



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof.Dr. Erol ŞENER

FOSFORİLKOLİN KAPLI VE KAPLAMASIZ

OKSİJENATÖRLERİN FLOWSİTOMETRİK VE ELEKTRON

MİKROSKOPİK OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat Ozan KARAKİŞİ

ANKARA

2010



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof.Dr. Erol ŞENER

**FOSFORİLKOLİN KAPLI VE KAPLAMASIZ OKSİJENATÖRLERİN
FLOWSİTOMETRİK VE ELEKTRON MİKROSKOPİK OLARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat Ozan KARAKİŞİ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Ayşe Gül KUNT

ANKARA

2010

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince kaliteli bir şekilde yetişmem için yakın ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktarmak için fazlasıyla çaba ve hoşgörü sarfeden, mesleki, etik ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım klinik şefim Prof. Dr. Erol Şener'e, bizlerin yetişmesinde büyük emeği olan Doç. Dr. Mustafa Emir'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, yetişmemde büyük katkıları olan Dr. Mete Hıdıroğlu, Dr. Levent Çetin, Dr. Ayşe Gül Kunt, Dr. Aslıhan Küçükler'e, birlikte çalışma fırsatı bulduğum doktor arkadaşlarım Dr. Emrah Uğuz, Dr. Fethi Sağlam, Dr. Murat Çiçek, Dr. Erhan Uçaroğlu, Dr. Kemal Erdoğan, Dr. Mecit Gökçimen ve Dr. Abdulkadir Bilgiç'e, tezime olan katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi'nden Doç. Dr. Mustafa Kocakulak ve Arş. Gör. İdil Çankaya'ya, Hacettepe Üniversitesi'nden Prof. Dr. Mustafa Sargon'a, Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden Doç. Dr. Uğur Muşabak ve Biyolog Aysel Pekel'e, hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı'ndan Dr. Salim Neşelioğlu'na, perfüzyonist arkadaşlarım Ali Şampiyon ve Ali Mansuroğlu'na, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma, üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan Anne ve Babam'a, hep sevgi ve destek gördüğüm sevgili eşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sedat Ozan KARAKİŞİ

Ankara, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar(ÇİZELGELER) DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1 Koroner Arter Cerrahisi ve Kardiyopulmoner Baypas.....	2
1.1.1 Koroner Arter Cerrahisi.....	2
1.2 Oksijenatörler.....	18
1.3 Günümüzde Kullanımda Olan Yüzey Kaplama Teknikleri.....	28
2. MATERYAL ve METOD.....	31
2.1 İstatistiksel Analiz Yöntemi.....	33
2.1.1 Temel İstatistikler.....	33
2.1.2 İkincil Karşılaştırmalar.....	33
3. BULGULAR.....	34
3.1 Fosforilkolin Kaplı ve Kaplamasız Oksijenatör Fiber Örneklerinin SEM İncelemesi.....	53
3.2 Kullanılmış Fiber Protein Kalınlık Ölçümleri.....	58
4. TARTIŞMA.....	61
5. SONUÇ.....	66
6. KAYNAKLAR.....	67

ÖZET

Koroner baypas cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşım ve sistemlerinin inflamatuvar yanıtı artırdığı ve protein adsorbsiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada fosforilkolin kaplı ve kaplamasız oksijenatörlerin inflamatuvar yanıt ve protein adsorbsiyonuna olan afinitelerinin karşılaştırılması flowsitometrik ve elektron mikroskopik olarak amaçlandı.

Çalışmaya izole koroner baypas operasyonu olan 20 hasta dahil edildi. 10 hastada (Grup 1) fosforil kolin kaplı oksijenatörler (Ph.i.s.i.o, Compactflo Evo, Dideco, Mirandola, Italy), diğer 10 hastada (Grup 2) ise kaplamasız oksijenatörler (Compactflo Evo, Dideco, Mirandola, Italy) kullanıldı. Hastalardan çeşitli zamanlarda kan örnekleri alındı: anestezi indüksiyonu, kardiyopulmoner baypas (pompa) girişi, pompa çıkışı ve postoperatif birinci gün. Bu örneklerde immünolojik ve biyokimyasal parametreler (lenfosit, granülosit, beyaz küre (WBC), CD15⁺CXCR1⁺ granülositler, CD3⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD69⁺, CD3⁺CXCR1⁺ T hücreleri, platelet, IgG, IgM, C3c, C4, total protein, albümin) çalışıldı. Ayrıca operasyondan hemen sonra oksijenatörler açılarak fiberlerden numuneler alındı ve elektron mikroskopik olarak incelendi.

Grup 1'deki hastaların % 80'i erkek ve ortalama yaşı 61.7 ± 13.25; Grup 2' de ise 63.1 ± 9.64, ve %90 'ı erkektir. Gruplar perioperatif özellikler açısından benzerdir. Her iki grupta postoperatif dönemde preoperatif döneme göre WBC, nötrofil sayılarında artış; platelet sayılarında anlamlı ⁺ granülositler anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Grup 1'deki olguların pompa çıkış IgG ve IgM düzeyleri pompa girişine göre anlamlı düzeyde artmıştır. Grup 2'de pompa girişi C3c ve C4 düzeyleri grup 1'den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Grup 1'de pompa girişine göre pompa çıkışı C3c düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Grup 1'de pompa çıkış total protein ve albümin miktarları pompa giriş değerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oksijenatör fiber SEM incelemelerinde fosforilkolin kaplamalı fiberlerin kaplamasız fiberlere göre daha az miktarda kan elemanları ve proteinlerin adsorbe olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak fosforilkolin kaplı oksijenatörlerin kaplamasız oksijenatörlere göre vücutta hem hücrel hem de humoral yanıtı daha fazla aktive ettiği, buna karşın elektron mikroskopik olarak daha az protein adsorbsiyonuna neden olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner baypas, Oksijenatör, Fosforilkolin, İnflamatuvar yanıt

ABSTRACT

Extracorporeal circulation and its systems have been known to increase the inflammatory response and cause protein absorption in coronary bypass surgery. In this study, we aimed to compare the affinities of phosphorylcholine coated and uncoated oxygenators to the inflammatory response and protein absorption by flow-cytometry and electron microscopic methods. Twenty patients undergoing elective coronary bypass were enrolled in this study. Phosphorylcholine coated oxygenators (Ph.i.s.i.o, Compactflo Evo, Dideco, Mirandola, Italy) were used in ten patients (Group 1) and uncoated oxygenators (Compactflo Evo, Dideco, Mirandola, Italy) were used in the other ten patients (Group 2). Blood samples were taken from the patients at different time intervals: induction of anesthesia, the beginning of cardiopulmonary bypass (CPB), the end of CPB and postoperative 1st day. Immunological and biochemical parameters (lymphocyte, granulocyte, white blood cell, CD15⁺CXCR1⁺ granulocytes, CD3⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD69⁺, CD3⁺CXCR1⁺ T cells, platelets, IgG, IgM, C3c, C4, total protein, albumin) were studied in these samples. Moreover, fiber samples were taken from the oxygenators by unpacking and then examined electron microscopically immediately after the operation. Of the 10 patients, 80% were male and the mean age was 61.7 ± 13.25 in Group 1, 90% and 63.1 ± 9.64 in Group 2. Perioperative characteristics were similar in both groups. WBC, neutrophil counts were found to be increased whereas platelet counts were found to be significantly decreased in both groups postoperatively. CD3⁺ T cell levels were significantly decreased at the end of CPB and on postoperative 1st day. CD3⁺CD25⁺ T cell levels were found to be significantly lower in group 2 than in Group 1 on the postoperative 1st day. CD3⁺CXCR1⁺ T cell levels were found significantly higher in Group 1. CD15⁺CXCR1⁺ granulocytes were found to be significantly increased on the postoperative 1st day in Group 2. IgM and IgG levels were significantly increased at the end of the CPB compared to the beginning of CPB in Group 1. C3c and C4 levels at the beginning of CPB were found to be significantly higher in Group 2 than in Group 1. Total protein and albumin levels were significantly increased at the end of the CPB compared to the levels at the beginning of CPB in Group 1. Furthermore, when oxygenator fibers were studied by electron microscopy, phosphorylcholine coated fibers were demonstrated to absorb less amount of blood components and proteins compared to the uncoated fibers. In conclusion, phosphorylcholine coated oxygenators were shown to increase both cellular and humoral immune response compared to the uncoated oxygenators in patients whereas causing less protein absorption electron microscopically.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, Oxygenator, Phosphorylcholine, Inflammatory response

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kompleman sistemi, klasik ve alternatif yolun aktivasyonu	5
Şekil 2. Nötrofillerin interstisyel boşluğa transmigrasyon mekanizmaları	6
Şekil 3. DeWall tarafından 1956'da geliştirilen seri bağlantılı bubble oksijenatörün temel tasarımı	21
Şekil 4. Hufnagel tarafından 1959 yılında geliştirilen konsantrik yapıdaki bubble oksijenatör prototipi.....	22
Şekil 5. Clowes tarafından 1956'da geliştirilmiş olan, içine yivler oyulan ikili (koyu renk) destekleyici plaka arasına gerilen plastik membran şeması.	24
Şekil 6. Kolobow'un spiral membran oksijenatörü.....	25
Şekil 7. Kanın kapiller tüplerin arasından, gazın ise tüplerin içinden aktığı hollowfiber oksijenatör şeması.....	27
Şekil 8. Compactflo Evo membran oksijenatör kesiti.....	27
Şekil 9. Biyolojik membran yapısı.....	30

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Grup 1 ve 2'nin perioperatif özellikleri.	35
Tablo 2. Grupların WBC değerleri (/mm ³).	36
Tablo 3. Gruplardaki olgulara ait nötrofil (granülosit) değerleri (/mm ³).	37
Tablo 4. Gruplardaki olgulara ait granülosit değerleri (%).	38
Tablo 5. Gruplardaki olgulara ait CD15 ⁺ CXCR1 ⁺ granülosit değerleri (%).	39
Tablo 6. Gruplardaki olgulara ait CD15 ⁺ CXCR1 ⁺ granülosit değerleri (MFI).	39
Tablo 7. Grup 1 ve 2 lenfosit değerleri (/mm ³).	40
Tablo 8. Gruplardaki olgulara ait lenfosit değerleri (%).	41
Tablo 9. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ T Hücre değerleri (%).	42
Tablo 10. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD25 ⁺ T hücre değerleri (%).	43
Tablo 11. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD25 ⁺ T hücre değerleri (MFI).	44
Tablo 12. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD69 ⁺ T hücre değerleri (%).	45
Tablo 13. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD69 ⁺ T hücre değerleri (MFI).	46
Tablo 14. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CXCR1 ⁺ T hücre değerleri (%).	47
Tablo 15. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CXCR1 ⁺ T hücre değerleri (MFI).	48
Tablo 16. Gruplardaki olgulara ait platelet değerleri (/mm ³).	49
Tablo 17. Gruplardaki olgulara ait total protein, albümin, IgG, IgM, C3c, C4 Değerleri	51.

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplardaki olgulara ait WBC değerleri(/mm ³)	36
Grafik 2. Gruplardaki olgulara ait nötrofil (granülosit) değerleri (/mm ³).....	37
Grafik 3. Gruplardaki olgulara ait granülosit değerleri (%).....	38
Grafik 4. Gruplardaki olgulara ait CD15 ⁺ CXCR1 ⁺ granülosit değerleri (%)	39
Grafik 5. Gruplardaki olgulara ait CD15 ⁺ CXCR1 ⁺ granülosit değerleri (MFI).....	40
Grafik 6. Gruplardaki olgulara ait lenfosit değerleri(/mm ³).....	41
Grafik 7. Gruplardaki olgulara ait lenfosit değerleri (%).....	42
Grafik 8. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ T Hücre değerleri (%).....	43
Grafik 9. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD25 ⁺ T hücre değerleri (%).....	44
Grafik 10. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD25 ⁺ T hücre değerleri (MFI)	45
Grafik 11. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD69 ⁺ T hücre değerleri (%).....	46
Grafik 12. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CD69 ⁺ T Hücre değerleri (MFI)	47
Grafik 13. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CXCR1 ⁺ T hücre değerleri (%)	48
Grafik 14. Gruplardaki olgulara ait CD3 ⁺ CXCR1 ⁺ T hücre değerleri (MFI)	49
Grafik 15. Gruplardaki olgulara ait platelet değerleri (/mm ³).....	50
Grafik 16. Olgulara ait serum total protein ve albümin değerleri (gr/dl).....	51
Grafik 17. Olgulara ait serum IgG ve IgM değerleri (gr/l)	52
Grafik 18. Olgulara ait serum C3c ve C4 değerleri (gr/l)	52

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Resim 1.	Fosforilkolin kaplı oksijenatör fiber yüzeyi SEM görüntüsü.	53
Resim 2.	İki adet kaplamalı fiber örneğinin SEM görüntüsü.	53
Resim 3.	Fosforilkolin kaplamalı oksijenatör fiber yüzeyinde yer yer lökositlerin (leu) varlığı.	54
Resim 4.	Fosforilkolin kaplamalı fiber yüzeyinde eritrosit (e), lökosit (leu) ve trombositlerin (t) varlığı.	54
Resim 5.	Kaplamasız oksijenatör fiber yüzeyinde eritrosit (e) lökosit (leu) ve trombositler (t).	55
Resim 6.	Kaplamasız oksijenatör fiber yüzeyinde eritrosit (e), lökosit (leu) ve trombosit (t) kümeleri.	55
Resim 7.	Kaplamasız oksijenatör fiber yüzeyinde biyofilm tabaka.	56
Resim 8.	Kaplamasız oksijenatör fiber yüzeyinde fibrin yapıları.	56
Resim 9.1	Kaplamasız referans fiber örneği SEM görüntüsü.	57
Resim 9.2	Kaplamasız referans fiber örneği SEM görüntüsü.	57
Resim 10.	Fosforilkolin kaplamalı referans fiber örneği SEM görüntüsü.	58
Resim 11.	Fosforilkolin kaplamalı fiber örneği SEM görüntüsü.	58
Resim 12.1	Kaplamasız fiber örneği SEM görüntüsü.	59
Resim 12.2	Kaplamasız fiber örneği SEM görüntüsü.	59
Resim 13.	Fosforilkolin kaplamalı fiber örneği. Fiber üzerine adsorplanan protein miktarının ölçülmesi.	60
Resim 14.	Kaplamasız fiber örneği. Fiber üzerine adsorplanan protein miktarının ölçülmesi.	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACDA	: Asit-Sitrat-Dekstroz Adenin
AF	: Atrial fibrilasyon
AOT	: Artificial organ technologies
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
CASS	: Coronary Artery Surgery Study
CBAS	: Carmeda Bioactive Surface
COX	: Siklooksijenaz
CO ₂	: Karbondioksit
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ECSS	: European Coronary Surgery Study
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Intercellular adhesion molecule
IL-1 β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
KABC	: Koroner arter baypas cerrahisi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kD:	: kiloDalton
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner baypas
LT-B4	: Lökotrien B4
MFI	: Mean Florescent Intensity
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non steroidal antiinflamatuvar ilaç
OPCAB	: Off-Pump Koroner Arter Cerrahisi
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PBS	: Phosphate Buffer Saline

PCWP	: Pulmoner kapiller wedge basınç
PGE1	: Prostaglandin E1
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostatiklin
Ph.I.S.I.O	: Phosphorylcholine inert surface
PMEA	: Polimetoksietil akrilat
PTCA	: Percutaneous transluminal coronary angioplasty
SEM	: Scanning elektron mikroskop
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrome
SMA	: Surface modifying additives
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TBS	: Trilium Bio-passive Surface
Tc/s	: T cytotoxic / supressor
TGF-1 β	: Transforming growth faktör-1 β
TH	: T hepler
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör - α
Tx-A2	: Tromboksan A2

GİRİŞ

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması, kardiyovasküler olayların dolayısıyla kardiyak cerrahi girişimlerin artmasına neden olmuştur. Gerek cerrahi açıdan kolaylık sağlanması gerekse hastanın diğer organlarının yeterli perfüzyonunun sağlanabilmesi için bu cerrahide sıklıkla kardiyopulmoner baypasa (KPB) ihtiyaç duyulmaktadır.

KPB kendisi ve dolaşım sistemleri hastada sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) oluşmasını tetiklemektedir. İmmün yanıt kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon-fibrinoliz kaskadı, endotel ve hücrel immün sistem gibi birçok yoldan birden gerçekleşmektedir.

SIRS nedenleri arasında kan elemanlarının pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, iskemi/reperfüzyon hasarı, hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi sayılabilir^{1,2}. Bu inflamatuvar yanıt postoperatif dönemde oluşabilecek miyokard disfonksiyonu, solunum yetmezliği, renal ve nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir^{1,3,4,5,6}. KPB'ın böylesi olumsuz etkilerinin bulunması ve morbidite ve mortalitesindeki önemli yeri nedeniyle, oluşan inflamatuvar cevabı azaltacak çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Glukokortikoidler, proteaz inhibitörleri, heparin, fosfodiesteraz inhibitörleri, antioksidanlar, sodyum nitroprussid, kompleman inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi farmakolojik ajanlara ek olarak KPB devrelerinin kaplanması, pompa akım stratejilerinin değiştirilmesi, KPB esnasında ultrafiltrasyon uygulanması ve vücut ısısının düşürülmesi gibi birçok teknik kullanılmaktadır^{3,7,8}.

KPB işlemi sırasında kanın en fazla temas ettiği yabancı yüzey oksijenatörlerin içerisinde bulunan membranlar olup günümüzde farklı membran yüzey kaplama teknikleri ile bu temasa bağlı oluşabilecek inflamatuvar yanıt ve protein adsorbsiyonu en aza indirilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmada fosforilkolin (Phisio, Compactflo Evo, Dideco, Mirandola, Italy) kaplı ve kaplamasız oksijenatörlerin inflamatuvar yanıt ve protein adsorbsiyonu üzerine olan etkilerini flowsitometrik ve elektron mikroskopik yöntemle incelemeyi amaçladık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1 KORONER ARTER CERRAHİSİ ve KARDİYOPULMONER BAYPAS

1.1.1 Koroner Arter Cerrahisi

Alexis Carel'in anjina pectoris ile tıkalı arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi göstermesiyle başlayan süreç 1951 yılında Vineberg'in internal torasik arteri insan miyokardının içine implante etmesiyle yeni bir boyut kazanmıştır. Koroner arter cerrahisinin (KABC) modern döneme geçişi 1950'li yıllarda başlar. William Mustard, William Longmire, Michael DeBakey ve Edward Garret bu geçiş sürecinde önemli başarılar imza atmış kardiyovasküler cerrahlardır. 1970'li yıllarda ortaya atılan KAH tedavisinde cerrahi/ilaç ikilemi 1984 ve 1988 yıllarında yapılan iki çalışma ile (European Coronary Surgery Study, (ECSS) ve Coronary Artery Surgery Study, (CASS) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarla, doğru endikasyonlarla yapılan koroner arter cerrahi tedavinin gerek yaşam kalitesi gerekse yaşam süresi açısından ilaç tedavisine üstünlüğü kanıtlanmıştır. Son yıllarda perkütan transluminal balon anjioplasti (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) uygulamaları ve intrakoronar stent yerleştirilmesi işlemleri perkütan teknikleri gündeme taşırken, 1991'de Benetti ve arkadaşlarının yayınladıkları 700 vakalık, çalışan kalpte KABC serisi koroner arter cerrahisine yeni boyutlar kazandırmıştır. Ancak çalışmalarda KABC'nin yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerine belirli hasta gruplarında PTCA ve medikal tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir. KABC genellikle kardiyopulmoner baypas (KPB) eşliğinde gerçekleştirilir. KPB hem cerrahi görüşün daha iyi sağlanması hem de anastomoz sırasında oluşacak hemodinamik değişikliklerin iyi toleransına olanak tanımaktadır. Hastaya sağlanması istenen maksimum yarar için KPB'nin özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir.

1.1.2 Kardiyopulmoner Baypas

KPB ilk olarak 6 Mayıs 1953 tarihinde John H. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ameliyat sırasında KPB'a girilerek kalp ve akciğerin fonksiyonları durdurulur. Amacı ameliyat süresince bu organların fonksiyonlarını üstlenmektir. 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 oluşturmaktadır.. Çeşitli versiyonları olmakla

birlikte asıl olarak venöz sistemden alınan kanın bir rezervuarda toplanıp, kan-gaz değişimi sağlandıktan ve ısı regüle edildikten sonra filtre edilerek arteriyel sistem yardımıyla vücuda geri döndürülmesi prensibiyle çalışmaktadır.

1.1.3 KPB ve İnflamatuvar Yanıt

KPB uygulamalarında, kalbin fizyolojik çalışmasına göre önemli farklılıklar vardır. Bunlar, kanın KPB devre yüzeyleri ile teması, pulsatil kan akımının laminar akıma değişmesi, kalbin kardiyopleji ile soğuk iskemik arreste 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, oluşan inflamatuvar yanıtın diğer nedenleridir ^{1,3,4,5,6,8}.

1.1.4 İnflamasyon Aracılıklı Hasarın Oluşum Mekanizması

KPB 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. İnflamatuvar cevap kompleman aktivasyonu, lökosit aktivasyonu, oksijen radikalleri, nitrik oksit, araşidonik asit metabolitleri, endotelinler gibi birden çok etkene bağlı olarak kompleks ve kombine bir gelişime sahiptir.

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. Multifaktöriyel 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 daha da şiddetlendirir. Nötrofil degranülasyonu myeloperoksidaz, nötrofil elastaz, laktoferrin, β -glukuronidaz, ve N-asetil glukozaminidaz gibi toksik sindirim enzimleri salarlar. Bu reaksiyon doku harabiyetine ve immün direncin azalmasına neden olur. Nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu hücrelerin endotele adhezyonuna neden olarak inflamatuvar hücre kümelerinin oluşumuna sebep 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.

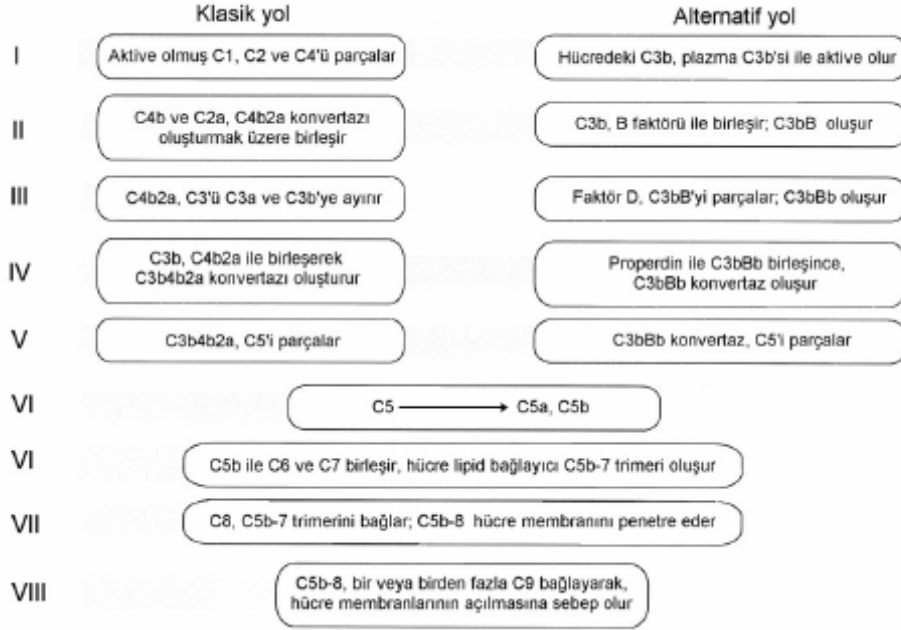
Sonuç olarak; aktive olan inflamatuvar sistem nedeniyle oluşan doku hasarı, artmış vasküler permeabiliteye ikincil gelişen doku ödemi, üçüncü boşluğa sıvı kaybı, azalmış immun yanıt ve organ disfonksiyonu gelişir^{1,5,8}.

1.1.5 İnflamasyon Mediyatörleri

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. KPB kompleman sistemini hem klasik yoldan hem de alternatif yoldan aktive eder.(Şekil 1) 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 anaflatoksinleri 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. Anaflatoksinler lökotrien-B₄, platelet aktive edici faktör (PAF), histamin, prostaglandinler, tromboksanlar ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi birçok mediyatörü aktive eder. Bu sayede interstisyel ödem, artmış doku kanlanması ve vasküler geçirgenliğe neden olurlar.

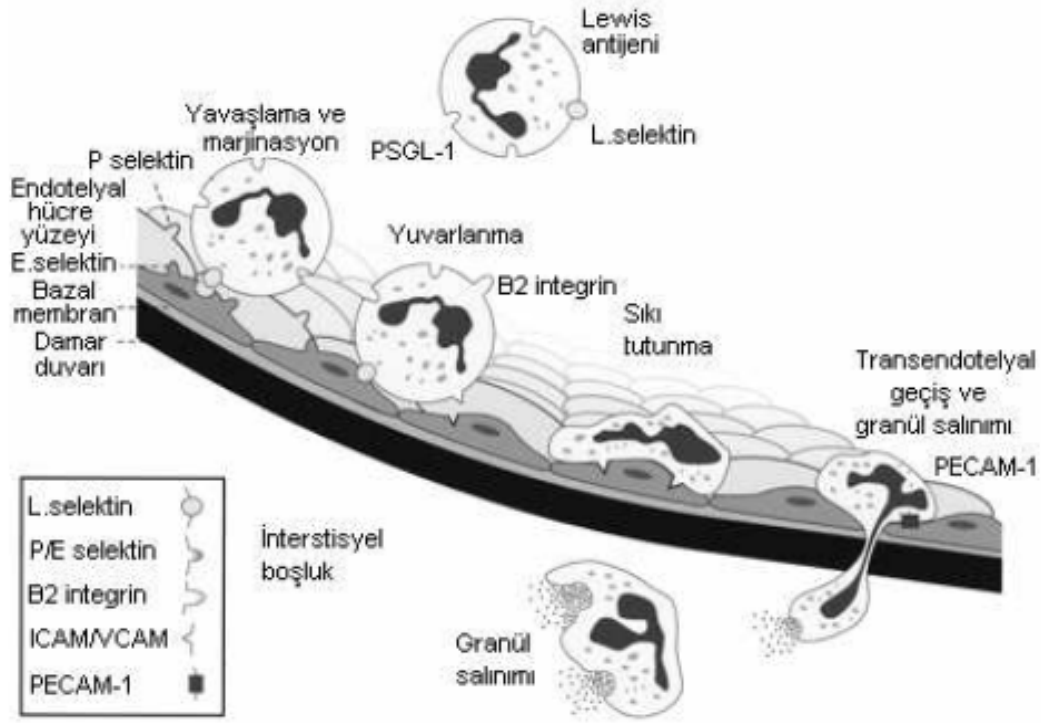
Kompleman sistem aktivasyonu ve klinik seyir arasında ilişki tam açıklanamamış olsa da birçok çalışmada postoperatif morbidite ile kompleman aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunduğu gösterilmiştir^{1,3,4,5,8}.



Şekil 1 Kompleman sistemi, klasik ve alternatif yolun aktivasyonu

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 adeziv reaksiyonlar en sık, polimorfonükleer hücre yüzeyinde eksprese olan CD11b/CD18, E-selektin, ICAM-1 ve P-selektin gibi spesifik adezyon molekülleri ile olur.(Şekil 2) Hayvan çalışmalarında adezyon molekülleri ekspresyonunun aktive nötrofillerin oluşturduğu pulmoner ve miyokardiyal hasarda önemli yeri bulunduğu gösterilmiştir. Bu moleküllere karşı oluşturulmuş monoklonal antikorların kullanılması ile oluşan pulmoner hasarın azaltılabileceği bildirilmiştir ^{1,3,8,9}. Sonuç olarak nötrofil adezyonunun engellenmesi artmış infeksiyon riski göze alındığında yarar sağlayabilir.



