



**TC
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN
HASTALARDA MELATONİN SIRS BAĞLANTISI**

Dr. Hakan YENİCE

Uzmanlık Tezi

**Danışman
Prof. Dr. Zeliha Özer**

MERSİN – 2012



**TC
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN
HASTALARDA MELATONİN SIRS BAĞLANTISI**

Dr. Hakan YENİCE

Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Zeliha Özer

Bu tez, BAP-TF CTB (HY) 2011-4 TU kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2012

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince, iyi bir anestezi doktoru olabilmemiz için bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini ve sevgisini bizden esirgemeyen değerli hocamlarım; Prof. Dr. Zeliha Özer, Prof. Dr. Ali Aydın Altuncan, Doç. Dr. Őebnem Atıcı, Doç. Dr. Tuğsan Egemen Bilgin, Doç. Dr. Nurcan Doruk, Doç. Dr. Handan Birbiçer, Doç. Dr. Davud Yapıcı' ya ve ayrıca tezimin hazırlanmasının her aşamasında sonsuz desteğini aldığım hocam sayın Prof. Dr. Zeliha Özer, Doç. Dr. Barlas Naim Aytaç, Doç. Dr. Hatice Gülçin Eskandari ve istatistik analizde yardımları için Öğretim Gör. Gülhan Orekici' ye;

Sevgi ve dostluklarıyla bana destek olan aynı ekip içinde çalıŐmaktan memnuniyet duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, yoğun bakım ve ameliyathane ekibine, tüm baŐhekimlik ve hastane personeline teŐekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman her konuda destekleyen anneme babama , asistanlığım süresince daha fazla sorumluluk alan, anlayıŐ ve sabrı ile bana destek olan sevgili eŐim Zuhale'e, canım yavrularım Betül ve Yusuf 'a sonsuz teŐekkürler...

Dr.Hakan YENİCE

1. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	05
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	06
GİRİŞ-AMAÇ.....	07
GENEL BİLGİLER.....	09
Melatoninin Tarihçesi ve Tanımı.....	10
Pineal Bezin Yapısı.....	10
Melatonin Sentez ve Metabolizması.....	10
Melatonin Salınımı.....	12
Melatonin Metabolitleri	12
Melatonin Reseptörleri.....	14
Uyku ve Melatonin.....	15
Melatoninin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	16
Yaşlanma ve Melatonin	16
Kanser ve Melatonin.....	17
Melatoninin İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	17
Melatoninin Antioksidan Etkileri.....	17
Psikiyatrik Hastalıklarda Melatoninin Rolü.....	18
Kardiyovasküler Hastalıklarda Melatonin Rolü.....	18
Melatoninin Termoregülasyon Üzerine Etkileri.....	19
Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Seviyelerine Etkisi.....	19
Kardiyopulmoner Bypass.....	20
Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuvar Yanıt	20
İnflamasyon Aracılıklı Hasarın Oluşum Mekanizması.....	20
Kompleman Aktivasyonu.....	21
Lökositler ve Adezyon Molekülleri.....	22
Serbest Oksijen Radikalleri.....	22

Araşidonik Asit Metabolitleri.....	23
Endotoksin.....	23
Sitokinler.....	24
Tümör Nekrotizan Faktör.....	26
İnterlökin-2.....	27
İnterlökin-6.....	28
İnterlökin 8.....	31
Postoperatif İnflamatuvar Komplikasyonlar.....	31
 Pulmoner Komplikasyonlar.....	32
 Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....	32
 Nörolojik Komplikasyonlar.....	33
 Renal Komplikasyonlar.....	33
 Hepatik Komplikasyonlar.....	33
 Hemostatik Komplikasyonlar.....	34
 İmmünosupresyon.....	34
Kardiyopulmoner Bypass İle Oluşan İnflamatuvar Yanıtın	
 Önlenmesi.....	34
 Risk Belirlenmesi.....	35
 Ekstrakorporeal Sistemin Biyolojik Uyumluluğunun Artırılması...35	
 Endotokseminin Azaltılması.....	35
 Hemodinamik Stabilite ve Organ Perfüzyonu.....	36
 Filtrasyon Teknikleri.....	36
 İnflamatuvar Cevabı Azaltan Farmakolojik Ajanların Kullanılması37	
 Serbest Radikal Temizleyiciler ve Antioksidanlar.....	37
 İmmünomodülasyon.....	37
 Termoregülasyon.....	38
MATERYAL VE METOD.....	39
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	57
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİSİ.....	64
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİSİ.....	66
TABLolar DİZİSİ.....	67

2. ÖZET

Kardiyopulmoner bypass uygulanarak yapılan kalp cerrahisi sonrasında sistemik inflamatuvar yanıt oluştuğu ve proinflamatuvar sitokinlerin salındığı bilinmektedir. Oluşan inflamasyonun şiddetini azaltmak amacıyla bugüne kadar birçok ajan kullanılmıştır. Melatonin de antioksidan özellikleri bilinen ve bu amaçla kullanılan bir hormondur. Ancak endojen melatonin düzeylerinin inflamatuvar yanıt ile bağlantısının araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kalp cerrahisi geçirecek hastalarda preoperatif melatonin düzeylerinin kalp cerrahisi sonrasında oluşan sistemik inflamasyon ile bağlantısının araştırılması amaçlanmıştır.

Açık kalp cerrahisi geçirecek 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Endojen melatonin seviyesini belirlemek için hastalardan operasyondan önceki akşam saat 22:00' de, TNF- α , IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyelerini belirlemek için operasyondan önceki akşam saat 22:00' de (T1), postoperatif 1.saat (T2), 8.saat (T3), ve 24.saatlerde (T4) kan örneği alındı. Sonuçların aritmetik ortalaması bulunarak, ortalamanın altındaki değerler düşük melatonin, üstündeki değerler yüksek melatonin grubuna dahil edildi.

Proinflamatuvar sitokinlerin preoperatif değerlere göre postoperatif dönemde arttığı belirlendi. Ancak düşük melatonin ve yüksek melatonin grupları arasında TNF- α , IL-2, IL-6 ve IL-8 değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

İnflamatuvar mediyatörlerin postoperatif dönemde yüksek değerlere ulaşması önemli ve beklenen bir sonuç olsa da, bu değerlerin melatonin düzeylerinden etkilenmemiş olması endojen melatonin miktarının inflamasyonun şiddetini etkilemediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler:Açık kalp cerrahisi, Melatonin, Sistemik inflamatuvar yanıt, Sitokin

3. ABSTRACT

The relationship between melatonin and systemic inflammatory response syndrome in patients undergoing cardiopulmonary bypass

It has been known that after heart surgery under cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response occurs and proinflammatory cytokines are released. To date many agents have been used to decrease the inflammation intensity. Melatonin is an hormone whose antioxidant properties is known and used for this purpose. However there are few studies investigating the relation between the endogen melatonin levels and inflammatory response. So, in this research, the relation between the preoperative melatonin levels and systemic inflammation consisting in patients undergoing cardiac surgery after cardiac surgery has been studied.

Forty-three patients undergoing open heart surgery have been included in to the study. Blood samples were taken to investigate endojen melatonin levels the night before surgery at 10 pm. and to determine TNF- α , IL2, IL6 and IL8 levels at 10 pm the night before surgery, 1th, 8.th and 24.th hours postoperatively. After statistical mean values of results were found, the values below the average were included into the low melatonin group and values above the average were included into the high melatonin group.

Proinflammatory cytokines were determined to increase postoperatively. However, no statistical significance was detected between the low and high melatonin groups in terms of TNF- α , IL-2, IL-6 and IL-8 values.

Even though reaching inflammatory mediators to high levels during postoperative period is an important and expected result, being not affected from the melatonin levels of these values, make us think that the amount of endogen melatonin does not affect the intensity of the inflammation.

Keys: Cytokine, Melatonin, Open heart surgery, Systemic inflammatory response

4.GİRİŞ-AMAÇ

Melatonin pineal bez ve retinada serotoninden sentezlenen bir indolamindir. Bu hormon hücrelerdeki biyomoleküller üzerine olan oksidatif hasarın önlenmesinde çok önemli rol oynar. Melatonin hem lipofilik hem de hidrofilik olmasından dolayı vücudun her hücresine girebilme özelliği bulunduğundan, deoksiribo nükleik asidi (DNA),membran lipitlerini ve sitozölü korumaktadır.

Melatonin ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) gibi enzimleri de aktive ederek antioksidan etki gösterir¹. Nükleer faktör kappa B'nin nükleer transkripsiyonunu önler. NF-κB, sitokinler, adezyon molekülleri, nitrik oksit sentetaz gibi indüklenebilir proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu tetikler. Melatoninin hidroksil radikalini nötralize etme özelliğinin glutatyondan 5 kat, mannitolden 15 kat, peroksit radikal tutucu özelliğinin ise E vitamininden 2 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir².

İnflamatuvar yanıt ve oksidan mekanizmaları tetikleyen birçok cerrahi girişim ve uygulama bulunmaktadır. Kalp ve akciğer fonksiyonlarının belirli süre ekstrakorporeal yoldan gerçekleştirildiği kardiyopulmoner bypass da bu uygulamalar arasında yer almaktadır.

Kardiyopulmoner bypass(KPB) sırasında, endotel hücreleri, lökositler, trombositler, kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadının da içinde bulunduğu yaygın bir inflamatuvar reaksiyon başlar. Ayrıca özellikle barsaklardan oluşan bakteriyel translokasyona ikincil gelişen endotoksemi ve cerrahinin kendisinin getirdiği stres yük, oluşan inflamatuvar yanıtın nedenleridir^{3,4,5,6,7,8}.

Bu inflamatuvar yanıtta TNF-α, IL-2, IL-6 ve IL-8 mediatör olarak salınır. Bu sitokinlerin abartılı salınımlarının postoperatif organ fonksiyon bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir⁹.

Kardiyopulmoner bypass uygulamasının neden olduğu inflamatuvar yanıtın şiddetini etkileyebilecek preoperatif etkenler arasında hasta bağımlı değişkenlerde yer alır. Endojen melatonin düzeyleri de bu değişkenler arasındadır. Antioksidan özellikleri düşünüldüğünde, preoperatif melatonin

düzeylelerinin inflamatuvar yanıtın şiddetini etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

5.GENEL BİLGİLER

5.1. Melatonin

5.1.1. Melatoninin Tarihçesi ve Tanımı

Pineal bezin (epiphysis cerebri) varlığı çok eski zamanlardan itibaren bilinmektedir. Herofilus ilk defa M.Ö. 3. yüzyılda pineal bezi keşfetmiştir. Descartes ve Vasalius bezin yapısını incelemiş ve ruhun oturduğu yer olduğuna inanmışlardır. Lerner, 1950'li yılların sonlarında pineal bez ekstratlarının anfibilere verilmesi ile derilerindeki melanin granüllerinin aglütine olması üzerine bu maddeye melatonin adını vermiştir^{10,11}. Melatonin (N-Asetil-5-Metoksitriptamin) pineal bezin en önemli ürünüdür, indol yapısında bir nöro-hormondur^{10,12,13}.

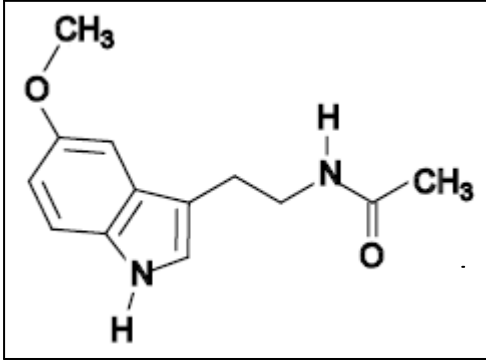
5.1.2. Pineal Bezin Yapısı

Pineal bez, embriyolojik olarak proensefalondan gelişmiş olup, tek beyin uzantısıdır ve fotonöroendokrin sisteminin kontrolü altındadır. Ağırlığı 100-180 mg arasında ve genişliği 3-5 mm'dir. Ağırlığında ve boyutlarında puberteye kadar artış, puberteden sonra ise azalma görülür. Posteriyor komissür ve dorsal habenular komissür arasında üçüncü ventrikülün posteriyor duvarına yapışık olarak bulunmaktadır. Kanlanması böbrekten sonra en fazla olan organ olup posteriyor koroidal arter ile beslenmektedir. Kan akım hızı 4 ml/g/dk'dır^{2,14}. Venöz drenajı internal serebral arter yolu ile olmaktadır¹⁴.

5.1.3. Melatonin Sentez ve Metabolizması

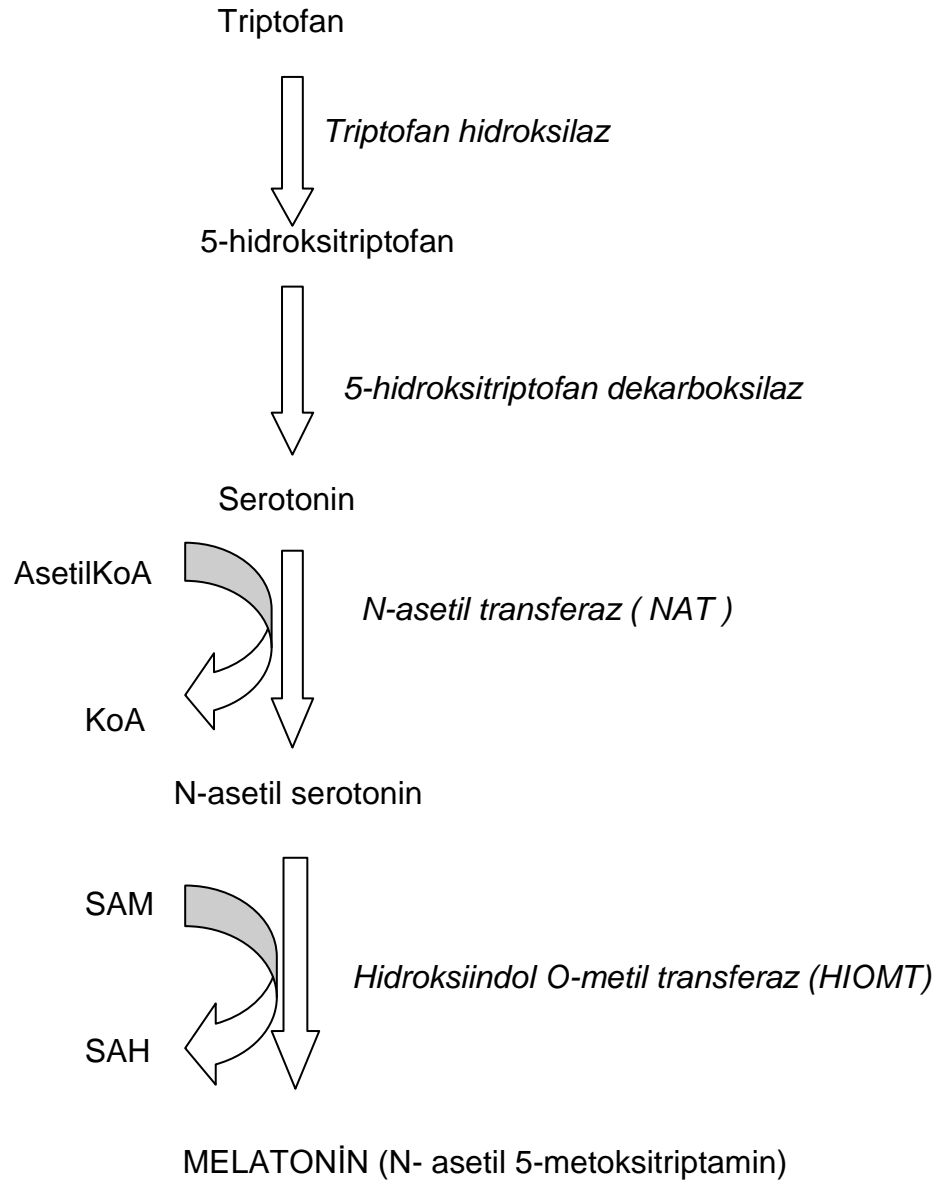
Melatonin sentezinde başlangıç madde pineal bez tarafından plazmadan alınan triptofandır. Triptofan esansiyel bir aminoasit olup, besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Triptofan, pinealositlerde triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. 5-hidroksitriptofan, L-aminoasid dekarboksilaz enzimi etkisiyle karboksil grubunu kaybeder, 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüşür. Serotonin; N-asetil transferaz (NAT) ile N-asetilserotonin'e bu da 4 hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) ile melatonine sentezlenir^{2,14-19}.

Melatonin molekülü ve sentezinin evreleri şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Melatonin (10)

Yapılan deneysel çalışmalarda hayvanlarda NAT enzimi aktivitesinin, dolayısıyla melatoninin kan düzeyinin karanlık fotoperiyotta pik yaptığı gösterilmiştir. Bu fotoperiyod; pineal bez innerve eden sempatik sinir liflerinin spontan aktivitesinin ve bezde norepinefrinin dönüşümünün en yüksek olduğu saatlere rastlamaktadır. Kısa süreli ışığa maruz kalındığında, sempatik aktivite baskılanır. NAT enzimi aktivitesi ve melatonin miktarı hızla azalır²⁰. Melatonin sentezi sadece pineal bez ile sınırlı değildir. Kan dolaşımındaki melatoninin üretiminin yaklaşık %80’lik kısmı pineal bez tarafından sağlanır¹⁴. Enzim sentez aşamasında yer alan HIOMT pineal bez dışında retina ve Harderian bezde de tanımlanmıştır. Bunun dışında diğer bazı organlarda melatonin sentezlenmesine rağmen, kan melatonin düzeyine katkısı yok denecek kadar azdır. Örneğin; retina, lakrimal bez, eritrositler, trombositler, ve gastrointestinal sistem^{14,15,21}.



