

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

**KARDİYOPULMONER BYPASS ESNASINDA SİSTEMİK LÖKOSİT
FİLTRASYONUNUN POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM KALP ve
AKCİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

738514

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

138514

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ö. Naci EMİROĞULLARI

Dr. H. Fatih AŞGÜN
Uzmanlık Tezi

KAYSERİ 2003

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	5
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER.....	7
1. KARDİYOPULMONER BYPASS'A BAĞLI HASARIN MEKANİZMALARI	7
2. KARDİYOPULMONER BYPASS'IN PATOLOJİK SONUÇLARI	11
3. LÖKOSİT ARACILIKLI HASARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	13
4. LÖKOSİT FİLTASYONU.....	14
4.1. LÖKOSİT FİLTRELERİNİN GELİŞİMİ.....	14
4.2. LÖKOSİT FİLTRELERİNİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ	15
4.3. LÖKOSİT FİLTASYON TEKNİKLERİ.....	16
4.3.1. Sürekli Arteriyel Hat Lökosit Filtrasyonu	16
4.3.2. Stratejik Arteriyel Hat Lökosit Filtrasyonu	16
4.3.3. Venöz Hat Lökosit Filtrasyonu.....	17
4.3.4. Kan Kardiyoplejisinin Lökosit Filtrasyonu	17
4.3.5. Artık Kanun Lökosit Filtrasyonu.....*	18
4.3.6. Tam Lökosit Kontrolü	18
4.4. LÖKOSİT FİLTASYONUNUN SONUÇLARI.....	18
HASTALAR VE YÖNTEM.....	24
1. HASTALAR VE HASTA GRUPLARI	24
2. ANESTEZİ YÖNTEMİ VE KATETERİZASYONLAR	24
3. CERRAHİ VE KARDİYOPULMONER BYPASS YÖNTEMİ	25
4. KAYDEDİLEN VERİLER VE ÖLÇÜMLER.....	27
5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	31
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	53
ÖZET	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR.....	65

TABLolar, ŐEKİLLER ve GRAFİKLER

Tablo 1. Çalışmada kaydedilen verilerin ölçüm fazları.....	32
Tablo 2. Çalışmada kullanılan hemodinamik formüller ve birimleri.	33
Tablo 3. Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verilerinin gruplara göre dağılımı. .	39
Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların tam kan sayımlarının gruplara göre dağılımı.	40
Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların lökosit formüllerinin gruplara göre dağılımı.	41
Tablo 6. Çalışmaya alınan olguların serum enzimlerinin gruplara göre dağılımı.	42
Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların hemodinamik verilerinin gruplara göre dağılımı.....	43
Tablo 8. Çalışmaya alınan olguların kan gazı ve röntgenografi verilerinin dağılımı.	44
Tablo 9. Olguların solunum fonksiyon testi verilerinin gruplara göre dağılımı.	45
Şekil 1. Endotel hücrelerinin aktivasyonu.....	20
Şekil 2. Kardiyopulmoner bypass sonucu gelişen hasarın mekanizması.....	21
Şekil 3. Lökosit adhezyonu.....	22
Şekil 4. No-reflow fenomeni.	23
Şekil 5. Çalışmada kullanılan kardiyopulmoner bypass sistemi.	34
Grafik 1. Toplam lökosit sayılarının ve alt hücre topluluklarının oranlarının dağılımları.	46
Grafik 2. Çalışmaya alınan hastaların lökosit düzeylerinin ölçüm zamanına göre değişimi.....	47
Grafik 3. Olguların kardiyak enzim düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre değişimi.	49
Grafik 4. Myokardial hasar ve malondialdehit düzeyleri ile nötrofil sayıları arasındaki ilişki.	50
Grafik 5. Hastaların hemodinamik verilerinin zamana göre değişimi.....	51