Şekil 2 Nötrofillerin interstisyel boşluğa transmigrasyon mekanizmaları.

Lenfositler

İmmün sistemin çok önemli hücreleridir. Kemik iliğindeki kök (stem) hücrelerden gelişirler. Santral lenfoid organlarda (Timus veya kemik iliği) olgunlaşırlar. Kan yoluyla periferik lenfoid doku ve organlara giderek özel bölgelerine yerleşirler. Erişkin bir insanda yaklaşık 10^{12} (~ 1 trilyon) lenfosit bulunur ve hergün 10^9 (~ 1 milyar) lenfosit yapılarak kana verilir. Kandaki lökositlerin %20-30'unu lenfositler oluşturur. Lenfositler 8-12 mikron çapında, iri çekirdekli, dar sitoplazmalı hücrelerdir¹⁰.

B-Lenfositler: B lenfositler hümmoral (antikora dayalı) immüniteden sorumlu hücrelerdir. Kuşlarda Fabricius kesesinde, memelilerde kemik iliğinde olgunlaşırlar. Kandaki lenfositlerin %25'i, dalak-takilerin %50'si B-lenfositlerdir. Organizmaya antijen girdiğinde, yüzeyinde bu antijene özgül reseptör taşıyan B-lenfositleri bulur ve uyarır. Uyarılan B-lenfositler başkalaşıma uğrar ve plazma hücresine dönüşürler. Plazma hücresi de uyarıcı antijene özgül olan çok miktarda antikor (immunglobulin) sentezler. Plazma hücresinin çoğalma yeteneği yoktur ve ömrü kısadır. (~ 2-3 gün). Ancak bir dakikada yaklaşık 20 bin antikor molekülü sentezleyebildiği gösterilmiştir¹¹.

T- Lenfositler: T lenfositler hücresel tipte bağışık yanıtta sorumludur. Kemik iliğinde yapılan T öncü hücreler timusta olgun T lenfosit haline gelirler. Bu olgunlaşma sırasında T lenfosit yüzeyinde

pekçok reseptör yerleşir. 1980 sonrası hücre yüzey molekülleri üzerindeki çalışmalar artmış ve pek çok reseptör çeşidi gösterilmiştir. Ancak bunların isimlendirilmesi sorun yaratmış ve karışıklığı önlemek için kan hücreleri ile ilgili yüzey reseptörler numaralanmış ve CD ile ifade edilmişlerdir. (CD2, CD3, CD4, CD8 gibi.)

T-lenfositleri başlıca iki alt gruba ayrılırlar:

TH lenfosit (= T helper = yardımcı T lenfosit) CD4 yüzey molekülü taşır.

Tc/s lenfosit (= T cytotoxic / supressor = sitotoksik / baskılayıcı T lenfosit) CD8 yüzey molekülü taşır.

Polimorf Nüveli Lökositler (PNL) : Kandaki lökositlerin %60-70'ini oluştururlar. Çekirdekleri çok lobludur ve sitoplazmalarında bol granül bulunur. Granüllerinin farklı boyanması ve işlevlerinin farklı olması nedeniyle nötrofil, eosinofil ve bazofil olmak üzere üç tip granülosit bulunur.

Nötrofiller: Görevleri doğrudan özgül bağışık yanıt ile ilgili değildir. Fakat güçlü fagositoz yetenekleri (özellikle antikor ve kompleman varlığında çok artar) vücut savunmasında çok önemlidir. Mikroorganizmaları, yabancı maddeleri ve doku yıkım artıklarını hızla temizlerler. Kemik iliğinde çok hızlı oluşurlar (80 milyon/dakika) ve kısa ömürlüdürler (2-3 gün). Normalde nötrofillerin %90'ı kemik iliğinde (gerektiğinde hemen kana geçmek üzere), %7'si dokuda, %2-3'ü kan dolaşımında bulunur.

Eosinofiller: Lökositlerin %2'sini oluşturur. Allerjik olaylarda ve parazitozlarda sayıları artar. Fagositoz yetenekleri sınırlıdır. Ancak uyarı sonucu granüllerini hücre dışına boşaltırlar.

Bazofiller ve Mast Hücreleri: Bazofiller, kan lökositlerinin %0,2'sini oluşturur. Dokulardaki mast hücrelerine çok benzerler. Granüllerinde heparin, histamin ve benzeri maddeleri, uyarı sonucu hücre dışına boşaltırlar. Bu iki hücre, anaflaktik tipteki allerjik olaylarda önemli yer tutarlar^{12,13,14,15}.

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 oluşturdıkları hasarla organ hasarı oluşturabilirler. KPB sırasındaki iskem/reperfüzyona ek olarak KPB'nin başlaması da radikallerin artışına yol açar. Isı da oksijen radikallerinin üretiminde etkili bir faktör olabilir.

Araşidonik Asit Metabolitleri

Multifaktöryel kaynaklı araşidonik asit, prostanoidlerin ve lökotrienlerin oluşmasına sebep olur. Bunlar içinde en önemlileri tromboksan A2 ve prostaglandinlerdir. KPB sırasında asıl kaynak nötrofil hücre membranıdır, ancak plevral sıvı da prostasiklin ve tromboksan kaynağı olabilir. Tromboksan A2 (Tx-A2) güçlü bir vazokonstrüktör olmasının yanı sıra trombosit agregasyonunu da tetikler. Tx-A2 reseptör blokajı veya tromboksan sentez inhibisyonu ile pulmoner hasarın azaltılabileceği ve KPB sonrası sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir^{1,3,8}. Prostaglandin E1 (PGE1), PGE2 ve prostasiklin (PGI2) KPB sırasında salınan başlıca prostaglandinlerdir. Bu maddelerin antiagregan ve vazodilatör etkileri sayesinde Tx-A2'nin etkileri dengelenir. Bu sayede kardiyak ve pulmoner koruyucu etkiler belirmektedir. Lökotrienler potansiyel kemoatraktanlar olup vasküler permeabilitede artışa neden olurlar. Lökotrienlerin KPB sonrası dönemde arttığı bilinmektedir. Artan lökotrienlerin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS, Acute respiratory distress syndrome) ve çoklu organ yetmezliğinde rol oynayabilecekleri ve yoğun bakımda kalış süresini artırdıkları gösterilmiştir.

Endotoksin

Endotoksin inflamatuvar kaskadın önemli bir aktivatörüdür. KPB sırasında endotoksin kaynağı olarak birçok alan gösterilmiş olsa da barsaklar en önemli kaynağı oluşturur. KPB 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'nin 90. dakikasında plazma endotoksin seviyesinin maksimuma çıktığı, 6 saatte belirgin düşerek 7. güne kadar yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir¹. Endotokseminin nötrofil serbest radikal üretimini artırdığı

belirtilmesine karşın postoperatif morbidite ile belirgin ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar yetersizdir.

Sitokinler

Sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere etki ederek hücrelerin büyümesini, matürasyonunu ve tamirini düzenleyen, bazen lenfokin, monokin, interlökin, ya da 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 hücresele yanıtı oluşturur. Hücre büyüme ve diferansiasyonuna, organizmanın hücre aracılıklı savunma mekanizmalarına ve kronik inflamatuvar hastalıklara ek olarak akut inflamatuvar olaylara da aracılık ederler. Sitokinler; araşidonik asit metabolitleri, kompleman sistemi, nötrofil degradasyonu ve serbest oksijen radikali oluşumu gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile de ilişkilidir^{1,3,5,8}.

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 , 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^{1,3,8}.

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. KPB 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^{1,3,6}. 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 (NO) sentezini indükleyerek sistemik vasküler rezistansı azaltabilir. İnterlökin-1 β inflamatuvar kaskadın başlamasında ve devamında önemli görev aldığı görülürken, organ hasarı ve hasta sağ kalımına etkisi tam açıklanamamıştır^{1,3,6,8}.

İnterlökin-6 akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. İmmun yanıtın ve hematopoezin düzenlenmesinde görev alır. Ateş oluşumunda rol oynar ve adrenokortikotropik hormon salınımını tetikleyebilir. Majör non-kardiyak 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^{16,17}. IL-6, doku harabiyetinin, cerrahi travmanın boyutu ile plazma/serum düzeyleri arasında korelasyon gösteren sensitif ve erken dönem belirteci olarak görülmektedir. Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre, CRP yanıtı ve kan kaybı ile koreledir.

Postoperatif IL-6 düzeyleri, komplikasyon gelişen hastalarda komplikasyon gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KPB IL-6 plazma/serum seviyelerini yükseltir. 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^{1,3,8}.

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.

Kemokinler

İnflamasyonda ve enfeksiyonlara karşı konakçı cevabında lökositlerin dokulara yerleşimi önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Bu süreç kemotaktik sitokinler olarak bilinen kemokinler tarafından kontrol edilmektedir^{18,19,20,21}. Kemokinler inflamasyonda ve hemostazda lökositlere ve kök hücrelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir. Kemokinler heparin bağlayan proteinlerdir ve lökosit migrasyonunu düzenlemekte,

bunun yanında anjiyogenez ve lökosit degranülasyonu gibi süreçlerin de gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır^{22,23,24}. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda yaklaşık 50 kadar kemokin tanımlanmıştır. Kemokinler, 8-12 kD moleküler ağırlığa sahip, multiple domainleri bulunan protein yapıda moleküllerdir. Kemokin reseptörleri farklı tipteki lökositler üzerinde eksprese olmaktadır. Bazı reseptörler hücrelere sıkıca bağlıdır (örneğin CXCR1 esas olarak nötrofillere çok sıkı bağlıdır), buna karşılık diğerleri geniş olarak diğer tüm hücrelerde eksprese olmaktadır (Örneğin; CCR2 monositler, T hücreler, natural killer hücreler, dendritik hücreler ve bazofillere bağlıdır)^{25,26,27}.

1.1.6 Postoperatif Komplikasyonların İnflamatuvar Yanıtla İlişkisi

KPB 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.

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 doğru orantılı olarak artar. Kullanılan oksijenatörün tipi de bu risk için önemli bir faktördür. KPB'nin 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^{1,4}.

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Majör perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlar (kardiyak arrest, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği) KABC hastalarının %10'unda gözlenir. KPB sonrasında oluşan sistemik inflamatuvar cevap, kardiyovasküler disfonksiyonun patogenezinde önemli rol oynar. KPB ilişkili inflamatuvar cevap ile miyokardiyal stunning, iskemi, disfonksiyon ve β -adrenerjik desensitizasyon arasında tanımlanan kuvvetli bir ilişki vardır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 plazma seviyeleriyle adrenerjik uyarılarla gelişen kardiyak duyarsızlık arasında belirgin ilişki tanımlanmıştır. TNF- α 'nın yaşlı hastalarda miyokard

depresyonuna neden olduğu, bu etkinin anti-TNF- α antikorlarıyla gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca 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^{1,4}.

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 KPB sonrası dönemde nörolojik komplikasyon gelişme riski daha fazla bulunmuştur. Serebral komplikasyon gelişen hastalarda mortalitenin de arttığı gösterilmiştir^{1,4}. İnflamatuvar cevap KPB sonrası dönemde gelişen nörolojik komplikasyonlarda anahtar rolü oynar. İnflamatuvar cevabın azaltılmasına yönelik stratejilerle nörolojik hasarın azaltılması mümkündür. Aprotinin uygulamasının da KPB sonrası inme insidansını azalttığı bildirilmiştir^{1,4}.

Renal Komplikasyonlar

Kardiyak cerrahide perioperatif renal disfonksiyon %7-13 oranında gözlenirken, %1-1,5 hastada da diyaliz tedavisi gerekir^{1,4}. 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. KPB 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^{1,4}.

Hepatik Komplikasyonlar

KPB sonrasında %47'lere kadar ulaşabilen sıklıkta geçici hepatik disfonksiyon gelişebilir^{1,4}. Hepatik disfonksiyonun patogenezinde hepatik iskemi-reperfüzyon hasarı, KPB'den ayrılma 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 bulunmaktadır^{1,4}.

Hemostatik Komplikasyonlar

KPB nedenli hemostatik disfonksiyon perioperatif önemli bir morbidite nedenidir. Koagülasyon ve fibrinolitik kaskad elemanlarının KPB devresiyle teması ve aktivasyonu, trombosit disfonksiyonu, endotel hasarı ve kapiller kaçak olası mekanizmalardır. Postoperatif kompleman aktivasyonu ile kan kaybı arasında bir korelasyon vardır^{1,4}. 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^{1,4}.

İmmüno-supresyon

Antiinflamatuvar sitokin üretiminin artması immüno-supresyona 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^{1,4}.

1.1.7 KPB ile Oluşan İnflamatuvar Yanıtın Önlenmesi

Kardiyak cerrahi, mortalitesi düşük ancak sık postoperatif morbidite gelişen bir cerrahidir. Postoperatif atriyal fibrilasyon, vazopressör gerektiren miyokard disfonksiyonu, miyokard infarktüsü gibi kardiyak kökenli morbidite gelişebileceği gibi; gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, renal yetersizlik, serebral disfonksiyon gibi ekstrakardiyak morbidite de ortaya çıkabilir. Cerrahi sırasında oluşan multifaktöriyel proinflamatuvar aktivite, postoperatif dönemde gelişen birçok komplikasyonun sorumlusudur^{1,4,7,8}. 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 yöntemlerin

kullanılmasındaki amaç, inflamasyonun azaltılması ve peroperatif dönemlerde gelişebilecek inflamasyon kökenli komplikasyonların azaltılması ve önlenmesidir^{1,3,4,8,9}.

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

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 antikörlerinin düşük olması, apolipoprotein E-64 aleli gibi genotipik özellikler KPB sonrası nörolojik komplikasyon gelişimiyle ilişkili bulunmuştur¹.

Yeni Cerrahi Tekniklerin Geliştirilmesi

Off-Pump Koroner Arter Cerrahisi (OPCAB): Günümüzde çalışan kalpte koroner baypas uygulaması uygun hastalarda, artan maliyet ve yüksek komplikasyon oranları nedeniyle KPB ile yapılan cerrahi girişimlere tercih edilir. KPB, aortanın klemlenmesi ve global iskemi/reperfüzyon ile postoperatif komplikasyon gelişimi arasında sıkı bir ilişki bulunur. OPCAB tüm bu faktörleri azaltarak oluşacak inflamasyonu azaltır. Yine uygun hastalarda OPCAB ile cerrahi uygulamasının postoperatif kardiyovasküler, pulmoner, renal, nörolojik ve hematolojik disfonksiyonu azalttığı ve yoğun bakım kalış süresini kısalttığı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir^{1,3,8,9}.

Minimal İnvaziv Kardiyak Cerrahi: Cerrahi insizyon inflamatuvar yanıtın gelişmesinde önemli rol oynar. Laparoskopik ve torakoskopik tekniklerdeki gelişmelerle minimal invaziv cerrahinin gelişimi sayesinde tam mediyan sternotomiden yavaş yavaş uzaklaşmaktadır. Tartışmalı da olsa mediyan sternotomili hastalara oranla parsiyel sternotomi ya da torakotomi ile opere edilen hastalarda kompleman aktivasyonunun daha az olduğu bildirilmiştir^{1,3,4}.

Drew-Anderson Tekniği: Hastanın kendi akciğerlerinin bir oksijenatör gibi kullanılmasına olanak veren bir tekniktir. Yapılan araştırmalarda Drew-Anderson tekniği kullanılan hastalarda postoperatif inflamasyonun azaldığı, hemostatik ve pulmoner komplikasyonların daha az gözlemlendiği belirtilmiştir^{1,3,7,9}.

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^{1,4}.

Hemodinamik Stabilite ve Organ Perfüzyonu

Peroperatif 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.

Filtrasyon Teknikleri

Hemofiltrasyon: KPB 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-1, IL-6, IL-8, C3a, TNF- α ve myeloperoksidazın konsantrasyonlarının azaltıldığı gösterilmiştir. Hemofiltrasyonun bu yararlı etkisi erişkinlerde pediyatrik hastalardaki kadar belirgin değildir^{1,3,4,8,9}.

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 ^{1,4,8,9}.

İnflamatuvar Cevabı Azaltan Farmakolojik Ajanların Kullanılması

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 ^{1,3}.

Serbest Radikal Temizleyiciler ve Antioksidanlar

Serbest oksijen radikalleri (SOR) KPB sonrasında reperfüzyon ile oluşur ve doku hasarına neden olur. İskemi/reperfüzyo, miyokardiyal antioksidanlar olan glutasyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz artırır. 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 ^{1,4,8,9}.

İmmünomodülasyon

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin non-infeksiyöz inflamasyonda yararlı olabileceği ve inflamasyonun zararlı etkilerini önleyebileceği gösterilmiştir. KPB 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 ^{1,3,5-8,28,29}.

Siklooksijenaz İnhibitörleri:

Klasik non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) 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 indometazin 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 artırmıştır ¹. 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 belirtilmiştir ¹.

Termoregülasyon

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

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. Kanın endotel dışı temas ettiği en geniş yüzey oksijenatör membranlarıdır. 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.

1.2 OKSİJENATÖRLER

Oksijenatörler ekstrakorporeal dolaşım sırasında hastanın akciğerlerinin görevlerini üslenen aygıtlar olarak tanımlanırlar. Ancak adlarının gösterdiği gibi yalnız oksijen transportu değil, karbondioksit, anestetik ajanlar ve başka gazların da dolaşımdan alınması ve verilmesini sağlarlar³⁰. Ekstrakorporeal sirkülasyon parçaları içinde kanın temas ettiği en geniş yabancı yüzeyi oluşturmaktadır bu nedenle de kan elemanlarının en büyük hasara uğradığı bölümdür.

Gaz alışverişi aslında tüm oksijenatörlerde bubble oksijenatörlerdeki gibi kan-gaz temas yüzeyi arasında direkt olarak oluşur. Membran oksijenatörlerin hollow-fiber, mikroporöz polipropilen ve diğer tiplerinde de bu direkt temas vardır, ancak bu tip oksijenatörlerde kan elemanları hasarı daha azdır. Yalnızca Kolobow ve ark. tarafından geliştirilen silikon rubberdan imal edilen gerçek membran oksijenatörde bu direkt temas yoktur. Bu özellik sayesinde 24 saate kadar güvenilir olarak bu oksijenatör kullanılabilir³¹.

Oksijenatörlerin çalışma prensiplerini ile ilgili olarak; Fick'in difüzyon yasası, bir gazın difüzyon hızının, gazın difüzyon yönündeki parsiyel basınç farkı (gradiyenti) ile doğru orantılı olduğunu belirtir. Öte yandan fizyoloji bilgilerinden de hatırlanabileceği gibi, bir gazın sıvı içinde difüzyonunu etkileyen faktörler aşağıdaki gibi formüle edilebilir³².

$$D\alpha : \frac{\Delta p \times A \times S}{dx \sqrt{MW}}$$

D: Difüzyon hızı

ΔP : Basınç farkı(gaz için)

A: Yüzey alanı

S: Gazın çözünürlüğü

D: Difüzyon mesafesi

MW: Gazın molekül ağırlığı

Formülden de anlaşılacağı gibi, difüzyon hızı (D) iki ortam arasındaki basınç farkı

miktarı (ΔP) gaz alışverişi yapılacak olan ortamın yüzey alanı (A) ve gazın çözünürlüğü (S) ile doğru orantılıdır.

İki ortam arasında difüzyona uğrayacak maddenin parsiyel basınç farkı arttıkça yüksek parsiyel basınçlı bölgeden düşük basınçlı bölgeye geçecek olan net molekül miktarı daha da artacaktır. Maddenin çözünürlüğü arttıkça difüzyona uğrayacak molekül sayısı artacaktır. Yüzey alanı arttıkça da daha çok molekül difüzyona uğrayacaktır. Öte yandan moleküllerin difüzyona uğrayacakları mesafe arttıkça daha uzun sürede bu olay gerçekleşecektir. Kinetik teoriye göre difüzyon gaz moleküllerinin hızına bağlıdır ve Graham yasasına göre de gazın molekül ağırlığının kare-kökü ile ters orantılıdır. Moleküllerin kinetik hareketinin hızı arttıkça difüzyon hızı da molekül ağırlığının karekökü ile ters orantılı olarak değişecektir^{32,33,34}.

Oksijenatörler tasarlanırken bu faktörler göz önüne alınmaktadır. Ancak şimdilik hiçbir oksijenatör akciğerlerle boy ölçüşecek düzeyde değildir. Örneğin oksijenatörlerde gaz alışverişinin gerçekleştiği yüzeyin alanı biyolojik akciğerlerin %10'undan daha azdır. Akciğerlerin yüzey alanı 70 m² iken membran oksijenatörlerde bu alan 0.5 - 4 m² dolayındadır. Bunun üstesinden gelebilmek için günümüz oksijenatörlerinde kanın gaz değişimi sırasında katedeceği mesafe, dolayısıyla kanın gaz alışverişinde bulunacağı süre arttırılmıştır. Ayrıca kanın karışması ve oksijenlenmemiş kısmının gazla temas etmesini arttırmak için membran yüzeyinde değişiklikler yapılması yoluna gidilmiştir. Yapay akciğerde %100 oksijen verilerek iki ortam arasındaki parsiyel oksijen basıncı gradienti arttırıp kanın daha çok oksijenlenmesi de sağlanabilmektedir. Bir diğer dezavantaj, kan ile gaz arasındaki membran kalınlığının oksijenatörlerde çok daha fazla olmasıdır. İnsan akciğerinde respiratuar membranın kalınlığı 0.5 µm kadar iken örneğin Kolobow membran oksijenatörde membran kalınlığı 150 µm'ye erişmektedir^{32,35}.

1.2.1 Oksijenatör tipleri

Bugün kullanılmakta olan bubble ve membran oksijenatörlerin gelişimi süresince biyolojik akciğerler dahil pek çok oksijenatör türü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Klinik olarak ilk kez kullanılan oksijenatör, Gibbon'ın 1930'lu yılların sonundan itibaren üzerinde çalıştığı sabit film oksijenatördür. On sekiz yaşında bir hastanın atriyal septal defekti 1953 yılında başarı ile kapatılmıştır. Aynı tarihlerde Lillehei, ve ark. kontrollü kros-sirkülasyon olarak adlandırdıkları teknikle hayvan

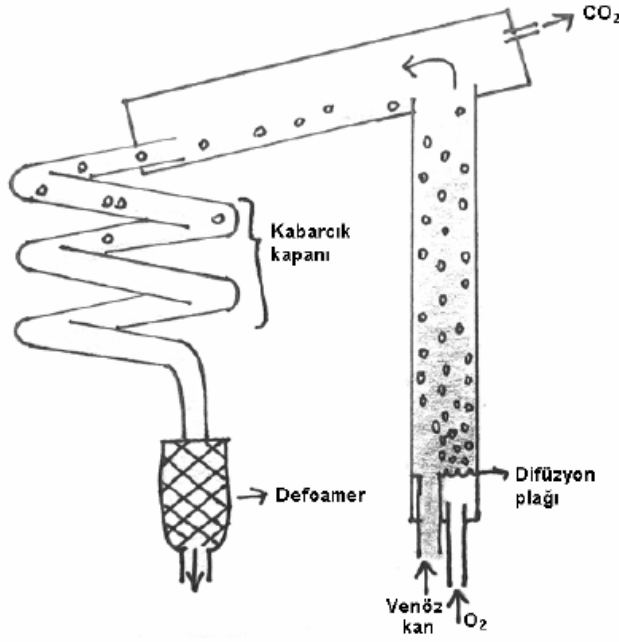
deneyleri yürütmektedirler. Köpeklerde geliştirdikleri bu teknikte oksijenatör olarak başka bir köpeğin akciğerleri kullanılmaktaydı. Geçici olarak kalbi durdurulan köpeğin venöz kanı verici olan köpeğin venöz sistemine verilerek kanın oksijenlenmesi sağlandıktan sonra vericinin arteriyel sisteminden alınarak ameliyat edilen köpeğin aortasına verilmekteydi. Genellikle anneyi oksijenatör olarak seçtikleri bu tekniği ilk kez 1954'te olmak üzere toplam 45 hastada, kullanmışlardır. DeWall ile birlikte geliştirdikleri bubble oksijenatörün kullanımı ile bu tekniği terk etmişlerdir³⁶.

Günümüzde de belirli bir kan akımında oksijen, karbondioksit ve diğer gazların ve ısı transferinin en iyi ve verimli şekilde ayarlanabileceği, kan kaybının en aza indirilebileceği ve prime hacminin en az miktarda tutulabileceği oksijenatörler üretilmeye çalışılmaktadır. En çok bubble ve membran oksijenatörler kullanılmakla birlikte tarihsel gelişim açısından kısaca diğer oksijenatör tiplerinden de bahsedilecektir.

Bubble oksijenatörler

1882'de von Schröder'in kanın oksijen kabarcıkları ile devamlı olarak oksijenlenebileceğini göstermiştir^{37,38}. Clark, Gollan ve Gupta'nın 1950'de arteriyelize kandaki fazla gaz kabarcıklarını elimine eden silikon kaplı yüzeyleri geliştirmelerinin ardından gaz transferi sorunu çözülerek ilk bubble oksijenatörlerin temeli atılmıştır. Temel olarak tüm bubble oksijenatörlerde 4 bölüm vardır: oksijenlendirme bölümü, defoaming bölümü, venöz rezervuar ve ısı değiştiricisi³⁷. (Şekil 3)

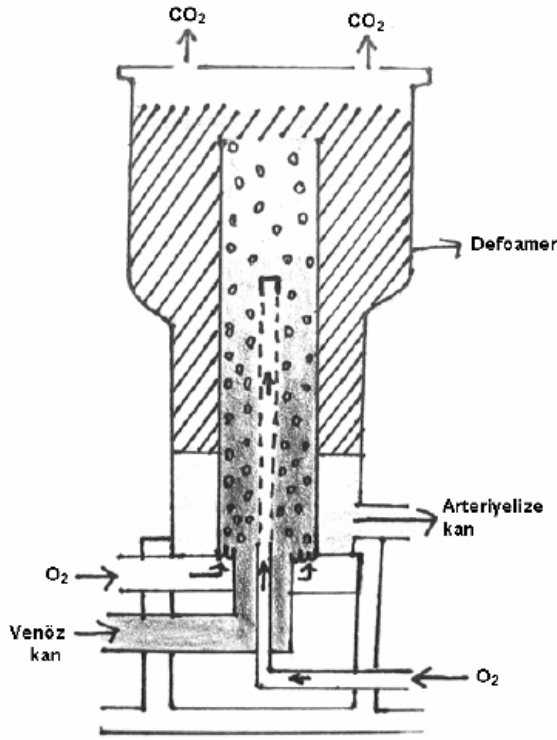
Bu bölümler seri veya konsantrik olarak birbirleriyle bağlanırlar. Clark, DeWall, Jordan ve arkadaşları ile 1950'li yıllarda geliştirdikleri seri bağlantılı oksijenatörlerde temel olarak oksijen ve venöz kan aynı anda, alt taraftan "bubbling chamber" adı verilen oksijenlendirme odacığına veriliyor ve oksijen kabarcıkları kanın içinde yükselirken kanı oksijenlendiriyordu³⁹.



Şekil 3. DeWall tarafından 1956'da geliştirilen seri bağlantılı bubble oksijenatörün temel tasarımı.

Daha sonra debubbling veya defoaming işleminin gerçekleştiği bölümde kabarcıklar elimine ediliyor, burada fazla oksijen ve CO₂ atıldıktan sonra arteriyelize olmuş kan bir bölümde dinlenerek filtreden geçirilip hastanın arteriyel sistemine ulaşıyordu. De Wall, Rygg ve Kyvsgaard ile Gott ve arkadaşları 1950'lerin sonlarında tek kullanımlık plastik oksijenatörleri geliştirmesi ile temizleme ve restorilizasyon işlemlerine gerek kalmamıştır.