Şekil 2. Melatonin sentez evreleri ^{10,16,18}

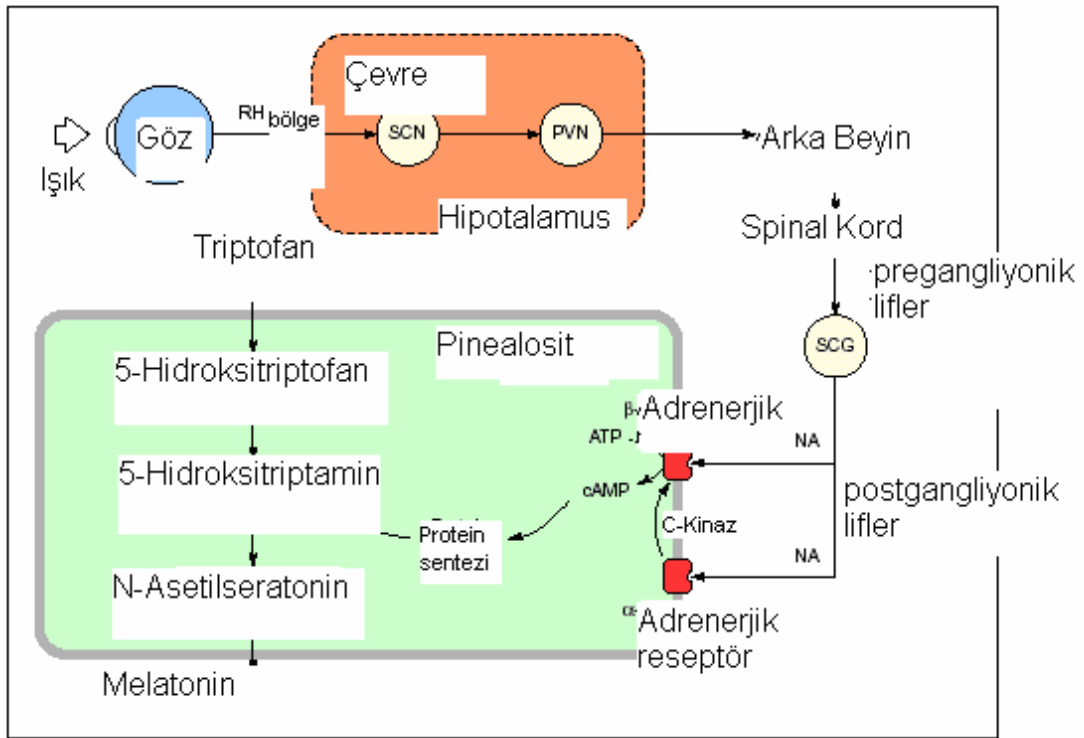
(SAM: S-adenozil methionin, SAH: S-adenozil homosistein)

5.1.4. Melatonin Salınımı

Melatoninin sentez ve salınmasında pek çok faktör etkilidir. Pineal bezden salınımı fotonöroendokrin kontrol altındadır. Bunların arasında en önemli faktör çevrenin aydınlık veya karanlık olmasıdır. Melatonin de diğer hormonlar gibi sirkadiyen ritme sahiptir^{10,12,13,20}. Karanlık ortamda uyarılır, ışık ile baskılanır²⁰. Işık, retinal fotoreseptörler ile retinohipotalamik yolla suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve paraventriküler çekirdeğe aktarılır. Bu

çekirdekten çıkan lifler, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan süperiyor servikal gangliona ulaşır¹⁵.

Sempatik ganglion olan süperiyor servikal ganglionsundan çıkan postganglionik lifler nervi coronarii ile pineal beze ulaşarak innervasyonu sağlar. Süperiyor servikal ganglionsundan gelen sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır¹⁵(Şekil 3). Pineal bez içindeki en önemli nörotransmitter noradrenalindir. Noradrenalin, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörler olan β_1 ve α_1 adrenerjik reseptörlere bağlanır. Melatonin sentezinin %85'inden β_1 reseptörlerinin uyarılması, yaklaşık %15'inden ise α_1 reseptörlerinin uyarılması sorumludur^{2,10}.



Şekil 3. Pineal bezde melatonin sentezi¹¹

(SCN; Suprakiazmatik nükleus, RH; retinohipotalamik, PVN; Paraventriküler nükleus, SCG; Süperiyor servikal ganglion, NE; Norepinefrin, NAT; 5-Hidroksitriptamin-N-asetil transferaz, HIOMT; Hidroksiindol-O-metiltransferaz)

Özellikle karanlık ile ilgili impulslar pineal beze ulaşınca norepinefrinin

pinealosit membranında adrenerjik reseptörlere bağlanmasıyla bir seri reaksiyon başlar. Membranda adenil siklaz aktivasyonu yoluyla hücre içi c-AMP yapımı ve N-asetiltransferaz melatonin üretildikten sonra depolanmaz, lipofilik ve hidrofilik özelliğinden dolayı kana, beyin omurilik sıvısı da (BOS) dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarına hızlı bir şekilde dağılır. Pineal bezde melatonin oluşumu ile bu hormonun plazma seviyeleri arasında güçlü bir ilişki vardır ¹⁰.

Plazma melatoninin konsantrasyonu gece saatlerinde gündüze göre 3-10 kat arasında artmaya başlar. Melatonin plazma konsantrasyonu gündüz 0-20 pg/dl iken gece 50-200 pg/dl düzeyine yükselmektedir. Bir günde 30 mg melatonin üretilmektedir ve bunun % 80'ni gece sentez edilmektedir ^{11,26}. Melatonin seviyesini ışığın yanında birçok çevresel faktörler (ısı, gel-git vb.) ve çeşitli ilaçlar örneğin β -blokörler etkiler ²⁰.

β -blokörlerin, β 1-adrenerjik reseptörler aracılığı ile melatonin salınımını azalttığı gösterilmiştir ¹⁶. β -blokörlerin, nokturnal melatonin seviyelerini azaltması sonucunda uyku düzensizlikleri meydana gelir. Klinik çalışmalarda bu yan etkinin oral melatonin kullanımı ile önlenileceği belirtilmektedir ²⁷.

5.1.5. Melatonin Metabolitleri

Kandaki melatonin, %60-70 oranında albumine bağlı olarak bulunur. Melatoninin yarı ömrü 3-45 dakikadır ^{10,16}. Melatoninin primer metabolize olduğu yer karaciğerdir, %92-97 oranında ilk geçiş metabolizmasına uğrar. En önemli metaboliti de 6-hidroksimelatonin'dir. 6-hidroksimelatonin konjüge edilerek metabolitleri idrarla atılır. Yaklaşık %50-80 oranında sülfat derivelerine, %5-30 oranında glukronid derivelerine dönüştürülür. Melatoninin %1'den çok az bir kısmı değişmeden atılır ^{10, 15}. İdrardaki başlıca metaboliti 6-hidroksimelatonin sülfat (6-sülfatoksimelatonin)'dir. İdrarda 6-sülfatoksimelatonin atılımı serum melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterir ^{10, 12, 15, 16, 18}.

5.1.6. Melatonin Reseptörleri

İnsanda MT₁ ve MT₂ ya da diğer isimleriyle Mel_{1a} ve Mel_{1b} olmak üzere iki tip melatonin reseptörü tanımlanmıştır ^{10,18, 19}. MT₁ reseptörleri çoğunlukla hipofizin pars tuberalis kısmında lokalize iken burada MT₂ reseptörlerinin varlığı gösterilememiştir ¹⁹. Hem MT₁ hem de MT₂ reseptörleri serebellumda, retinal

yollarda ve ganglion hücrelerinde bulunmuştur ¹⁰. Bu MT₁ reseptörlerin genleri insanlarda kromozomun 4q35.1 lokalizasyonunda, MT₂ reseptörlerin genleri ise 11q21-22 lokalizasyonunda tanımlanmıştır ^{10, 11}.

MT₁, hipotalamusta suprakiazmatik nukleusta tanımlanmıştır, pineal bezden melatonin sirkadiyen salınımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörlerin farklı lokalizasyon ve işlevleri olduğu bilinmektedir ¹⁹.

Melatonin reseptörleri insan fetusunda da yaygın olarak bulunur. Ancak fetal pinealosit en erken gestasyonun 26. haftasından sonra melatonin sentezleyebilir. Doğumdan sonraki 3-4 haftaya kadar melatoninin sirkadiyen salınımı gösterilememiştir ¹⁰.

5.1.7. Melatoninin Etkileri

5.1.7.1. Uyku ve Melatonin

Gece ve uykudaki melatonin üretiminin belirgin korelasyonları bulunmaktadır ^{15, 16,17}. Kan melatonin düzeyi, geceleri gündüzdən daha yüksektir. Melatonin uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesi ile ilişkilidir ^{22, 23}.

Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisinin ve termoregülasyona bağlı bir cevabının sonucu olabileceği belirtilmiştir ²². Başka bir görüşe göre; melatoninin uyku sürecindeki etkisi derinlemesine incelenmiştir ve aralarındaki ilişki bir hayli karışıktır. Geceleri pineal bezden melatonin salgılanması için uyku gerektiğine dair yaygın bir yanlış anlama vardır.

Melatonin üretimi için gerekli olan sadece gece karanlığıdır. Gece vakti dolaşımında melatonin seviyesindeki yükselişin başlangıçta uykuya yol açtığı ve bazı kişilerin sakin bir uyku geçirdikleri görülmektedir. Son yıllarda melatoninin doğrudan bir hipnotik olamayacağı yolundaki genel görüş hakimdir. Melatonin ayrıca vücut ısısını da bir miktar azaltır ki bu da uykuya sebep olabilir ¹³.

Uyku bozukluğu olan yaşlılarda serum melatonin konsantrasyonu ve idrarda 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyi aynı yaştaki uyku problemi olmayan kişilere oranla daha düşük bulunmuştur ^{10,16,25}. Yetişkinlere oral 5mg/gün dozda melatonin verildiğinde uykunun başlama hızı ve uyku kalitesi artmaktadır ^{16,17}.

Melatoninin fizyolojik doz (250 µg)'dan farmakolojik doza (1-10 mg) kadar kullanımı mevcuttur. Uykuya dalmanın kolaylaştırılması ya da uyku süresinin uzatılması için kullanıldığında uyku zamanı yaklaşık olarak 30 dakika öne alınır. Melatonin uykusuzluk sorunu olan yaşlı kimselerde, REM uyku düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromu olan kişilerde, gecikmiş uyku fazı sendromu olanlarda, uykusuzluk sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyalji olan hastalarda uyku sürecinin arttırılmasında çeşitli derecelerde başarılı düzeyleriyle kullanılmıştır ¹³.

5.1.7.2. Melatoninin Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Melatonin beyin fonksiyonları üzerinde de rol oynamaktadır. Pineal bez ve melatonin olasılıkla beyin kan akımı üzerinde de rol oynamakta olup, depresyonlu hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmaktadır. Ayrıca sürekli analjezik kullanan hastalarda melatonin verilmesi opioid reseptörleri aracılığı ile analjezik kullanımını azaltmaktadır ¹¹.

Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, deneysel kafa travması sonrası melatonin verildiğinde antioksidan enzimlerin aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Sonuçta melatoninin antioksidan enzimleri uyarıcı ve lipid peroksidasyonunu azaltıcı özellikleri beyin dokusunu oksidatif değişikliklerden koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir ²⁴.

5.1.7.3. Yaşlanma ve Melatonin

Melatoninin sirkadiyen ritmi yenidoğanda yoktur, 3-4 aylık olana kadar da gözlenmez, 1 yaş civarında gelişir ve 1-3 yaş arasında en yüksek seviyesine ulaşır; daha sonra yavaş yavaş düşmeye başlar. İlerleyen yaş ile birlikte pineal bezin ritmi bozulur ve gece pik değerleri olmasına rağmen melatonin seviyesi azalmaya başlar ^{2, 25}. Yaşlanma ile ilgili kabul gören bir teoriye göre, yaşlanma esnasında organlarda oluşan anatomik ve fonksiyonel dejenerasyon serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır. Nörodejeneratif bozuklukların birçoğunda serbest radikal hasarı kesin olarak gösterilmiştir. Melatonin güçlü bir hidroksil radikal toplayıcısı olduğundan, melatonin kaybı beynin oksidatif atakla ileri derecede hasarına neden olur. Böylece yaşlanma, endojen melatonin seviyesindeki belirgin azalmayla ilişkili olup, yaşlanma sürecinde sinir dokusu tahrip edici serbest radikallere daha fazla maruz kalır. Teorik olarak,

melatonin uygulaması bu durumların oluşumunu geciktirebilir²⁶. Birçok organda olduğu gibi pineal bez fonksiyonu da yaşlanma ile birlikte azalır. Yaşlanma sürecinde, geceleri melatonin seviyesinde görülen artışların kademeli olarak azalması bu dejenerasyonun oldukça açık göstergesidir²⁶. Pineal melatonin sentezinin yaşlanma ile azalmasını açıklayan en sık önerilen görüş, pinealosit membranı üzerinde bulunan β -adrenerjik reseptör sayısındaki azalmadır. Gece β -adrenerjik reseptörler, pineal bez içine sempatik nöronlardan norepinefrin salgılanmasına aracılık etmekte ve melatonin üretiminin artmasına neden olan bir dizi olayı başlatmaktadır^{2,16,26}.

5.1.7.4. Kanser ve Melatonin

Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda tümör oluşumunu pinealektominin arttırıp, melatoninin azalttığı bildirilmiştir²⁰. Melatonin kanser hücrelerinin çoğalmasını, tümör büyümesini ve metastaz sayısını azaltmaktadır. İncelemelerde prostat ve meme kanseri olan hastalarda melatonin seviyeleri düşük bulunmuştur¹⁰.

5.1.7.5. Melatoninin İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Melatoninin immün sistem üzerine etkileri yaklaşık 15 yılı aşkın süreden beri bilinmektedir. Melatoninin bir immün sistem modülatörü olduğu gösterilmiştir²⁰. Bu hormon nötrofil ve 'natural kiler' hücrelerinin aktivasyonuna yol açar, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), trombosit kökenli büyüme faktörünü (TGF- β), kök hücre faktörünü, interlökin-1 β ve tümör nekroz faktör- γ (TNF- γ) düzeylerini arttırarak etki göstermektedir. Melatonin seviyesindeki artış timik proliferasyona yol açarak immün hücrelerde apoptozisi engellediği düşünülmektedir¹⁰. Memeli hayvanlarda pinealektominin immün cevabı azalttığı bilinmektedir. Japon bildircinlarında yapılan bir çalışmanın sonuçlarında pinealektominin humoral ve hücrel immün cevabı azalttığını göstermektedir. Melatonin sekresyonuna gözün az da olsa katkısı vardır, fakat pinealektomi yapılan kuşlarda oküler melatonin sekresyonu normal immün cevabı sağlamak için gerekli melatonin düzeyini sağlayamamaktadır²⁸.

5.1.7.6. Melatoninin Antioksidan Etkileri

Melatoninin radikal temizleyicisi özelliğine ek olarak, dolaylı yoldan antioksidan özelliği bulunmaktadır. Bilinen tüm antioksidanlardan daha güçlüdür, hidroksil radikalini (.OH) ortadan kaldıran endojen bir antioksidandır. Bu hormon hücrelerdeki biyomoleküller üzerine olan oksidatif hasarın önlenmesinde çok önemli rol oynar. Melatonin hem lipofilik hem de hidrofilik olmasından dolayı vücudun her hücresine girebilme özelliği bulunduğundan, deoksiribo nükleik asidi (DNA),mebran lipitlerini ve sitozölü korumaktadır. Melatonin ayrıca süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) gibi enzimleri de aktive ederek dolaylı yoldan antioksidan etki gösterir ¹. Melatonin hidroksil radikalini nötralize etme özelliği glutatyonundan 5 kat, mannitolden 15 kat, peroksit radikal tutucu özelliği ise E vitamininden 2 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir ². Diyabetik ratlarda yapılan çalışmada melatoninin antioksidan etki ile oksidatif strese bağlı renal tübüler hasarı iyileştirme yönünde etki gösterdiği bildirilmiştir ²⁹.

5.1.7.7. Psikiyatrik Hastalıklarda Melatoninin Rolü

Psikiyatrik hastalıkların patogenezinde pineal beze ait fonksiyon bozukluklarının bulunduğu pek çok araştırmacı tarafından rapor edilmektedir. Depresif hastalıkların bir grubu “Hipomelatoninemi Sendromu” adı altında toplanmaktadır ²⁰. Şizofreni ve manik-depresif hastalıkların da bulunduğu bu grup hastalıklarda melatonin salınımında bozukluklar vardır ^{11, 20}. Birçok farmakolojik antidepresan tedavi ajanı, serotonin ve katekolemin reseptörleri üzerine doğrudan etkiyle veya temel pineal nörotransmitter olan norepinefrin ve prekürsörleri olan triptofan ve serotoninini arttırarak melatonin salınımını uyarır ¹¹.