TE YÜKSEK İHTİSSASLI HASTANE
PACİYENTLERİNİN İHTİSSASLI MERKEZİ

KISALTMALAR

A/a DO ₂ : Alveoler-arteryel oksijen farklılığı	MAP: Ortalama arter basıncı
AAM: Araşidonik asit metabolitleri	MDA: Malondialdehit
ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı	MPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı
ATP: Adenozin trifosfat	MvO ₂ : Pulmoner arter kanı oksijen doygunluğu
BUN: Kan üre azotu	NF-κB: Nükleer faktör kappa B
C3a: Kompleman 3a fragmanı	NO: Nitrik oksit
C5a: Kompleman 5a fragmanı	PAF: Platelet aktive edici faktör
CI: Kalp debi indeksi	PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü
CK: Kreatin kinaz	PaO ₂ : Arteryel kanda kısmi oksijen basıncı
CKMB: Kreatin kinaz MB izoenzimi	PAP: Pulmoner arter basıncı
CO: Kalp debisi	PCWP: Pulmoner kapiller saplama basıncı
Cr: Kreatinin	PECAM: Platelet-endotel adhezyon molekülü
CVP: Merkezi venöz basınç	P-sel: P-selektin
DAP: Diyastolik arter basıncı	PTCA: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti
E-sel: E-selektin	PvO ₂ : Pulmoner arter kanı oksijen basıncı
FiO ₂ : İspirasyon havasında oksijen doygunluğu	PVR: Pulmoner damar direnci
IABP: İntra-aortik balon pompası	Qs/Qt: İntrapulmoner şant oranı
ICAM: Hücreler arası adhezyon molekülü	RVSWI: Sağ ventrikül atım işi indeksi
IκB: İnhibitör protein kappa B	SaO ₂ : Arteryel kanda oksijen doygunluğu
IL 1, 6, 8: İnterlökin 1, 6, 8	SAP: Sistolik arter basıncı
ITA: İnternal torasik arter	SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz	SOR: Serbest oksijen radikali
KABC: Koroner arter bypass cerrahisi	SVG: Büyük safen ven grefti
KPB: Kardiyopulmoner bypass	SVR: Sistemik damar direnci
LAD: Sol ön inen koroner arter	Syl Lx: Sialyl Lewis X ligantı
LFA-1: Lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1	Tn I: Troponin I
LITA: Sol internal torasik arter	TNF: Tümör nekroz faktörü
LPS: Lipopolisakkarid	tPA: Doku plazminojen aktivatörü
L-sel: L-selektin	VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülü
LVSWI: Sol ventrikül atım işi indeksi	VPSI: Ventrikül performans skoru indeksi
Mac-1: Membran adhezyon kompleksi-1	VW Faktör: Von Willebrand Faktör

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca, bilgi ve tecrübelerinden elimden geldiğince çok yararlanmaya alıştığım; Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Cemal Kahraman'a, tez yöneticim Sayın Prof. Dr. . Naci Emiroğulları'na, hocalarım Sayın Prof. Dr. Yiğit Akçalı'ya, Sayın Doç. Dr. Tevfik Tezcaner'e, Sayın Doç. Dr. Kutay Taşdemir'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Hakan Ceyran'a ve Sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa Erşepiler'e teőekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tez çalışmam esnasında büyük yardım ve desteklerini gördüğüm, başta değerli eşim Sayın Dr. Serap Ařđn olmak üzere, yakın çalışma arkadaşım Sayın Op. Dr. Benhr Can ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Sayın Uzm. Dr. Recep Saraymen'e, tüm yoğun bakım nitesi ve ameliyathane çalışanlarına en içten duygularımla teşekkür ederim.