Golan, Cooley ve Hufnagel'in geliştirdikleri konsantrik oksijenatör tiplerinde ortak olarak merkezde bir oksijenlendirme kolonu bulunur. Bu kolonun alt ucundan venöz kan ve oksijen eş zamanlı olarak verilir ve kolonun tepesinden akan köpüklü kan defoaming kısmından geçerek arteriyel rezervuarda birikir³⁹.(Şekil 4)



Şekil 4. Hufnagel tarafından 1959 yılında geliştirilen konsantrik yapıdaki bubble oksijenatör prototipi.

Konsantrik oksijenatörler daha kompakt yapıları olduklarından daha az prime sıvısı gerektirirler ve ısı kaybı da az olur.

1960'ların sonlarında ısı değiştiricisi ilk olarak Kalke, Castenada ve Lillehei'in geliştirdikleri Bentley Temprol serisi tek kullanımlık bubble oksijenatörlere entegre edilmişti⁴⁰. Page ve Haller'ın 1970'lerde geliştirdiği Harvey oksijenatöründe ise ısı değiştiricisi oksijenatörün venöz giriş tarafında yer alıyor ve hipotermi uygulamasında daha etkili oluyordu⁴¹.

Her bir hava kabarcığı kanın temas edeceği yeni bir yüzey oluşturduğundan, kan elemanlarına olan hasar ve hava embolisi riski artar. Oksijen, bir difüzyon plağı aracılığı ile oksijenlendirme bölümündeki venöz kan içinde binlerce kabarcık oluşturur. Karbondioksit kabarcığının içine girerken oksijen kabarcığının dışına, kana verilir. Ufak hava kabarcıkları ile hava-kan arasındaki temas yüzeyi artacağından oksijenasyon daha iyi olur, ancak bubble eliminasyonu güçleşir. Daha büyük kabarcıklarda ise CO₂ eliminasyonu kolaylaşır. Oksijenlenen kan daha sonra hava kabarcıklarından arınacağı, genellikle polietilen süngerden yapıları defoaming bölümüne

gelir. Burada hem filtre edilirler, hem de yüzey gerilimleri düşürülerek kollabe olurlar. Daha düşük maliyetleri, kolay kurulabilmeleri ve oldukça efektif gaz alışverişi sağlamaları nedeniyle günümüzde kısa süreli KPB gereksinimi durumlarında kullanılabilirler. Bubble oksijenatörler 1-7 lt/dk akım hızında kana dakikada 350-400 ml. oksijen ilave edip 300-330 ml CO₂ elimine edebilir. Priming miktarı 500 ml'den azdır. Günümüz oksijenatörlerinde rezervuar ve ısı değiştiricisi de aynı yapı içinde yer alır³⁶.

Köpük oksijenatörler: Oksijen ve kanın zıt yönlerden verilir (counter current) ve gaz alışverişinin sıvı değil, köpük fazda olur. Rezervuarın altından oksijen verilir, oluşan köpük üstte birikir ve buraya akıtılan venöz kan film tabakası halinde yayılarak oksijenlenir ve aşağı doğru süzülür³⁹.

Sprey (spray) oksijenatörler: Heymans'ın 1920'lerde önerdiği bu modelde, kan ve oksijen basınçla birbirine çok yakın olarak bir küreye püskürtülmekteydi. Dipte toplanan kan perfüzyon için kullanılmaktaydı. Tüm gövde perfüzyonu için fazla miktarda kan kullanılmakta ve gaz alışverişi yeterli olmakla birlikte bu oksijenatörlerde çok fazla hemoliz olmaktadır³⁹.

Film oksijenatörler: Kanın sabit ya da hareketli yüzeyler üzerinde ince bir film tabakası oluşturmasını sağlayarak kanın oksijen ile daha geniş bir temas yüzeyi sağlamasına yönelik oksijenatörlerdir. Von Frey ve Gruber tarafından 1885'de geliştirilen ilk film oksijenatörde kan yavaş dönen bir silindir üzerinde yayılmaktaydı. Kalp cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşımda kullanılan ilk oksijenatörler bu tür film oksijenatörlerdir. İzleyen 70 yıl süresince bu tip oksijenatörler yaygın olarak kullanılmıştır⁴². Gibbon'ın film oksijenatörlere önemli bir katkısı, düzensiz bir yüzeyde kullanıldığında, kan akımında oluşan türbülans ile kanın iç ve dış yüzeyinin sürekli karıştığını ve böylece oksijenlenmenin 8 kat artabileceğini göstermesi olmuştur.

Film oksijenatörlerin belli başlı tipleri şunlardır:

a. Sabit film (screen) oksijenatörler: Çeşitli sayıda sabit levhaların üzerinden akan venöz kan oksijenlenerek rezervuarda birikir. Gibbon-Mayo, Kay-Gaerter ve Kay-Anderson oksijenatörleri bu tiptedir.

b. Sabit sünger (sponge) oksijenatörler: Kanı film tabakası haline getirmek için en ideal yüzeyin plazma olduğu düşüncesi ile geliştirilmişlerdir. Birbiri ile bağlantılı

bir çok deliği olan yapay süngerler plazma ile satüre edildiğinde kan film haline gelir. Aynı anda oksijenle de satüre edilince yapay alveollerde gaz alışverişi olur. Erikson ve Hjort, Bencini ve Parola, Gertz bu tip oksijenatörleri geliştirenlerdir.

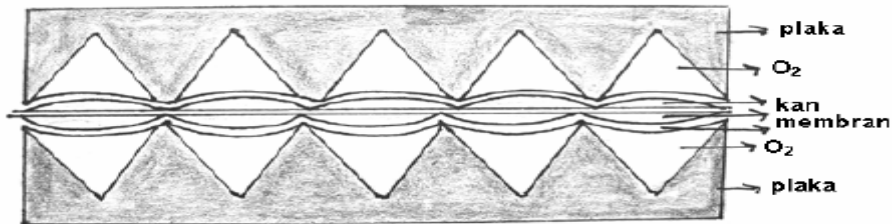
c. Döner (rotating) spiral oksijenatörler: Jongbloed'in 1949'da geliştirdiği 10m. uzunluğundaki spiral şeklindeki plastik tüpün üst kısmından oksijen ve kan veriliyordu. Kan film tabakası haline gelip oksijenleniyordu.

d. Döner silindir oksijenatörler: Frey ve Gruber ile Gibbon'ın öncü çalışmalarından sonra insanda kullanılan ilk prototipi Crafoord tarafından geliştirilmiştir. Kan yerçekimi ile horizontal geniş yüzeyli bir düzeneğe giriyor, tabanda yer alan ve içine oksijen verilen silindirler döndürüldüğünde kan silindirler içinde film tabakası oluşturarak oksijenleniyor ve buradan rezervuara gidiyordu.

e. Döner disk oksijenatörler: Hooker, Bayliss ve Shen bulucuları arasındadır. Kanı odacığın içine dağıtmak için düz, dönen diskler kullanmışlardır. Tek kullanımlık ve maliyetinin düşük olması nedeniyle Kolf ve arkadaşlarının geliştirdiği plastik diskli oksijenatörler kullanıldı.

f. Döner film (screen) oksijenatörler: Dennis ve arkadaşları tarafından geliştirilen, diskten daha büyük levhaların merkez kısmından giren kanın levha döndükçe yayılarak oksijenlenmesi esasına dayanıyordu.

Membran oksijenatörler: Membran oksijenatörlerinin gelişmesi de bubble oksijenatörlerle aynı zamana denk gelmektedir. Kolff ve Berk 1944'de yapay böbreğe giren koyu renkli venöz kanın selofan diyaliz tüpünden çıktığında renginin açıldığını gözlemlemişlerdir³⁷. On bir yıl sonra Kolff ve Balzer ilk gerçek oksijenatörü hayvan deneyinde kullandılar. Clowes ve Neville 1958 yılında membran oksijenatörün ilk klinik uygulamasını gerçekleştirdiler⁴³. Membranlara destek olması için üzerine yivler oyulmuş ikili plakaların kullanıldığı bu model aslında fonksiyonel bakımdan paralel uzanan düz kapiller modelin öncüsüdür⁴³.(Şekil5)

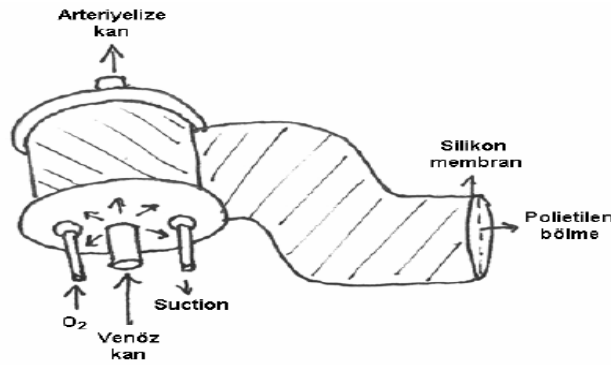


Şekil 5. Clowes tarafından 1956'da geliştirilmiş olan, içine yivler oyulmuş ikili (koyu)

renk) destekleyici plaka arasına gerilen plastik membran şeması.

Membran materyali olarak etilsellüloz, polietilen, teflon kullanılmaktayken, silikon polimerlerinin 1960'larda bulunması ve bunların Dow Corning tarafından ince plakalar ve tübüler kapiller yapıya dönüştürülmesi membran oksijenatörlerin gelişiminde önemli bir aşamadır. Bramson ve arkadaşları tarafından 1965'te geliştirilen ilk ticari membran oksijenatör, entegre bir ısı değiştirici ve 5.6 m² efektif difüzyon alanı olan ve 1 litre priming hacmi gerektiren bir oksijenatördü⁴⁴. On üç hastada ortalama 130 dakika süreyle (28 dakika-12 saat) kullanılan bu akciğer 6 yıllık bir sürede geliştirilmişti. İlk olarak Bodell'in 1963'te geliştirdiği tübüler kapiller yapı modelinde gaz silastik kapillerin içinden geçerken kan tüpün etrafında dolaşmaktaydı⁴⁵. Kanın tübüller içinden geçip çevresinin gazlandırıldığı modeller de vardır. Mikroporöz yapıda membran materyallerinin geliştirilmesi ile 1970'lerde neredeyse bubble oksijenatörlerin gaz transfer kapasitesine yaklaşan membran oksijenatörler üretildi. Örneğin Esato K. ve Eiseman B.'nin geliştirdiği teflondan imal edilmiş olan oksijenatör arteriyel oksijen saturasyonu %95 dolaylarında sürdürülebilmekte ve bir yetişkinin ürettiği toplam karbondioksit miktarı da dolaşımdan temizlenebilmekteydi⁴⁶.

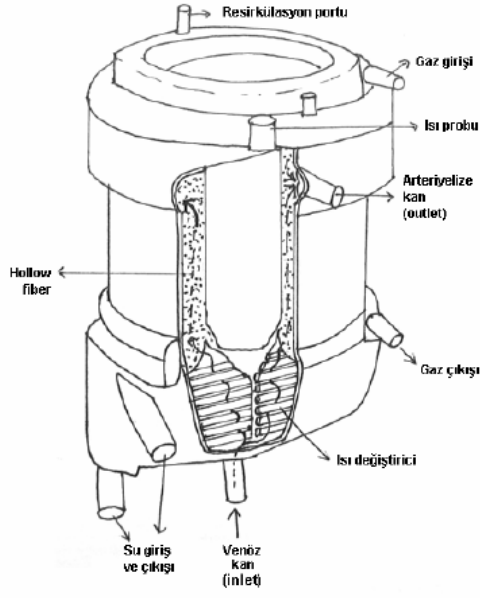
Membran oksijenatörler 1980'lerde bubble oksijenatörler gibi entegre rezervuar ve ısı değiştiricisine sahip olunca daha az kan travması ile bubble oksijenatörlerin performansına erişip artan oranda kullanılmaya başladılar. Kolobov'un geliştirdiği spiral membran oksijenatör merkezdeki bir silindirin çevresine sarılmış uzun, yassı bir membran tüp yapısındadır.(Şekil 6) Bu tüpün dış yüzeyi silikon membran ile kaplıdır, oksijen bu tüp içinde dolaşır. Kan ise bu birbiri üzerine sarılmış tüpün kıvrımları arasından geçer⁴³.



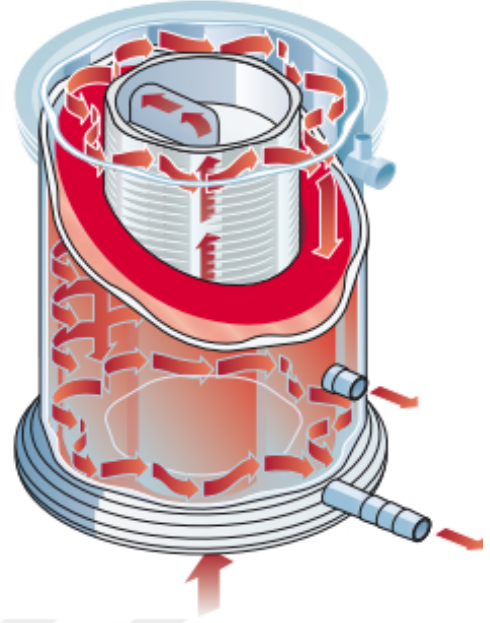
Şekil 6. Kolobow'un spiral membran oksijenatörü.

Günümüzde mikroporöz polipropilen (por çapı 0.3-0.8 μ m) veya silikon rubber materyalinden membran oksijenatörler üretilmektedir. Mikroporöz membranlarda porlar plazma ile kaplanır ve böylece gazın kan içine girmesi engellenirken oksijen ve CO₂ transferi kolaylaşmış olur. Yukarıda verilen fizyoloji bilgilerinden de hatırlanacağı gibi, oksijenasyonu attırmak için plazmada difüzyonu az olan oksijenin ince bir film tabakası halinde (yaklaşık 100 μ m) geniş bir yüzey boyunca yayılması gerekir. İki kompartman arasındaki oksijen basıncı farkı artırılarak difüzyon hızı artırılmaya çalışılır. Örneğin gaz karışımındaki parsiyel oksijen basıncı 760 mmHg ise, venöz kandaki oksijen basıncı da 40 mmHg kadar olduğuna göre 720 mmHg'lık bir basınç farkı ile oksijenasyon yapılır. Ayrıca türbülans ve sekonder akım oluşturacak yüzeyler de oksijen difüzyonunu düzeltir. CO₂'nin plazmadaki çözünürlüğü daha iyi olduğundan, permeabilitesi de oksijeninkinden yaklaşık 20 kat daha iyidir, bu nedenle daha düşük basınç gradienti altında (örneğin venöz kanda 42 mmHg, gaz karışımında 0 mmHg parsiyel CO₂ basıncı ile 42 mmHg basıncı fark) kolaylıkla kan kompartmanından dışarıya çıkabilir³⁶. CO₂ eliminasyonunu hızlandırmak için ise, sürükleyici gaz, yani kanı oksijenlendiren ve CO₂'den temizleyen gaz karışımının akım hızını arttırmak gerekir. Böylelikle dışarı verilen CO₂'yi en düşük seviyede (0 mmHg) tutup, CO₂ için basınç gradientini arttırmak ve kolay eliminasyonunu sağlamak mümkün olur.

Günümüzde en popüler membran oksijenatörü tipi 120-200 μ m çaplı hollow fiber demetlerinin sert bir kılıf içinde bulunduğu ve en etkili konfigürasyon olan gaz karışımının hollow fiberlerin içinden, kanın ise türbülans oluşturacak şekilde fiberlerin arasından geçtiği modeldir. (Şekil 7-8)



Şekil 7. Kanın kapiller tüplerin arasından, gazın ise tüplerin içinden aktığı hollow-fiber oksijenatör şeması



Şekil 8. Compactflo Evo membran oksijenatör kesiti

Günümüz membran oksijenatörlerinin membran yüzey alanı 2.0-5.4 m² arasında değişmektedir⁴⁷.

Modern oksijenatörler dakikada 1-7 litre kan akımı ile 470 ml kadar oksijen verip 350 ml kadar CO₂ elimine edebilmektedirler. Prime miktarları 220-560 ml arasında değişmektedir. Çoğunda venöz rezervuar, ısı değiştirici ve oksijenatör kompakt yapı halindedir. Akım hızını ölçen ve ayarlayan flowmetre ve regülatörler, gaz karışımını ayarlayan gaz karıştırıcıları (blender), oksijen analizörü, gaz filtreleri ve nem filtreleri, membran oksijenatördeki ventilasyon gazlarını kontrol etmekte yararlanılan diğer elemanlardır. Membran oksijenatörler kan elemanlarına daha az zarar verip, daha az partikül ve hava embolisine neden olduklarından daha uzun süre kullanılabilirler ve daha güvenilirdirler³⁶. Yapıları nedeniyle akıma karşı direnç oluşturmaları nedeniyle, pompanın itici gücünden yararlanmak üzere membran oksijenatörler kalp akciğer makinesinde pompadan sonra gelecek şekilde yerleştirilmelidirler. Bubble oksijenatörlerde ise böyle bir direnç olmadığından pompadan önce yerleştirilirler.

1.3 Günümüzde Kullanımda Olan Yüzey Kaplama Teknikleri

1.3.1 Heparin kaplamalar:

Medtronic Inc. (Carmeda Bioactive Surface = CBAS)

1980'lerin başlarında Olle Larm ve meslektaşları İsveçli Carmeda şirketi için bir heparin kaplama yöntemi geliştirmişlerdir. Özel bir kovalent eşleme mekanizması ile elde edilen 'uç noktası ekleme' yöntemi, aktif heparin diziliminin büyük miktarının kan akımı içerisinde etkin olarak iş görmesini mümkün kılmaktadır. Bu özellik bir yandan daha az trombojenik bir yüzey sağlarken öte yandan yapışan plazma proteinlerinin denatürasyonunu da azaltmaktadır⁴⁸. Carmeda heparin immobilizasyonu olan oksijenasyon sistemleri on yıldan fazla bir süredir klinik kullanımdadır. Muhtelif heparin kaplama sistemleri arasından CBAS, bugüne değin en iyi araştırılması yapılmış olanı olup çok sayıda deneysel ve klinik çalışma ile faydaları gösterilmiştir. Humoral ve hücrel aktivasyonu azaltması, kompleman aktivasyonunu önlemesi önemli özelliklerindedir⁴⁹⁻⁵⁵.

Baxter (Duraflo II)

Duraflo II heparin kaplamanın anahtar kısmı, yabancı yüzeyle (iyonik bağlar için) nispeten daha sağlam bir bağ oluşmasını mümkün kılan iyonik-bağlı heparin-benzalkonium-klorit kompleksidir. Plateletlerin korunması, azaltılmış kompleman aktivasyonu ve daha istenilir ameliyat sonrası akciğer fonksiyonu dikkate değerdir⁵⁶⁻⁶¹.

Jostra (BioLine Coating)

Alman Jostra şirketi tarafından geliştirilen BioLine kaplama metodu, immobilize edilmiş polipeptitlerden oluşan bir temel katman üzerine yüksek moleküler ağırlıklı heparini, Liquemin (Hoffman La-Roche, Basel, İsviçre) yerleştirmektedir. Kaplamasız perfüzyon sistemleri ile karşılaştırıldığında bioline kaplamayla temas aktivasyonunda gecikme, lökositlerde azalma ve artmış platelet koruması sağlamaktadır.

1.3.2 Yeni heparin kaplamalar

AOT (yapay organ teknolojisi) (AOThel)

AOT şirketi 1997'den bu yana klinik kullanım alanı bulan AOThel adlı bir heparin kaplama üretmektedir. Sistem ekstrakorporeal dolaşım sistemleri için hem universal olarak hem de kendi yapısı gereği kanla uyumluluğa sahip bir kaplama yöntemidir. Asıl özelliği, sertifikalı, düşük molekül ağırlıklı heparini olan bir heparin kaplama

bulundurmasıdır. AOTHEL yöntemi, polyamidler ve katyonik tensitler gibi heparini immobilize etmekte kullanılan geleneksel maddeleri kullanmaz. Bunların yerine, doğal endotelin proteoglikanı ile kıyaslanabilecek bir bağ oluşur.

Corline Systems AB (Corline)

İsveçli Corline Systems şirketi, heparin kaplama teknolojisi öncülerinden Rolf Larsson'un işbirliği ile camın, metalin ve sentetik polimerlerin kan uyumluluğunu arttırmak için kolayca kaplanabilmesini sağlayan bir teknik geliştirmişlerdir^{63,64}. Corline heparin yüzeyi üniform makromoleküler heparin eşleniği vasıtasıyla üretilmektedir. Bu eşlenik, spesifik bağlayıcılarla inert poliamin zincirine kovalent bağlanmış çoklu heparin moleküllerinden oluşmaktadır. Özel bir ön işlemden sonra eşlenik, kendini medikal cihazın kanla temas eden yüzeylerine bağlamaktadır. Bu kovalent bağın özelliği, immobilize heparinin biyolojik aktivitesi için önemli olan pentasakkarit yapının tamamen korunmasını garantilemektedir.

3M

3M firması tarafından yakın zamanda geliştirilmiş olan heparin kaplama yöntemi, heparinin polimer ve metal yüzeyler üzerine kovalent bağlanmasını sağlayan bir temele dayanmaktadır. Yöntem Carmeda kaplama ile bazı paralellikler göstermektedir: kaplanacak yüzeye suda çözünebilir polietilamin bağlanır, sonra bir tabaka dextran sülfat, sonra okside heparinin siyanoborohidrit ilavesiyle kovalent bağlandığı bir başka polietilamin tabakası bağlanır. Böylece kanla karşılaşan yüzey, biyolojik olarak aktif heparinden oluşur.

1.3.3 Yeni yüzey kaplamaları

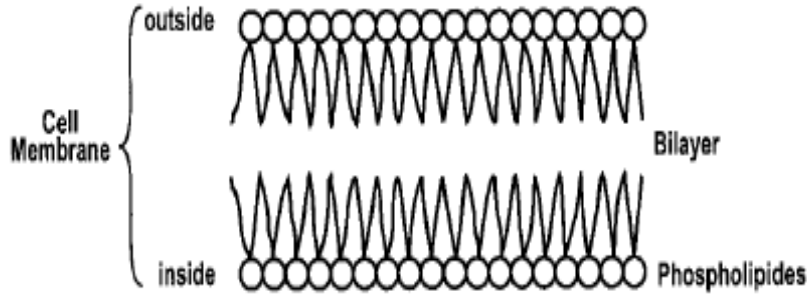
Avecor (Trilium Bio-passive Surface = TBS)

Yeni geliştirilmiş olsa da, bu teknik iki yüzey katman arasında immobilize edilmiş suda çözünebilir polimerler vasıtasıyla işlemektedir. İlk polimer tabaka primer olarak görev yapmakta ve kendini ekstrakorporeal sistemin yapay materyal yüzeylerine sıkıca bağlamaktadır. Sülfonat grupları, polietilen-oksit zincirleri ve heparin içeren ikinci tabaka primere kovalent olarak bağlanır ve çözünmeyen bir yüzey kaplaması oluşturur.

Fosforilkolin (Ph.I.S.I.O)

Dennis Chapman, antikoagülant içerikli kaplama yüzeylerine göre oldukça farklı bir metot geliştirmiştir: Doğal membranlardan elde edilen fosfolipitleri kullanmak. Zwaal ve ekibi 1977'de yaptıkları araştırmalarda, eritrositlerin membranlarının dış yüzeylerinin

aksine; iç yüzeylerinin güçlü trombojenik özellikte olduğunu göstermişlerdir⁶⁵.(Şekil 9) Sonraki çalışmalar, fosforilkolin içeren lipidlerin çift katmanlı tabakanın dış membranında baskın olacak şekilde asimetrik olarak dağılmış olduğunu göstermişlerdir⁶⁶.



Şekil 9. Biyolojik membran yapısı

Chapman'ın ekibi sentetik metakrilol-fosforilkolin/lauryl-metakrilat ko-polimerlerini metal yüzeylere ve sentetik yüzeylere işlemede başarılı olmuşlardır. 'Biyomembran takliti' terimi de fosforilkolin kaplı yabancı yüzeyler için ortaya çıkmıştır⁶⁷. Fosforilkolin heparin kaplı olmayıp iç yüzeyde kardiyovasküler endotelin non-trombojenik yapısını taklit eden bir majör lipid grubuna sahiptir^{68,69}.

Cobe (SMARxT)

Ekstrakorporeal dolaşım sistemlerinin tüm yüzeylerine uygulanabilen bu kaplama yöntemi, bilinen anlamda bir kaplama tekniği değildir. Bu daha ziyade başlangıçtaki sentetik materyale cihazın üretim evresinde eklenen bir yüzey değiştirici katkı (SMA)dır. Co-polimer, polimerizasyon işlemi sırasında sentetik materyalin içine dağılır ve yük karakteristiği nedeniyle soğuma esnasında temel materyalin yüzeyine doğru hareket eder. Böylece %100 SMA'dan oluşan yeni bir yüzey oluşur. Yüzeyin hidrofilik ve hidrofobik bölgeler arası değişim gösteren mikroskobik yapısı net olarak nötr yüktedir.

PMEA (Capiox)

Polimetoksietil akrilat alkoksil polimer yapısındadır. PMEa monomerleri geçmişte endüstride kullanılmıştır. PMEa hidrofobik polietilen omurgaya sahiptir, hidroksil ve amin kimyasal fonksiyonel grupları olmayan kalıntıları ise hafif hidrofilik özelliktedir. PMEa molekülünün dış yüzeyi kimyasal olarak inaktiftir.

2. MATERYAL ve METOD

Kasım 2009 - Ocak 2010 tarihleri arası Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde izole KABC planlanan 20 hasta çalışma için seçildi. Hastaların 10 tanesinde (Grup 1) KPB işlemi için fosforil kolin kaplamalı oksijenatör (Ph.i.s.i.o, Compactflo Evo, Dideco, Mirandola, Italy) diğer 10 hastada (Grup 2) ise aynı firmanın kaplamasız oksijenatörü kullanıldı.

Her iki grupta da olguların tamamında anestezi induksiyonunda midazolam, rokuronyum, fentanyl sitrat, etomidat ve metil prednizolon kullanılmıştır.

Çalışma 2 aşamalı olarak planlandı:

1. Kan örnekleri alındı.
2. Elektron mikroskopik çalışma yapıldı.

Kan örnekleri çeşitli zamanlarda alındı: (1) hemogram: preoperatif, vaka çıkışı, postoperatif 1. ve 3. günlerde; hastanemiz laboratuvarında rutin olarak çalışılmaktadır; WBC, granüosit, lenfosit ve plateletlerin sayısına bakıldı; (2) biyokimyasal ve serolojik çalışma: anestezi induksiyonu sonrası, KPB'ye girildikten 5 dk sonra, KPB çıkışı ve operasyon sonrası 24. saatte; alınan kan örneklerinden santrifüj işlemi sonrası serum elde edildi, analiz gününe kadar -80°C 'de saklandı, total protein, albümin, C3c, C4, IgG ve IgM miktarları hastanemiz biyokimya ve seroloji laboratuvarlarında rutin olarak çalışılmaktadır; (3) immünolojik çalışma: anestezi induksiyonunu sonrası, KPB'ye girildikten 5 dk sonra, KPB çıkışı ve operasyon sonrası 24. saatte olmak üzere 4 farklı zamanda, kan örnekleri Gülhane Askeri Tıp Akademisi İmmünoloji ABD laboratuvarında çalışıldı; CD15⁺CXCR1⁺ granüositler, CD3⁺ T hücre, CD3⁺CD25⁺ T hücre, CD3⁺CD69⁺ T hücre, CD3⁺CXCR1⁺ T hücre çalışıldı.