5.1.7.8. Kardiyovasküler Hastalıklarda Melatonin Rolü

Pineal hormon olan melatonin, vücut sıvılarında sirkadiyen değişime bağlı olarak salgılanır. İnsanda otonom kardiyovasküler sistemin diüurnal regülasyonunda melatoninin önemi vurgulanmıştır. Gece yüksek melatonin düzeylerinin etkisi ile kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output ve yüksek periferik damar direncinin düştüğü bilinmektedir. Üstelik miyokard infarktüsü ve inme sıklığı sabahın erken saatlerindeki düşük melatonin seviyesiyle ilişkili olarak artar ¹⁰. Oral melatonin alınımının kardiyak vagal tonusu arttırdığı, kan

basıncını, vasküler reaktiviteyi ve norepinefrin düzeyini azalttığı gösterilmiştir ¹⁵. Yapılan diğer bir çalışmada da kardiyovasküler hastalığı olanlarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında nokturnal melatonin sekresyonunun belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir ³⁰.

5.1.7.9. Melatoninin Termoregülasyon Üzerine Etkileri

Melatonin merkezi vücut ısısını azaltır ve periferik ısıyı artırır, böylece vücuttan ısı kaybının artmasına neden olur. Santral ve cilt ısısındaki benzer değişiklikler uykunun başlangıcında da meydana gelir. Uyku üzerindeki bu etkinin termoregülasyon mekanizmalarıyla ilişkili mediyatörler aracılığı ile olabileceği belirtilmektedir ¹⁰. Mevcut çalışmaların çoğu ekzojen melatonin ve uzun süre karanlıkta tutma gibi serum melatonin düzeyini artırıcı uygulamaların vücut ısısında düşüşe, pinealektomi ve uzun süre parlak ışıkta tutma gibi uygulamaların ise vücut ısısında artışa yol açtığını göstermektedir ¹⁰.

Japon bildircinlarında yapılan çalışmada beyin talamus ve hipotalamusu içine alan diensefalon bölgelerine melatonin verildiğinde, lokomotor aktivitede ve vücut ısısında azalma olduğu gösterilmiştir ³¹. Melatoninin hipotermik etkisinin mekanizması açık değildir. Hipotalamusun preoptik bölgesinde melatonin reseptörlerinin varlığı saptandığından, melatoninin termoregülasyon merkezi üzerine doğrudan etkisi olabilir. Ayrıca melatonin vasküler tonusu azaltarak vücuttan ısı kaybını kolaylaştırmaktadır ³³. Az da olsa melatoninin hipotermik olmadığı, hatta hipertermik etkili olduğunu bildiren çalışma da mevcuttur. Ratlarda yapılan bir çalışmada yüksek doz melatonin (50 mg/kg) vücut ısısını düşürücü, düşük doz (25µg) melatonin ise vücut ısısını artırıcı bir etki göstermektedir. Düşük doz melatoninin hipertermik etkisi, yüksek doz melatoninin hipotermik etkisine göre daha uzun sürmektedir ³².

5.1.8. Anestezinin ve Cerrahinin Melatonin Seviyelerine Etkisi

Cerrahi ve anestezinin, melatonin salınımı ve endokrin fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Melatonin üretimi üzerine uyku bozuklukları, ağrı, ilaçlar, stres ile bağlantılı olarak cerrahi girişimler ve anestezi etkileşim göstermektedirler³⁴. Anestezi ve cerrahi girişimlerden sonra melatonin düzeylerinin azaldığı ³⁵, anestezikler de dahil olmak üzere bazı ilaçların

melatonin sekresyonu ve atılımı üzerinde farklı yönde etkileri olduğu gösterilmiştir²¹.

5.2. Kardiyopulmoner Bypass

İlk olarak 6 Mayıs 1953 tarihinde John H. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde kullanılan kardiyopulmoner bypass, cerrahi işlem sırasında cerrahi görüşün ve güvenliğin sağlanması amacıyla kalp ve akciğerin fonksiyonlarının belirli süreliğine ekstrakorporeal olarak gerçekleştirilmesidir. Bu işlem bir kalp-akciğer makinesi yardımıyla gerçekleştirilir.

Bir kalp akciğer makinesinin ana komponentlerini pompa, arteriyel ve venöz kanüller, hatlar, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Çeşitli versiyonları olmakla birlikte asıl olarak santral bir venden alınan kanın bir rezervuarda toplanıp, kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra filtre edilerek arteriyel sistem yardımıyla vücuda geri döndürülmesi prensibiyle çalışır.

5.2.1. Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuvar Yanıt

Kardiyopulmoner bypass uygulamasında, kalbin fizyolojik çalışmasına göre önemli farklılıklar vardır. Bunlar, kanın KPB devre yüzeyleri ile teması, pulsatil kan akımının laminar akıma değişmesi, kalbin kardiyopleji ile soğuk iskemiyeye maruziyeti, beyin, böbrekler, akciğerler ve karaciğerin iskemi/reperfüzyonu, vücut ısısının önemli derecelere kadar düşürülmesidir. Bu değişiklikler nedeniyle organizmada, endotel hücreleri, lökositler, trombositler, kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadının da içinde bulunduğu yaygın bir inflamatuvar reaksiyon başlar. Ayrıca özellikle barsaklardan oluşan bakteriyel translokasyona ikincil gelişen endotoksemi ve cerrahinin kendisinin getirdiği stres yük, oluşan inflamatuvar yanıtın nedenleridir^{3, 4, 5, 6, 7, 8}.

5.2.2. İnflamasyon Aracılıklı Hasarın Oluşum Mekanizması

Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan sistemlerle ilişkili olan (KPB sistem iç yüzeyi) ve olmayan (iskemi-reperfüzyon, travma, endotoksin, ısı değişiklikleri v.b) nedenlere ikincil olarak bir inflamatuvar cevabın geliştiği bilinmektedir. Gelişen bu inflamatuvar cevap kompleman aktivasyonu, lökosit

aktivasyonu, oksijen radikalleri, nitrik oksit, araşidonik asit metabolitleri, endotelinler gibi birden çok etkenle birlikte gelişen kompleks ve kombine bir cevaptır.

Lökosit aktivasyonu inflamasyon ile ilgili teorilerin temelini oluşturur. Nötrofil aktivasyonu oksijen radikalleri, proteazlar, ve yağ asiti (araşidonik asit) metabolitlerinin salınımına yol açar. Bu ürünlerin yanı sıra aktive makrofajlar ve trombositlerden salınan maddelerde doku hasarını artırır. Multifaktöryel nedenle aktive olan nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi toksik radikaller protein destrüksiyonu ve lipid membran hasarı oluşturur. Kompleman aktivasyonu bu yanıtı şiddetlendirir. Nötrofil degranülasyonu myeloperoksidaz, nötrofil elastaz, laktoferrin, β -glukuronidaz, ve N-asetil glukozaminidaz gibi toksik sindirim enzimleri salarlar. Bu reaksiyon doku harabiyetine ve immun direncin azalmasına neden olur.

Nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu hücrelerin endotele adezyonuna neden olarak inflamatuvar hücre kümelerinin oluşumuna neden olur. Oluşan mikroagregatlar mikrovasküler oklüzyona ve azalmış lokal doku perfüzyonuna neden olarak organ disfonksiyonu oluşturabilir. Bunu takiben bu mikroagregatların kaybı ve kanlanmanın yeniden sağlanması da reperfüzyon hasarına neden olur.

Sonuçta; aktive olan inflamatuvar sistem nedeniyle oluşan doku hasarı, artmış vasküler permeabiliteye ikincil gelişen doku ödemi, üçüncü boşluğa sıvı kaybı, azalmış immun yanıt ve organ disfonksiyonu gelişir^{3, 6, 8}.

5.2.3. İnflamasyon Mediyatörleri

5.2.3.1. Kompleman Aktivasyonu

Kompleman sisteminde yer alan plazma proteinleri vücudun savunma sisteminin önemli kısmını oluştururlar. Kemoatraksiyon, opsonizasyon, aktivasyon ve hücre lizisinde önemli rol oynarlar. Bu proteinler intrasellüler alanın yanı sıra plazmada da enzim prekürsörü olarak bulunurlar. Kardiyopulmoner bypass kompleman sistemini hem klasik yoldan hem de alternatif yoldan aktive eder. Kanın ekstrakorporeal devrelerle teması ile alternatif yol (C3a,C5a), protamin antagonizasyonu ile de klasik yol (C4a, C3a) aktive olur. Dolaşıma endotoksin salınımı hem klasik hem de alternatif yolu

tetikler. Aktive olan kompleman sistemi C3a ve C5a anafatoksinleri ile bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını artırarak vasküler permeabiliteyi, serbest oksijen radikallerini ve lizozomal enzimleri artırır. C3a aynı zamanda potent bir trombosit agregasyon stimülatörüdür. C5a ise nötrofilleri aktive ederek endotel hücrelerine adezyonlarını artırır. Anafatoksinler LT-B4, PAF, histamin, prostaglandinler, tromboksanlar ve TNF- α gibi birçok mediyatörü aktive eder. Bu sayede interstisyel ödem, artmış doku kanlanması ve vasküler geçirgenliğe neden olurlar.

Kompleman sistem aktivasyonu ve klinik seyir arasında ilişki tam açıklanamamış olsa da birçok çalışmada postoperatif morbidite ile kompleman aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir ^{3,4,5,6,8}.

5.2.3.2. Lökositler ve Adezyon Molekülleri

KPB sırasında C3a, C5a, PAF, LT-B4 gibi mediyatörler aracılığı ile nötrofil aktivasyonu olur. Nötrofillerin endotele yapışması lokal doku hasarı oluşturacak mediyatör salınımının erken bir basamağıdır. Bu adezif reaksiyonlar en sık polimorfonükleer hücre yüzeyinde eksprese olan CD11b/CD18, E-selektin, İCAM-1 ve P-selektin gibi spesifik adezyon molekülleri ile olur. Hayvan çalışmalarında adezyon molekülleri ekspresyonunun aktive nötrofillerin oluşturduğu pulmoner ve miyokardiyal hasarda önemli yeri bulunduğu gösterilmiştir. Bu moleküllere karşı oluşturulmuş monoklonal antikörlerin kullanılması ile oluşan pulmoner hasarın azaltılabileceği bildirilmiştir ^{3, 4, 8, 36}. Sonuç olarak nötrofil adezyonunun engellenmesi artmış infeksiyon riski göze alındığında yarar sağlayabilir.

5.2.3.3. Serbest Oksijen Radikalleri

Lökositlerin aktivasyonu ile süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve singlet (O⁻) oksijen gibi birçok serbest oksijen radikali salınır. Bunlar hücre lipid membranında oluşturdukları hasarla organ hasarı oluşturabilirler. Kardiyopulmoner bypass sırasındaki iskemi reperfüzyona ek olarak KPB'nin başlaması da radikallerin artışına yol açar. Isı da oksijen radikallerinin üretiminde etkili bir faktör olabilir.

5.2.3.4. Araşidonik Asit Metabolitleri

Multifaktöryel kaynaklı araşidonik asit, prostanooidler ve lökotrienlerin oluşmasına sebep olur. Bunlar içinde tromboksan A2 ve prostaglandinler en önemlilerini oluşturur. Kardiyopulmoner bypass sırasında asıl kaynak nötrofil hücre membranıdır, ancak plevral sıvıda prostasiklin ve tromboksan kaynağı olabilir. Tromboksan A2 güçlü bir vazokonstrüktör olmasının yanı sıra trombosit agregasyonunu da tetikler. Tromboksan A2 reseptör blokajı veya tromboksan sentez inhibisyonu ile pulmoner hasarın azaltılabileceği ve KPB sonrası sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir^{3, 4, 8}.

Prostaglandin E1 (PGE1), PGE2 ve prostasiklin (PGI2) KPB sırasında salınan başlıca prostaglandinlerdir. Bu maddelerin antiagregan ve vazodilatör etkileri sayesinde tromboksan A2'nin etkileri dengelenir. Bu sayede kardiyak ve pulmoner koruyucu etkiler belirmektedir. Lökotriyenler potansiyel kemoatraktanlar olup vasküler permeabilitede artışa neden olurlar. Lökotriyenlerin post KPB dönemde arttığı bilinmektedir. Artan lökotriyenlerin ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*, akut solunum sıkıntısı sendromu) ve çoklu organ yetmezliğinde rol oynayabilecekleri ve yoğun bakımda kalış süresini artırdıkları gösterilmiştir.

5.2.3.5. Endotoksin

Endotoksin inflamatuvar kaskadın güçlü bir aktivatörüdür. Kardiyopulmoner bypass sırasında endotoksin kaynağı olarak birçok alan gösterilmiş olsa da barsaklar en önemli kaynağı oluşturur. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan vazokonstriksiyon nedeniyle oluşan barsak mukoza iskemisini takiben barsak permeabilitesinde artış ve dolaşıma endotoksin salınımı gerçekleşir. Endotoksin, parçalanmış gram negatif bakteri duvarının lipopolisakkarid yapıdaki komponentidir. Kompleman sisteminin ve sitokinlerin potent bir aktivatörü olarak inflamasyonun tetikçisi olabilir. Koagülasyon kaskadını, klasik ve alternatif yollardan kompleman sistemini, nötrofillerde oksidatif cevabı ve endotel hücrelerde adeziv fonksiyonlarda artışı uyarır. Bir çalışmada KPB'in 90. dakikasında plazma endotoksin seviyesinin maksimuma çıktığı, 6 saatte belirgin düşerek 7. güne kadar yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir³.

Endotokseminin nötrofil serbest radikal üretimini artırdığı belirtilmesine karşın postoperatif morbidite ile belirgin ilişkisi olduğunu belirten çalışmalar yetersizdir.

5.2.3.6. Sitokinler

Sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere etki ederek hücrelerin büyümesini, matürasyonunu ve tamirini düzenleyen, bazen lenfokin, monokin, interlökin, interferon olarak da isimlendirilen heterojen bir grup proteindir. Aktive lökositlerden, özellikle monositlerden ve aktive fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanırlar. Bu hücrelerin aktivasyonu doku harabiyetine en erken hücreyel yanıtı oluşturur. Hücre büyüme ve diferansiyasyonuna, organizmanın hücre aracılıklı savunma mekanizmalarına ve kronik inflamatuvar hastalıklara ek olarak inflamatuvar olaylar gibi çeşitli akut etkilerde de aracılık ederler. Sitokinler, araziidonik asit metabolitleri, kompleman sistemi, nötrofil degradasyonu ve serbest oksijen radikali oluşumu gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile de ilişkilidir^{3,4,6,8}.

Çoğu sitokin depolanmayıp ihtiyaç olduğunda sentezlenir. Ancak bazı sitokinler önceden sentezlenir ve sitoplazmik granüllerde depolanır. Örneğin TGF-1 β (Transforming growth faktör-1 β) trombositlerin α -granüllerinde depolanır ve trombin tarafından stimüle edildiğinde salınır. Bu şekilde depo edilen sitokinler arasında TNF- α , bazı mast hücrelerinde granülosit/makrofaj stimüle edici faktör, platelet faktör 4, platelet derived growth faktör yer alır. Önceden sentezlenen sitokinler TNF- α , IL-1 β , endotelyal growth hormon, transforming growth faktör- α gibi membran proteinleri olarak depolanabilirler veya çeşitli proteinler ile birleşerek kompleksler oluşturabilirler^{3,4,8}.

Sitokinlerin salınımı iskemi-reperfüzyon, endotoksin salınımı, kompleman aktivasyonu ve diğer sitokinler gibi birçok nedene bağlı olabilir. TNF- α , makrofaj ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda ilk tespit edilen sitokinlerdendir. Endotoksin TNF- α salınımı için güçlü bir uyarandır. Proinflamatuvar uyarıyı takiben TNF- α düzeyi hızla yükselir ve çok çabuk kaybolur. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan proinflamatuvar sitokin seviyesi ile KPB süresi arasında belirgin ilişki vardır. TNF- α 'nın KPB sonrası dönemde miyokardiyal disfonksiyon ve hemodinamik instabilitede önemli rol

oynadığı bilinmektedir^{3, 4, 7}. Kardiyak cerrahi hastalarında TNF- α 'yı takiben IL-1 β düzeyi artar. Ölçülen düzeyler düşüktür ve KPB'yi izleyen birkaç saat içerisinde tepe noktasına ulaşırlar. İnterlökin-1 β KPB sonrası vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini indükleyerek sistemik vasküler rezistansı azaltabilir. İnterlökin-1 β inflamatuvar kaskadın başlamasında ve devamında önemli görünürken zararlı etkilerin organ hasarı ve hasta sağ kalımına etkisi tam açıklanamamıştır^{3, 4, 7, 8}.