GİRİŞ ve AMAÇ

1953 yılında John H. Gibbon, Jr tarafından bir kalp-akciğer makinasıyla vücut dışı kan dolaşım tekniğinin (*extracorporeal circulation*) klinik uygulamada ilk kez hayata geçirilmesi ile birlikte kalp cerrahisi alanında devrimsel nitelikte ilerlemeler yaşanmıştır [1, 2]. Bu tekniğin sağladığı güvenli dolaşım desteği sayesinde son dönem doğumsal veya kazanılmış kalp hastalıklarının cerrahi tedavileri çok düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla yapılabilir hale gelmiştir. Vücut dışı dolaşım tekniğinin kalp cerrahisine sağladığı ivme ile günümüzde dünyada her yıl binlerce açık kalp ameliyatı yüksek başarı oranlarıyla uygulanabilmektedir.

Her ne kadar vücut dışı dolaşım bir çok cerrahi için halen olmazsa olmaz bir yöntem olarak kalmaya devam etse de, tıbbın gelişen yan dalları, oldukça ileri düzeylere erişen laboratuvar yöntemleri ve çok uzun zamanlarını anlamak ve geliştirmek hedefine adanmış bir çok özverili araştırmacının yaptığı kapsamlı araştırmalar sayesinde bu yöntemin pek de masum olmadığı, hücresel ve moleküler düzeyde bir çok olumsuz mekanizmayı harekete geçirerek istenen cerrahi başarıya engel olabildiği anlaşılmıştır. Günümüzdeki eğilim vücut dışı dolaşım kullanımının zorunlu olduğu hastalarda bilinen olumsuz etkileri ortadan kaldıracak veya en aza indirecek ilaç uygulamalarının ve teknikteki değişikliklerin yönetime dahil edilmesi yönündedir.

Etkinliği araştırılan yöntemlerden birisi, vücut dışı dolaşımın oluşturduğu olumsuz etkilerde kilit rol oynayan ve aktive endotel ile etkileşime giren lökositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması ile bu etkilerin azaltılabileceği hipotezine dayanan, vücut dışı dolaşım esnasında lökosit filtrasyonudur. Biz bu çalışmada kardiyopulmoner bypass (KPB) esnasında sistemik lökosit filtrasyonunun postoperatif erken dönem kalp ve akciğer fonksiyonları üzerinde klinik düzeyde anlamlı bir değişim oluşturup oluşturmadığını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Son yarım yüzyılda doğumsal veya sonradan kazanılmış kalp hastalıklarının tedavisinde açık kalp cerrahisi yüksek başarı oranları nedeniyle değerli bir seçenek haline gelmiştir [3]. Normal fizyolojinin oldukça dışında yer alan KBP'in kullanılması, ihtiyaç duyulan kalp içi veya dışı düzeltmenin yapılabilmesi için cerraha hareketsiz, kansız ve yeterli dolaşımın güvenlik altına alındığı bir alan sağlarken doğaldır ki pek çok patolojik sürecin yaşanmasına da neden olur. Bu süreçlerin başında kalbin, akciğerlerin ve tüm vücudun yaşadığı iskemi, iskemiye takiben normal fizyolojik dolaşımın sağlanması esnasında oluşan reperfüzyon ve kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu oluşan reaksiyonlar gelir [4, 5]. Bu reaksiyonlar inflamasyon sürecini tetikleyerek, normal koşullarda organizma için koruyucu olan bu mekanizmayı hastanın aleyhinde çalışır hale getirir [6-8].

Kardiyopleji ve hipotermi gibi kalbi koruyucu tekniklerin kullanılmasına rağmen hala ve özellikle operasyon öncesi ciddi fizyolojik bozukluk yaşayan hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönemde önemli düzeyde kardiyak disfonksiyon ortaya çıkmaktadır [7, 9]. Sonuçta oluşan organ disfonksiyonu çoğu zaman geçici vasıfta olup uzamış inotrop, mekanik dolaşım ve ventilatör desteğine neden olsa da kimi zaman hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir [4, 7, 10]. Son yıllarda yapılan çalışmalar büyük oranda damar endoteli ile lökositler arasındaki moleküler ve hücreli ilişkileri kapsayan hasar mekanizmalarını ortaya çıkarmayı ve bu mekanizmalar üzerinden etki eden yeni tedavi seçenekleri oluşturmayı hedeflemektedir [4, 8, 11-14].