İmmünolojik çalışma için alınan kan örnekleri şu şekilde hazırlandı: 4-5 ml'lik santral venöz kan örnekleri Asit-Sitrat-Dekstroz Adenin - ACD A (Becton Dickinson, Meylan, Cedex, France) içeren tüplere aktarıldı. Hücre sayısı mL'de 1×10^6 hücre olacak şekilde hesaplandı. Her tüpe monoklonal antikorlardan (CD3 FITC/CD181PE, IgG₁FITC/IgG₁PE/CD3 PerCP, CD3 FITC/CD25 PE/CD69 PerCP,) 20 µL konuldu. Üzerine 1×10^6 /mL hücre içeren örnek ilâve edildi. Tüpler 20 dakika karanlıkta oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda örnekler içindeki eritrositler, 2-3 mL Lysing Solution (Becton Dickinson, San Jose, CA 95131 USA) ilavesi ile karanlıkta oda

ısısında inkübe edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Lysing Solution ile yıkamayı takiben 2 mL PBS (Phosphate Buffer Saline) ile yıkandı. Hücreler % 1 paraformaldehit içeren 500 µL PBS ile süspanse edildi ve analiz zamanına kadar 2-8 °C’de karanlıkta bekletildi. Hücreler FACSCanto (Becton Dickinson, Immunocytometry Systems, San Jose, CA 95131 USA) model akım sitometri cihazı, BD FACSDiva programı kullanılarak analiz edildi.

İmmünolojik çalışmada kullanılan antikorlar şunlardır:

IgG₁FITC/IgG₁PE/CD3 PerCP (Catalog no:340369)

PE Mouse Anti Human CD181 (CXCR1) (Catalog no:555940)

PE Mouse Anti Human CD25 (Catalog no:555432)

Anti Human CD69 PerCP (Catalog no:340548)

Anti Human CD3 FITC (Catalog no:345763)

Elektron mikroskopik çalışma ise kullanılan oksijenatörlerden alınan numuneler şu şekilde hazırlanarak yapıldı: operasyon sonrası oksijenatörü çevreleyen sert koruyucu haznenin elektrik motorlu kesici (Dremel) yardımıyla açıldıktan sonra her bir oksijenatörün aynı bölgesinden steril şartlarda bistüri yardımıyla ortalama 300 fiber (6 cm) ve 50 fiber (1 cm) içerecek şekilde iki farklı numune alındı. (1) 6 cm’lik fiber örnekleri ayrı ayrı 100 cc %0.9 sodyum klorür içeren serum fizyolojik ile dolu steril kültür kaplarına konularak muhafaza edildi. Örnekler önce Başkent Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümüne götürüldü. Bu örnekler üzerlerindeki toz ve yabancı maddelerden arındırmak amacıyla 10’ar dakika boyunca ultrasonik yıkayıcıda yıkandı. Daha sonra 50 mL’lik tüplere 35 mL serum fizyolojik konularak fiberlerin ıslak kalmaları sağlandı. Kullanılmış olan fiberler ise sondikasyon yapılmadan sadece ıslak kalmaları için 35 mL serum fizyolojik içine konuldu. Örnekler daha sonra Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji ve Araştırma Merkezi’ne (UNAM) götürüldü. Referans olan fiberler kesitlerinin düzgün alınması için fiberler SEM görüntülemeye alınmadan önce 5 saniye süreyle sıvı azota daldırılarak dondurulduktan sonra kesildi ve örnekler FEI QUANTA 200 FEG SEM marka taramalı elektron mikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı. Bu incelemeler 22 kV’luk akselerasyon voltajı altında gerçekleştirildi. (2) 1 cm’lik fiber örnekleri ise % 2,5’lik gluteraldehit çözeltisi içinde 24 saat süre ile fikse edildi. Daha sonra örnekler pH’ı 7,4 olan SPB (Sorenson’s Phosphate Buffer) tampon çözeltisi ile yıkandı. Bu fiber örnekleri de çalışılmak üzere Hacettepe

Üniversitesi Anatomi ABD laboratuvarına götürüldü. Daha sonra bu örnekler %1'lik osmium tetroksit çözeltisi ile post-fiksasyon işlemi uygulandı. Bu işlemi takiben örnekler tekrar SPB tampon çözeltisi ile yıkanarak dehidratasyon aşamasına kadar gelindi. Dehidratasyon işlemi düşükten yükseğe doğru değişen aseton konsantrasyonlarında (% 25, % 50, % 75 ve saf aseton) gerçekleştirildi ve daha sonra tüm materyaller tozsuz bir ortamda Petri kaplarına alındı ve ağızları kapatılan Petri kaplarının içinde havada kurutulmaya bırakıldı. Altı saat süreyle havada kurutulan materyaller iki taraflı yapışkan bantlar ile SEM'in metal levhaları üzerine yapıştırıldı. Daha sonra örnekler BIO-RAD sputter apparatus (İngiltere) marka kaplama cihazına metal levhalar üzerinde iken yerleştirildi ve bu cihazda 100 Angstrom kalınlıkta altın-paladyum karışımı ile kaplandı. Kaplama işlemi takiben 24 saat süre ile nemsiz ve kuru bir ortamda bekletilen örnekler daha sonra JEOL SEM ASID-10 (Jeol Ltd., Tokyo, Japan) marka taramalı elektron mikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı. Elektron mikroskopik incelemeler 80 kV'luk akselerasyon voltajı altında gerçekleştirildi.

2.1 İstatistiksel analiz yöntemi

2.1.1 Temel İstatistikler

Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiştir. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri gerekli durumlarda %95 güven aralıkları; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS ver 16.0 (Chicago, IL, USA) programı ile yapılmıştır.

2.1.2 İkincil Karşılaştırmalar

Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmış ve non-parametrik test olarak Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher, Mantel Haenszel).

3.BULGULAR

Gruplar arasında perioperatif özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen ve Grup 1'deki 10 olgunun sekizi erkek (%80) ve ikisi kadın (%20) ve bu olguların yaş ortalaması $61,7 \pm 13,25$ (44-78) olarak bulunmuştur. Grup 2'deki olguların dokuzu erkek (%90) ve biri kadın (%10) iken yaş ortalaması $63,1 \pm 9,64$ (51-78) olarak hesaplanmıştır.

Grup 1'deki olguların beşi (%50) sigara kullanırken diğer beşi (%50) sigara kullanmamaktadır. Grup 2'deki, oksijenatör kullanılan olguların yedisi (%70) sigara kullanırken üçü (30) sigara kullanmamaktadır.

Grup 2'deki olguların XCL ve KPB süre ortalaması Grup 1'deki olgulardan daha uzun iken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0,405$, $p=0,162$). Grup 1'deki olguların EF ortalaması Grup 2'deki olgulardan daha yüksekken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,193$). Grup 2'deki olguların yoğun bakım, entübasyon ve hastanede kalış süreleri Grup 1'deki olgulardan daha fazla iken aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Grup 1'de yapılan kan transfüzyonu miktarı istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde Grup 2'deki olgulardan daha yüksektir. Grup 1'deki olguların dördüne taze donmuş plazma (TDP) süspansiyonu ile birlikte eritrosit süspansiyonu (ES) verilmişken altısına sadece TDP verilmiştir. Grup 2' deki olguların ise beşine TDP ile birlikte ES verilmişken beşine sadece TDP verilmiştir. Kan transfüzyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,934$).

Grup 1' deki olguların drenaj miktarı grup 2'deki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha yüksektir ($p=0,447$). Grup 2' deki olgulara verilen heparin ve protamin miktarı Grup 1'deki olgulara verilen heparin ve protamin miktarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,008$). (Tablo 1)

Tablo 1. Grup 1 ve 2'nin perioperatif özellikleri.

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p değeri
Yaş	61,7 ±13,25 (44-78)	63,1 ± 9,64 (51-78)	0,677
Cins E/K	8/2 (80/20)	9/1 (90/10)	0,531
Risk faktörleri			
DM	2/8 (20/80)	3/7 (30/70)	1,000
HT	6/4 (60/40)	6/4 (60/40)	1,000
KOAH	1/9 (10/90)	2/8 (20/80)	1,000
KBY	1/9 (10/90)	2/8 (20/80)	1,000
Sigara	5/5 (50/50)	7/3 (70/30)	0,361
Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)	53,00 ± 13,58 (30-65)	47,08 ± 10,30 (30-65)	0,193
Postoperatif özellikler			
XCL süresi (dk)	49,60 ± 13,67 (30-77)	58,70 ± 23,55 (40-113)	0,405
KPB süresi (dk)	88,40 ± 26,28 (58-134)	102,1 ± 25,58 (75-146)	0,162
Heparin	4,20 ± 0,42 (4-5)	5,50 ± 0,84 (4-7)	0,001
Protamin	4,60 ± 0,51 (4-5)	5,70 ± 1,05 (4-8)	0,008
Entübe kalış süresi(Saat)	8,00 ± 2,90 (4-12)	9,4 ± 3,74 (4-18)	0,488
Yoğunbakım kalış süresi (saat)	34,00 ± 11,50 (20-48)	38,00 ± 11,19 (24-48)	0,384
Hastane kalış süresi(gün)	6,60 ± 0,96 (6-9)	8,00 ± 1,88 (6-12)	0,039
Drenaj	645,00 ± 319,24 (200-1300)	530,00 ± 182,87 (250-900)	0,447
Transfüzyon	920,00 ± 454,11 (600-1800)	900,00 ± 391,57 (600-1800)	0,934

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum), olgu sayısı (yüzdesi)

DM=Diabetes Mellitus; E=Erkek; HT=Hipertansiyon; K=Kadın; KBY=Kronik böbrek yetmezliği; KOAH=Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KPB=Kardiyopulmoner baypas; XCL=Kros klemp.

Preoperatif, vaka çıkışı, postoperatif 1.gün ve postoperatif 3. gün WBC değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05). Gruplardaki

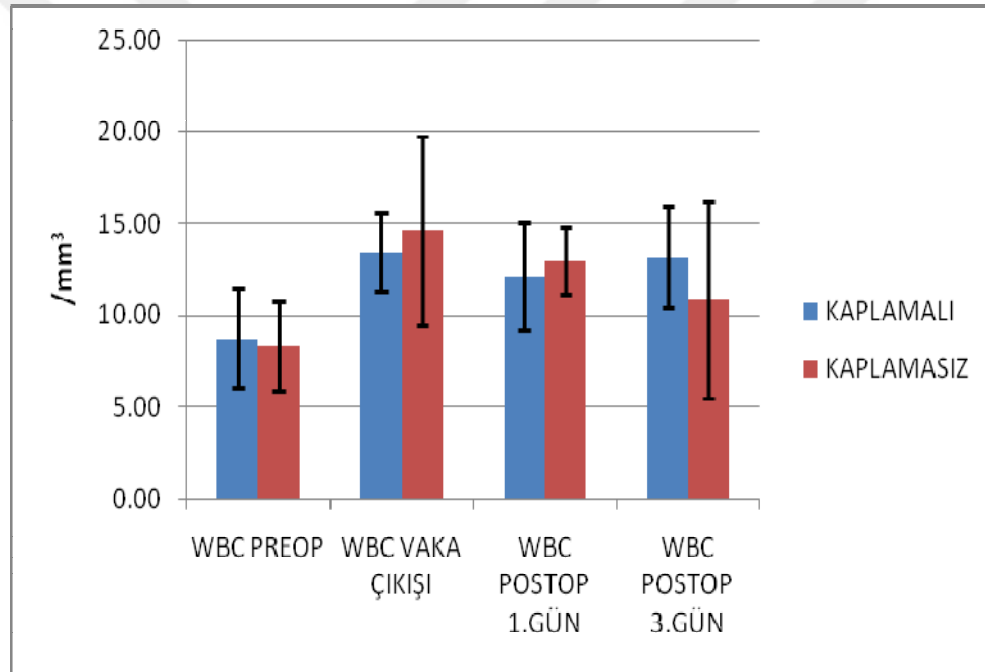
olguların preoperatif WBC değeri diğer ölçüm değerlerinden daha düşüktür (p=0,070).

Tablo 2. Gruplardaki olgulara ait WBC değerleri (/mm³).

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
Preoperatif	8,74 ± 2,12 (5,4-11,8)	8,3 ± 2,12 (4,3-11,5)	0,850
Vaka çıkışı	13,45 ± 2,69 (7,5-17,1) ^a	14,61 ± 5,13 (9,6-25,6) ^a	0,733
Postoperatif 1. gün	12,12 ± 2,93 (7,7-17,2) ^a	12,94 ± 1,82 (10,3-15,4) ^a	0,364
Postoperatif 3. gün	13,19 ± 2,77 (9,4-17,4) ^a	10,81 ± 5,36 (4,0-22,5) ^a	0,070

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: preop değeri ile arasında anlamlı farklılık.



Grafik 1. Gruplardaki olgulara ait WBC değerleri(/mm³)

Preoperatif, vaka çıkışı ve postoperatif 1. gün granülosit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Grup 1'deki olguların postoperatif 3. gün granülosit ortalaması Grup 2'deki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p=0,041).

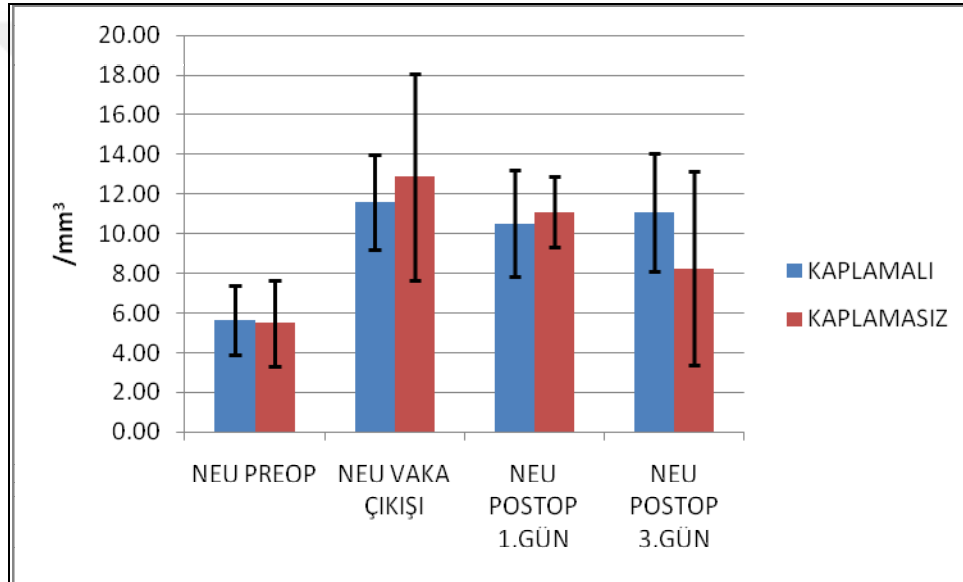
Grup 1 ve 2'deki preoperatif granülosit değeri diğer ölçüm değerlerinden (vaka çıkışı, postoperatif 1 ve 3.gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (p<0,05).

Tablo 3. Gruplardaki olgulara ait nötrofil (granülosit) değerleri (/mm³)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
Preoperatif	5,66 ± 1,73 (2,8-8,1)	5,51 ± 2,16 (1,9-8,3)	0,940
Vaka çıkışı	11,61 ± 2,39 (6,5-15,2) ^a	12,86 ± 5,19 (7,6-24,2) ^a	0,910
Postoperatif 1. gün	10,51 ± 2,67 (6,1-15,6) ^a	11,11 ± 1,76 (8,8-13,9) ^a	0,570
Postoperatif 3. gün	11,1 ± 2,98 (6,8-15,5) ^a	8,25 ± 4,89 (2,9-19,9) ^a	0,041

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: preop değeri ile arasında anlamlı farklılık.



Grafik 2. Gruplardaki olgulara ait nötrofil (granülosit) değerleri (/mm³).

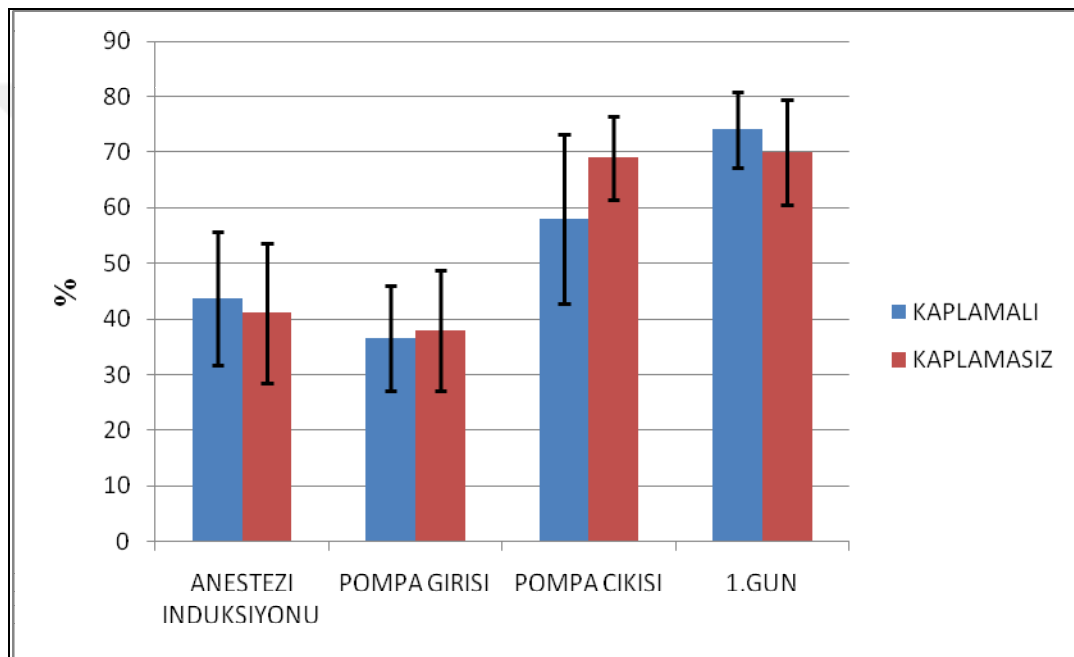
Gruplardaki olgular arasında anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün granulosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup 2'deki olguların anestezi indüksiyonu granulosit ortalaması pompa çıkışı ve 1. gün granulosit ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,05$). Grup 1'deki olguların 1. gün granulosit ortalaması pompa çıkışı granulosit ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,012$).

Tablo 4. Gruplardaki olgulara ait granülosit değerleri (%).

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	43,66 ± 11,93 (26,6-62,3)	41,04 ± 12,46 (18,5-54,8)	0,825
Pompa girişi	36,50 ± 9,46 (25,5-58,0)	37,88 ± 10,82 (22,7-53,0)	0,508
Pompa çıkışı	58,03 ± 15,17 (27,4-75,0)	69,01 ± 7,47 (58,1-80,5) ^a	0,060
1.gün	74,04 ± 6,83 (63,9-86,8) ^a	70,05 ± 9,43 (55,1-83,3) ^a	0,462

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: anestezi indüksiyonu değeri ile arasında anlamlı farklılık.



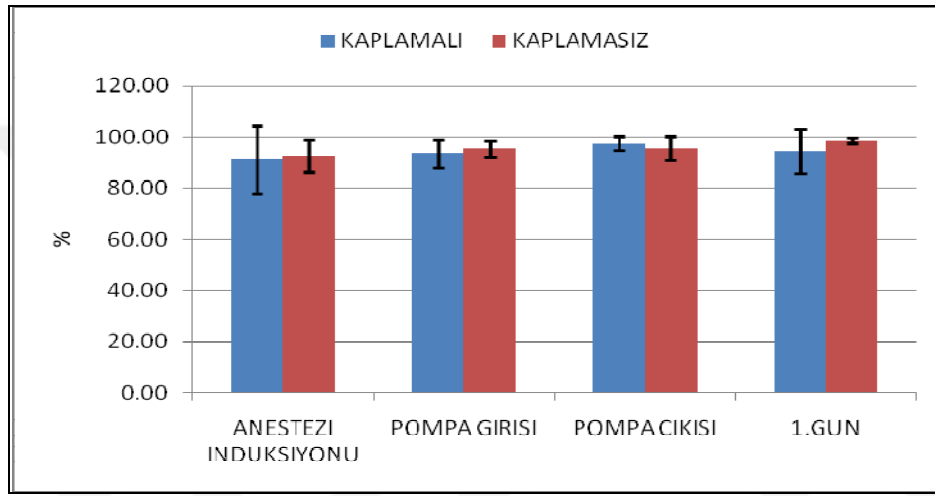
Grafik 3. Gruplardaki olgulara ait granülosit değerleri (%)

Gruplardaki olgular arasında anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı CD15⁺CXCR1⁺ granülosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Her 2 grupta anestezi indüksiyonu CD15⁺CXCR1⁺ granülosit ortalaması ile diğer ölçüm zamanı CD15⁺CXCR1⁺ granülosit ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 5. Gruplardaki olgulara ait CD15⁺CXCR1⁺ granülosit değerleri (%).

	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=10)	p
İndüksiyon	91,25 ± 13,12 (58,4-99,1)	92,71 ± 6,23 (77,2-99,0)	0,414
Pompa girişi	93,58 ± 5,61 (83,4-99,5)	95,46 ± 3,22 (90,6-99,14)	0,564
Pompa çıkışı	97,54 ± 2,61 (92,9-99,4)	95,65 ± 4,53 (83,6-98,6)	0,060
1.gün	94,46 ± 8,63 (73,6-99,5)	98,71 ± 1,06 (96,2-99,6)	0,075

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



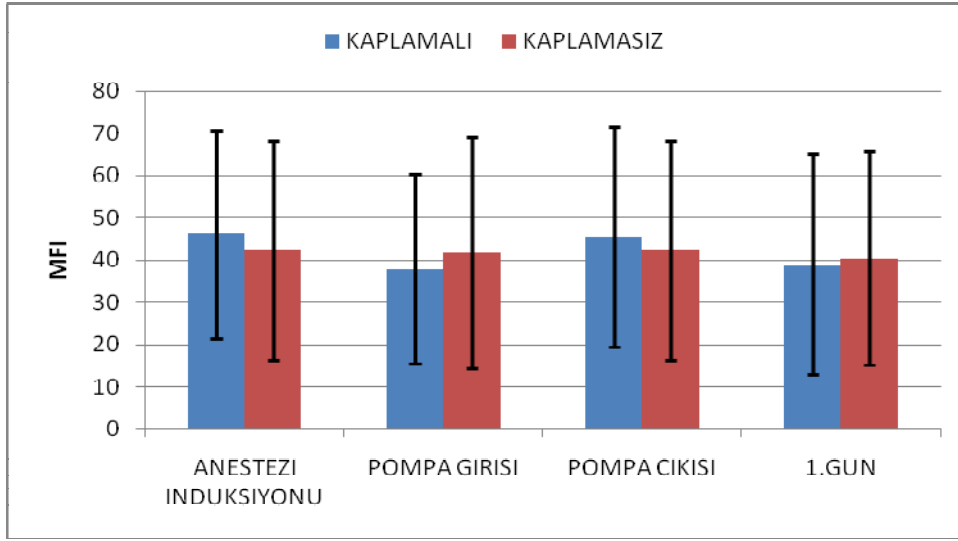
Grafik 4. Gruplardaki olgulara ait CD15⁺CXCR1⁺ granülosit değerleri (%)

Gruplardaki olgular arasında anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün CD15⁺CXCR1⁺ granülosit MFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Her 2 grupta anestezi indüksiyonu CD15⁺CXCR1⁺ granülosit MFI değerleri ile diğer ölçüm zamanı (pompa girişi, pompa çıkışı, 1. Gün) CD15⁺CXCR1⁺ granülosit MFI değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 6. Gruplardaki olgulara ait CD15⁺CXCR1⁺ granülosit değerleri (MFI).

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	46,19 ± 24,69 (15,5-77,4)	42,29 ± 26,06 (10,3-77,6)	0,495
Pompa girişi	37,89 ± 22,43 (18,0-71,2)	41,68 ± 27,28 (9,3-75,2)	0,791
Pompa çıkışı	45,52 ± 26,13 (7,82-82,3)	42,34 ± 25,96 (6,7-82,3)	0,820
1.gün	39,0 ± 26,1 (8,1-79,3)	40,41 ± 25,21 (8,2-79,3)	0,940

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



Grafik 5. Gruplardaki olgulara ait CD15⁺CXCR1⁺ granülosit değerleri (MFI)

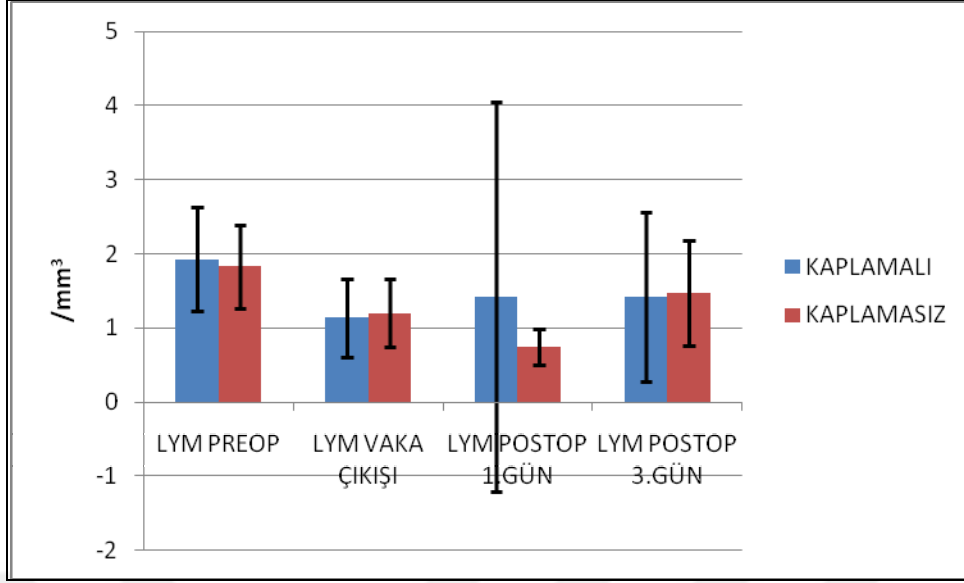
Preoperatif, vaka çıkışı, postoperatif 1.gün ve 3. gün lenfosit değerleri açısından Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Grup 1'deki olguların preoperatif lenfosit değeri vaka çıkışı lenfosit değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,021$). Grup 2'deki olguların preop ve vaka çıkışı lenfosit değerleri arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Grup 1'deki olguların preoperatif lenfosit ortalaması ile postoperatif 1. gün lenfosit ortalaması arasında fark yoktur ($p>0,05$). Grup 2'deki olguların preoperatif lenfosit ortalaması postoperatif 1. gün lenfosit ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,005$). Grup 1 ve 2'de preoperatif lenfosit ortalaması ile postoperatif 3. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 7. Grup 1 ve 2 lenfosit değerleri ($/\text{mm}^3$)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
Preoperatif	1,93 ± 0,70 (1,1-3,3)	1,83 ± 0,56 (1,2-3,0)	0,909
Vaka çıkışı	1,14 ± 0,52 (0,6-1,9) ^a	1,20 ± 0,45 (0,8-2,1)	0,421
Postoperatif 1. gün	1,42 ± 2,63 (0,4-8,9)	0,74 ± 0,24 (0,4-1,2) ^a	0,303
Postoperatif 3. gün	1,42 ± 1,13 (0,3-4,1)	1,47 ± 0,70 (0,5-2,8)	0,449

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: preop değeri ile arasında anlamlı farklılık.