İnterlökin-6 akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. İmmun yanıtın ve hematopoezin düzenlenmesinde görev alır. Ateş oluşumunda rol oynar ve adrenokortikotropik hormon salınımını tetikleyebilir. Majör nonkardiyak cerrahi sonrası cilt insizyonundan sonraki 2 ve 4'üncü saatlerde plazma ve serum IL-6 düzeylerinde yükselme başlar ve 4-24 saat sonra tepe konsantrasyonlara ulaşır. Komplike olmayan vakalarda IL-6 düzeyleri cerrahiden 3 ila 5 gün sonra preoperatif değerlere döner^{28, 29}. IL-6, doku harabiyetinin, cerrahi travmanın boyutu ile plazma/serum düzeyleri arasında korelasyon gösteren sensitif, erken belirteci olarak görülmektedir. Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre, CRP yanıtı ve kan kaybı ile koreledir. Postoperatif IL-6 düzeyleri, komplikasyon olan hastalarda komplikasyon olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ta IL-6 plazma/serum seviyeleri yükselir. Bir çalışmada önceden 30 mg/kg metilprednizolon ile KPB'a bağlı IL-6 artışının baskılandığı gösterilmişken, başka bir çalışmada aynı dozun akciğer cerrahisi geçiren hastalarda IL-6 düzeylerine etki etmediği belirtilmiştir. TNF- α ve IL-1 β 'den farklı olarak IL-6 in vivo olarak doku harabiyeti veya hemodinamik instabilite yapmaz^{3, 4, 8}.

İnterlökin-8 nötrofiller için potent bir kemoatraktan olup pulmoner sekestrasyon ve akciğer hasarında önemli rol oynar. Proinflamatuvar faktörlerin salınımı çoklu organ yetmezliğinde önemli bir etkidir. Bunların aksine KPB sırasında salınan IL-10 gibi antiinflamatuvar faktörler ise proinflamatuvar sitokinleri baskılar. Bu ikisi arasındaki denge klinik seyirde önemli etkidir. Ayrıca IL-10 kan mononükleer hücreleri ve konnektif doku hücreleri üzerinde de düzenleyici etki gösterir.

5.2.3.6.1. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

Konak hücrelerin gram (-) bakterilere karşı esas mediatörüdür. Diğer enfeksiyöz organizmalara karşı yanıtta da rol oynar. TNF' nin hücresel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive natürel killer (NK) hücreleri ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgılar. İnsan TNF' si nonglikolize bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 kD' dir.

İki çeşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF-a (orjinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF-b (lenfotoksin)' dir^{39, 40, 41, 42}. İki tip TNF reseptörü (TNFR) vardır. Bunlar, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran TNFR Tip I ile T hücre proliferasyonuna neden olan TNFR-Tip II' dir. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (sTNFR) da mevcuttur. Bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu proteinlerden kaynaklanırlar. sTNFR' lerin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir^{39, 40, 41, 42}.

TNF; düşük yoğunluklarda lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini üretmelerine neden olur. Aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini artırır.

TNF, inflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri enfeksiyöz ajanları öldürecek şekilde aktive eder. İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), kemokinler ve TNF' nin kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır, IL-6 ile sinerjik etki gösterir. Ayrıca virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir. TNF' nin bu etkileri tetikleyici etmenlere karşı verilen inflamatuvar yanıtta önemlidir.

TNF ve Enfeksiyon: TNF, endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar. Ateşin TNF ve IL-1' e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılması hipotalamus hücreleri tarafından arttırılan prostaglandin E2 (PG-E2) senteziyle olur. Aspirin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri, ateşi TNF ya da IL-1' in bu etkilerini bloke ederek düşürürler. TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek IL-1 ve IL-6' nın dolaşıma salınmasını uyarır. Hepatositlere etki ederek serum amiloid A ve P proteini, kompleman

faktör 3 haptoglobulin, C-reaktif protein (CRP), α -1 asid glikoprotein, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır^{40,41}. Damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder, kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immun yetmezliğe neden olur. Deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur. TNF lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. TNF' nin bizzat kendisi deney hayvanlarında kaşeksiye neden olurken, IL-1 gibi sitokinler, tüberküloz ve kanser gibi kronik hastalıklarda kaşektik duruma katkıda bulunurlar.

5.2.3.6.2 İnterlökin-2 (IL-2):

IL-2, 133 aminoasitten oluşan, 15.5 kDa molekül ağırlığında immünomodulatör etkiye sahip, hidrofobik yapıda bir sitokindir. IL-2, T hücresi büyüme faktörü (TCGF) olarak da adlandırılmaktadır. IL-2, dört antiparalel α heliks yapısında küçük globüler glikoproteindir. 58 ve 105. aminoasitler arasında disülfid köprüsü ile bağlanmıştır⁴³.

IL-2, CD4 pozitif Th hücreleri tarafından aktive olur, T ve NK hücrelerinin gelişimlerine otokrin olarak etki eder. T hücre cevabı, IL-2'nin yüksek affiniteli, üç subünitten oluşan (alfa, beta, gamma) IL-2 reseptörlerine bağlanması yoluyla ortaya çıkar. Sağlıklı bireylerin serum yada plazmasında da düşük miktarda IL-2 konsantrasyonu tespit edilebilir.

IL-2 sıcaklığa oldukça dayanıklı bir protein olup, 56°C'de 15 ay süreyle, ayrıca liyofilize halde (-20)°C' de üç yıl bekletildiğinde bile stabil olduğu belirtilmiştir. Ayrıca pH değişimine, yüksek tuz konsantrasyonuna karşı son derece dayanıklı bir moleküldür. IL-2 oldukça hidrofobik bir yapıdadır^{43, 44, 45}.

IL-2, Ig'lerin salgılanmasını artırmaktadır. T hücre aktivasyonundan 12 saat sonra IL-2 salgısı doruk noktaya ulaşır, sonra düşer. IL-2 aktivitesi spesifik, yüksek afiniteli IL-2 bağlayan membran reseptörleri ile sağlanır⁴⁶. Bu reseptör iki yüzey proteininden oluşur. Bunlar tek başlarına IL-2 ye düşük ya da orta dereceli afiniteye sahiptir fakat ikisi bir araya geldiğinde yüksek afiniteli olur.

5.2.3.6.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, 26 kD'lik 186 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. IL-6 geni 7. kromozomda yer alır ve muhtemelen üç farklı aleli vardır. IL-6 monositler, T lenfositler ve fibroblastlarda yapılır⁴⁷.

IL-6 konağın savunmasında önemli bir rol oynayan, çok çeşitli fenotipik aktivitelere sahip bir sitokindir. IL-6 hedef hücreye göre değişen büyümeyi uyarıcı, büyümeyi inhibe edici ve farklılaşmayı uyarıcı aktiviteler gösterir. Bu aktiviteler: 1-B hücrelerinde terminal diferansiyasyon (immünglobulinlerin salınımı), 2-Çeşitli B hücreleri üzerine büyüme ve gelişmenin desteklenmesi (myeloma /plazmasitoma/hibridoma hücreleri), 3-Hematopoietik stem hücrelerinin multipotansiyel koloni oluşturmasının desteklenmesi, 4-Hepatik akut faz cevabın gerçekleştirilmesi, 5-T hücreleri ve makrofajların diferansiyasyonu ve/veya aktivasyonu 6-Nöral diferansiyasyondur.

IL-6 önceki çalışmalarda farklı isimlerle ifade edilmiştir. Örneğin B hücresi stimülatör faktör 2 (BSF-2) interferon beta 2(AIFN beta 2),hibridoma büyüme faktörü (HGF) ve hepatosit stümülatör faktör (HSF) gibi .

IL-6'nın multipl myeloma mezangial proliferatif glomerülonefrit, romatoid artrit ve AIDS gibi çeşitli hastalıkların patolojisinde rol oynadığına inanılmaktadır. IL-6'nın eşlik ettiği hastalıklarda terapötik bir yarar sağlayabilir. Ayrıca çeşitli tümör tiplerine karşı güçlü bir antitümöraktivite gösterir. Kansere tedavisinde IL-6 kullanılması radyasyon veya kemoterapi ile sağlanan myelosupresyon kadar ümit vericidir⁴⁸.

IL-6 poliklonal B hücresi aktivasyonu ile karakterize çeşitli insan hastalıklarında önemli bir rol oynayabilir. Kardiyak miksom, romatoid artrit, kronik insan immün yetmezlik virus (HIV) enfeksiyonu ve alkolik karaciğer hastalığında görülen hipergamaglobulinemi büyük ölçüde aşırı IL-6 yapımına bağlı olabilir. Ayrıca IL-6'nın çeşitli malignansilerde görülen plazmasitozda rolü olabilir. Gerçekten IL-6 multipl myelomada ve diğer lenfoid malignansilerde plazma hücreleri için bir otokrin büyüme faktörü olarak görev yapabilir.

Mezengial hücre büyümesinin IL-6 tarafından otokrin bir biçimde stimülasyonu söz konusu olabilir^{47, 48}.

IL-6 karaciğerden akut faz proteinlerin sentezinin uyarılması ve birçok kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta hipergamaglobulinemi oluşmasından primer olarak sorumlu olabilir. IL-6'nın kendine özgü bir rolü ise

malignansilerde plazma hücreleri ve lenfoid hücreleri otokrin olarak uyarılmasıdır ⁴⁷.

IL-6 intraamniyotik enfeksiyon için diagnostik bir sitokin de olabilir. İkinci ve üçüncü trimesterde amniyon sıvısı düşük düzeyde IL-6 içerir. Amniyotik enfeksiyon ile birlikte seyreden erken doğumda, amniyotik sıvıda IL-6 konsantrasyonu 5 mcg/ml ye kadar yükselebilir.

IL-6 inflamatuvar ve enfeksiyöz hallerde spesifik olmadan yükselen bir belirleyicidir. IL-6 inflamatuvar bir durum belirlenmesinde henüz CRP düzeyi yükselmeden önce, inflamasyonun ilk saatlerinde yardımcı olabilir. "IL-6 aynı zamanda multipl myeloma ve renal hücre karsinomunda prognostik bir faktördür. IL-6 serum düzeyi 7 pg/ml'den az olan myeloma hastalarının yaşam süresi bu değerin üzerindeki IL-6 düzeyi olanlara göre anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur. Renal hücre karsinomu olanlarda IL-6 düzeyi yüksek ise daha erken dönemde metastaz gelişmektedir. IgA nefropatisinin takibinde idrarda IL-6 düzeyinin takibi yararlı olmaktadır. Transplant hastalarının izlenmesinde idrar ve kanda IL-6 ölçümü erken rejeksiyonu göstermek açısından yararlıdır ⁴⁸.

IL-6 monosit/makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezangial hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, granulositler, mast hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde yapılmaktadır. Kardiak mikzoma, serviks karsinomu, renal karsinom ve mesane karsinomu gibi bazı tümör hücrelerinin kendiliğinden IL-6 ürettiği gözlenmiştir. Normal hücreler ise uygun uyarı olmaksızın IL-6 üretimi yapamazlar. IL-6 yapımı çeşitli uyarılardan pozitif ve negatif yönde etkilenir. Lipopolisakkarit (LPS), monosit ve fibroblastlarda veya santral sinir sisteminde IL-6 üretimini uyarır. IL-1, TNF, IFN beta ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi bazı peptid faktörler fibroblastlarda ve bazı tümör serilerinde IL-6 yapımını artırır. IFN gama makrofaj ve endotel hücrelerinde IL-6 üretimini uyarır. IL-6, endotoksin ile uyarılmış IL-1 ve TNF üretimini baskılar. IL-4 normal B hücrelerinde keratinositler ve endotel hücrelerinde IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. Halbuki IL-4 monositler, fibroblastlarda ve sinoviyositlerde IL-6 yapımını inhibe eder. Tümör büyüme faktörü beta (TGF beta) IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. Halbuki IL-4 monositlerde, fibroblastlarda ve

sinoviyositlerde IL-6 yapımını inhibe eder. Tümör büyüme faktörü beta (TGF beta) IL-6 yapımını insan monositlerinde azaltır, intestinal epitel hücrelerinde arttırır⁴⁸.

IL-6 geni yedinci kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. İnsan IL-6 geninde belirgin polimorfizm mevcuttur. Teorik olarak insan popülasyonunda 24 farklı IL-6 haplotipi olduğu kabul edilmektedir. Dekametazon ve diğer glikokortikoidlerin IL-6 genini baskıladığı gösterilmiştir. Bu baskılama transkripsiyon ve posttranskripsiyon düzeyindedir. Tümör baskılayıcı proteinler olan p53 ve RB'nin de IL-6 gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Çeşitli virusların p53 veya RB proteinleri inaktive etmesi halinde IL-6 yapımı artar veya kontrolsüz olarak üretilir⁴⁸.

IL-6'nın Biyolojik Fonksiyonları

B hücrelerine etkisi:

- *İmmüoglobulin yapımı
- *Hibridoma/plazmasitoma/myeloma hücrelerinin proliferasyonu
- *Ebsteinbarvirus ile enfekte B hücrelerinin proliferasyonu

T hücrelerine etkisi:

- *T hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonu
- *IL-2 reseptör ekspresyonunun indüksiyonu ve IL-2 yapımı
- *Doğal öldürücü hücre(NK) aktivitesinin arttırılması

Hematopoietik hücrelere etkisi

- *Hematopoietik koloni formasyonunun artması

Megakaryositlere etkisi:

- *Megakaryosit olgunlaşması

Makrofajlara Etkisi

- *Myeloid lösemik hücre serilerinin büyümesinin baskılanması
- *Myeloid lösemik hücre serilerinin makrofaja farklılaşması

Karaciğer üzerine etkisi

- *Akut faz protein sentezi

Kemik metabolizması

- *Osteoklat formasyonunun uyarılması
- *Kemik rezorpsiyonunun uyarılması

Kan damarlarına etkisi

*Platelet kökenli büyüme faktörünün (PDGF) uyarılması

*Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu

*Kalbe negatif inotropik etki

Nöronal hücelere etkisi

*Kolinerjik nöronların yaşamasının desteklenmesi

*Adrenokortikotropik hormon sentezinin uyarılması

Plasenta üzerine etkisi

Profoblastlardan insan koryonik gonadotropin(HCG) salgılanması

5.2.3.6.4. İnterlökin 8(IL-8):

Bu kemoatraktan sitokinler kemokin olarak adlandırılır. Molekül ağırlıkları 8 000 ile 16 000 kd arasında değişir ve 10^{-8} ve 10^{-11} molarda aktiftirler. Kemokinler hedef hücrelerinin büyümesinden çok fonksiyoklarını etkilerler. Doku hasarının ve inflamasyonun olduğu bölgeye spesifik hücreleri çekerler. Çok çeşitli hücrelerce üretilir(daha çok aktive monosit, makrofaj ve endotel hücrelerince) ve çeşitli hücelere etkiler.

Hemen hemen tüm kemokinler 2 adet sistein rezidüleri olan intramoleküller disülfid bağı içerirler ve amino ucundaki en yakın sistein çiftine göre subgruplara ayrılırlar. Çoğu α kemokin nötrofilleri, β kemokin ise monositleri, T lenfositleri, eozinofil, bazofil ve NK(Natural Killer) hücrelerini çeker.Yeni tanımlanan bir kemokin olan C kemokin ise T hücrelerini ortama çeker.

Grup olarak kemokinler tüm lökosit gruplarını inflamasyon sahasına çekebilir. Lökosit integrinlerinin yüzey ekspresyonunu ve bağlanma aktivitelerini indükleyerek endotel ve dokuya invazyonu artırır. Endotel hücrelerinden kemokin salınımı lökositlerin damar duvarından migrasyonunu artırır. Tüm bilinen sitokinler glukozaminoglikanlara sıkıca bağlanır, bu da kemokinlerin bölgesel birikimini ve hücreleri spesifik yollara yönelttiğini düşündürür ⁴⁹.

5.2.4. Postoperatif İnflamatuvar Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitede en önemli rolü kontrol altına alınmayan inflamatuvar yanıt oynar. Bu inflamatuvar yanıt, kardiyak cerrahi sonrasında akut olarak gelişen pulmoner,

kardiyovasküler, nörolojik, gastrointestinal, hematolojik ve immun sistem disfonksiyonlarının patogenezinde birincil etkindir.

5.2.4.1. Pulmoner Komplikasyonlar

Akut akciğer hasarının tanı kriterleri, hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 300$), bilateral akciğer infiltrasyonu ve normal PCWP'tir. Akut akciğer hasarının oluşma riski ve ciddiyeti KPB süresiyle orantılı olarak artar. Kullanılan oksijenatörün tipi de bu risk için önemli bir faktördür. Kardiyopulmoner bypass'ın pulmoner endotel, epitel ve interstisyel hücrelerinde hasara neden olduğu histolojik olarak belirlenmiştir. Oluşan hasarda inflamatuvar faktörler başlıca rolü oynar. Patogenezin ana faktörü olan inflamatuvar yanıtın azaltılması akciğer hasarını azaltır. Kardiyak cerrahi sonrasında gözlenen erken pulmoner disfonksiyon, diğer sistem morbiditelerini, yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini ve mortaliteyi artırır^{3,5}.

5.2.4.2. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Majör perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlar (kardiyak arrest, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği) CABG hastalarının %10'unda gözlenir. Kardiyopulmoner bypass sonrasında oluşan sistemik inflamatuvar cevap, kardiyovasküler disfonksiyonun patogenezinde önemli rol oynar. Kardiyopulmoner bypass ilişkili inflamatuvar cevap ile miyokard afallaması, iskemi ve disfonksiyon ve β -adrenerjik desensitizasyon arasında kuvvetle tanımlanan bir ilişki vardır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 plazma seviyeleriyle adrenerjik uyarılara olan kardiyak duyarsızlık arasında belirgin ilişki tanımlanmıştır. TNF- α 'nın yaşlı hastalarda miyokard depresyonuna neden olduğu, bu etkinin anti-TNF- α antikorumlarıyla gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca nitrik oksit (NO) dengesindeki değişiklikler de kardiyak cerrahi sonrasında gelişen kardiyovasküler olayların patogenezinde önemli rol oynar. Üretilen NO vasküler tonusun sağlanması, miyokard kasılması, koagülasyon ve pulmoner endotelial fonksiyon gibi faktörlere etki ederek kardiyoprotektif özellik gösterirken, KPB sonrasında proinflamatuvar sitokinlerce aşırı miktarda artırılan NO, miyokard disfonksiyonu gibi zararlı bulgulara neden olabilir^{3,5}.

