. Gunaydin S, Farsak B, Kocakulak M, Sari T, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Clinical performance and biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate)-coated extracorporeal circuits. *Annals of Thoracic surgery* 74: 819-24, 2002.
55. Mueller XM, Jegger D, Augstburger M, Horisberger J, von Segesser LK. Poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA) coated oxygenator: an ex vivo study. *The international journal of artificial organs* 25: 223-9, 2002.
56. Baykut D, Bernet F, Wehrle J, Weichelt K, Schwartz P, Zerkowski HR. New surface biopolymers for oxygenators: an in vitro hemocompatibility test of poly(2-methoxyethylacrylate). *European journal of medical research* 6: 297-305, 2001.
57. Von Segesser LK, Tönz M, Leskosek B, Turina M. Evaluation of phospholipidic surface coatings ex-vivo. *The international journal of artificial organs* 17: 294-9, 1994.
58. Thiara AS, Andersen VY, Videm V, Mollnes TE, Svennevig K, Hoel TN, Fiene AE. Comparable biocompatibility of Phisio- and Bioline-coated cardiopulmonary bypass circuits indicated by the inflammatory response. *Perfusion* 25: 9-16, 2010.
59. Marcoux J, Sohn N, McNair E, Rosin M, Smith G, Lim H, Mycyk T, Meng Q. Outcomes comparison of 5 coated cardiopulmonary bypass circuits versus an uncoated control group of patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion* 24: 307-15, 2009.
60. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Annals of Thoracic surgery* 61: 1714-20, 1996.

61. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, et al. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg* 28: 127-132, 2005.
62. Myers GJ, Gardiner K, Ditmore SN, Swyer WJ, Squires C, Johnstone DR, Power CV, Mitchell LB, Ditmore JE, Cook B. Clinical evaluation of the Sorin Synthesis oxygenator with integrated arterial filter. *J Extra Corpor Technol* 37: 201-206, 2005.
63. Ak K, Isbir S, Tekeli A, Ergen A, Atalan N, Dogan S, Civelek A, Arsan S. Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiovascular surgery* 134: 447-83, 2007.
64. Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH, Lehot JJ, Cannesson M. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Critical care* 13: R180, 2009.
65. Deptula J, Valleley M, Glogowski K, Detwiler J, Hammel J, Duncan K. Clinical evaluation of the Terumo Capiiox FX05 hollow fiber oxygenator with integrated arterial line filter. *Journal of Extra-corporeal Technology* 41: 220-5, 2009.
66. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *Journal of Cardiovascular surgery* 125: 1438-50, 2003,
67. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 96: II-194-9, 1997
68. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Annals of Thoracic surgery* 74: 1180-6, 2002.

69. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, Fabri BM, Rashid A. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *European journal of Cardiothoracic surgery* 27: 592-8, 2005.
70. Curtis N, Vohra HA, Ohri SK. Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. *Perfusion* 25: 115-24, 2010.
71. Gerritsen WB, van Boven WJ, Wesselink RM, Smelt M, Morshuis WJ, van Dongen HP, Haas FJ, Aarts LP. Significant reduction in blood loss in patients undergoing minimal extracorporeal circulation. *Transfusion medicine* 16: 329-34, 2006.
72. Stalder M, Gyax E, Immer FF, Englberger L, Tevæarai H, Carrel TP. Minimized cardiopulmonary bypass combined with a smart suction device: the future of cardiopulmonary bypass? *Heart Surgery Forum* 10: E235-8, 2007.
73. Severdija EE, Heijmans JH, Theunissen M, Maessen JG, Roekaerts PH, Weerwind PW. Retrograde autologous priming reduces transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 26: 315-21, 2011.