Grafik 6 Gruplardaki olgulara ait lenfosit değerleri(/mm³)

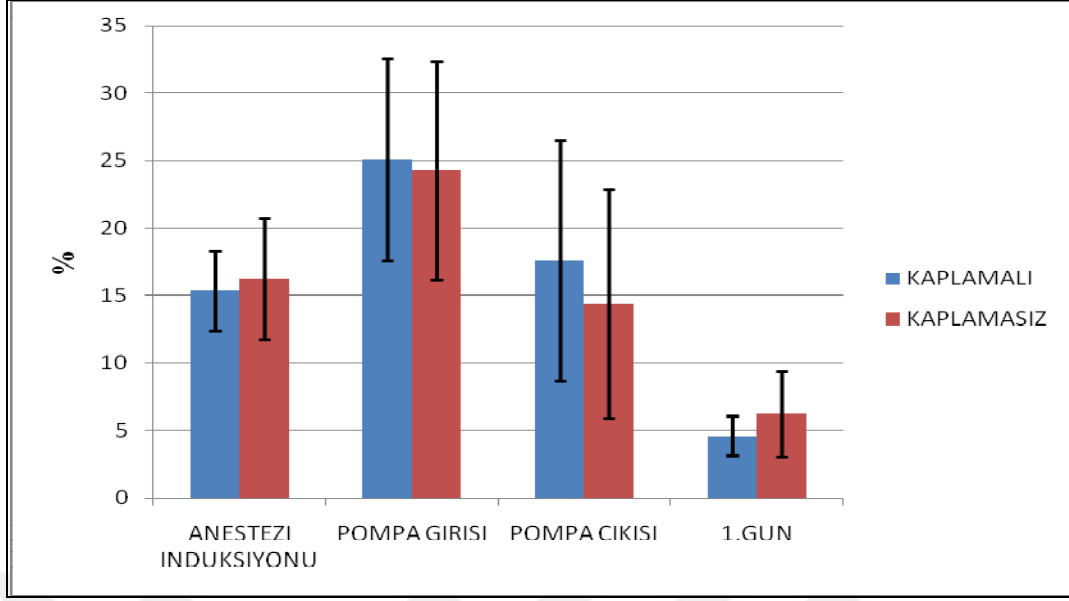
Grup 1 ve 2 arasında anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün lenfosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup 1 ve 2’de anestezi indüksiyonu ile pompa çıkışı lenfosit ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Grup 1 ve 2’de anestezi indüksiyonu lenfosit ortalaması pompa girişi lenfosit ortalamasından daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak Grup 1ve 2’de anestezi indüksiyonu lenfosit ortalaması 1. gün lenfosit ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$)

Tablo 8. Gruplardaki olgulara ait lenfosit değerleri (%)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	15,35 ± 2,95 (11,3-20,9)	16,27 ± 4,5 (9,2-22,7)	0,630
Pompa girişi	25,05 ± 7,49 (12,1-36,4) ^a	24,26 ± 8,05 (10,9-38,9) ^a	0,691
Pompa çıkışı	17,58 ± 8,93 (6,1-32,4)	14,38 ± 8,48 (4,1-27,6)	0,571
1.gün	4,6 ± 1,46 (3,0-6,8) ^a	6,24 ± 3,14 (2,6-13,9) ^a	0,086

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: anestezi indüksiyonu değeri ile arasında anlamlı farklılık.



Grafik 7. Gruplardaki olgulara ait lenfosit değerleri (%)

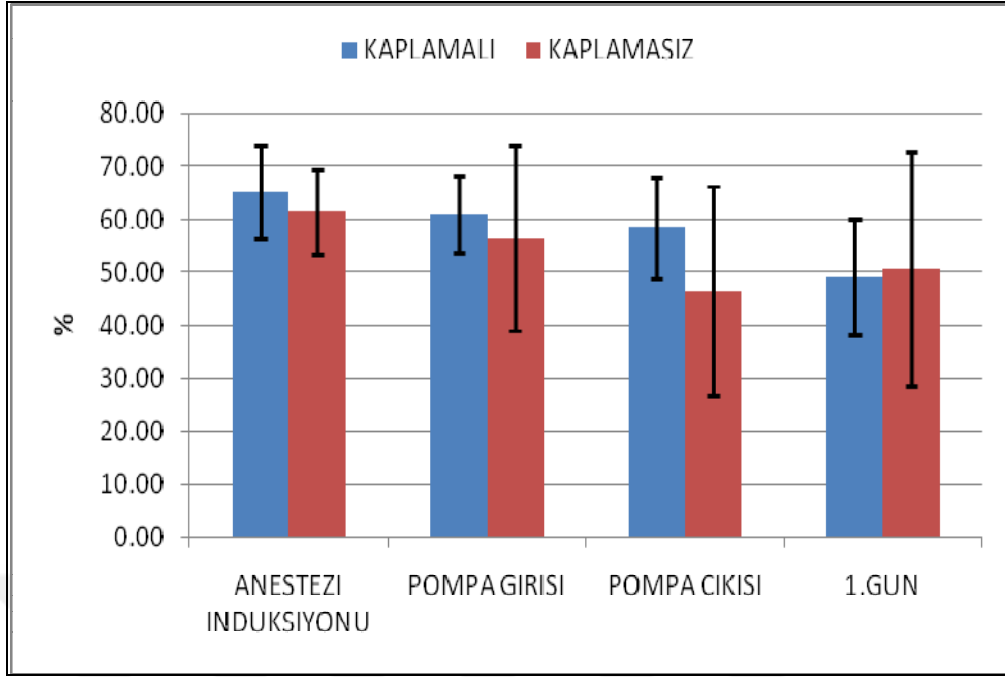
Anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün CD3⁺ T hücre oranı verilerinde Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05). Her iki grupta da anestezi indüksiyonu CD3⁺ T hücre oranı ortalaması ile pompa girişi CD3⁺ T hücre oranı ortalaması arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). İki grubunda anestezi indüksiyonu CD3⁺ T hücre oranı ortalaması, pompa çıkışı CD3⁺ T hücre oranı ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla p=0,001 ve p=0,0017). Grup 1'de anestezi indüksiyonu CD3⁺ T hücre oranı ortalaması, 1. gün CD3⁺ T hücre oranı ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,008). Grup 2'deki olguların anestezi indüksiyonu CD3⁺ T hücre oranı ortalaması, 1. gün CD3⁺ T hücre oranı ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 9. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺ T Hücre değerleri (%)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	65,12 ± 8,76 (56,0-78,2)	61,42 ± 7,98 (43,6-72,7)	0,462
Pompa girişi	60,95 ± 7,34 (53,0-74,8)	56,38 ± 17,46 (23,1-74,7)	1,000
Pompa çıkışı	58,41 ± 9,53 (41,2-75,1) ^a	46,46 ± 19,88 (1,3-68,3) ^a	0,174
1.gün	49,15 ± 10,99 (25,3-62,8) ^a	50,70 ± 22,02 (0,1-67,7)	0,288

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: anestezi indüksiyonu değeri ile arasında anlamlı farklılık.



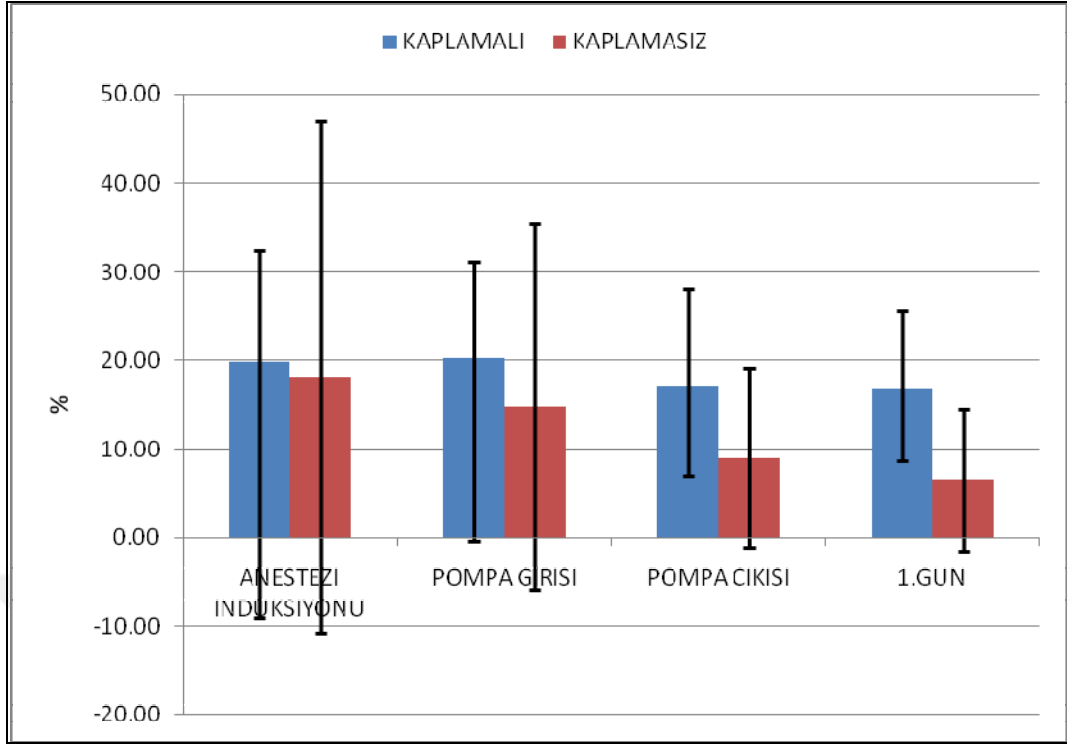
Grafik 8. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺ T Hücre değerleri (%)

Anestezi indüksiyonu, pompa girişi ve pompa çıkışında gruplar arasında CD3⁺CD25⁺ T hücre değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Grup 1'de CD3⁺CD25⁺ T hücre ortalaması Grup 2'deki olguların ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,014$).

Tablo 10. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD25⁺ T hücre değerleri (%)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	19,83 ± 12,53 (6,5-39,1)	18,12 ± 28,89 (0,5-93,6)	0,121
Pompa girişi	20,25 ± 10,96 (8,0-35)	14,82 ± 20,67 (0,4-64,4)	0,112
Pompa çıkışı	17,08 ± 10,95 (0,2-32,1)	9,00 ± 10,12 (0,2-28,1)	0,121
1.gün	16,73 ± 8,90 (5,0-30,1)	6,54 ± 8,03 (0,2-24,7)	0,014

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



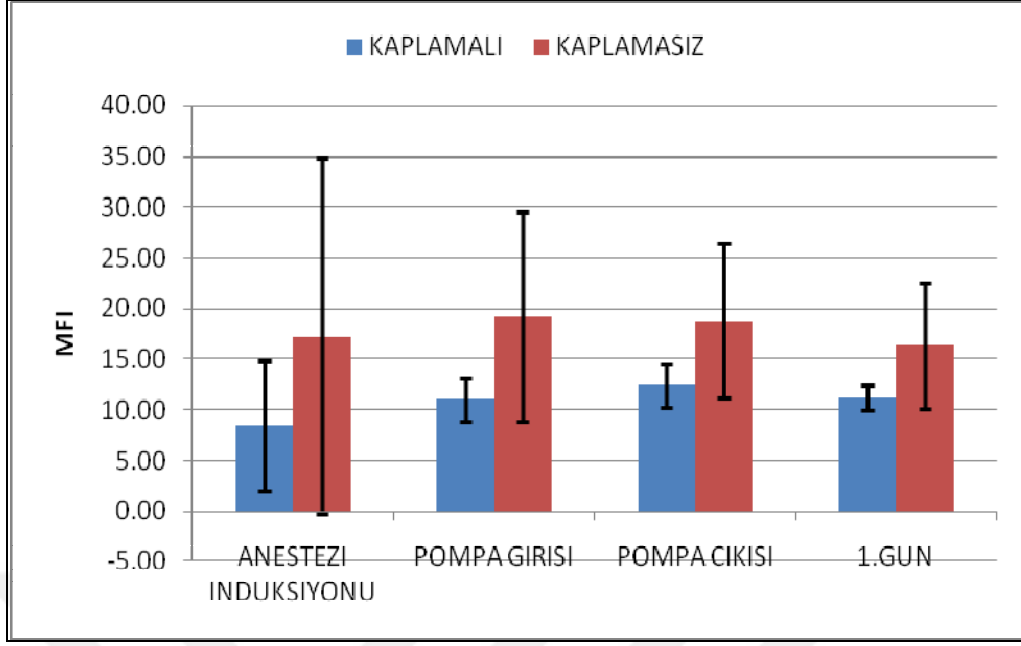
Grafik 9. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD25⁺ T hücre değerleri (%)

Gruplardaki olgular arasında anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı CD3⁺CD25⁺ T hücre MFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Grup 1'de 1. gün CD3⁺CD25⁺ T hücre MFI değerleri Grup 2'de CD3⁺CD25⁺ T hücre MFI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p=0,033$).

Tablo 11. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD25⁺ T hücre değerleri (MFI)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	8,40 ± 6,41 (0,1-15,7)	17,28 ± 17,56 (0,1-56,0)	0,325
Pompa girişi	11,05 ± 2,13 (7,9-14,6)	19,17 ± 10,32 (9,9-35,2)	0,169
Pompa çıkışı	12,42 ± 2,12 (10,7-14,6)	18,8 ± 7,64 (10,7-31,2)	0,058
1.gün	11,25 ± 1,23 (10,3-14,5)	16,34 ± 6,19 (10,7-26,0)	0,033

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



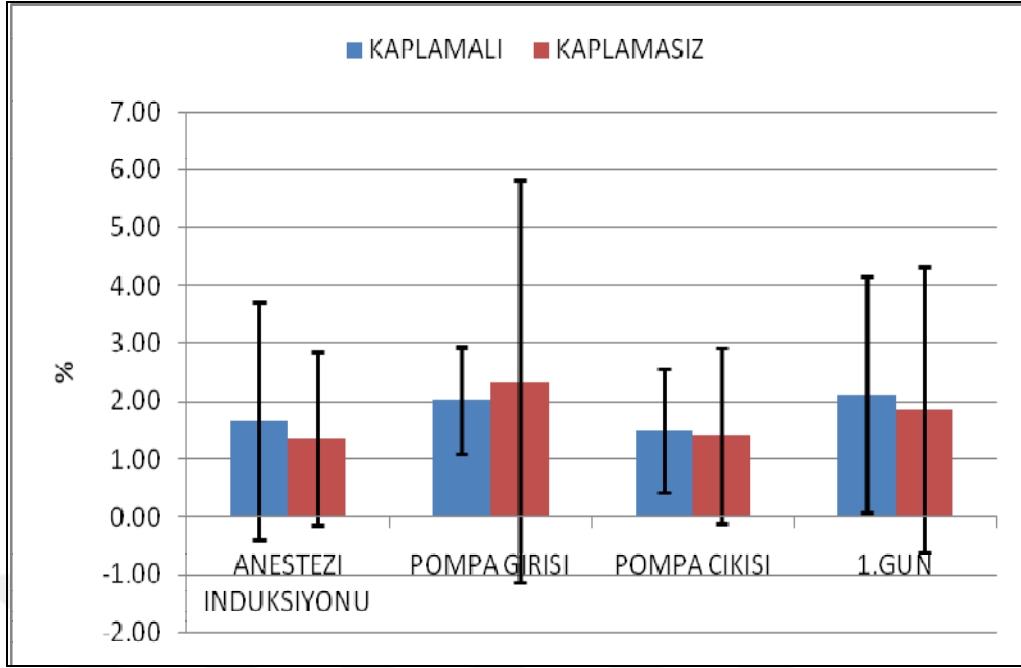
Grafik 10. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD25⁺ T hücre değerleri (MFI)

Anestezi induksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün CD3⁺CD69⁺ T hücre ortalama verilerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Her 2 grupta da olguların anestezi induksiyonu CD3⁺CD69⁺ T hücre ortalaması ile diğer ölçüm zamanı CD3⁺CD69⁺ T hücre ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 12. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD69⁺ T hücre değerleri (%)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	1,66 ± 2,04 (0,1-6,7)	1,36 ± 1,48 (0,1-4,3)	0,870
Pompa girişi	2,02 ± 0,93 (0,9-3,5)	2,34 ± 3,47 (0,2-10,9)	0,185
Pompa çıkışı	1,49 ± 1,06 (0,2-3,3)	1,41 ± 1,51 (0,1-5,4)	0,496
1.gün	2,11 ± 2,04 (0,1-7,1)	1,85 ± 2,47 (0,1-6,5)	0,306

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



Grafik 11. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD69⁺ T hücre değerleri (%)

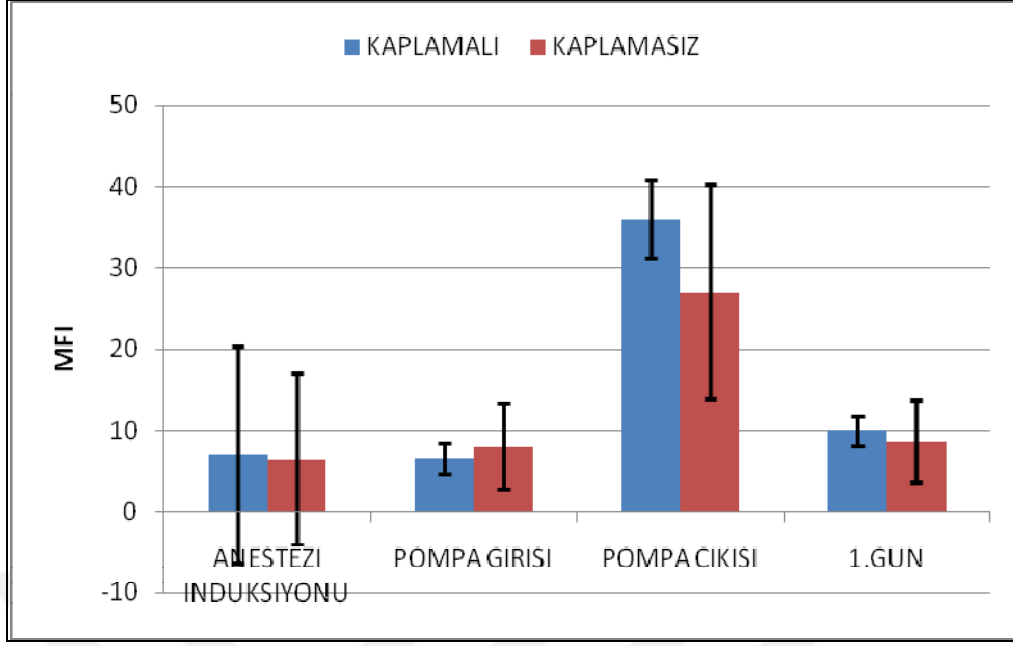
Gruplardaki olgular arasında anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün CD3⁺CD69⁺ T hücre değerleri (MFI) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Her iki grubun da anestezi indüksiyonu ortalaması, pompa çıkışı ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,017$).

Tablo 13. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD69⁺ T hücre değerleri (MFI)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	7,04 ± 13,30 (0,2-42,0)	6,46 ± 10,57 (0,2-35,3)	0,838
Pompa girişi	6,55 ± 1,92 (4,2-10,9)	8,03 ± 5,30 (3,48-22,0)	0,733
Pompa çıkışı	35,96 ± 4,84 (29,8-42,1) ^a	27,10 ± 13,25 (8,5-42,1) ^a	0,185
1.gün	10,02 ± 1,77 (7,2-11,9)	8,69 ± 5,13 (0,0-18,4)	0,390

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: anestezi indüksiyonu değeri ile arasında anlamlı farklılık.



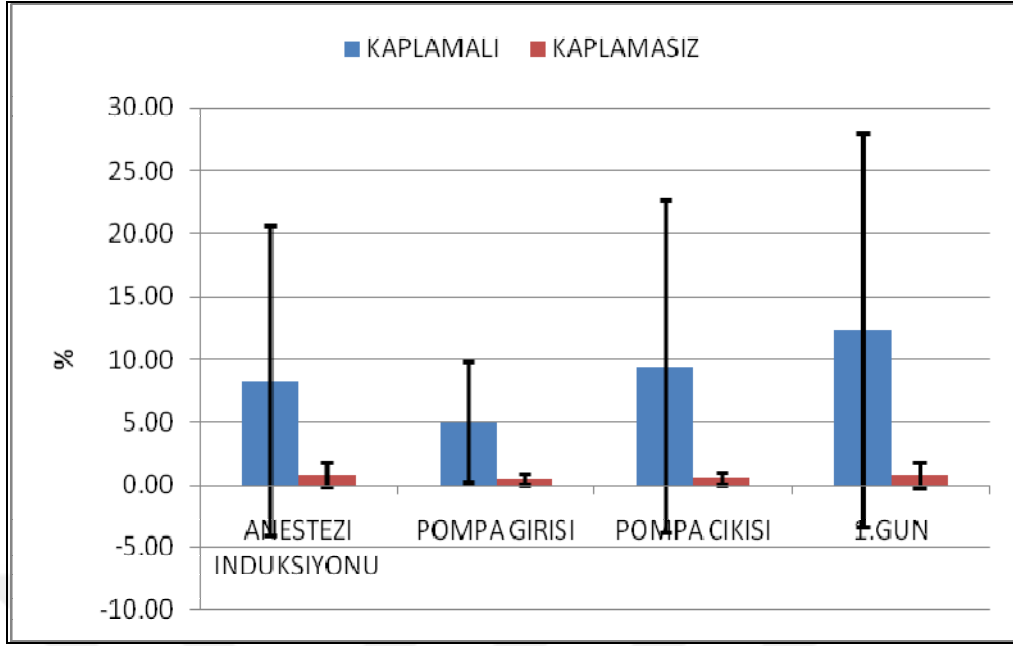
Grafik 12. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CD69⁺ T Hücre değerleri (MFI)

Grup 1'de anestezi induksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün CD3⁺CXCR1⁺ T hücre ortalaması Grup 2'deki CD3⁺CXCR1⁺ T hücre ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05). Her 2 grupta da olguların anestezi induksiyonu CD3⁺CXCR1⁺ T hücre ortalaması, diğer ölçüm zamanı CD3⁺CXCR1⁺ T hücre ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 14. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CXCR1⁺ T hücre değerleri (%)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	8,30 ± 12,31 (0,1-37,0)	0,85 ± 0,91 (0,1-2,8)	0,033
Pompa girişi	4,98 ± 4,78 (0,1-14,0)	0,46 ± 0,40 (0,1-1,2)	0,015
Pompa çıkışı	9,42 ± 13,29 (0,2-40,2)	0,52 ± 0,52 (0,1-1,7)	0,003
1.gün	12,35 ± 15,70 (0,1-41,4)	0,81 ± 1,01 (0,1-3,3)	0,013

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



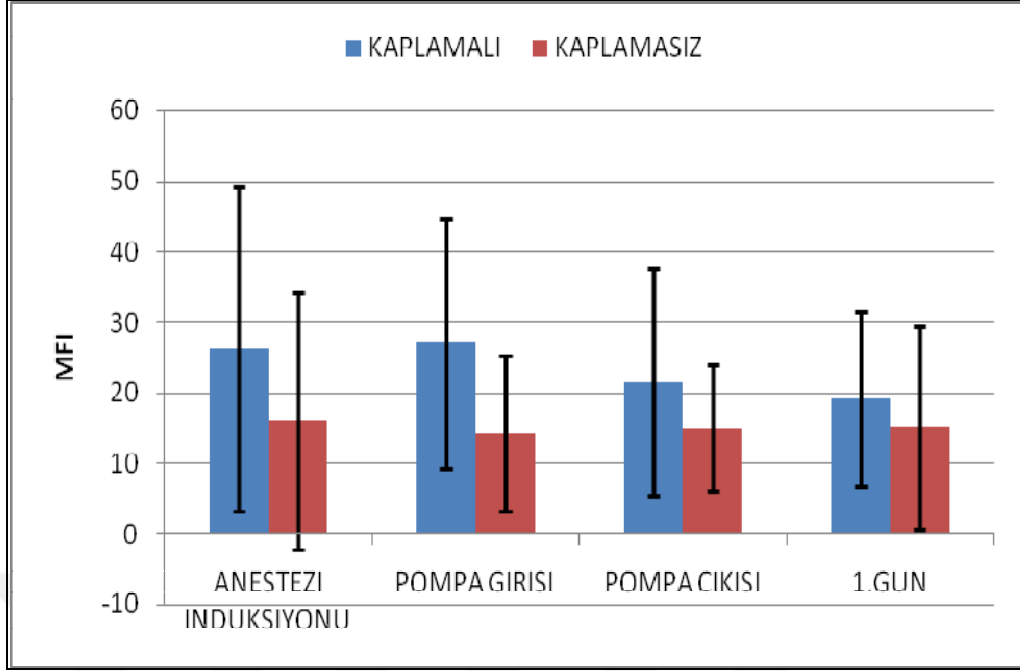
Grafik 13. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CXCR1⁺ T hücre değerleri (%)

Gruplardaki olgular arasında anestezi induksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve 1.gün CD3⁺CXCR1⁺ T hücre MFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Her 2 grupta da olguların anestezi induksiyonu CD3⁺CXCR1⁺ T hücre MFI değerleri ile diğer ölçüm zamanı CD3⁺CXCR1⁺ T hücre MFI değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 15. Gruplardaki olgulara ait CD3⁺CXCR1⁺ T hücre değerleri (MFI)

	Grup 1(n=10)	Grup 2(n=10)	p
İndüksiyon	26,26 ± 22,96 (0,9-62,3)	15,95 ± 18,25 (2,35-55,0)	0,414
Pompa girişi	27,06 ± 17,67 (3,7-52,9)	14,26 ± 11,06 (5,2-41,1)	0,122
Pompa çıkışı	21,57 ± 16,14 (3,7-58,6)	15,05 ± 8,95 (5,9-32,3)	0,364
1.gün	19,15 ± 12,38 (3,1-42,1)	15,18 ± 14,36 (3,2-46,1)	0,627

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)



Grafik 14. Grublardaki olgulara ait CD3⁺CXCR1⁺ T hücre değerleri (MFI)

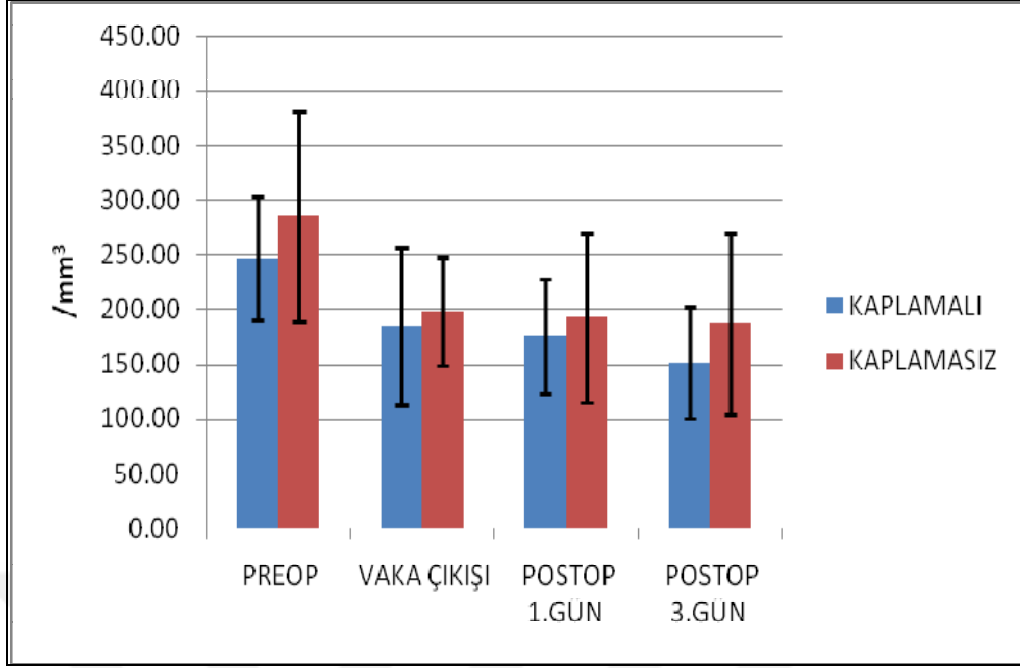
Preoperatif, vaka çıkışı, postoperatif 1.gün ve 3. gün platelet değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Her 2 grubunda preoperatif platelet ortalaması, vaka çıkışı, postoperatif 1.gün ve postoperatif 3. gün platelet ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 16. Grublardaki olgulara ait platelet değerleri (/mm³)

	GRUP 1(n=10)	GRUP 2(n=10)	p
Preoperatif	247,0 ± 56,9 (149-335)	285,4 ± 96,3 (93-424)	0,226
Vaka çıkışı	184,7 ± 71,8 (105-329) ^a	198,6 ± 49,2 (99-282) ^a	0,290
Postoperatif 1. gün	175,8 ± 82,7 (95-226) ^a	193,2 ± 77,3 (70-360) ^a	0,821
Postoperatif 3. gün	151,4 ± 51,1 (93-224) ^a	187,7 ± 82,5 (77-343) ^a	0,450

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

a: preop değeri ile arasında anlamlı farklılık.