1. KARDİYOPULMONER BYPASS'A BAĞLI HASARIN MEKANİZMALARI

Vücudun net kütlesinin ancak %1'ini oluşturmasına rağmen yaklaşık 5.000 m²'lik yüzey alanına sahip olan damar endoteli, dokularla kanı birbirinden ayıran basit bir non-trombojenik bariyer olmanın ötesinde normal kalp ve damar homeostazının sağlanmasına aktif olarak katılan önemli bir yapıdır [15]. Metabolik olarak aktif bir salgılama dokusu olan endotelin başlıca fonksiyonları arasında bariyer fonksiyonu ve yarı geçirgenliğin sağlanması, vazodilatasyon veya vazokonstriksiyonu uyararak vazomotor tonusun sağlanması, koagülasyon-antikoagülasyon-fibrinolitik dengenin sağlanması, inflamasyon sürecinin kontrolü, vasküler büyümenin kontrolü ve lipid metabolizması bulunur [15-24]. Bu işlevler birbirine karşıt etkileri olan yüzey proteinleri veya lokal olarak salgılanan eriyebilir faktörler şeklindeki biyolojik olarak aktif ajanlar ile sıkı şekilde regüle edilir [15, 16].

KPB' a bağlı oluşan bir çok komplikasyonun merkezinde endotel hücre hasarı ve endotelle etkileşime giren lökositlerin oluşturduğu hasar mekanizmaları bulunur [4, 12, 13, 25]. Endotel koagülasyon ve inflamasyonu önlemek konusunda dinamik bir fonksiyona sahiptir [15, 16, 23]. Ancak hasarlanma durumunda hem inflamasyonu hem de koagülasyonu aktif olarak uyarır [7, 15, 23, 26]. Yabancı yüzeylerle doğrudan temasda bulunmamasına rağmen inflamatuvar medyatörler ve hipoksiye maruz kalan endotelyal hücrelerin adhezyon molekülleri sentezlemeleri ve yüzeylerinde eksprese etmeleri *endotelyal hücre aktivasyonu* olarak isimlendirilir [7, 27]; bu durum KPB sonrası kanama sorunları, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıt oluşumunda temel mekanizma olarak rol oynar (şekil 1 ve 2) [7, 23, 26]. Lökositler de endotelyal hücrelere benzer şekilde kompleman sisteminin ürünlerine, kallikreine ve sitokinlere maruz kaldıklarında yüzeylerinde adhezyon molekülleri eksprese ederek aktive olurlar [27]. Bu aktivasyon lökosit-endotel etkileşiminin dolaşımdaki hücre bileşenini oluşturarak endotelyal hücre yüzeyindeki adhezyon molekülleri için aktif bağlanma noktaları sentezlenmesine neden olur [4-6]. Ancak endotel yüzeyindeki moleküllere karşılık gelen lökosit ligantları yapısal olarak da bulunabilir [8, 26, 28]. Lökositlerin ve endotelyal hücrelerin KPB esnasında aktivasyonuna neden olan medyatörlerin sentezine yol açtığı düşünülen mekanizmalar; (1) kanın (serum, lökosit, platelet) yabancı yüzeylerle teması, (2) iskemi ve aortik kros klempin kaldırılmasından sonraki reperfüzyon, (3) endotoksemi, (4) cerrahi travma ve anestezidir [4, 5, 10, 11, 27, 29-35]. Endotel ve lökosit aktivasyonunda yer alan bazı faktörler arasında kompleman 3a ve 5a fragmanı (C3a, C5a), araşidonik asit metabolitleri (tromboksan A₂, lökotrien B₄, prostaglandinler), platelet aktive edici faktör (PAF), sitokinler (tümör nekroz faktörü alfa [TNF], interlökin-1 [IL-1], interlökin-6 [IL-6], interlökin-8 [IL-8]), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (INOS), endotoksin ve serbest oksijen radikalleri (süperoksid radikali, hidrojen peroksid, hidroksil radikali, singlet oksijen) bulunur [36-48].