5.2.4.5. Nörolojik Komplikasyonlar

Kardiyak cerrahi sonrasında oluşan nörolojik komplikasyonlar, perioperatif morbiditeyi artırır. Geçici iskemik atak ve inme gibi bulgular %1-3, nöbet gibi daha az ciddi komplikasyonlar %5-10 oranında gözlenir. Fokal hasarla ilişkisi olmayan geçici kognitif disfonksiyon ve kuvvetsizlik gibi komplikasyonlar %60'lara kadar çıkabilir. Apolipoprotein E-epsilon 4 alleli pozitif olan ve daha önceden nörolojik hasarı bulunan hastalarda post-KPB dönemde nörolojik komplikasyon gelişme riski daha fazla bulunmuştur. Serebral komplikasyon gelişen hastalarda mortalitenin de arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar cevap KPB sonrası dönemde gelişen nörolojik komplikasyonlarda anahtar rolü oynar. İnflamatuvar cevabın azaltılmasına yönelik stratejilerle nörolojik hasarın azaltılması mümkündür. Aprotinin uygulamasında KPB sonrası inme insidansını azalttığı bildirilmiştir ^{3,5}.

5.2.4.6. Renal Komplikasyonlar

Kardiyak cerrahide perioperatif renal disfonksiyon %7-13 hastada gözlenirken, %1-1,5 hastada da diyaliz tedavisi gerekir. Renal komplikasyon gelişimi hastaların yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini ve mortalitelerini artırır. Renal disfonksiyonun gelişiminde renal iskemi-reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar cevap esas rolü oynar. Kardiyopulmoner bypass sırasında salınan TNF- α glomeruler fibrin depozisyonunu, hücrel infiltrasyonu, renal hücre apoptozisini ve vazokonstriksiyonu artırarak glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Anti-TNF- α stratejileriyle KPB sonrasında gelişen renal yetmezlik insidansı azalır ^{3,5}.

5.2.4.7. Hepatik Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass sonrasında %47'lere kadar ulaşabilen sıklıkta geçici hepatik disfonksiyon gelişebilir. Hepatik disfonksiyonun patogeneğinde hepatik iskemi-reperfüzyon hasarı, KPB'den ayırma sırasında gelişen hepatik venöz konjesyon ve şüpheli kanıtlarla inflamasyon yer alır. Ayrıca yüksek C3a ve C4a konsantrasyonlarının da hepatik disfonksiyonla ilişkisi belirtilmiştir. TNF- α ve IL-6 konsantrasyonlarındaki artış ile hepatik disfonksiyon arasında da bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar artmaktadır ^{3,5}.

5.2.4.8. Hemostatik Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass nedenli hemostatik disfonksiyon perioperatif önemli bir morbidite nedenidir. Koagülasyon ve fibrinolitik kaskad elemanlarının KPB devresiyle teması ve kontakt aktivasyonu, trombosit disfonksiyonu, endotel hasarı ve kapiller kaçak olası mekanizmalardır. Postoperatif kompleman aktivasyonu ile kan kaybı arasında bir korelasyon vardır. Hemofiltrasyonla sitokin miktarında azalmanın sağlanması postoperatif kan kaybını azaltır. Yapılan bir çalışmada hastalardan preoperatif dönemde alınan trombositten zengin plazmanın KPB sonrası dönemde kullanımı ile pulmoner hasarın azaldığı, yoğun bakım süresinin kısaldığı ve hemostatik disfonksiyonun önlendiği belirtilmiştir^{3,5}.

5.2.4.9. İmmünosupresyon

Antiinflamatuvar sitokin üretiminin artması immünosupresyona neden olur. Ayrıca CD3+ T-lenfosit ve CD4+ yardımcı T-lenfosit sayısında azalma, CD8 supressör T hücre ve monosit sayısında artış ve mitojenlere lenfosit cevabında azalma gibi nedenler hücrel immüniteyi değiştirir. İmmün yanıtta bu değişiklikler immün sistemin yararlı ve zararlı etkilerinin değerlendirilmesi ve klinik zararlı etkilerin kontrol altına alınması ancak yararlı etkilerin baskılanmaması önem taşır^{3,5}.

5.3. Kardiyopulmoner Bypass İle Oluşan İnflamatuvar Yanıtın Önlenmesi

Kardiyak cerrahi mortalitesi düşük ancak postoperatif morbiditesi sık olan bir cerrahidir. Morbidite nedenleri atriyal fibrilasyon, vazopressör gerektiren miyokard disfonksiyonu, miyokard infarktüsü gibi kardiyak kökenli olabileceği gibi; gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, renal yetersizlik, serebral disfonksiyon gibi ekstrakardiyak nedenli de olabilir. Cerrahi sırasında oluşan multifaktöriyel proinflamatuvar aktivite, postoperatif dönemde gelişen birçok komplikasyonun sorumlusudur^{3,5,8,50}. Bu komplikasyonlar hafif formdaki proinflamatuvar aktiviteden, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar uzanabilen bir yelpazede gözlenebilir. Dolayısıyla kardiyak cerrahide multifaktöriyel olarak gelişen inflamatuvar yanıtın önlenmesi amacıyla çeşitli yöntemler uygulanır. Bu yöntemlerdeki amaç, inflamasyonun azaltılması ve intra- ve postoperatif

dönemlerde gelişebilecek inflamasyon nedenli komplikasyonların azaltılması ve önlenmesidir^{3,4,5,8,36}.

Kardiyak cerrahide uygulanan bu antiinflamatuvar stratejiler farklı basamaklarda ve klasmanlarda değerlendirilir.

5.3.1. Risk Belirlenmesi

Daha önceden var olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlarla ilgili önlemlerin alınması hastalarda postoperatif dönemde gelişebilecek olan komplikasyonların azalmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda preoperatif yüksek serum CRP seviyesinin, postoperatif pozitif inotrop gereksinimini, solunum desteği ihtiyacını ve yoğun bakımda kalış süresini artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra preoperatif IgM antiendotoksin kor antikorlarının düşük olması, apolipoprotein E-64 aleli gibi genotipik özellikler KPB sonrası nörolojik komplikasyon gelişimiyle ilişkili bulunmuştur³.

5.3.2. Ekstrakorporeal Sistemin Biyolojik Uyumluluğunun Artırılması

Pompa sisteminin biyolojik uyumluluğunun artırılması ile kontakt aktivasyonun azaltılması ve immun sistemin, özellikle kompleman sisteminin aktivasyonunun önlenmesi amaçlanır. Bu sayede sitokin salınımı, kallikrein ve lökosit aktivasyonu önlenir. Bu uyumluluğun artırılması amacıyla devreler iyonize heparinle kaplanır. Yapılan çalışmalarda heparin kaplı devre kullanımının postoperatif respiratuvar, hemostatik ve nörolojik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda bu uyumluluğu artırmak amacıyla devrelerin, fosfatidil kolin, silikon, sentetik proteinler, polimerlerle kaplanması, yüzey modifikasyonlarının uygulanması ve oksijenatör yüzey alanının azaltılması gibi teknikler denenmektedir.

5.3.3. Endotokseminin Azaltılması

Selektif Sindirim Sistemi Dekontaminasyonu: Bunu sağlamak amacıyla enteral emilimi olmayan antibiyotikler kullanılır. Ancak yapılan çalışmalarda bu ilaçların, infeksiyon oranını azaltmalarına rağmen mortaliteye önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Enteral Beslenme ve İmmünonutrisyon: Enteral beslenmenin erkenden başlanması immün fonksiyonların hızla düzelmesini sağlar. Hastalarda özellikle

pürin, arjinin, omega-3 yağ asidi gibi besinlerle immünonutrisyon uygulanması, yoğun bakım kalış süresi, hastane kalış süresi, infeksiyöz komplikasyonlar, SIRS süresi ve mekanik ventilasyon süresi üzerine klasik yöntemle beslenenlere oranla daha olumlu etki eder ^{3,5}.

5.3.4. Hemodinamik Stabilite ve Organ Perfüzyonu

Peri KPB dönemde hemodinamik stabilite hastanın postoperatif durumunu yakından ilgilendirir. Özellikle splanknik alan perfüzyonunun sağlanması morbidite açısından önemlidir. Organ perfüzyonunun sağlanması açısından uygun volüm durumunun sağlanması da gereklidir. Normotansif olmalarına rağmen düşük intraoperatif dolma basıncı olan ve yüksek doz vazopressör kullanan hastalarda barsak geçirgenliği ve endotoksemi artar. Bunun yanında aşırı hemodilüsyon KPB sonrasında düşük kardiyak outputun patogeneğinde önemli rol oynar.

Kardiyak cerrahide organ perfüzyonunu özellikle splanknik saha perfüzyonunu artıran ve rutin kullanılan bir yöntem tanımlanmamıştır. Ancak fosfodiesteraz inhibitörleri ve intraaortik balon pompası ile ilgili kesin olmayan ve tartışmalı sonuçlar bildirilen yayınlar mevcuttur.

5.3.5. Filtrasyon Teknikleri

Hemofiltrasyon: Kardiyopulmoner bypass sırasında hidrostatik basınç gradiyenti ile bir tür ultrafiltrasyon, sıvı çekilmesidir. Özellikle su ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin süzülmesi sağlanır. Renal problemleri olanlarda ve ekstravasküler sıvı yüklenmesi düşünülen hastalarda kullanılır. Özellikle pediyatrik hastalarda olmak üzere hemofiltrasyonun antiinflamatuvar yanıtları da bildirilmiştir. Hemofiltrasyon ile IL-6, IL-1, IL-8, C3a, TNF- α ve myeloperoksidazın konsantrasyonlarının azaltıldığı gösterilmiştir. Hemofiltrasyonun bu yararlı etkisi erişkinlerde pediyatrik hastalardaki kadar belirgin değildir ^{3,4,5,8,36}.

Lökosit Filtrasyonu: Lökosit filtreleri veya antinötrofil ve antiserumlar kullanılarak gerçekleştirilir. Kardiyak cerrahide inflamasyonda ana rolü lökositler oynar. Lökosit filtrasyonu ile dolaşımdaki lökosit ve trombosit miktarı azalır. Bu oksidatif stres ve inflamasyonun azalmasını da sağlar. Bazı çalışmalarda lökosit

filtrasyonunun post-KPB dönemde pulmoner ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir ^{3,5,8,36}.

5.3.6. İnflamatuvar Cevabı Azaltan Farmakolojik Ajanların Kullanılması

Serin Proteaz İnhibitörleri: En sık kullanılan ajan aprotinin'dir. Kompleks polipeptid yapıda nonspesifik bir serin proteaz inhibitörüdür. Aprotinin kardiyak cerrahide kan kaybını azaltır. Özellikle yüksek dozlarda antiinflamatuvar etki gösterir. Bu etki trombosit fonksiyonunun korunması, kompleman aktivasyonunun azalması, kallikrein sisteminin inhibisyonu, TNF- α , IL-6, IL-8 salınımının azalması, endojen iNOS inhibisyonu, KPB'ye bağlı lökosit aktivasyonunun azalması ve granülositlerin adezyon moleküllerinin upregülasyonunun önlenmesi ile beraberdir. Yüksek doz aprotinin ile Troponin-I, CK-MB ve LDH seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda aprotinin kullanımıyla miyokard, akciğer ve beyin fonksiyonlarının korunduğu, kan kaybı ve transfüzyon gereksiniminin azaldığı ve perioperatif mortalitenin düştüğü gösterilmiştir.

Pentoksifilin: Nonspesifik bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Etkisini sepsiste TNF- α 'nın azaltılması, nötrofillerden sitokin ve endotoksin salınımının engellenmesi, endotel hasarı ve geçirgenliğinin önlenmesi ve pulmoner sekestrasyonun azaltılmasında rol olarak gösterir. Yaşlı hastalarda kardiyak cerrahide pentoksifilin kullanımının nötrofil elastaz artışını, CRP'yi, ve pro ve antiinflamatuvar sitokinleri (IL-6, IL-8, IL-10) ve vazopressör ihtiyacını azalttığı, ekstübasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir ^{3,4}.

5.3.7. Serbest Radikal Temizleyiciler ve Antioksidanlar

Serbest oksijen radikalleri (SOR) KPB sonrasında reperfüzyon ile oluşur ve doku hasarına neden olur. İskemi-reperfüzyon durumlarında miyokardiyal antioksidanlar olan glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz artar. Hastanın antioksidan aktivitesini aşacak miktarda SOR oluşumu artmış hücrel hasarla sonuçlanır. Bazı çalışmalarda askorbik asit (C Vitamini), alfa-tokoferol, ve allopurinol gibi antioksidan aktivitesi olan ilaçların post-KPB dönemde oluşan SOR miktarını azalttığı ve organ hasarını düzelttiği gösterilmiştir ^{3,5,8,36}.

5.3.8. İmmünomodülasyon

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin noninfeksiyöz inflamasyonda yararlı olabileceği ve inflamasyonun zararlı etkilerini önleyebileceği gösterilmiştir.

Kardiyopulmoner bypass öncesinde kortikosteroid ön tedavisi endotoksin salınımını ve kompleman aktivasyonunu önler. Metilprednizolonun KPB'de kullanımı, proinflamatuvar sitokinleri azaltırken, antiinflamatuvar sitokinleri artırır. Ayrıca, post-KPB dönemde lökosit aktivasyonunu ve pulmoner sekestrasyonu düzenler, nötrofil adezyon moleküllerini artırır. Steroidlerin kardiyak cerrahide kullanımının postoperatif vazokonstrüksiyonu azalttığı, perfüzyon basıncını artırdığı, postoperatif ventilatör ihtiyacını ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir. Ayrıca steroid tedavisi fosfolipaz aktivasyonu ile membran geçirgenliğini azaltarak miyokard hasarı ve pulmoner hasarı engeller^{3-8, 50-52}.

Siklooksijenaz İnhibitörleri: Klasik non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'yi inhibe ederler. Bu nonspesifik COX inhibisyonu KPB sonrasında pulmoner vasküler direnç artışını ve akut akciğer hasarını azaltırken oluşan pulmoner vasküler disfonksiyonu da düzenler. Ayrıca bir çalışmada indometasin kullanımının postoperatif ateş, göğüs ağrısı, huzursuzluk ve miyalji insidansını azalttığı belirtilmiştir. Ancak COX-1 inhibisyonu ile artan serbest radikaller ve izoprostanlar postiskemik miyokard disfonksiyonunu artırır. COX-1 inhibisyonunun zararlı etkileri nedeniyle selektif COX-2 inhibitörlerinin ön plana çıkması kardiyak cerrahideki kullanımı artırmıştır³. Yine de COX-2 inhibitörlerinin kardiyak cerrahideki yeri tam olarak tanımlanmamıştır.

Kompleman İnhibisyonu ve Monoklonal Antikorlar: Kompleman faktör 5'e karşı oluşan monoklonal antikorların kullanımının, doz bağımlı olarak kan kaybını azalttığı, plazma CK-MB düzeylerini düşürdüğü ve kognitif fonksiyonları düzelttiği belirtilmiştir³.

5.3.9. Termoregülasyon

Normotermi ve hipotermi uygulamaları ile KPB'nin inflamatuvar özellikleri arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada KPB'nin 34 oC'de gerçekleştirildiğinde adezyon molekülleri ve lökosit proteolitik enzim seviyelerinin, 26-28 oC de gerçekleştirilen KPB'ye oranla daha fazla arttığı bildirilmiştir. Genel düşüncenin ise hipotermi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tamamen engellemediği ancak geciktirdiği şeklindedir^{3,4}.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyon onayı alındıktan sonra 01/03/2011 ile 30/09/2011 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Çalışmamıza açık kalp cerrahisi geçirecek 43 olgu dahil edildi.

Acil vakalar, 18 yaş altı ve 75 yaş üstü olan hastalar, malign hastalığı olanlar, antiinflamatuvar medikasyon alan hastalar, postoperatif ekstübasyon süresi 8 saat ve üzerinde olan, 1'den fazla inotrop ajan gereksinimi olanlar ve drenaj miktarı saatte 200 ml'yi geçen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

6.1. Anestezi Yönetimi

Hastaların anamnezleri alındıktan sonra rutin fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, ameliyat süresi, kardiyopulmoner bypass süresi, ve ameliyat türü (kapak replasmanı veya koroner bypass) kayıt edildi.