Grafik 15. Gruplardaki olgulara ait platelet değerleri (/mm³)

Grup 1'deki total protein, albumin, C3c ve C4 pompa giriş ortalamaları Grup 2'deki olguların total protein, albumin, C3c ve C4 pompa giriş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p < 0,05$). Gruplar arasında pompa çıkışında total protein, albumin, C3c ve C4 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Grup 1'deki olguların pompa giriş total protein değeri pompa çıkış değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p = 0,010$). Grup 2'deki olguların pompa giriş ve çıkış total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0,673$). Grup 1'de pompa girişi albumin ortalaması pompa çıkışından anlamlı derecede daha düşüktür ($p = 0,010$). Grup 2'de pompa giriş ve çıkış albümin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0,477$)

Grup 1'deki pompa giriş IgG ortalaması pompa çıkış IgG ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p = 0,012$). Grup 2'deki pompa giriş ve çıkış IgG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0,201$). Grup 1'de pompa giriş ve çıkış IgM ortalamaları karşılaştırıldığında pompa çıkış IgM ortalaması pompa giriş IgM ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekken ($p < 0,012$) grup 2'deki olguların pompa giriş ve çıkış IgM ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p = 0,167$). Grup 1'deki olguların pompa giriş C3c ortalaması pompa çıkış C3c ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p = 0,005$). Grup 2'deki olguların pompa giriş ve çıkış ortalamaları arasında

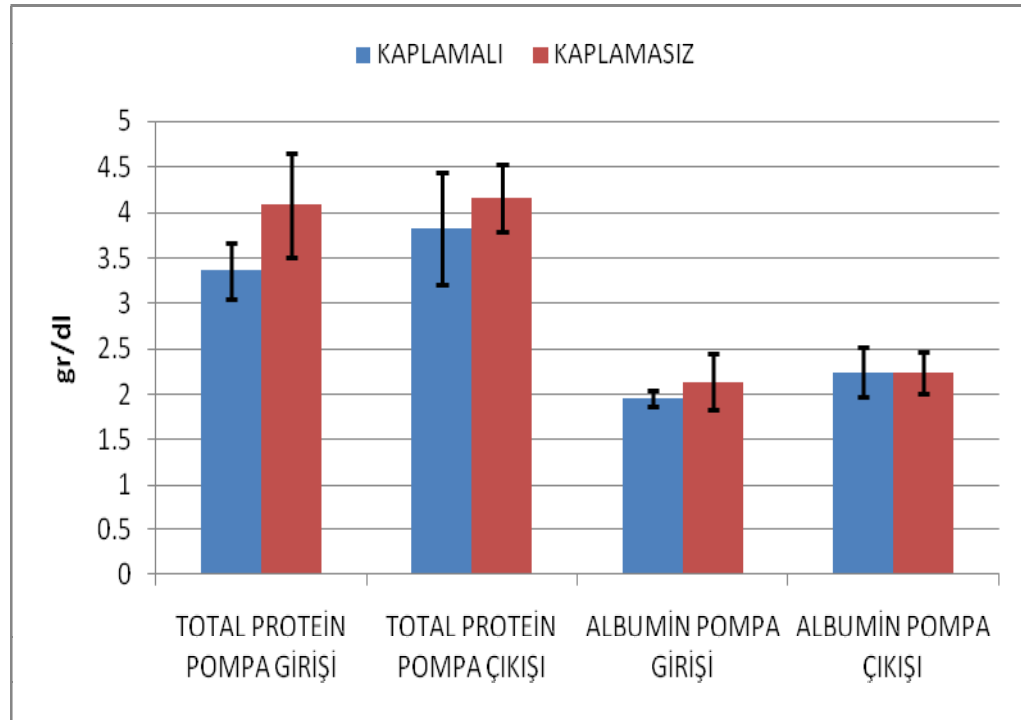
istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,331$). Her iki grupta da pompa giriş ve çıkış C4 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 17. Gruplardaki olgulara ait total protein, albümin, IgG, IgM, C3c, C4 değerleri

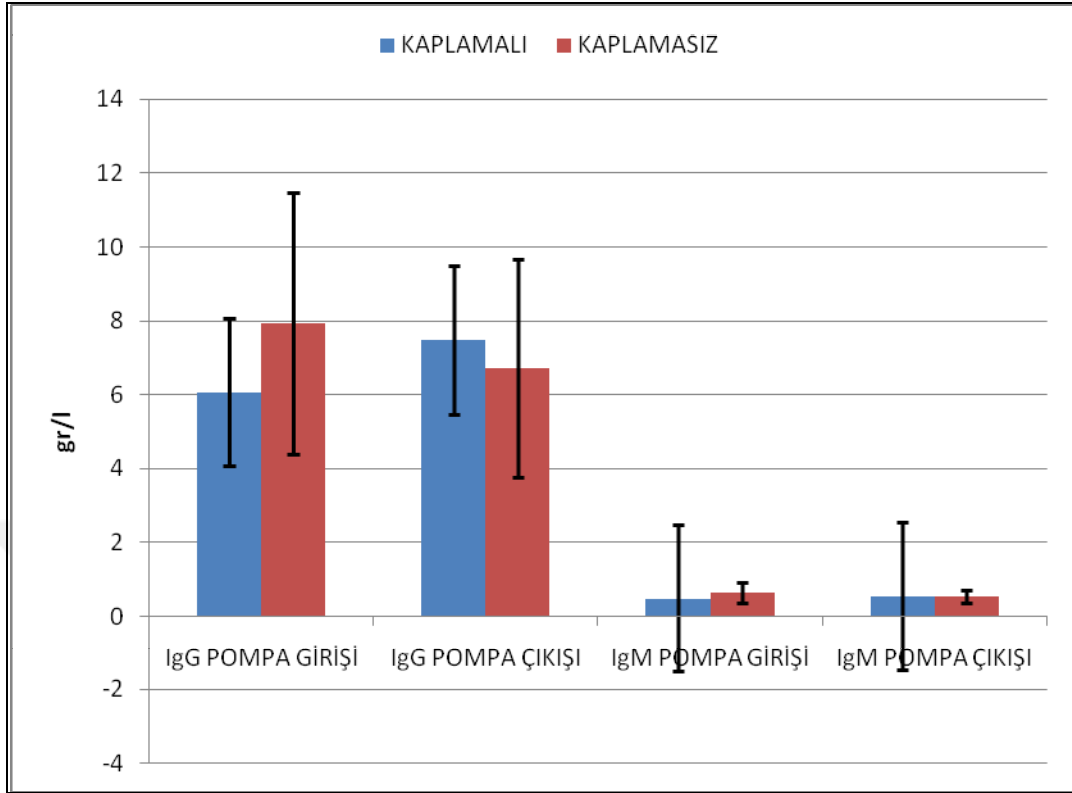
	GRUP 1(n=10)	GRUP 2(n=10)	p
Total protein pompa girişi	3,36 ± 0,31 (2,9-3,8)	4,08 ± 0,57 (3,1-4,7)	0,009
Total protein pompa çıkışı	3,82 ± 0,61 (3,1-4,8)*	4,16 ± 0,37 (3,7-4,6)	0,223
Albümin pompa girişi	1,96 ± 0,08 (1,9-2,1)	2,14 ± 0,31 (1,6-2,4)	0,030
Albümin pompa girişi	2,24 ± 0,28 (1,9-2,7)*	2,24 ± 0,23 (1,9-2,5)	0,758
IgG pompa girişi	6,06 ± 1,71 (3,5-7,8)	7,94 ± 3,55 (3,6-12,4)	0,172
IgG pompa çıkışı	7,48 ± 1,96 (4,9-10,3)*	6,72 ± 2,94 (3,2-9,9)	0,448
IgM pompa girişi	0,48 ± 0,13 (0,43-0,72)	0,64 ± 0,27 (0,21-0,98)	0,095
IgM pompa çıkışı	0,54 ± 0,14 (0,39-0,73)*	0,55 ± 0,17 (0,23-0,68)	0,798
C3c pompa girişi	0,58 ± 0,11 (0,4-0,7)	0,81 ± 0,19 (0,59-1,12)	0,010
C3c pompa çıkışı	0,69 ± 0,10 (0,54-0,82)*	0,73 ± 0,07 (0,61-0,79)	0,601
C4 pompa girişi	0,13 ± 0,06 (0,08-0,23)	0,16 ± 0,02 (0,13 ± 0,19)	0,022
C4 pompa çıkışı	0,29 ± 0,31 (0,09-0,87)	0,18 ± 0,04 (0,12-0,24)	0,315

Veriler; ortalama ± standart sapma (minimum ve maksimum)

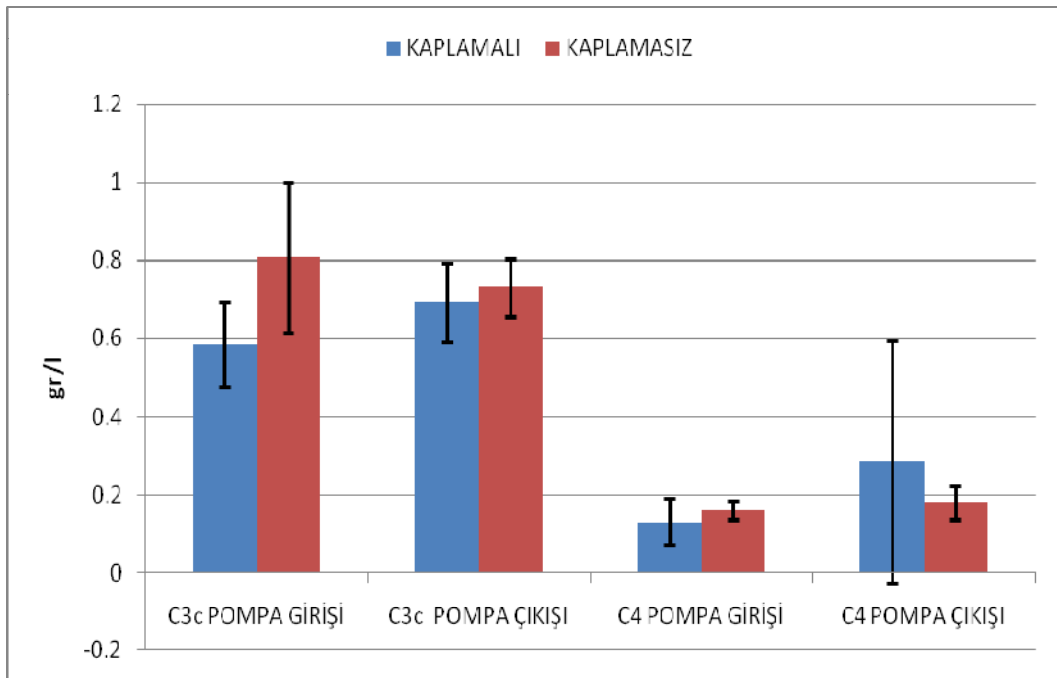
* pompa giriş ve çıkış ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.



Grafik 16. Olgulara ait serum total protein ve albümin değerleri (gr/dl)

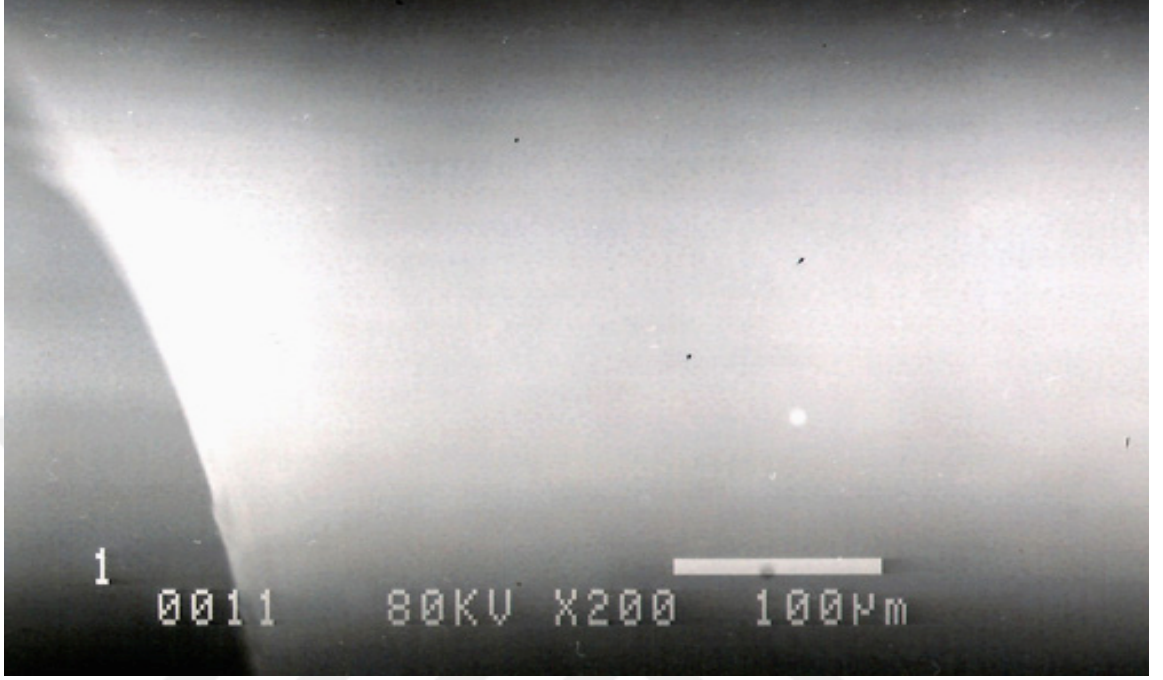


Grafik 17. Olgulara ait serum IgG ve IgM değerleri (gr/l)

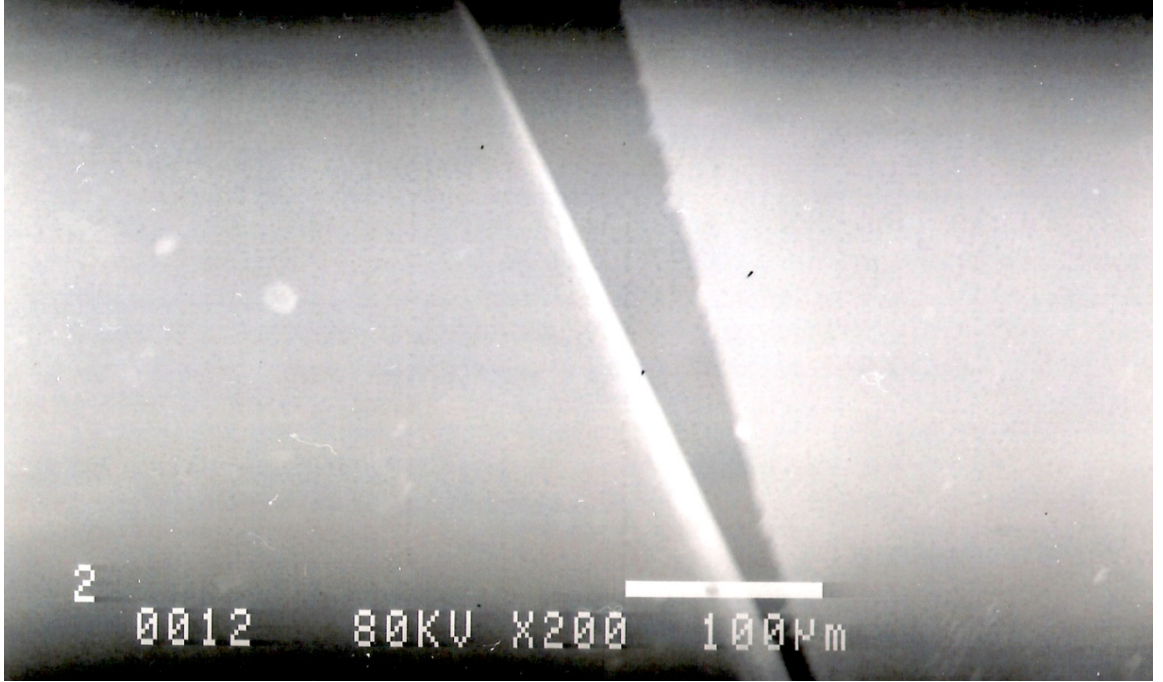


Grafik 18. Olgulara ait serum C3c ve C4 değerleri (gr/l)

3.1 Fosforilkolin Kaplı ve Kaplamasız Oksijenatör Fiber Örneklerinin SEM İncelemesi



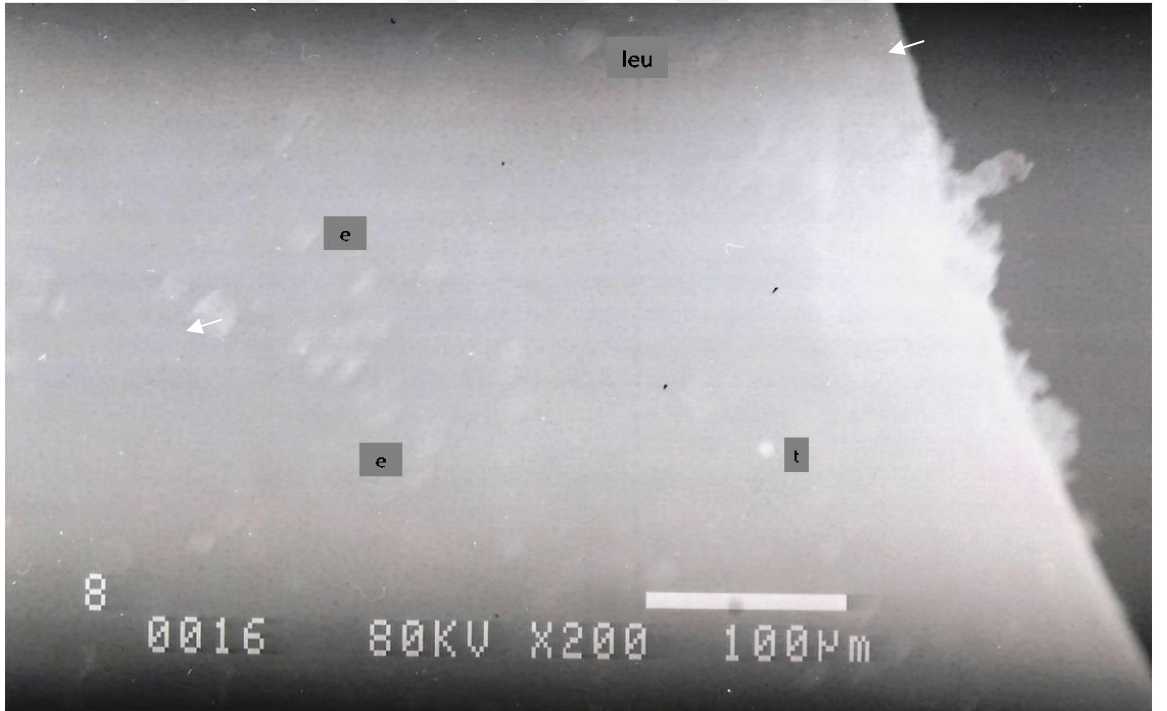
Resim 1. Fosforilkolin kaplı oksijenatörün fiber yüzeyi.



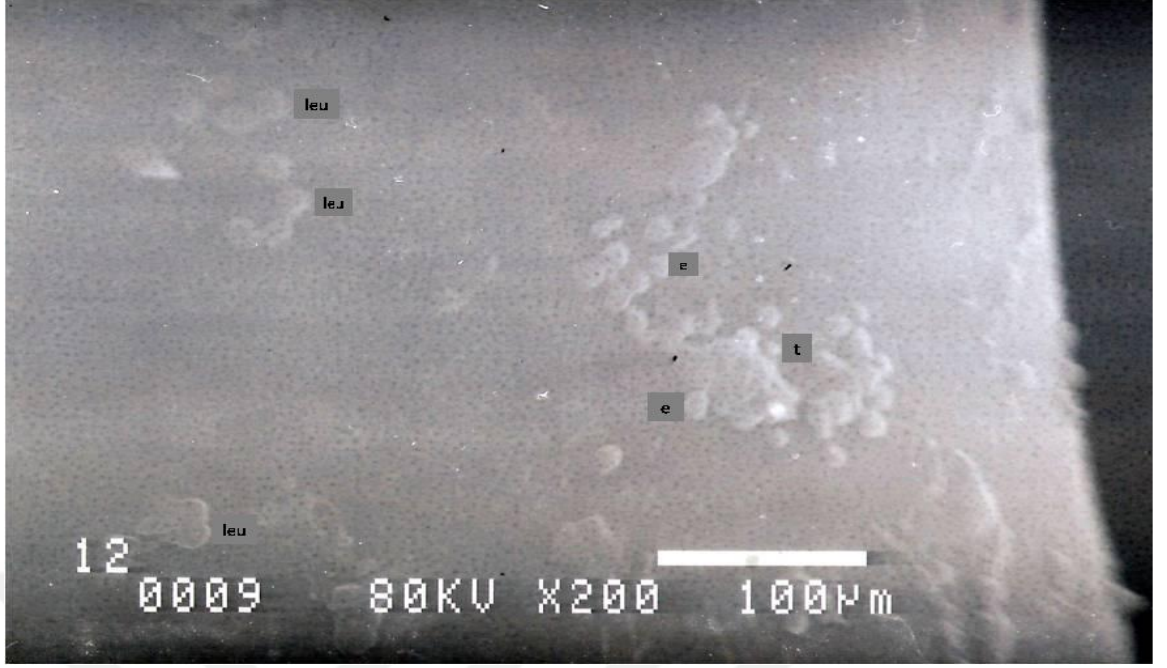
Resim 2. İki adet fosforilkolin kaplamalı oksijenatör fiber örneğinin SEM görüntüsü: fiber yüzeyinin temiz olduğu ve ultrastrüktürel olarak yapının normal olduğu tespit edildi.



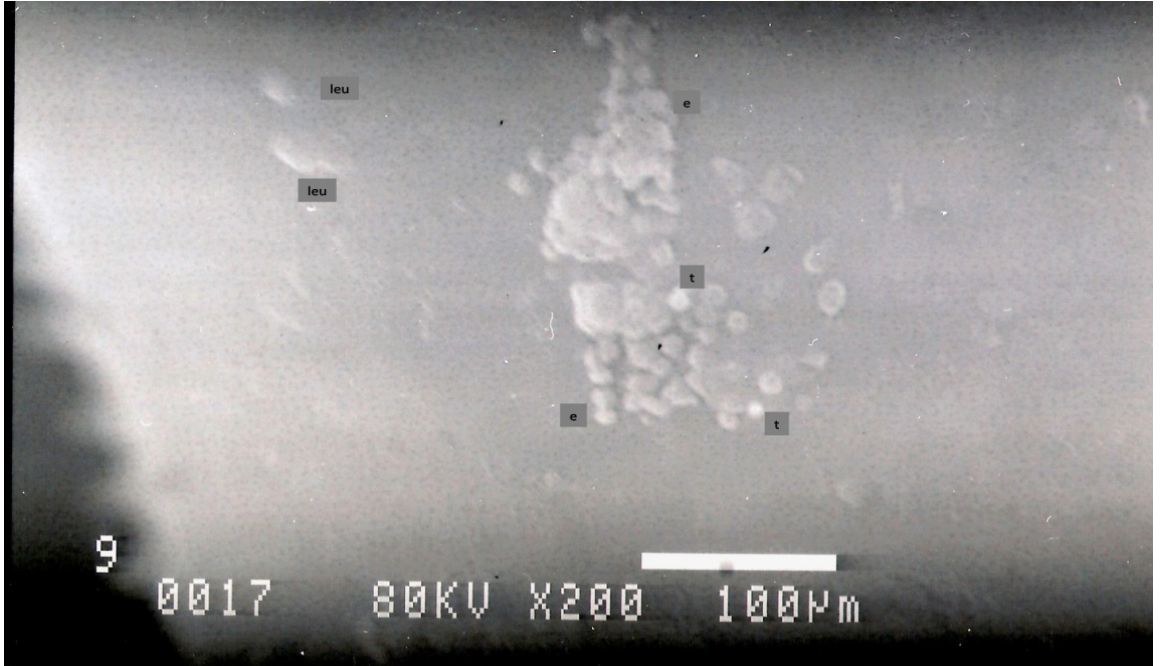
Resim 3. Fosforilkolin kaplamalı oksijenatör fiberinin SEM görüntüsü: fiber yüzeyinde yer yer lökositlerin (leu) varlığı tespit edildi.



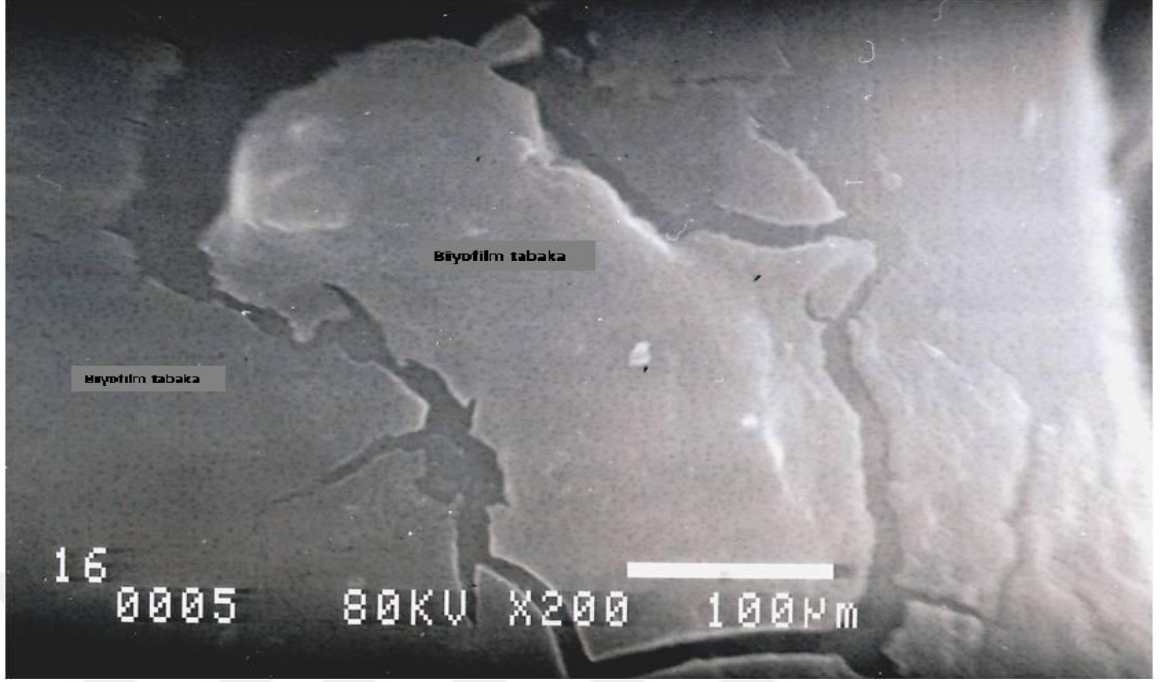
Resim 4. Fosforilkolin kaplamalı oksijenatörün SEM görüntüsü: fiber yüzeyinde eritrosit (e), lökosit (leu) ve trombositlerin (t) varlığı tespit edildi. Yüzeyde mevcut olan kan elemanları az miktardaydı.