Hasara klasik vücut yanıtında endotelyal hücre aktivasyonu enfeksiyonun yerel yayılmasının sınırlandırılması için nötrofil toplanmasında ve koagülasyonun tetiklenmesinde yararlıdır [49-51]. Bu yanıt oldukça yıkıcı olmasına rağmen hasarlı doku etrafındaki sınırlı alanda oluşması nedeniyle kolayca tolere edilir. Sistemik düzeydeki bir hasara yanıtı ise vücudun uyumu daha azdır [52-54]. Dolayısıyla KPB'dan, sepsisten veya şok nedeniyle ressitasyondan sonra hasara yerel inflamatuvar yanıt sistemik düzeyde gelişerek sitokin salınımına, endotelin büyük kısmının aktivasyonuna ve büyük miktarda nötrofilin marjınasyonuna ve degranülasyonuna yol açar [28, 49, 55-57]. Yerel yanıtın sınırlandırılmasında görev alan geri besleme (*feedback*) mekanizmaları sistemik düzeyde yetersiz kalarak etkisiz ve aşırı boyutta yanıtı neden olur. Bu aşırı yanıt KPB sonrası belirgindir.

Endotel ve lökosit aktivasyonu sonrası nötrofil adhezyonu iyi koordine olmuş çok basamaklı bir süreçtir (Şekil 3) [9, 58]. Bu sürecin sorunsuz şekilde yürütülmesi *hücreyel adhezyon molekülleri* aracılığıyla oluşan bir seri etkileşim ve harekete bağlıdır [58]. İki grup adhezyon molekülü tanımlanmıştır; *selektinler* ve *integrinler*. İnflamatuvar hücrelerin aktive endotel üzerinde yavaşlamalarını ve yuvarlanmalarını (*rolling*) sağlayan adhezyon molekülleri selektinlerdir [25, 28, 30, 58-60]. Selektinler buldukları yere göre üç gruba ayrılırlar; (1) *P-selektinler* plateletlerde, (2) *L-selektinler* lökositlerde ve (3) *E-selektinler* endotel hücrelerinde ağırlıklı olarak bulunurlar [7, 28, 33, 55, 59]. Her üç tip selektin lökositler üzerinde tesbit edilebilirken, P-selektin endotel hücrelerde de bulunur [27, 59]. Selektinler NF- κ B transdüksiyon yolunun aktivasyonu ile transkript edilirlir [55]. P-selektin endotel hücrelerde *Weibel-Palade granülleri* içinde depolanır ve uyarıldığında hızla salınarak yuvarlanma sürecini başlatır [8, 28]. E-selektin hazır formda depolanmaz, NF- κ B yolu ile yeni sentezine ihtiyaç duyulur.