Tüm hastalara operasyondan yaklaşık 20 dk önce 2 mg midazolam IV verilerek premedikasyon uygulandı. Premedikasyonu yeterli olan hastalar, ameliyathane ekipmanı ve ventilatörlerin rutin denetlenmesini takiben ameliyathaneye alındı. Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra elektrokardiyografi elektrodları takılarak monitorize edildi. Ardından arteriyel oksijen saturasyonunun izlenmesi amacıyla pulse oksimetre probu sol el işaret parmağına takıldı. Sol sefalik veya brakial vane 16-18 gauge kanül ile venöz, sağ radial artere 20 gauge kanül ile arteriyel kateterizasyon yapıldı. Hastalar % 100 O₂ ile ventile edildi. Anestezi indüksiyonunda 0,3-0,4 mg/kg etomidat, 5-6 mikrogram/kg fentanil, 0.1 mg/kg vekuronyum uygulandı. Daha sonra hastalar uygun boyda düşük basınç-yüksek hacimli bir endotrakeal tüp ile entübe edildi. Respiratör IPPV (İntermittant Positive Ventilation) modunda FiO₂=% 50 + %50 N₂O, tidal volüme (TV) = 10 mL/ kg, solunum sayısı=12/dak, Ti/Te =1:2, PEEP = 0 mBar (Fabius Plus, Drager, Germany) olacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesi fentanil infüzyonu (500 µg/h) ve sevofluran (%1.5-2) ile sağlandı. Anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyonu takiben 10-15° trendelenburg pozisyonuna alınan olgularda sağ internal juguler ven üç lümenli 7 French

kalınlığında 20 cm uzunluğunda silikon kateter ile kanüle edildi. Anestezinin devamında kas gevşekliği ise 30 dakikalık aralıklarla yapılan 0.05 mg/kg vekuronyum bromür ile sağlandı. İdrar debisinin ve kalitesinin takibi için mesane foley sonda ile kateterize edildi.

Aortik kanülasyon uygulanmadan önce aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) (Actalyke, Mini II, Helana Laboratories) 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparin (300-400 IU/kg) uygulandı. Atrium kanülasyonunu takiben ekstrakorporeal dolaşım başlatıldı ve ventilasyon sonlandırıldı.

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında Roller pump (Sorin Stockert SIII Perfusion System, Türkiye) ve membran oksijenatörler (Dideco Compact Floveo Phisio/M 050516 Series) kullanıldı. Pompa prime solüsyonu için 1000 mL Laktatlı Ringer solüsyonu, 100mL %20 mannitol ve 500 cc kolloid (Voluven%6, Fresenius Kabi) kullanıldı. Pompa flowu 2.2-2.4 L/m²/dakika idi. Orta derecede hipotermi uygulanan hastalara miyokard koruması için potasyumlu kan kardiyoplejisi yirmi dakikada bir verildi.

Ekstrakorporeal dolaşım süresince anestezinin devamı için fentanil infüzyonu 1 µg/kg/dk ve midazolam 2 mg IV uygulandı. Miyokardın yeniden kanlanmasının tamamlanmasını takiben, normotermi sağlanıp yeterli doluş basınçları elde edildikten sonra ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldı. Pompadan çıkıldıktan sonra olguların Htc değerleri ≥ 25 olacak şekilde gereken kan transfüzyonu ve mayi replasmanı yapıldı.

Operasyonun tamamlanmasından sonra anestezi uygulaması sonlandırılarak olgular mekanik ventilasyon desteğinde Kalp ve Damar Cerrahisi yoğun bakım ünitesine nakledildi.

6.2. Biyokimyasal Analiz

TNF-α, IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla ameliyattan bir gün önce saat 22:00 de (T1), postoperatif 1.saat (T2), postoperatif 8.saat (T3) ve postoperatif 24.saat (T4) 7 mL venöz kan alındı. Oda havasında 20 dakika bekletilen örnekler üniversitemiz biyokimya laboratuvarında 4000 rpm devirde 7 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrılarak -20⁰ de buzdolabında saklandı. Gerekli kitler elde edildikten sonra DSX System cihazında DIA Source marka kit ile ölçüldü.

TNF- α : (Easia, DÍAsource ImmunoAssays, KAP1751: 96 test, Belçika) Elisa yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı 4.6-12.4 pg/ml kabul edilmiştir.

IL-2: (Easia, DÍAsource ImmunoAssays, KAP1241: 96 test, Belçika) Elisa yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı 0-0.1 U/ml kabul edilmiştir.

IL-6: (Easia, DÍAsource ImmunoAssays, KAP1261: 96 test, Belçika) Elisa yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı 0-50 pg/ml kabul edilmiştir.

IL-8: (Easia, DÍAsource ImmunoAssays, KAP1301: 96 test, Belçika) Elisa yöntemi ile çalışıldı. Referans aralığı 0-132 pg/ml kabul edilmiştir.

Melatonin preoperatif dönemde saat 22:00 de alınan kan örneklerinden çalışıldı. Çalışma Ankara Düzen Laboratuvarları tarafından yapıldı. Serum melatonin düzeyi RIA yöntemi ile incelendi. Melatonin Diasource marka (serum/plazma kiti KIPL: 3300, Belçika) kit kullanıldı.

Kullanılan ticari kitin prosedüründeki esaslara uyuldu. Kit, işaretli (I125 izotopu ile), işaretsiz (numune) antijenlerin antikor üzerindeki serbest bölgeler için yarıştığı kompetitif prensibe dayalı idi. Bağlı ve serbest antijenler çöktürülerek ayrıldı. RIA tüpünün dibinde kalan çökeltinin radyoaktivitesi gamma sayacı ile ölçüldü. Elde edilen cpm değerleri ile bilgisayar programında standart grafiği çizildi ve numunelerin melatonin düzeyleri hesaplandı. Hesaplama radyoaktivite miktarı ile melatonin düzeyleri arasında ters orantı olması esasından hareketle yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

6.3. İstatistiksel Analiz

Melatoninini düşük ve yüksek grupta olan bireylerden elde edilen sürekli yapıdaki verilerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Elde edilen ölçümlerin dağılımı normal dağılıma uygun bulunmuştur. Gruplarda sürekli yapıda ölçülen parametrelerin tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ayrıca kategorik yapıdaki veriler için tanımlayıcı istatistik olarak için sayı ve yüzdeler hesaplanmıştır. Melatoninini düşük ve yüksek olan bireylerin parametre ortalamaları arasında farklılık olup olmadığının kontrolüne student t testi ile bakılmıştır. Melatonin grubu ile cinsiyet, operasyon şekli gibi kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkilere ki kare analizi ile bakılmıştır. Melatoninini düşük grup ile yüksek grubun ortalmala dağılımının grafik gösterimi için Error Bar grafiği kullanılmıştır.

İstatistik anlamlılıkta $p < 0.05$ alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 ve MedCalc®v11.0.1 paket programı kullanılmıştır.

7. BULGULAR

Çalışmamıza açık kalp cerrahisi geçirecek 43 hasta alındı. Hastalarımızın % 41,9'un (n:18) kadın, % 58,1'in (n:25) erkek olduğu belirlendi (Tablo 1). Olguların yaş ortalaması $61,12 \pm 11,28$ idi.

Tablo 1. Cinsiyete göre hasta sayısı dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kadın	18	41,9
Erkek	25	58,1
Toplam	43	100

Çalışmaya katılan 43 hastanın melatonin değerleri aritmetik ortalaması 50,7 pg/ml olarak hesaplandı. Bu değer üstünde değere sahip olan hastalar yüksek melatonin(YM), altındakiler ise düşük melatonin(DM) grubuna dahil edildi. Hastaların %74,4'ü (n:32) DM grubunda % 25,6'sı (n:11) YM grubunda idi.

Tablo 2. Melatonin gruplarının cinsiyete göre dağılımı

		Düşük Melatonin (DM)		Yüksek Melatonin (YM)		p
		Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)	Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	19	59.4	6	54.5	0.779
	Kadın	13	40.6	5	45.5	

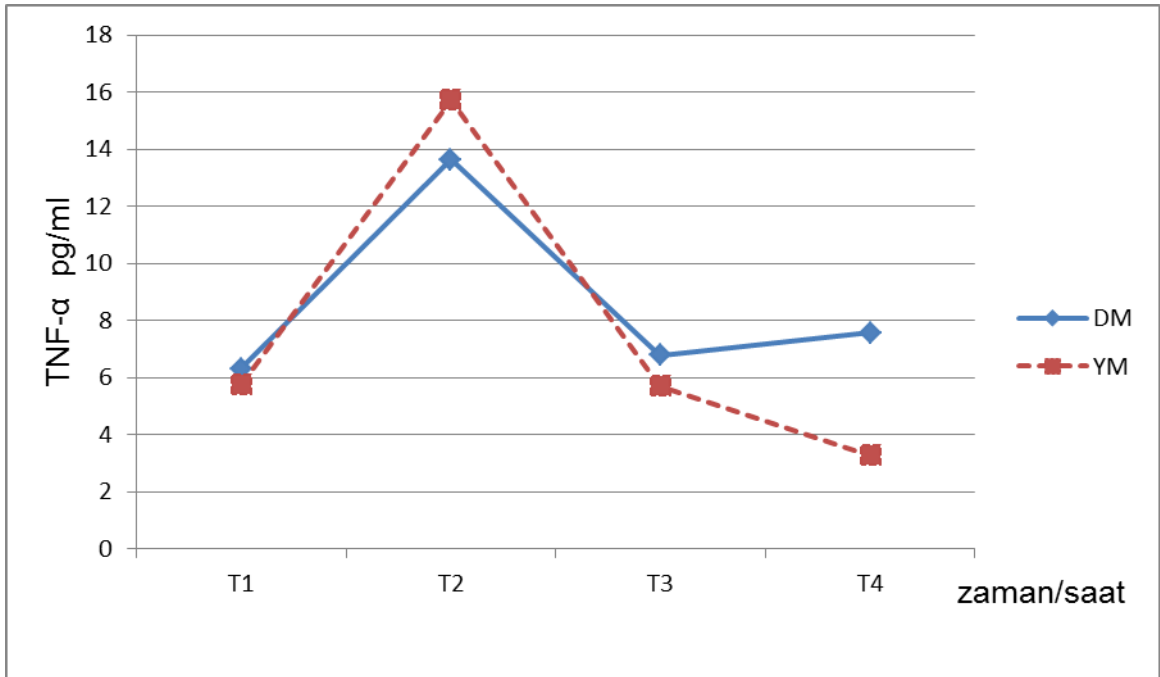
DM grubunda yaş ortalaması $58 \pm 11,55$, YM grubunda $68 \pm 6,12$ idi ($p=0,009$).

Ameliyat dağılımları incelendiğinde hastaların %51,2'unda (n:22) CABG, % 30,2'sinde (n:13) kapak replasmanı %18,6' sında (n:8) CABG + kapak replasmanı olduğu belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Melatonin gruplarının operasyon cinsine göre dağılımı

		Düşük Melatonin (DM)		Yüksek Melatonin (YM)		p
		Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)	Hasta Sayısı(n)	Yüzde (%)	
Operasyon Cinsi	CABG	15	46.9	7	63.6	0.154
	Kapak Replasmanı	12	37.5	1	9.1	
	CABG+Kapak Replasmanı	5	15.6	3	27.3	

TNF- α değerlerine bakıldığında gruplar arasında T1, T2, T3 ve T4 değerleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (Şekil 4).



T1:Preoperatif saat 22:00 de alınan örnek, T2:Postoperatif 1.saatte alınan örnek, T3:Postoperatif 8.saatte alınan örnek, T4:Postoperatif 24.saatte alınan örnek, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

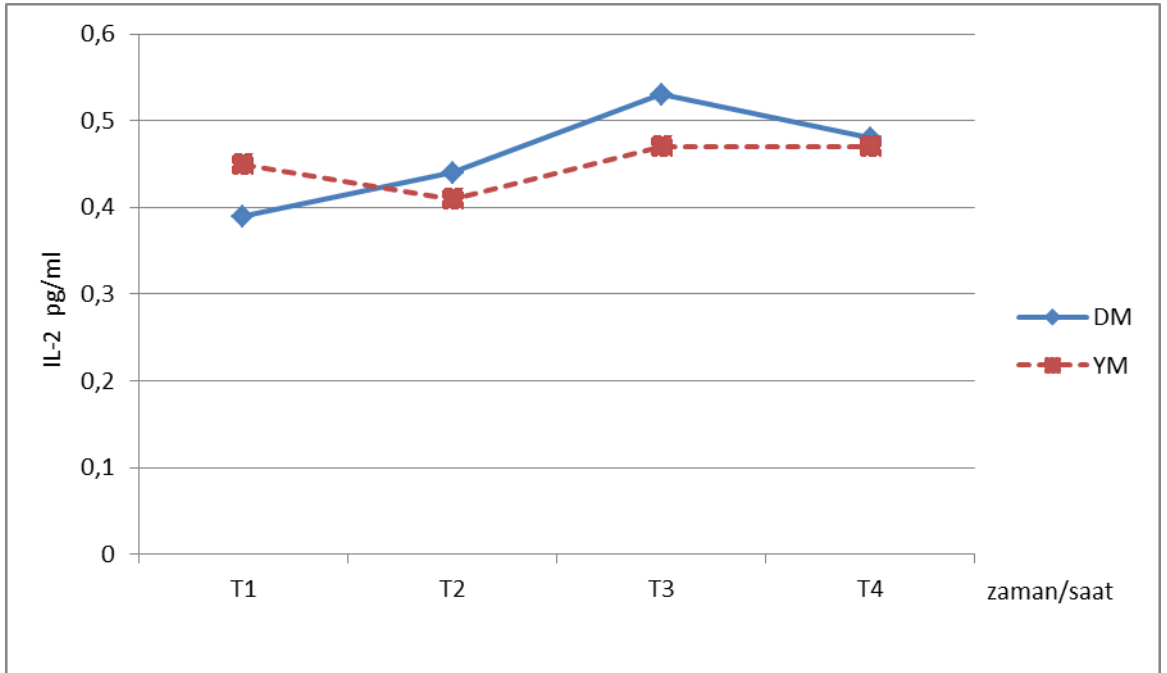
Şekil 4. Yüksek melatonin (YM) ve düşük melatonin (DM) gruplarında TNF- α değerleri

TNF- α değerlerinin grup içi rneklemeye zamanına göre değişimine bakıldığında T1, T2, T3 ve T4 arasında istatistiksel fark olmadığı belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. TNF değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 rneklemeye zamanına göre grup içi değişimi

	Düşük Melatonin (DM) (n=32)		Yüksek Melatonin (YM) (n=11)		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
TNFA (T1)	6.30	4.77	5.75	4,02	0.715
TNFA (T2)	13.63	24.16	15.73	18.23	0.775
TNFA (T3)	6.77	8.09	5.70	5.38	0.624
TNFA (T4)	7.57	20.59	3.28	2.84	0.259
p	0.244		0.101		

IL-2 değerleri T2, T3 ve T4 lmlerinde YM grubunda DM grubuna oranla düşük seyretti. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (şekil 5).



T1:Preoperatif saat 22:00 de alınan örnek, T2:Postoperatif 1.saatte alınan örnek, T3:Postoperatif 8.saatte alınan örnek, T4:Postoperatif 24.saatte alınan örnek, İL2: İnterlökin 2

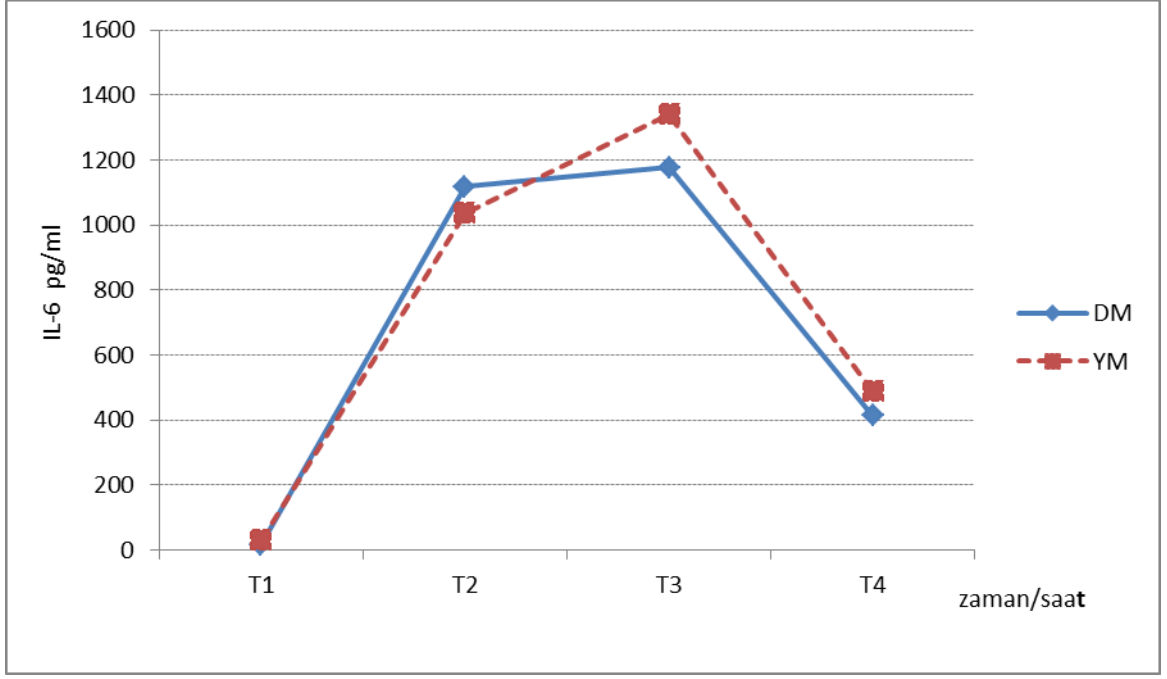
Şekil 5. Yüksek melatonin (YM) ve düşük melatonin (DM) gruplarında IL-2 değerleri

Her iki grubun örnekleme zamalarına bağlı grup içi IL-2 değişimine bakıldığında T1, T2, T3 ve T4 arasında istatistiksel fark olmadığı belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. IL2 değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi

	Düşük Melatonin (DM)		Yüksek Melatonin (YM)		p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
IL2 T(1)	0.39	0.26	0.45	0.22	0.467
IL2 T(2)	0.44	0.23	0.41	0.20	0.753
IL2 T(3)	0.53	0.19	0.47	0.08	0.187
IL2 T(4)	0.48	0.08	0.47	0.09	0.624
p	0.056		0.351		

Gruplar arasında T1, T2, T3 ve T4 ölçümlerine ait IL-6 değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Şekil 6).