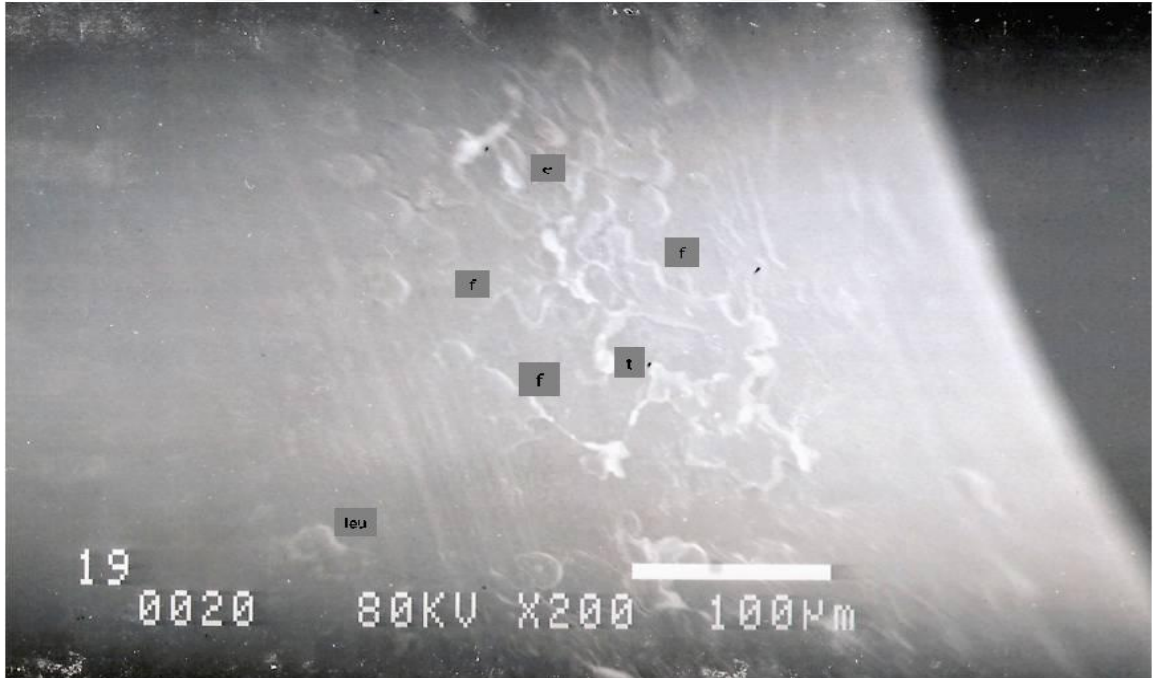
Resim 5. Kaplamasız oksijenatör fiberi SEM görüntüsü: fiber yüzeyinde eritrosit (e), lökosit (leu) ve trombositler (t).



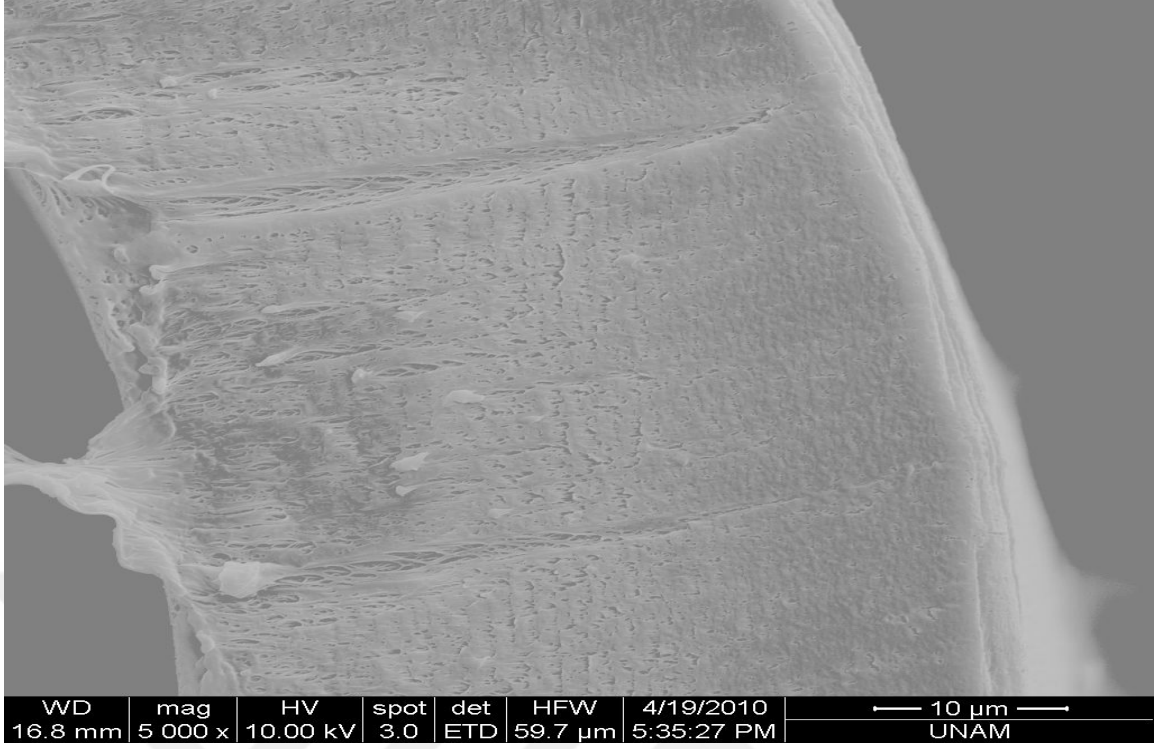
Resim 6. Kaplamasız oksijenatör fiberi SEM görüntüsü: fiber yüzeyinde eritrosit (e), lökosit (leu) ve trombositler (t) mevcut. Yer yer yüzeydeki kan elemanlarının kümeler oluşturdukları tespit edildi. Ayrıca tüm fiber yüzeyinde kan elemanlarının yer aldığı izlendi. Kaplamasız fiber örnekleri ile karşılaştırıldığında yüzeydeki kan elemanlarının sayısı daha fazla tespit edildi.



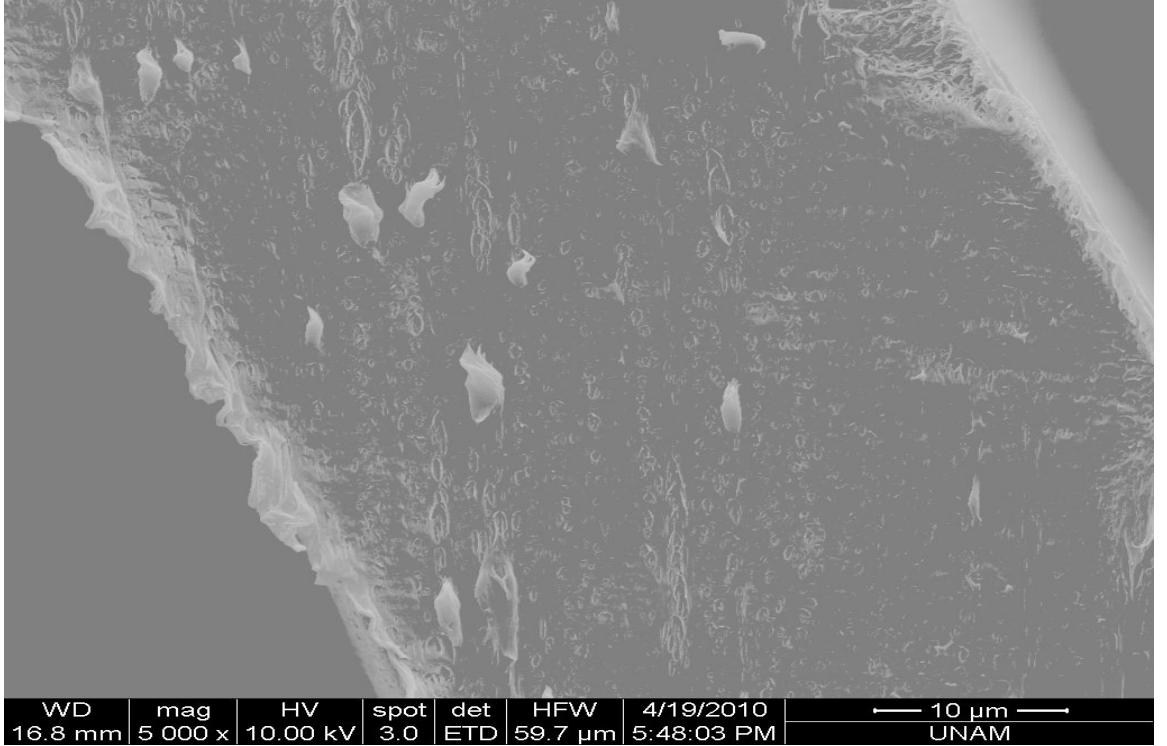
Resim 7. Kaplamasız oksijenatör fiberlerinin SEM görüntüsü: yer yer yüzeyde oturmuş olan yoğun biyofilm tabakanın varlığına bağlı olarak fiber yüzeyinin görülemediği saptandı. Bu biyofilm tabaka içerisinde eritrosit, lökosit, trombosit ve yoğun fibrin birikimi mevcut olduğu tespit edildi.



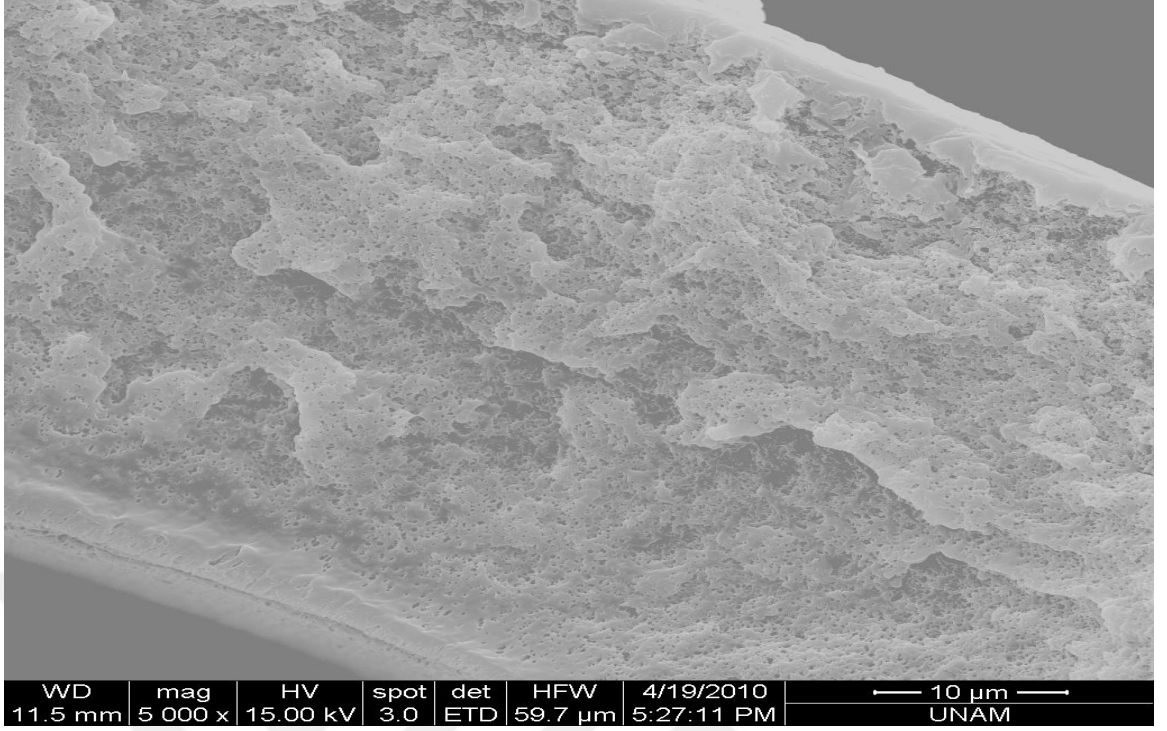
Resim 8. Kaplamasız oksijenatör fiberi SEM görüntüsü: fiber yüzeyinde çok bol miktarda eritrosit (e), lökosit (leu) ve trombosit (t) mevcut. Ayrıca bu kan elemanları yer yer fiber yüzeyinde kümeler oluşturmaktadır. Kan elemanları arasında uzanan fibrin(f) yapılar göstermektedir..



Resim 9.1 Kaplamasız oksijenatör referans fiber SEM görüntüsü.

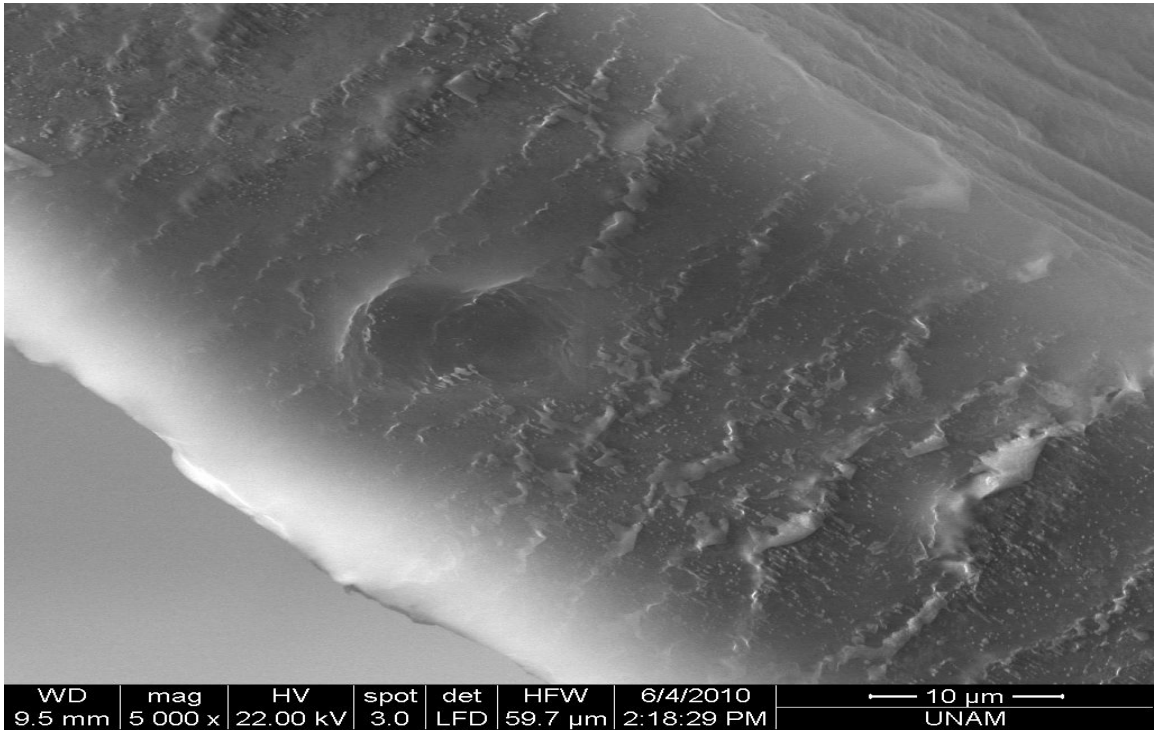


Resim 9.2 Kaplamasız oksijenatör referans fiber SEM görüntüsü.

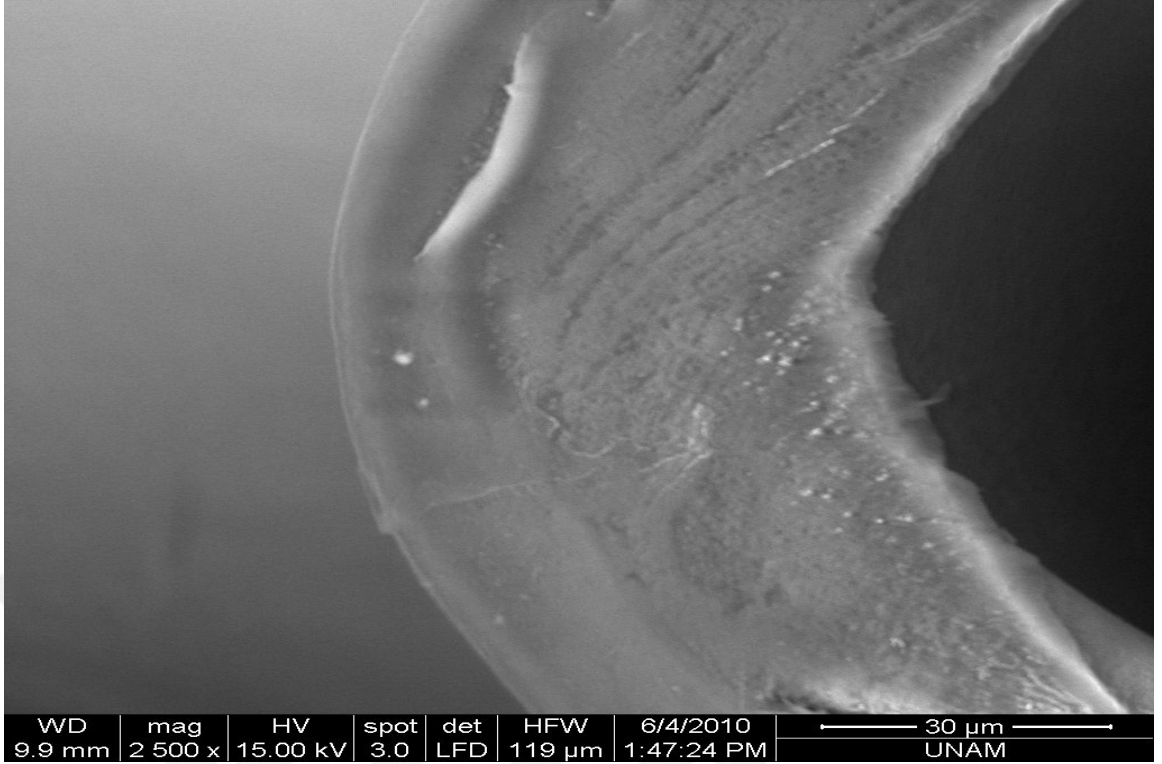


Resim 10. Fosforilkolin kaplamalı oksijenatör referans fiber SEM görüntüsü (Kaplama kalınlığı 1 μm).Referans olarak ölçülen bu fiberlerde fosforilkolin kaplamalı oksijenatörde kaplama kalınlığı 1 μm , fiberin kalınlığı ise 50 μm olarak ölçüldü.

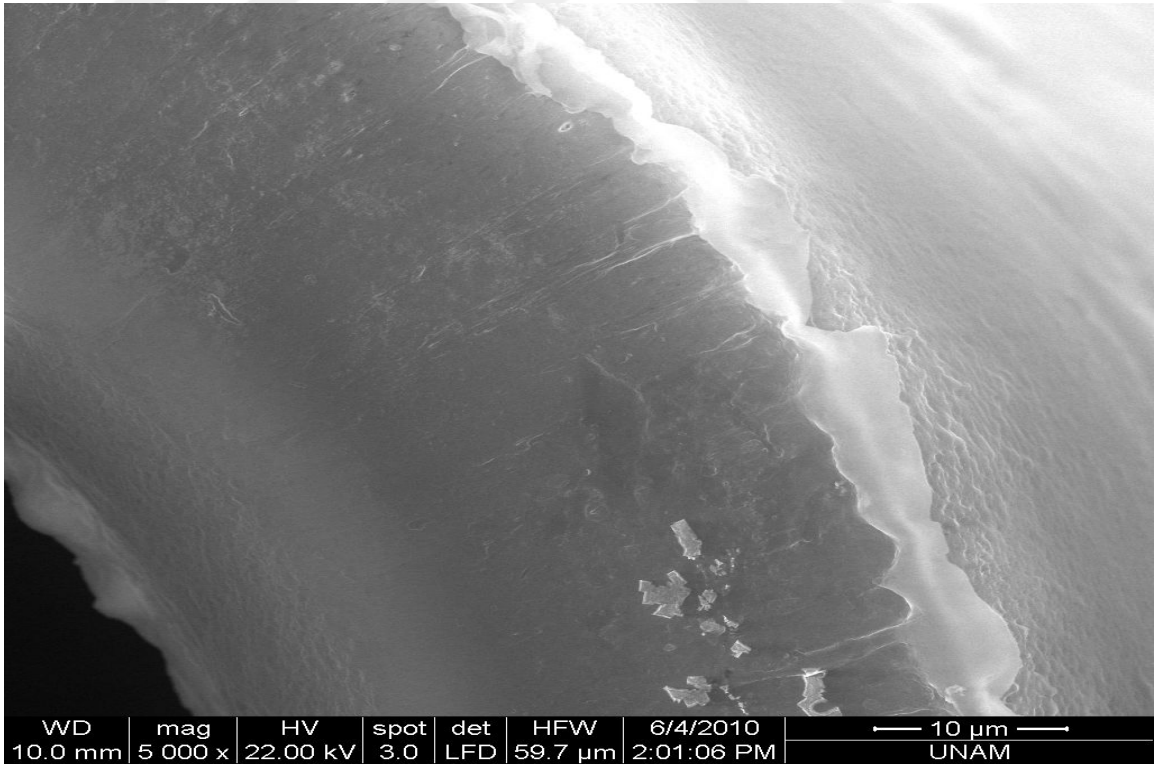
3.2 Kullanılmış Fiber Protein Kalınlık Ölçümleri



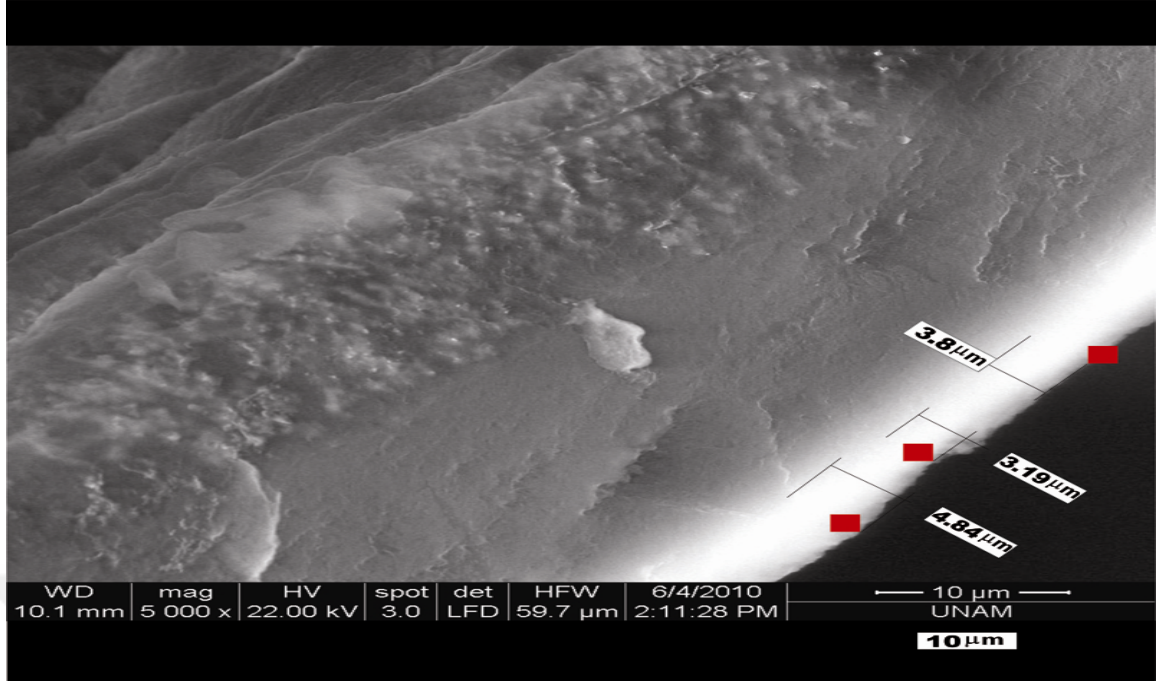
Resim 11. Hastadan alınan fosforilkolin kaplamalı oksijenatör fiber SEM görüntüsü.



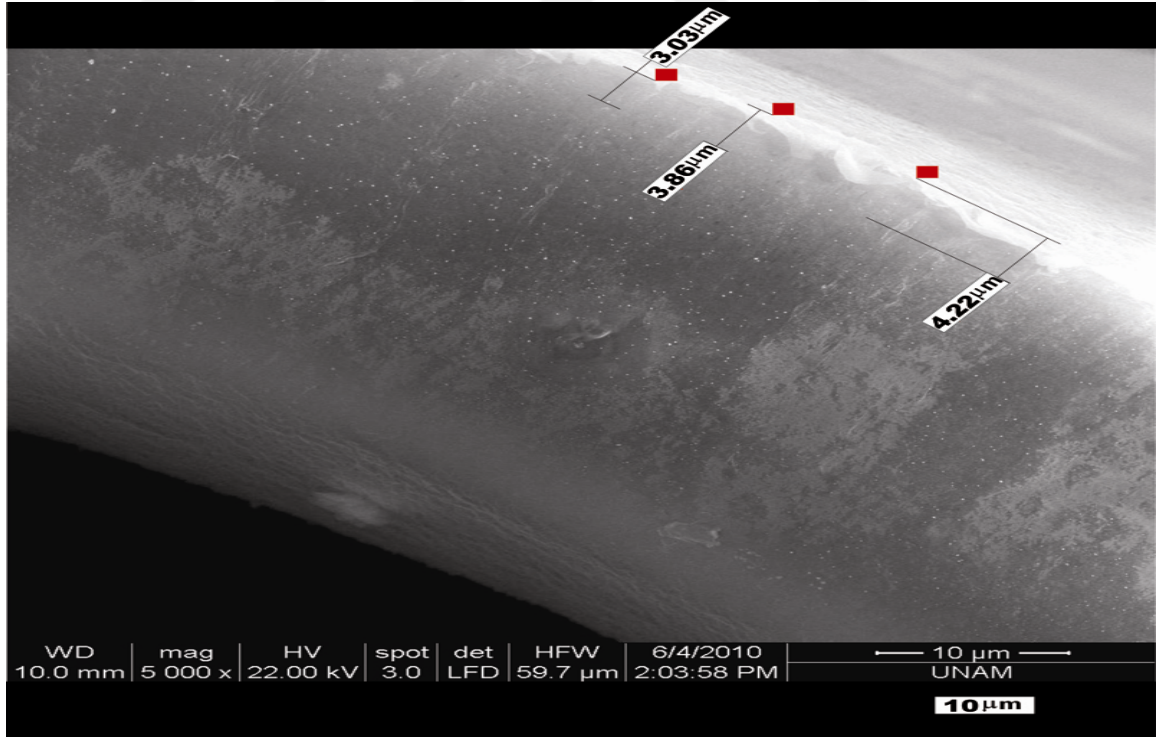
Resim 12.1 Hastadan alınan kaplamasız fiber SEM görüntüsü



Resim 12.2 Hastadan alınan kaplamasız fiber örneği SEM görüntüsü



Resim 13 Fosforilkolin kaplamalı oksijenatör fiber örneği. Fiber üzerine adsorplanan protein miktarının ölçülmesi. Resmin çözünürlüğü: 1024x943. Resmin cm cinsinden ebadı: 36,124x33,267 cm. Ortalama protein kalınlığı 2,94 μm (fosforilkolin kaplama kalınlığı: 1 mikrometre)



Resim 14 Kaplamasız fiber örneği. Fiber üzerine adsorplanan protein miktarının ölçülmesi. Resmin çözünürlüğü: 1024x943. Resmin cm cinsinden ebadı: 36,124x33,267 cm. Ortalama protein kalınlığı: 3,7 μm

4. TARTIŞMA

Kardiyak cerrahi sırasında kullanılmakta olan KPB cerrahi çalışmayı kolaylaştırır ve anastomoz işlemleri sırasında oluşabilecek hemodinamik komplikasyonların azaltılmasına olanak sağlar. KPB inflamatuvar mediyatörlerin sentez ve salınımını içeren kompleks bir inflamatuvar reaksiyonu indükler. KPB’de inflamatuvar yanıt heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar⁷⁰⁻⁷². Heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve müteakip reinfüzyonu ve vücut içi dolaşımı, KPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice arttırır. Tam olarak tanımlanamamış ve anlaşılammış olsa da bu birincil “kan hasarı” hemostazı tehdit eden diğer unsurlardan farklı eşsiz bir yanıt oluşturur. Bu akut savunma reaksiyonunda yer alan başlıca kan elemanları temas ve kompleman plazma protein sistemleri, nötrofiller, monositler, endotel hücreleri ve daha az bir oranda da trombositlerdir. Lenfositler de KPB esnasında değişikliğe uğrar, fakat sıklıkla yabancı proteinlere ve akut rejeksiyona karşı gelişen immün yanıtta yer alırlar ve KPB’ye karşı gelişen akut yanıtta yer almazlar^{73,74}. Benzer şekilde eosinofiller ve bazofil/mast hücreleri de sırasıyla IL-5 ve IgE antikörleri ile aktive edilir.