Yeterli lökosit yavaşlaması ve endotel üzerinde yuvarlanması sağlandıktan sonra endotel hücresi-lökosit arasında sıkı bağlanma (*adhezyon*) lökosit üzerinde *integrin* ve aktive endotel hücre yüzeyinde *immünoglobulin gen süperfamilyası* olarak isimlendirilen adhezyon moleküllerince sağlanır [5, 7, 25, 30, 55, 58, 59]. İntegrinler α ve β alt birimleri içeren heterodimer membran glikoproteinlerinden oluşmuş bir ailedir ve β alt birimine göre gruplandırılır [27, 59, 61]. *Membran adhezyon kompleksi-1* (Mac-1) veya CD11b/CD18 olarak isimlendirilen integrin molekülü nötrofil membranında bulunurken bunun endotel ligandı *hücreler arası adhezyon molekülü-1* ve *-2*'dir (ICAM-1 ve ICAM-2) [25, 33, 59]. Diğer β 2 integrinler arasında lenfosit adhezyonuna aracılık eden CD11a/CD18 (LFA-1) ile monosit ve kısmen de nötrofil adhezyonuna aracılık eden CD11c/CD18 bulunurken bunların endotel ligandları arasında ICAM-3, *damarsal hücre adhezyon molekülü* (VCAM) ve *platelet-endotel adhezyon molekülü* (PECAM) bulunur [25, 28, 33, 59]. İntegrinler C5a, IL-1, IL-6 ve TNF α gibi uyarılarla NF- κ B transdüksiyon yolunu kullanarak sentezlenirler, hazır formda depolanmazlar [7, 15, 26, 55].

Endotel hücre aktivasyonu iki şekilde oluşabilir; ilk tipde iskemik dokuya kan akımının aniden sağlanmasına yanıt olarak reaktif oksijen türleri ve aktive kompleman fragmanları gibi uyarılar saniyeler-dakikalar içerisinde lökosit-endotel hücresi etkileşimini ve koagülasyonu tetikleyen, endotel içinde hazır formda depolanmış proteinlerin salgılanmasını indükler [7, 25]. Hızlı şekilde salınabildiğinden ötürü P-selektinin ve von Willebrand faktörün myokardiyal iskemiden kısa bir süre sonra erken nötrofil adhezyonuna ve damar içi tromboza aracılık ettiği düşünülmektedir [62, 63]. Alternatif olarak sitokinlere ve C5a'ya yanıt olarak endotel hücrelerde bazı genlerin transkriptik aktivasyonu başlatılır ve saatler içerisinde spesifik

transkriptlerin endotelial yüzeyde protein ürünlerine çevrilmesi oluşur [7, 25]. Büyük oranda incelenmiş olan bu moleküler sinyalleşme yolunda en dikkate değer olan transkripsiyon faktörü NF- κ B'yi kullanan tek sinyal transdüksiyon yoludur [28]. Bu genler, aktivasyon reaksiyonunun erken dönemlerinde inflamasyon sahasına nötrofillerin toplanmasını sağlayan ve intravasküler trombus formasyonunu başlatan E-selektin, ICAM, VCAM, IL-8, iNOS, TNF α , IL-1 ve doku faktörü gibi proteinleri kodlayan genlerdir [7, 26, 64].

Aktivasyon sürecinin ardından nötrofiller endotel yüzeyinde beliren selektinlerle temasa geçerek endotelial hücre yüzeyi boyunca yuvarlanmaya başlarlar (Şekil 3) [59]. Ardından integrin ve immünooglobulin gen süperfamilyası olarak isimlendirilen ikinci grup adhezyon molekülü arasındaki sıkı bağlar aracılığıyla yeterli nötrofil yavaşlaması ve adhezyonu sağlanır [58]. Nötrofiller endotele tutunduktan sonra toksik içeriklerini (elastaz, metalloproteinazlar, myeloperoksidaz, oksijen kökenli aktif metabolitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri) salgılayarak endotelial hücre bağlantıları arasından hasarlanmış doku bölgesine göç ederler [30]. Lökositlerin doku içindeki hareketini granüllerinden salgıladıkları proteolitik enzimler kolaylaştırır [31]. Endotelial hücreler ve subendotelial matriks proteinleri sürecin bu seviyesinde toksik nötrofil içeriğine özellikle hassastırlar çünkü antioksidanlar ve antiproteazlar endotelial hücre ve lökosit arasındaki etkileşim esnasında devre dışı kalırlar [7].