T1:Preoperatif saat 22:00 de alınan örnek, T2:Postoperatif 1.saatte alınan örnek, T3:Postoperatif 8.saatte alınan örnek, T4:Postoperatif 24.saatte alınan örnek, IL6:İnterlökin 6

Şekil 6. Yüksek melatonin (YM) ve düşük melatonin (DM) gruplarında IL-6 değerleri

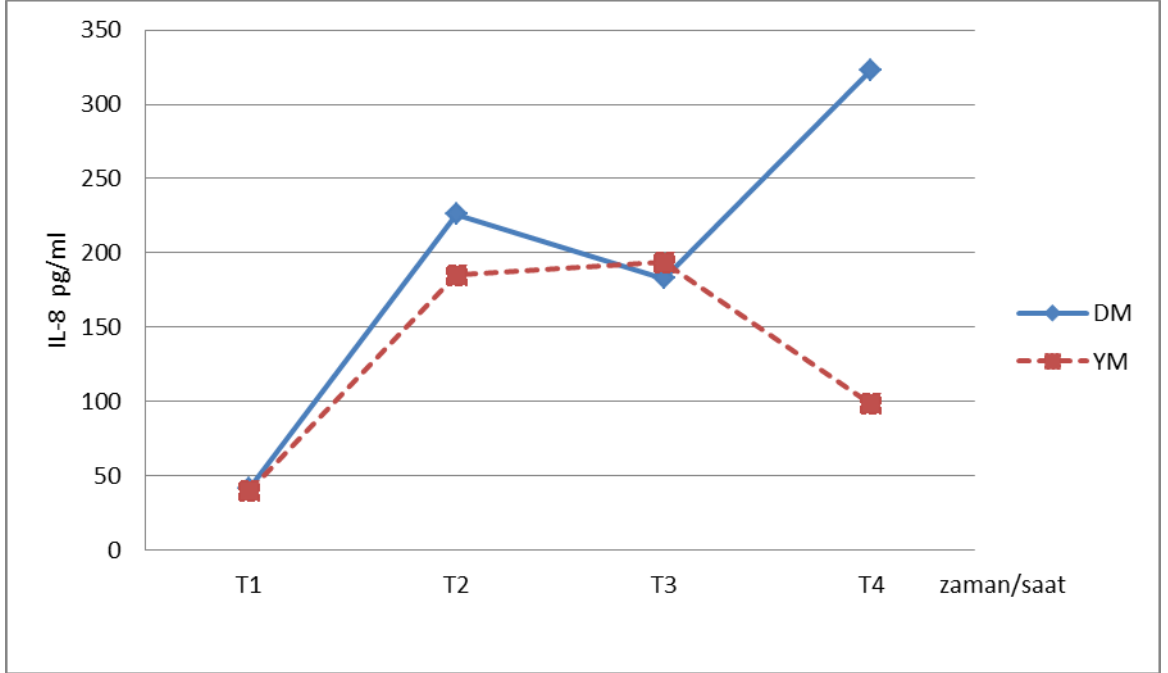
Grup içi değerlere bakıldığında IL-6'nın DM grubunda T2'de T1'e göre yüksek olduğu saptandı($p=0.008$). T3 ölçüm zamanında DM ve YM grubunda IL-6 değerleri T1'e oranla yüksekti ($p=0.0009$). T4 örneklemede her iki grup IL-6 değerleri T1' e oranla yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. IL6 değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi

	Düşük Melatonin (DM)		Yüksek Melatonin (YM)		p
	Ortalama	S.sapma	Ortalama	S.Sapma	
IL6 T(1)	17.42	45.06	30.40	65.44	0.546
IL6 T(2)	1118.30 ^a	1392.03	1037.02	986.53	0.841
IL6 T(3)	1177.26 ^a	1465.07	1341.12 ^a	1009.23	0.685
IL6 T(4)	414.26 ^{a,b,c}	535.84	488.88 ^a	207.07	0.514
p	<0.001		<0.001		

a: IL6 T(1), b: IL6 T(2), c:IL6 T(3) ile farklılığı göstermek üzere;

T1, T2, T3 ve T4 ölçümlerine ait IL-8 değerleri bakımından DM ve YM grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı (Şekil 7).



T0:Preoperatif saat 22:00 de alınan örnek, T1:Postoperatif 1.saatte alınan örnek, T2:Postoperatif 8.saatte alınan örnek, T3:Postoperatif 24.saatte alınan örnek IL8:İnterlökin 8

Şekil 7. Yüksek melatonin (YM) ve düşük melatonin (DM) gruplarında IL-8 değerleri

Grup içi değerlendirmede her iki grubun T2 ve T3 ölçümlerinde IL-8 değerlerinin T1' e oranla yükseldiği belirlendi. İstatistiksel fark saptanmadı. YM grubunun T4 değeri T1'e oranla yüksekti (p=0.002)(Tablo 7).

Tablo 7. IL8 değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi

	Düşük Melatonin		Yüksek Melatonin		p
	Ortalama	S.Sapma	Ortalama	S.Sapma	
IL8 T(1)	41.87	35.99	40.04	15.39	0.817
IL8 T(2)	226.14	490.51	185.01	150.30	0.683
IL8 T(3)	182.69	420.96	193.86	164.70	0.901
IL8 T(4)	322.95	1060.78	98.14 ^a	50.24	0.241
p	0.380		0.0023		

a: IL8 T(1) ile farklılığı göstermek üzere

8.TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan kalp cerrahisi inflamatuvar yanıtın en çok tetiklendiği uygulamalar arasındadır. Bu inflamatuvar yanıtın süre ve şiddeti multifaktöryel olup farmakolojik ve non-farmakolojik önlemlerle azaltılmaya çalışılmaktadır. KPB, organizmanın dengelerini tamamen değiştirebilecek bir uygulama olsa da, aynı cerrahi ve anestezi yöntemleri ile opere edilen hastalarda inflamasyonun şiddeti farklılık gösterebilmektedir. Bu durum hastaya ait faktörlerin immün sistem aktivasyonunun şiddetinde önemli olduğunu göstermektedir.

Melatonin, KPB geçirecek hastalarda farmakolojik tedavide kullanılmış ancak endojen melatonin düzeylerinin bu hastalarda oluşan sistemik inflamasyon üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu amaçla çalışmamızda, KPB geçirecek hastalarda preoperatif melatonin düzeylerinin postoperatif inflamatuvar mediyatör düzeyleri ile korelasyonu araştırılmıştır. TNF- α , IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin postoperatif dönemde beklenildiği gibi yükseldiği ancak melatonin düzeyleri ile bağlantılı olmadığı belirlenmiştir.

Melatonin pineal bez ve retinada serotoninden sentezlenen bir indolamindir. Sirkadyen ritmi olan ve geceleri düzeyi yükselen melatonin organizmada bir çok sistemin homeostazını etkileyebilir. Kardiyovasküler ve immün sistem melatonin düzeylerinden etkilenen sistemler içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Çalışmamızın amacı her ne kadar melatoninin kardiyovasküler sistem etkilerini araştırmak olmasa da, melatonin düzeyi düşük olan hastalarda CABG hasta sayısının fazla olması dikkat çekici ve mevcut bulguları destekler yönde idi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda melatoninin kardiyovasküler fonksiyon ile ilgili bir çok faktörü etkilediği gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı olan olgularda melatonin düzeylerinin düşük olması, kan melatonin konsantrasyonlarının hastalığın ciddiyeti ile bağlantısı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gelişen hastalarda melatonin salınımında daha fazla azalmanın saptanması elde edilen bulgular arasındadır.

İmmünolojik faktörler koroner arter hastalığına predispozisyon yaratabilecek bir çok inflamatuvar sürecin başlamasında önemli rol oynarlar. Bu tür durumlarda endokrin ve immün sistem arasında bağlantı olabilir. Melatonin

ve metabolitlerinin de kan akımının geçici olarak bozulduğu organlarda doku hasarını azalttıkları bilinmektedir. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif hasardan DNA'yı korumakta ve NF-κB'nin (nuclear factor- κB) nükleer translokasyonunu önlemektedirler. NF-κB sitokinler, adezyon molekülleri ve nitrik oksit sentaz gibi indüklenebilir proinflamatuvar proteinlerin salınımını tetiklemekte, bu nedenle translokasyonunun önlenmesi sistemik inflamasyonun şiddetini azaltmaktadır.

C. Veneroso ve ark. ratlarda egzersizin proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-1, IL-6) mRNA'larının NF-κB aktivasyonu yoluyla arttığını göstermişler, egzersizden önce melatonin uygulanan ratların kalp kasında aynı sitokinlerin mRNA düzeylerinin önemli derecede azaldığını kanıtlamışlardır⁵³.

TNF-α'nın (-) inotrop etki, ateş ve albümin seviyesini azaltmak gibi postoperatif morbiditeyi etkileyen özellikleri vardır^{54,55}. İnflamatuvar yanıtta erken salınan mediatörlerden birisi TNF-α'dır⁵⁶. Çalışmamızda, postoperatif 1. st. TNF-α değerlerinin her iki grupta preoperatif döneme oranla yüksek olduğu ancak, preoperatif melatonin seviyeleri ile postop TNF-α seviyeleri arasında korelasyon olmadığı saptanmıştır. KPB erken fazında TNF-α plazma düzeylerinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma olduğu gibi, TNF-α artış tespit edilemeyen çalışmalar da vardır^{57,58,59}. Bu farklılık kullanılan malzemenin cinsine, zamanlamaya ve TNF-α'nın kısa yarı ömürlü olmasına bağlanmıştır^{60,61}.

Sasaki M ve ark. hücre kültüründe melatoninin TNF-α'nın adezyon molekülleri üretilmesi ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu etkilerini azalttığını göstermişlerdir⁶². Bu çalışmadan melatoninin TNF-α'yı aktive eden faktörleri azalttığı anlaşılmaktadır. Pontes GN ve ark. anne sütünde yaptıkları araştırma da TNF-α ve melatonin arasında güçlü ters korelasyon tespit etmişlerdir⁶³. Aynı çalışmada, mastitli annelerde yüksek TNF-α'nın gece melatonin yükselişini baskıladığı gösterilmiş, ancak bu sonucun pineal bezdeki NF-κB varlığında değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Li JH ve ark. inflamatuvar barsak hastalığı oluşturulan ratlarda melatonin dozu arttıkça TNF-α seviyesinin azaldığını göstermişlerdir⁶⁴. TNF-α'nın azalması NF-κB aktivasyonunun melatonin ile inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu inhibisyon melatonin dozu ile artmaktadır. Melatoninin bu etkiyi sitoplazmada

NF-κB' yi inaktif halde tutan IκBα'nin degradasyonunu engelleyerek gösterdiğini kanıtlamışlardır.

Shang You ve ark. ratlarda oluşturulan endotoksemik akciğer hasarında yaptıkları doku incelemesinde melatoninin NF-κB aktivasyonunu inhibe ettiğini ve TNF-α'yı azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada melatoninin antiinflamatuvar sitokin olan İL-10'u arttırdığı gözlemlenmiştir ⁶⁵.

KPB uygulamasının tetiklediği inflamatuvar kaskad, postoperatif miyokardial ve diğer organ disfonksiyonları, respiratuvar yetmezlik, kanama bozuklukları, renal ve nörolojik disfonksiyon, karaciğer fonksiyonlarında değişiklik, ve multipl organ yetmezliği gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Sitokinlerin salınımı kalp ve diğer organlar üzerinde zararlı etkilere neden olur. Proinflamatuvar sitokinler TNF-α, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), ve interlökin-8 (IL-8) myokardial fonksiyonları etkileyebilir ve bazı organlara zarar verebilir ⁶⁶.

Melatonin ile bağlantısını araştırdığımız bir diğer mediyatör IL-6'dır. IL-6'nın ana etkisi akut faz proteinlerinin hepatik sentezini uyarmaktır. Özellikle inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden enfeksiyöz uyarılara direkt yanıt olarak ve TNF-α ile IL-1 üretimine sekonder olarak salınan bir sitokindir . KPB uygulanan hastalarda değişik TNF-α ölçümleri olmasına rağmen IL-6 düzeylerinin her zaman yüksek olduğu saptanmıştır ⁶⁷⁻⁶⁸.

Çalışmamızda KPB uygulanan hastalarda preoperatif melatonin seviyeleri ile postoperatif İL-6 seviyeleri arasında korelasyon saptamadık. TNF-α artışı beraberinde İL-6 yükselmiş, postoperatif 8.saatten sonra düşmeye başlamıştır. Postoperatif 24. saatte bazal değere göre yüksekliği devam etmiştir.

IL-6 proinflamatuvar sitokinlerden kabul edilmesine rağmen B hücre farklılaşmasını uyarıp immünglobulin sekresyonuna neden olduğu ve IL-10 sekresyonunu stimüle ettiği için antiinflamatuvar sitokin olarak da kabul edilir. IL-6'nın hemodinamik etkileri tartışmalıdır. Köpeklere uygulanan IL-6 herhangi bir hemodinamik değişikliğe yol açmamıştır ⁶⁹. Başka bir çalışmada ise sitokinlere bağlı nitrik oksit oluşumu ile reversibl myokard depresyonu yaptığı bildirilmiştir ⁷⁰. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sistemik IL-6 düzeyi yüksek bulunmuş ve prognozla da korele olduğu belirtilmiştir ⁷¹.

IL-2, hücre aracılı immün cevapta, T-helper hücre yapımında etkilidir. Kalp cerrahisi sonrası değişken hücresel immün yanıtta IL-2 yapımındaki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra KPB'ın da mitojenik lenfosit transformasyonunda ve IL-2 yapımında azalma ile geçici bir immünsüpresyon yarattığı bildirilmiştir. IL-2 lenfosit stimülasyonu yaptığından dolayı Graft Versus Host Hastalığına sebep olabileceği akla getirilmelidir ⁷²⁻⁷³.

Elde ettiğimiz bulgulara bakıldığında, IL-2 değerlerinin endojen melatonin düzeylerinden etkilenmediği ve her iki grupta da örnekleme zamanları arasında farklılık göstermediği görülmektedir. Literatüre göre KPB uygulanan hastalarda IL-2 seviyesinin azaldığı ⁷⁴ ve değişmediğini ⁷⁵ bildiren çalışmalar olduğu da göz önüne alındığında, IL-2'nin inflamatuvar gösterge olarak çok daha hassas dengeleri olduğu söylenebilir.

Melatoninin, T hücrelerin apoptozisini azaltıp, T hücre aracılı sitokin yanıtını arttırdığı bilinmektedir ⁷⁶. Yardımcı T lenfositlerini IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-12 ve dolaylı olarak IL-4 ile IL-10 üretmesi için uyarmaktadır ^{77,78,79}. Ayrıca melatonin uygulamalarıyla insan monositlerinden IL-2, IL-6, IFN- γ , IL-1 ve IL12'nin salınımı da artırılır. Bu sitokinler strese bağlı immün baskılanmayı ya da ikincil olarak gelişen immün yetersizlikleri önleyebilir ^{77,78,79}.

Pinealektomi yapılan kemirgenlerde timik disorganizasyon ⁸⁰, IL-2 üretimi inhibisyonu ve natural killer hücrelerinin aktivitesinin inhibisyonu gözlenmiştir ⁸¹. Ayrıca melatonin, PGE2'nin IL-2 üzerindeki inhibisyonunu kaldırarak üretimini arttırmaktadır.

Carillo V.A. ve ark. pcpa(parachlorophenylalanin) ile melatonin biyosentezini engelleyerek yaptıkları hücre kültürü çalışmasında IL-2 ve IL-2 reseptörü düzeyinin azaldığını, eksojen melatonin ile bu azalmanın giderildiğini göstermişler, melatoninin lenfositlerdeki IL-2 üretiminin en azından bir kısmından sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir ⁸². Bu bulgular doğrultusunda, endojen melatonin düzeylerinin de IL-2 değerleri üzerinde etkili olabileceği beklenebilir. Ancak çalışmamızda, preoperatif melatonin değerleri ile IL-2 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamış, postoperatif IL-2 değerleri de preoperatif dönemden farklılık göstermemiştir.

Yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda, kardiyak cerrahi sonrası düzeyi yükselen mediyatörler arasında IL-8 de yer almaktadır ^{83,84} Peroperatif dönemdeki nötrofil kemotaksisi, nötrofillerin transendotelyal göçü ve nötrofil bağımlı plazma kaçağı IL-8 ile ilişkilendirilmiş ⁸⁵ , IL-8 ve IL-6 beraber yükselebildiği ve ikisinin de TNF- α tarafından indüklendiği bildirilmiştir ⁸⁵ . Endotelyal hücre kültüründe LPS ve peptidoglikan ile sepsis oluşturduktan sonra melatonin, triptamin, indol 3-karboxylic acid ve 6-hidroksi melatonin ile kullanılan bir çalışmada, karboxylic acid hariç diğer ajanların doz bağımlı olarak ortamdaki NF- κ B seviyesini düşürerek, IL-6 ve IL-8 düzeyini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

IL-8 monositler, T-lenfositler, nötrofil ve endotel gibi farklı hücrelerden üretilmekte ve nötrofillerin transendotelyal göçüne sebep olmaktadır⁸⁶. KPB sonrası dolaşımdaki IL-8 kaynağının iskemi ve reperfüzyona bağlı olarak myokard ⁸⁷ , beyin ⁸⁸ , akciğer ve karaciğer ⁸⁹ olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca bir deneysel çalışma da IL-8 uygulamasının pulmoner nötrofil akümülyasyonuna neden olduğu gösterilmiştir ⁹⁰ .

Çalışmamızda, IL-8 her iki grupta da operasyon sonrasında yükselmiş ve postoperatif 24. st.e kadar yüksek kalmıştır. Gruplarası değerlere bakıldığında preoperatif melatonin düzeylerinin yüksek ya da düşük olmasının postoperatif IL-8 değerleri üzerine etkisi olmadığı görülmektedir. Postoperatif 24. st. deki IL-8 düzeyleri değerlendirildiğinde, YM grubunda IL-8'in DM grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu dikkat çekmektedir. İstatistiksel fark saptanmamış olsa da, bu farklılığı araştırmak için tüm değerler gözden geçirildiğinde, DM grubunda ölçülen yüksek bir tek değer sonucunu etkilediği görülmektedir.

Hücre kültüründe yapılan bir çalışmada LPS verilen monosit ve nötrofillerde TNF- α ve IL-8 üretimi artmış, bu artış artan dozlarda melatonin uygulaması ile azalmıştır. Melatonin uygulamasına nötrofillerin monositlerden daha duyarlı olduğu görülmüş, IL-8 deki azalmanın TNF- α dan fazla olduğu bildirilmiştir ⁵⁶ .

Sokullu O ve ark. saat 8:00 ve 13:00'de operasyona alınan hastaların melatonin seviyelerinden hareketle, inflamatuvar cevabı değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek melatonin seviyesine sahip grubun adezyon molekülü

ve IL-8 seviyesini düşük tespit ettiklerini bildirmişler ve kalp cerrahisinde iskemi reperfüzyon hasarını azaltmak için melatonin kullanımının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. İki ayrı saatte belirlenen melatonin düzeyi birbirinden çok daha farklı olduğundan, bu çalışmada yüksek melatonin grubundaki hastalarda IL-8 düzeyindeki farklılığın daha net ortaya çıktığı düşünülebilir. Melatonin örneklemesini tek zamanda yaptığımız çalışmamızda, yüksek ve düşük melatonin düzeyi olarak “ortalamanın altı ve üstü” şeklinde bir yöntem kullandığımızdan hem IL-8 hem de diğer mediyatörler için çok belirleyici olan değerler elde edememiş olabiliriz⁹¹.

9.SONUÇ

Açık kalp cerrahisi sonrası SIRS geliştiği ve proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bilinmektedir. Çoğu zaman kendisini sınırlayan bu inflamatuvar yanıt organ yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bilinen melatonin bugüne kadar birçok kez eksojen olarak kullanılmıştır. Eksojen olarak yararı bilinse de, endojen melatonin düzeylerinin kalp cerrahisinde gelişen inflamatuvar yanıt ile ilişkisinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda, kalp cerrahisine bağlı inflamasyonun şiddetine endojen melatonin düzeylerinin etkili olup olamayacağını araştırdık. Postoperatif dönemde inflamatuvar mediyatör düzeylerini belirlediğimizde, bu değerlerin preoperatif melatonin değerleri ile korelasyon göstermediğini, ancak başlangıç değerlere oranla önemli derecede yüksek olduğunu saptadık. İnflamatuvar mediyatörlerin postoperatif dönemde yüksek değerlere ulaşması önemli ve beklenen bir sonuç olsa da, bu değerlerin melatonin düzeylerinden etkilenmemiş olması endojen melatonin miktarının inflamasyonun şiddetini etkilemediğini düşündürmektedir.

10.KAYNAKLAR

1. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, et all. The influence of anaesthesia and surgery on the circadyen ryhtm of melatonin. Acta Anaesthesiol Scand,2002; 46;30-36
2. Palaoğlu S, Beşkonaklı E. Pineal bez ve yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics 1;13-18, 1998
3. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Anesthesiology 97; 215-52, 2002.
4. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur J of Card-Thorac Surg 21;232-44, 2002.
5. Larmann J, Theilmeier G. İnflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. Clin Anaesth 18; 425-38, 2004.
6. Grawlee J, Hornick P. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. Cardiopulmonary bypass principles and practise 2000.
7. Brix- Christensen V. The systemic İnflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. Acta Anaesthesiol Scand 45; 671-9, 2001.
8. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. İnflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest 112; 676-92, 1997.
9. Hashimoto K, Miyomoto H,Suziki K:Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass. J.Thorac Cardiovac Surg 104:666,1993.
- 10.Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers in Neuroendocrinology 25;177-195, 2004
- 11.Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 56;103-112, 2003
- 12.Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic phsyloyology and pathophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews 9;11-24, 2005.
- 13.Russel R. Melatonin: Clinical relevance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolim ;273-285, 2003.

14. Maksimovich AA. Structure and Function of the Vertebrate Pineal Gland. *Jornal of Evotionary Biochemistyr and physilogy* 38;1-15, 2002.
15. Cardinali DP, Pevet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine Reviews* 2;175-190, 1998.
16. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Experimental Gerontology* 36;1083-1100, 2001.
17. Rohr UD, Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 41;S85-S104, 2002.
18. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharmacy World and science* 20;18-27, 1998.
19. Bountin JA, Aedinot V, Ferry G, Delagrange P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *TRENDS in Pharmacolocigal Sciences* 26;412-419, 2005.
20. Özgüner F, Özçankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi.. Dergisi* 2;1-6, 1995.
21. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *32:371-379*, 2006.
22. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *Journal of thermal Biology* 29;31-34, 2004.
23. Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Medicine Reviews* 9;5-9, 2005.
24. Kerman M, Cirak B, Özgüner MF. Et all. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stres? *Exp brain Res* 163;406-410, 2005.
25. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miur M, Menjo M, Ikeda K. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *The American Journoalof Surgery* 182;449-454, 2001.
26. Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *S.D.Ü. Tıp Fak.Derg.* 12;52-56, 2005.
27. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P .Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 55;111-115, 1999.
28. Moore CB, Siopes TD, Steele CT, et all. Pineal melatonin secretion, but not oculer melatonin secretion, is sufficient to maintin normal immune

responses in japanese quail. *General and Comparative Endocrinology* 126;352-358, 2002.

- 29.Öktem F, Özgüner F, Yılmaz RH, Uz F, ve ark. Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl- β - γ -D-glucosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 33;95-101, 2006.
- 30.Yaprak M, Altun A, Vardar A, et all. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 89;103-107, 2003.
- 31.Nakahara K, Kawana T, Shiota K. Effect of microinjection of melatonin into various brain regions of Japanese quail on locomotor activity and body temperature. *Neuroscience Letters* 345:117-120, 2003.
- 32.Yönel EE, Yaprak M, Yıldız Y. Yüksek ve düşük doz eksojen melatoninin erkek ratlarda vücut ısısına etkileri. *Trakya Üniversitesi tıp Fakültesi Dergisi* 13;1-4, 1996.
- 33.McLellan TM, Gannon GA, Zamecnik J, et all. Low doses of melatonin and diurnal effects on thermoregulation and tolerance to uncompensable heat stres. *Journal of Applied Physiology.* 87:308-316, 1999.
- 34.Ram E, Vishne TH, Weistein T. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels. *World Journal of Surgery* 29;826-829, 2005.
- 35.Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevent of postoperative delirium.*Anesth Analg* 94;338-9, 2002.
- 36.Cohn LH. *Cardiac surgery in the adult.* Second ed. Boston, Massachusetts
- 37.Lee JW. Statins and cardiovascular risks. *Int Anesthesiol Clin* 43(2):55-68, 2005.
- 38.Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 107; 1848-51, 2003.
- 39.Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, et all. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:775-786.
- 40.Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* 1994; 25:105-23.
- 41.Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company.* 1994; 35:240-261.

42. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor - α /cachectin: *Lab Invest* 1991; 64:724-742.
43. Smith KA. IL-2. In: Oppenheim JJ, Feldmann M, editors. *Cytokine Reference*. New York: Academic Press; 2001. p.113-125.
44. Berndt WG, Ciardelli TL. Structure-function analysis of human. In: Waxman J, Balkwill F, editors. *Interleukin 2*. Oxford: Blackwell scientific publications; 1992. p.12-28.
45. Cha HJ, Shin HS, HJ Lim, et al. Comparative production of human interleukin-2 fused with green fluorescent protein in several recombinant expression systems. *Biochemical Engineering Journal* 2005; 24: 225–233.
46. Abul K. A., Andrew H.L., *Cellular and molecular immunology*, 5 th. Ed. Saunders, 243-275, 2003
47. Arend WP, Dayer JM. *Cytokines and Growth factors. Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia, PA, USA 1993; 227-47.
48. Akira S, Toga, Kishimoto T. IL-6 in biology and medicine. *Advances in Immunology*. Academic Press New York, 1993; Vol 54.
49. Adleman L. *Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems*. Science Vol.266, 1994.
50. Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe tıp dergisi* 35;18-26, 2004.
51. Derieux M, Yemen T. Of ancient men and little children: surgery, anaesthesia and the systemic inflammatory response. *Clin Anaesth*. 18:(3);379-83, 2004.
52. Sherwood ER, Toliver-Kinky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Clin Anaesth* 18:(3); 385-405, 2004
53. C. Veneroso, María J. Tunõ´ n, Javier Gonza´lez-Gallego and Pilar S. Collado Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *J. Pineal Res*. 2009; 47:184–191.
54. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 1987;47:2986-9.
55. Gueret G et al. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine* 45 (2009) 92–98

56. Giroir BP. Mediators of septic shock: new approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993;21:780-9.
57. Inaba H, Kochi A, Yorozu S. Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994;72:348-50.
58. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, et al. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658-62.
59. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 2002;53:31-47.
60. Butler J, Pillai R, Rocker GM et al. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 105:25,1993.
61. Frerking B, Philip I, Dehoux M. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc. SURG.* 108:636 1994.
62. Sasaki M, Jordan P, Joh T, et al. Melatonin reduces TNF- α induced expression of MAdCAM-1 via inhibition of NF- κ B. *BMC Gastroenterol.* 2002 Apr 24;2:9.
63. Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, et al. Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF- α increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. *J Pineal Res.* 2007 Nov;43(4):365-71.
64. Li JH, Yu JP, Yu HG et al. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF- κ B activation in rats with colitis. *Mediators Inflamm.* 2005 Aug 31;2005(4):185-93.
65. Shang Y, San-peng XU, Yan WU et al. Melatonin reduces acute lung injury in endotoxemic rats. *Chinese Medical Journal*, 2009, Vol. 122 No. 12
66. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215-52
67. Millar AB, Armstrong L, Van Der Linden J et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1499-502.
68. Joumois D, Pouard I, Greeley WJ, et al. Hemofiltration during Cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: effects on

hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 1994;81:1181-9.

69. Presier JC, Schwartz D, Van der Linden P: IL6 Administration has no acute hemodynamic effect in the dog. *Cytokine* 3:1 1991.
70. Finkel MS, Oddis CV, Jacop TD. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257:387, 1992.
71. Tsutamoto T, Hisanaga T, Waga A: Interleukin 6 production in peripheral circulation increases with the severity of heart failure and increase of plasma IL-6 level has an important role on the prognosis of patients with congestive heart failure (abstract). *Circulation* 94:495, 1996.
72. Hisatomi K, Isomura T, Kawara T, et al. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness, and interleukin-2 production after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 580-91.
73. Markewitz A, Faist E, Lang S, et al: An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:61
74. Deng MC, Wiedner M, Erren M, et al. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:22-9.
75. Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, et al. Complement activation and release of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-1 and soluble tumour necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. *Stand J Clin Lab Invest* 1995;55:79-86.
76. Maestroni GJ. The photoperiod transducer melatonin and the immunohematopoietic system. *J Photochem Photobiol B*. 1998; 43: 186-192.
77. Garcia MS, Gonzalez HMG, Calvo JR et al. 1997. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol*. 1997;159: 574-581
78. Maestroni GJ. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10: 467-476
79. Cetin E, 2005. Sıçanlarda ultraviyole radyasyonunun bazı bağışıklık değerleri üzerine etkisi. Doktora Tezi. A.U. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Programı. Ankara

- 80.**Jankovic BD, Isakovic K, Petrovic S. Effect of pinealectomy on immune reactions in the rat. *Immunology*,1970; 18:1–6
- 81.**Del Gobbo V, Libri V, Villani N, Calio R, NisticoG. Pinealectomy inhibits interleukin-2 production and natural killer activity in mice. *Int J Immunopharmacol*, 1989;11:567–573
- 82.**Antonio C-V, Patricia J. L, Jose´ M. F.S. et all Human Lymphocyte-Synthesized Melatonin Is Involved in the Regulation of the Interleukin-2/Interleukin-2 Receptor System.*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(2):992–1000
- 83.**Kawamura T, Inada K, Okada H, et al. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:399-403.
- 84.**Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996;119:76-80
- 85.**Hall R.I, Smith M.S and Rocker G. The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiological, Therapeutic, and Pharmacological Considerations. *Anesth Analg* 1997;85: 766- 782.
- 86.**Huber AR, Kunkel SL, Todd III RF, et all. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8.*Science* 1991;254:99-102
- 87.**Romuald L, Lech A, Janusz S, et all. IL-8 concentration in coronary sinus blood during early coronary reperfusion after ischemic arrest. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 20 (2001) 550-554
- 88.**Nandate K, Vuylsteke A, Crosbie AE, et all. Cerebrovascular cytokine responses during coronary artery bypass surgery: specific production of interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth-Analg*, 1999;89:823-828.
- 89.**Bankey PE, Williams JG, Guice KS, et all. Interleukin 6 production after thermal injury: evidence for non-macrophage sources in the lung and liver. *Surgery* 1995;118:431-439.
- 90.**Lonard E, Yoshimura T, Tanaka S,et all. Neutrophil recruitment by intradermally injected neutrophil attractant/activation protein-1. *J Invest Dermatol* 1991;96:690-694.
- 91.**Sokullu O, Sanioğlu S, Kurç E, et all..Does the circadian rhythm of melatonin affect ischemia-reperfusion injury after coronary artery bypass grafting? *Heart Surg Forum*. 2009 Apr;12(2):E95-9

11.KISALTMALAR

AİDS	: Acquired İmmune Defiency Syndrome
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C4	: Compleman 4
CABG	: Coroner arter bypass greft
CD	: Cluster of differentaition
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokart bandı
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Düşük melatonin,
DNA	: Deoksiribo nükleik asidi
FiO2	: Fraction of inspired oxygen (Solunan oksijen fraksiyonu)
G6PD	: Gukoz-6 fosfat dehidrogenaz
GPx	: Glutatyon peroksidaz
HIOMT	: Hidroksiindol-O-metiltransferaz
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IPPV	: İntermittant Positive Pressure Ventilation
İCAM-1	: İntraselüler adezyon molekülü
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
kD	: Kilodalton
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LT-B	: Lökotrien B
ml	: Mililitre
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NAT	: N-asetil transferaz
NF-KB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Natürel killer veya doğal öldürücü

NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
ORT	: Ortalama,
PAF	: Platelet aktive eden faktör
PCWP	: Pulmonary capillary wedge pressure
PEEP	: Positive end expiratory pressure
Pg	: Pikogram
PGE	: Prostaglandin E
PGI	: Prostasiklin
SAH	: S-adenozil homosistein
SAM	: S-adenozil methionin
SCN	: Suprakiazmatik nükleus
SD	: Standart sapma,
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikali
sTNFR	: Çözünebilen tümör nekroz faktör reseptörü
TCGF	: T hücresi büyüme faktörü
TGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörünü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptörü
YM	: Yüksek melatonin

12.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Melatonin kimyasal formülü

Şekil 2. Melatonin sentez evreleri

Şekil 3. Pineal bezde melatonin sentezi

Şekil 4. Yüksek melatonin ve düşük melatonin gruplarında TNF- α değerleri

Şekil 5. Yüksek melatonin ve düşük melatonin gruplarında IL-2 değerleri

Şekil 6. Yüksek melatonin ve düşük melatonin gruplarında IL-6 değerleri

Şekil 7. Yüksek melatonin ve düşük melatonin gruplarında IL-8 değerleri

13.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Cinsiyete göre hasta sayısı dağılımı

Tablo 2. Melatonin gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 3. Melatonin gruplarının operasyon cinsine göre dağılımı

Tablo 4. TNF değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi

Tablo 5. IL2 değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi

Tablo 6. IL6 değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi

Tablo 7. IL8 değerlerinin T1, T2, T3 ve T4 örnekleme zamanına göre grup içi değişimi