Bu esnada, reaktif kan elemanları vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgırlar; inflamatuvar ve inhibitör sitokinler ile hücrel sinyalizasyon yapar; komplementer bazı özgül hücre sinyal maddeleri ve diğer hücrelerle iletişime giren hücrel reseptörlerin ekspresyonu olur; ve dolaşıma giren konakçı vazoaktif ve sitotoksik maddeler oluşturur⁷⁵. Normal olarak kan elemanları savunma reaksiyonunu düzenler ve aracılık yapar. Fakat KPB sırasında aşırı miktarda bu kan elemanlarının aktivasyonu ve dolaşımı nedeniyle immün yanıt bastırılır⁷⁶⁻⁷⁸. Ayrıca plazma ve kan hücrel yanıtları arasında kanama ve tromboz, iskemi/reperfüzyon, akut rejeksiyon ile akut ve kronik enflamasyonda belirgin bir çakışma mevcuttur⁷⁹. Oluşan bu reaksiyonlar sonucu vücut dışı yüzeylerde kan proteinlerinin birikmesine neden olan bu yanıtı azaltmak için yüzey modifikasyonu yapılmış materyallerin kullanımı gündeme gelmiştir. Fosforilkolin doğal hücre membranının dış yüzeyindeki lipitleri taklit ederek kanın yapay yüzeylerle olan teması sonucu oluşan inflamatuvar yanıtı önleyebilir⁸⁰. Günaydın’ın farklı oksijenatörleri kıyasladıkları bir çalışmada, fosforilkolin kaplı ve kaplamasız oksijenatör grubunda, çalışmamıza benzer şekilde WBC sayılarında indüksiyon aşamasına göre artış ve

platelet sayılarında azalma saptamışlardır⁸¹. De Somer ve arkadaşlarının yaptıkları platelet ve lökosit aktivasyonunu araştırdıkları bir çalışmada ise fosforilkolin kaplı devrelerin platelet aktivasyonunu kaplamasız gruba göre anlamlı düzeyde daha az artırdığını, lökosit aktivasyonunun ise her iki grupta da arttığını göstermişlerdir⁸². Sohn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fosforilkolin kaplı grupta preoperatif düzeye göre platelet sayılarında azalma tespit etmişlerdir⁶⁹.

Sonuçlarımızı ana başlıklar altında değerlendirebiliriz: (1) hemogram sonuçları; WBC ve platelet; (2) Granülosit sayı, yüzde ve yüzey markerları; (3) lenfosit sayı, yüzde ve yüzey markerları; (4) biyokimyasal ve serolojik parametreler.

WBC sonuçlarımıza bakıldığında; gruplar arasında WBC sayıları arasında fark yoktur; ancak vaka çıkışı ve postoperatif 1.günde preoperatif döneme göre her iki grupta WBC sayılarındaki artış görülmüş olup bu durum anestezi indüksiyonunda kullanılan steroid etkisine ve KPB'in kendisine bağlanmıştır. WBC sonuçlarımız literatürle uyumlu olup bu konuda yapılmış 2 çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Günaydın'ın fosforilkolin kaplı ve kaplamasız oksijenatör grubunda, WBC sayılarında indüksiyon aşamasına göre artış saptamışlardır⁸¹. De Somer ve arkadaşlarının yaptıkları lökosit aktivasyonunu araştırdıkları bir çalışmada ise fosforilkolin kaplı devrelerin lökosit aktivasyonunun her iki grupta da arttığını göstermişlerdir⁸². Platelet sayılarına göz atıldığında ise; Her iki grupta da postoperatif 1. ve 3. günde preoperatif döneme göre platelet sayılarında anlamlı düzeyde düşme saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Mevcut düşüş plateletlerin oksijenatör fiberlerine yapışması ve steroid etkisi olarak yorumlanmış olup bu sonuçlar genel makale bilgisi ile uyumludur.

Granülosit sayı, yüzde ve yüzey markerlarından elde ettiğimiz sonuçlarımıza bakıldığında; her iki grupta postoperatif tüm zamanlarda preoperatif döneme göre granülosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış olup bu artış yabancı yüzeyle temas ve steroid etkisine bağlanmıştır. Grup 1'deki olguların 1. gün CD15⁺CXCR1⁺ granülosit değerleri grup 2'ye göre daha anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. CD15⁺CXCR1⁺ granülosit MFI değerlerine bakıldığında da gruplar arasında ve grup içinde anlamlı fark bulunamamıştır. Bu konuya benzer yapılan bir çalışmada, Chishti ve arkadaşları KPB süresince CXCR1 düzeylerinde değişme olmadığını bulmuşlardır⁸³.

Lenfosit sayı ve yüzde ilgili sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde; gruplarda vaka çıkışı

ve postoperatif tüm zamanlarda lenfosit sayılarında azalma saptanmıştır, fakat sadece grup 1 de vaka çıkışı, grup 2 de ise postoperatif 1. gündeki lenfosit sayısı preoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlarımız daha önce yayımlanmış makalelerle uyumlu olup Leães ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada da KPB sonrası dönemde preoperatif döneme göre lenfosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır⁸⁴.

Lenfosit yüzey markerları sonuçlarımızı detaylı olarak incelediğimizde; i) $CD3^+$ T hücreleri açısından bakıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır. Fakat her iki grupta da pompa çıkışı ve postoperatif 1. gün $CD3^+$ T hücre değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu bulgu literatürle desteklenmekte olup Leães ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KPB sonrası 6, 12 ve 24. saatlerde bakılan $CD3^+$ T hücre değerlerinde anlamlı düzeyde düşüş saptamışlardır⁸⁴. ii) $CD3^+CD25^+$ T hücre (aktive olmuş T hücreleri) oranları incelendiğinde her iki grupta da düşüş saptanmasına rağmen postoperatif 1. günde grup 2' deki değerlerin grup 1'e göre daha fazla düştüğü görülmüştür. Bu kaplamalı oksijenatörlerin daha fazla immunojenik olduğunu göstermektedir. Buna karşılık Leães ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise $CD25^+$ T hücrelerinde CPB'dan 6 saat sonra bakılan değerlerinde anlamlı düzeyde düşüş saptanmadığı görülmüştür⁸⁴. iii) $CD3^+CD69^+$ T hücreleri (erken aktive olmuş T hücreleri) için gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Fakat Leães ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KPB'dan 6 ve 12. saatlerde bakılan $CD69^+$ T hücre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. Shimaoka ve arkadaşları özefagus neoplazisi veya kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada $CD69^+$ T hücre değerlerinde 2. günde artış saptanmış, 7. günde ise azalmaya başladığı belirtilmiştir⁸⁵. Vaka sayımız az ve literatür bilgisi yetersiz olduğu için bu konuda değerlendirme yapmak için erken olduğunu düşünmekteyiz. iv) $CD3^+CXCR1^+$ T hücre değerleri incelendiğinde kaplamalı oksijenatör kullanılan grupta anestezi indüksiyonu, pompa girişi, pompa çıkışı ve postoperatif 1. gün değerleri açısından kaplamasız oksijenatör kullanılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. $CD3^+CXCR1^+$ T hücre artışı IL-8 reseptörü içeren T hücrelerinin aktivasyonu ve kemotaksisini göstermektedir.

Biyokimyasal ve serolojik sonuçlara geldiğimizde; immunoglobulinler; Grup 1'deki olguların pompa çıkış IgG ve IgM düzeyleri pompa girişine göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde artmiştir, grup 2 de ise fark bulunmamıştır. Bu artış fosforilkolin kaplamalı oksijenatörlerin kullanımında humoral immüitenin aktive olduğunu göstermektedir. Lante ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kardiyak operasyonlar sonrası postoperatif 1. Günde preoperatif döneme göre hem IgG hem de IgM seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır⁸⁶. Ancak bu çalışmada kullanılan oksijenatörler tek tip olup sadece KPB'nin etkileri değerlendirilmiştir; kompleman sistemi; KPB esnasında iskemi, hipotermi, hemodilüsyon ve endotoksemiye bağı olarak klasik yol ya da lektin yolu ile ya da yabancı yüzeyle temas sonucu klasik yoldan aktive olabilir⁸⁷⁻⁸⁹. Çalışmamızda pompa girişi C3c ve C4 düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Grup 1 de pompa çıkışı C3c düzeyi pompa girişine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Grup 2 de ise pompa çıkışında C3c düzeyleri istatistiksel anlamlılık sınırında olmasa da düşmüştür. Bu düşüş kaplamasız yüzeylere bağı kompleman aktivasyonu sonucu kompleman tüketimi dolayısıyla ya da kompleman proteinlerinin kaplamasız fiber yüzeylerine adsorbsiyonu sonucu olabilir. Çünkü kanın ekstrakorporeal devrelerde basitçe dolaşması kompleman aktivasyonuna neden olabilir⁹⁰. Her iki grupta da pompa çıkış C4 düzeylerinde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. De Somer ve arkadaşlarının fosforilkolin kaplı ve kaplamasız devreleri karşılaştırdıkları çalışmalarında C3 ve C4 düzeylerinde istatistiksel olarak fark bulmamışlardır. Fakat C3 düzeylerinde kaplamalı grupta kaplamasız gruba göre bazal değerle kıyaslandığında postoperatif 1. güne kadar artış saptamışlar ve bunu da fosforilkolin kaplamanın protein adsorbsiyonunu önlemesine bağlamışlardır⁹¹. Hoel ve arkadaşlarının heparin kaplı ve kaplamasız oksijenatörleri kıyasladıkları bir çalışmada gruplar arasında fark olmasa da C3 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir⁹². Baksaas ve arkadaşlarının biyopasif yüzey kaplamalı oksijenatörlerle yaptıkları bir çalışmada ise C3 ve C4 düzeylerinde gruplar arasında fark bulmamışlardır⁹³. Watanabe ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada ise gruplar arasında fark olmaksızın her iki grupta da C3 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir⁹⁴. Son olarak Thiara ve arkadaşlarının yaptıkları fosforilkolin ve heparin kaplı oksijenatörleri karşılaştırdıkları çalışmada her iki grupta da KPB başlaması ile birlikte C3 düzeylerinde artış saptamışlardır⁹⁵; total protein ve albumin; kaplamalı gruptaki olguların pompa çıkış total protein ve albümin miktarları pompa giriş değerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kaplamasız grupta ise

pompa giriş çıkış değerleri arasında anlamlı fark bulunamamasına rağmen total protein ve albümin miktarlarının daha az arttığı görülmüştür. Bu durum kaplamasız oksijenatör yüzeyine total protein ve albüminlerin adsorbe olduğunu düşündürmektedir.

Elektron mikroskopi incelememizdeki ölçümlerde kaplamasız gruptaki fiber yüzey protein kalınlıklarının kaplamalı gruba göre daha fazla olduğunu ve kaplamasız yüzeylere daha fazla hücre (eritrosit, lökosit ve trombosit) yapıştığı gösterilmiştir. Suhara ve arkadaşlarının PMEAs kaplamalı oksijenatörlerle yaptıkları çalışmada kaplamasız grupta elektron mikroskopik olarak fiber yüzeylerinde trombüs formasyonları tespit etmişlerdir⁹⁶. Yoshinari ve arkadaşları heparin kaplı sistemlerle ilgili yaptıkları çalışmada plateletlerin fiberlere adsorbsiyonunda azalma, protein adsorbsiyonunda ise bir fark olmadığını saptamışlardır⁹⁷. Günaydın farklı oksijenatör kaplama tekniklerini karşılaştırdığı çalışmasında fosforilkolin kaplı grupta kaplamasız gruba göre desorbe olan protein miktarlarını daha düşük bulmuştur⁹⁸.

5. SONUÇ

KPB işlemleri esnasında kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu vücutta inflamatuvar yanıt aktive olmaktadır. Teknolojik gelişmelerle birlikte bu inflamatuvar yanıtı en aza indirmek için çeşitli yüzey kaplama teknikleri geliştirilmiştir. Fosforilkolin kaplamalı sistemler yeni geliştirilmiş, biyouyumluluğu en iyi olan ve dünya çapında yaygın olarak kullanımda olan sistemlerden biridir. Fosforilkolin kaplı ekstrakorporeal dolaşım sistemleri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen bu tür oksijenatörlerin inflamatuvar yanıtı azalttığı belirtilse de bu çalışmada fosforilkolin kaplı oksijenatörlerin kaplamasız oksijenatörlere göre vücutta hem hücrel hemde humoral yanıtı daha fazla aktive ettiği, buna karşın daha az protein adsorbsiyonuna neden olduğu görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında fosforilkolin kaplı sistemlerle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 97; 215-52, 2002.
2. Sablotzki A, Dehne MG, Mann V. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 47;26-31,1999.
3. 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.
4. Larmann J, Theilmeier G. İnflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 18; 425-38, 2004.
5. Grawlee G, Davis F, Stammers A, Ungerleider R. Cardiopulmonary bypass principles and practice, Lippincott Williams & Wilkins Third edition, 2007 Immune system and inflammatory responses to cardiopulmonary bypass (p:321-327)
6. Brix- Christensen V. The systemic İnflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 45; 671-9, 2001.
7. Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe tıp dergisi* 35;18-26, 2004.
8. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. İnflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112; 676-92, 1997.
9. Cardiac surgery in the adult. Third edition, Cohn LH, Mc Graw-Hill Education (p:370-389)
10. Lichtman A, Pober J. Cellular and Molecular Immunology. W.B.Saunders Company 2nd Edi. Philadelphia, 1994.
11. Akan, E., Genel Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No: 16, Adana, 1992.
12. Bilgehan, H., Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 6. Baskı, Barış Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1993.
13. Gülmezoğlu, E.; Ergüven, S., İmmünoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara, 1994.
14. Kılıçturgay, K., İmmünolojiye Giriş. Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı,

Bursa, 1994.

15. Yeğen, O., Temel İmmünoloji ve İmmün Eksikli Hastalıkları. Palme Tıp Kitabevi, Ankara, 1990.

16. Lee JW. Statins and cardiovascular risks. *Int Anesthesiol Clin* 43(2):55-68, 2005.

17. 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.

18. Bleul CC, Boehm T: Chemokines define distinct microenvironments in the developing thymus, *Eur J Immunol* 2000;30:3371-9.

19. Bokoch GM: Chemoattractant signalling and leukocyte activation, *Blood* 1995;86:1649-60.

20. Campbell JD, StinsonMJ, Simons FE, HayGlassKT: Systemic chemokine and chemokine receptor responses are divergent in allergic versus nonallergic humans, *Int Immunol* 2002;14:1255-62.

21. D'Ambrosio D, Panina-Bordignon P, Sinigaglia F: Chemokine receptors in inflammation: an overview, *J Immunol Methods* 2003;273:3-13.

22. LusterAD: Chemokines-chemotactic cytokines thatmediate inflammation, *N Engl J Med* 1998;338:436-45.

23. Mackay CR: Chemokines: immunology's high impact factors, *Nature Immunol* 2001;2:95-101.

24. Murdoch C, FinnA: Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases, *Blood* 2000;95:3032-43

25. Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M: Chemokines. Roles in leukocyte development, trafficking and effector function, *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1185-99.

26. Rossi D, Zlotnik A: The biology of chemokines and their receptors, *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.

27. Shapiro SD: Immunology:mobilizing the army, *Nature* 2003;421:223-4.

28. Derieux M, Yemen T. Of ancient men and little children: surgery, anaesthesia and the inflammatory response. *Clin Anaesth.* 18:(3);379-83, 2004.

29- Sherwood ER, Toliver-Kinky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Clin Anaesth* 18:(3); 385-405, 2004.

30. High KM, Bashein G, Kurusz M. Principles of oxygenator function: Gas Exchange, heat transfer, and operation. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Cardiopulmonary bypass. Principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2000. p.49-68.
31. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. In: Kirklin/Barratt- Boyes. Cardiac Surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p.66-130.
32. Guyton AC. Physical principles of gaseous Exchange; diffusion of oxygen and carbon dioxide through the respiratory membrane. In: Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Japan Igaku Shoin/Saunders; 1981. p.491-503.
33. Hessel EA, Hill AG. Cardiopulmonary bypass circuitry and cannulation techniques. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, eds. Cardiopulmonary bypass, Principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2000. p.69-97.
34. Saxton GA Jr, Andrews CB. An ideal heart pump with hydrodynamic characteristics analogous to the mammalian heart. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960;6:288-90.
35. Tayama E, Raskin SA, Nosé Y. Blood pumps. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, eds. Cardiopulmonary bypass, Principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2000. p.37-48.
36. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH. Cardiac surgery in the adult. 2nd ed. USA. McGraw-Hill; 2003. p.3-29.
37. Voorhees ME, Elgas R. Membrane and bubble oxygenators. In: Kay PH. Techniques in extracorporeal circulation. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1992. p.42-55.
38. Dennis C, Spreng DS, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs: an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg* 1951;134:709-21.
39. Galetti, Pierre M; Brecher, Gerhard A. Heart-lung bypass; principles and techniques of extracorporeal circulation. New York: Grune & Stratton; 1962.
40. Kalke BR, Castaneda A, Lillehei W. A clinical evaluation of the new Temptrol (Bentley) disposable blood oxygenator. Experience in 150 consecutive patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:679-86.

41. Page PA, Haller JA. Clinical evaluation of the new Harvey H200 disposable blood oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:213-20.
42. Aksöyek A, Çiçekçioğlu F, Parlar A, Ekstrakorporeal Perfüzyon Sistem Mekanikliği, *Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, Yıl: 2004, Cilt:5, Sayı: 2
43. Drinker PA. Progress in membrane oxygenator design. *Anesthesiology* 1972;37:242-58.
44. Bramson ML, Osborn JJ, Main FB, O'Brien MF, Wright JS, Gerbode F. A new disposable membrane oxygenator with integral heat exchange. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;50:391-400.
45. Bodell BR, Head JM, Head LR, Foprmolo AJ, Head JR. A capillary membrane oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;46:639-50.
46. Esato K ve Eiseman B. Experimental evaluation of the Gore-Tex membrane oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:690-7.
47. Büket S, Çağatay E, Uç H. Kardiyopulmoner bypass. In: Mustafa Paç, Atıf Akçevin, Serap Aykut Aka, Suat Buket, Tayyar Sarioğlu. *Kalp ve Damar Cerrahisi*, MN Medikal & Nobel, 2004.
48. Elgue G, Blomback M, Olsson P, Riesenfeld J. On the mechanism of coagulation inhibition on surfaces with end point immobilized heparin. *Thromb Haemost* 1993;70:289-293.
49. Moen O, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Andersson C, Hogasen K, et al, Centrifugal pump and heparin coating improves cardiopulmonary bypass biocompatibility. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1134±1140.
50. Korn RL, Fisher CA, Livingston ER, Stenach N, Fishman SJ, Jeevanadam V, Addonizio VP. The effects of Carmeda Bioactive Surface on human blood components during simulated extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1073±1084.
51. Wagner WR, Johnson PC, Thompson KA, Marrone GC. Heparincoated cardiopulmonary bypass circuits: hemostatic alterations and postoperative blood loss. *Ann Thorac Surg* 1994;58:734±740.
52. Fukutomi M, Kobayashi S, Niwaya K, Hamada Y, Kitamura S. Changes in platelet, granulocyte, and complement activation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated equipment. *Artif Organs* 1996;20:767±776.

53. Kagisaki K, Masai T, Kadoba K, Sawa Y, Nomura F, Fukushima N, Ichikawa H, Ohata T, Suzuki K, Taketani S, Matsuda H. Biocompatibility of heparin-coated circuits in pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1997;21:836±840.
54. Ovrum E, Fosse E, Mollnes TE, Am Holen E, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Venge P. Complete heparin-coated cardiopulmonary bypass and low heparin dose reduce complement and granulocyte activation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:54±60.
55. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Venge P. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1623±1632.
56. Palatianos GM, Dewanjee MK, Smith W, Novak S, Hsu LC, Kapadvanjwala M, Sfakianakis GN, Kaiser GA. Platelet preservation during cardiopulmonary bypass with iloprost and Duraflo-II heparin-coated surfaces. *ASAIO Trans* 1991;37:620±622.
57. Moen O, Hogasen K, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Venge P, Harboe M, Mollnes TE. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:105±111.
58. Horimoto H, Kondo K, Asada K, Sasaki S. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits in coronary bypass surgery. *Artif Organs* 1996;20:936±940.
59. te Velthuis H, Jansen PG, Hack CE, Eijssman L, Wildevuur CRH. Specific complement inhibition with heparin-coated extracorporeal circuits. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1153±1157.
60. Yamanaka J, Takeuchi Y, Torii S, Gomi A, Nakatani H, Kohno K. The evaluation of the bio-compatibility and the clinical usefulness of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996;44:47±53.
61. Ranucci M, Cirri S, Conti D, Ditta A, Boncilli A, Frigiola A, Menicanti L. Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996;61:76±81.
62. Knobl HJ, Kind K, Dramburg W, Weigkemper HH, Breyman T, Thies WR, Brinkmann T, Körfer R. Erste klinische Erfahrungen mit der Bioline Coating-Beschichtung bei Säuglingen und Kleinkindern mit kongenitalen Vitien - Beschichtung des extracorporalen Systems (Abstract). *Int T Ges Karditech* 1995;24.

63. Larm O, Larsson R, Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983;11:161±173.
64. Larsson R, Larm O, Olsson P. The search for thromboresistance using immobilized heparin. *Ann NY Acad Sci* 1987;516:102±107.
65. Zwaal RFA, Comfurius P, van Deenen LLM. Membrane assymetry and blood coagulation. *Nature* 1977;268:358±360.
66. Chapman D, Lee DC. Dynamics and structure of biomembranes. *Biochem Soc Trans* 1987;15:475±545.
67. Yianni YP. Biocompatible surfaces based upon biomembrane mimicry. In: Quinn PJ, Cherry RJ, editors. *Structural and Dynamic Properties of Lipids and Membranes*, London: Portland Press Ltd, 1992. pp. 187±216.
68. Rubens FD, Mesana,, T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion* 2004; 19: S5–S12.
69. N Sohn, J Marcoux, T Mycyk, J Krahn and QH Meng, The impact of different biocompatible coated cardiopulmonary bypass circuits on inflammatory response and oxidative stres, *Perfusion* 24(4) 231–237
70. Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, et al. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961; 50:29-39.
71. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497-503.
72. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69:324-30.
73. Roth J, Golub S, Cuckingnan R, et al. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:350-6.
74. DePalma L, Yu M, McIntosh CL, et al. Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:240-4.
75. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-43.
76. Warren JS, Ward PA. The inflammatory response, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p 67.

77. Wewers MD. Cytokines and macrophages, in Remick DG, Friedland JS, eds. *Cytokines in Health and Disease*, 2d ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p.339.
78. Fantone JC. Cytokines and neutrophils: neutrophil-derived cytokines and the inflammatory response, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2d ed. New York, Marcel Dekker, 1997.p.373.
79. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al. Recombinant soluble CR1suppressed complement activation, inflammation, and necrosis associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Trans Assoc Am Physicians* 1990;103:64-72.
80. Federico Pappalardo, Patrizia Della Valle, Giuseppe Crescenzi, Chiara Corno, Annalisa Franco, Lucia Torracca et al, Phosphorylcholine Coating May Limit Thrombin Formation During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial, *Ann Thorac Surg* 2006;81:886-891
81. S. Günaydin. Clinical significance of coated extracorporeal circuits: a review of novel technologies. *Perfusion* (2004)19,S33-S41
- 82.F. De Somer, K. François, W. Van Oeveren, J. Poelaert, D. De Wolf, T. Ebels. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J CTS* 18 (2000) 602-606
83. Ahmad D. Chishti, John H. Dark, Patrick Kesteven, Hazel Powell, Christopher Snowden, Brian K. Shenton at al. Expression of chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1162-1166
84. Leães PE, Neumann J, Jung LA, Blacher C, Lucchese F, Clausell N. Lymphocyte's activation and apoptosis after coronary artery bypass graft: a comparative study of two membrane oxygenators-one with and another without a venous-arterial shunt. *ASAIO J.* 2004 Nov-Dec;50(6):611-8
85. Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M, Sakaue G, Taenaka N, Yoshia I: The influence of surgical stress on T cells: Enhancementof early phase lymphocyte activation. *Anesth Analg* 87:1431–1435, 1998.
86. Lante W, Franke A, Weinhold C, Markewitz A. Immunoglobulin levels and lymphocyte subsets following cardiac operations: further evidence for a T-helper cell shifting. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Feb;53(1):16-22

87. Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, Eriksson O. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 777–780.
88. Moore FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass - attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 1988; 208: 95–103.
89. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE. Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 806–813.
90. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497–503.
91. F De Somer, Y Van Belleghem, F Caes, K François, J Arnaut, X Bossuyt et al. Phosphorylcholine coating offers natural platelet preservation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2002; 17:39-44
92. Tom N Hoel, Vibeke Videm, Svein T Baksaas, Tom E Mollnes, Frank Brosstad and Jan L Svennevig. Comparison of a Duraflo II-coated cardiopulmonary bypass circuit and a trillium-coated oxygenator during open-heart surgery. *Perfusion* 2004; 19: 177-184
93. Svein T Baksaas, Vibeke Videm, Erik Fosse, Harald Karlsen, Thore Pedersen, Tom E Mollnes et al. In vitro evaluation of surface coatings for extracorporeal circulation. *Perfusion* 1999 ;14: 11-19
94. Hiroshi Watanabe, Jun-ichi Hayashi, Hajime Ohzeki, Hisanaga Moro, Masaaki Sugawara and Shoji Eguchi. Biocompatibility of a silicone-coated polypropylene hollow fiber oxygenator in an in vitro model. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1315-1319
95. AS Thiara, VY Andersen, V. Videm, TE Mollnes, K. Svennevig, TN Hoel and AE Fiane, Comparable biocompatibility of Phisio- and Bioline-coated cardiopulmonary bypass circuits indicated by the inflammatory response, *Perfusion* 2010 25: 9
96. Hitoshi Suhara, MD, Yoshiki Sawa, MD, Motonobu Nishimura, MD, Hiroaki Oshiyama, B Eng, Kenji Yokoyama, B Eng, Noboru Saito, Efficacy of a New Coating Material, PMEA, for Cardiopulmonary Bypass Circuits in a Porcine Model, *Ann Thorac Surg* 2001;71:1603-1608
97. Niimi Y, Ichinose F, Ishiguro Y, Terui K, Uezono S, Morita S et al, The effects of

heparin coating of oxygenator fibers on platelet adhesion and protein adsorption .
Anesth Analg. 1999 Sep;89(3):573-9.

98. S Günaydın. Emerging Technologies in biocompatible surface modifying additives: Quest for physiologic cardiopulmonary bypass. Curr. Med. Chem.- Cardiovascular & Hematological Agents, 2004, 2, 187-196