Adhezyon ve transendotelial göç üzerine nötrofiller aktive olarak büyük miktarda non-spesifik hasar meydana getirirler [65]. Histolojik olarak kalpte nötrofil aracılığıyla oluşan reperfüzyon hasarı *kontraksiyon band formasyonu fenomeni* ile sonuçlanan, hücre membranlarında ani rüptüre yol açan intrasellüler içeriğin ani salınımı ile karakterizedir [7, 8]. Bu histolojik tablo sellüler membran hasarına katkıda bulunan oldukça reaktif oksijen kaynaklı serbest radikaller üreten aktive lökositler tarafından kısmen oluşturulur. Endotelial hücreler ve myositlerin membran lipidleri ve nükleik asitleri ile reaksiyona girerek hücre disfonksiyonu, ödem ve hücre ölümüne yol açma kapasiteleri nedeniyle oksijen kaynaklı serbest radikalleri sitotoksiktirler [7]. Oksijen kaynaklı serbest radikaller aynı zamanda poliansature yağ asitleri ile reaksiyona girerek bir çok membrana bağlı enzim sistemini inhibe eden, sarkolemmaya hasar veren ve sonuçta hücre bütünlüğünü bozan lipid peroksidleri ve hidroperoksidlerin formasyonuna yol açarak hasar oluşturur. Hücresel hasardan sorumlu başlıca faktörün iskemi ve ardından reperfüzyon esnasında üretilen serbest oksijen radikalleri olduğu kabul edilmektedir [66]. Ayrıca aktive nötrofiller canlı myokarda ve ekstrasellüler matrikse hasar veren bir çok proteolitik enzim de salgılar [8]. KPB sonrası nötrofillerin akciğerlerde de sekestre olduğu tesbit edilir [3, 67-70]. Bronşiyal yıkama mayilerinde yapılan çalışmalarda alveollerde lökosit sayısının yükselmiş olduğu tesbit edilmiştir [13]. Reperfüzyondan sonra oluşan bu hadise endotelial hücre şişmesi, alveoler-

arteriyel oksijen farklılığı, pulmoner damar geçirgenliğinin, damar direncinin ve şantların artışı, pulmoner kompliyansın azalması, alveoler sahaya eritrosit ve proteinden zengin sıvı geçişi, koyu mukoid sekresyonla beraberdir [18, 27]. Postoperatif akciğer fonksiyonunu bozan nötrofil aracılıklı hasar diğer tüm dokularda da oluşmaktadır.

2. KARDİYOPULMONER BYPASS'IN PATOLOJİK SONUÇLARI

Son yıllarda yapılan çalışmalar endotelial hücrelerin hasara neden olan uyaranlara ileri derecede hassas olduğunu ortaya koymuştur [15]. Hasarlanmalar sonucunda endotelial hücrelerde önemli değişiklikler oluşur, inflamatuvar yanıtta aktif olarak katılırlar ve bu yanıt sonucunda bariyer fonksiyonunun kaybı, artmış vazokonstriksiyon, koagülasyon, lökosit adhezyonu ve düz kas hücre proliferasyonu meydana gelir [7, 15, 17, 23, 24, 26]. Her ne kadar bu proinflamatuvar, prokoagulan ve fibroproliferatif değişiklikler normal koruyucu mekanizmalar olarak görev yapıyor olsalar da uyaranların şiddetinin ağır olması veya azalmadan devam etmesi oluşan yanıtın aşırı olmasına yol açar [15, 20].

KPB'in yol açtığı patolojik süreçlerden biri *vazomotor disfonksiyon* gelişimidir. KPB, iskemi-reperfüzyon injurisi, direk manüplasyonlar gibi injurilere yanıt olarak endotelial hücreler vazodilatasyonu artırma yeteneklerini kaybetmekle kalmaz aynı zamanda endotelin, tromboksan A₂ ve anjiyotensin II gibi potent vazokonstriktör maddeler üretirler [15]. Hipoksi ve sitokin maruziyeti sonucu oluşan endotelial hücre hasarı, süperoksid radikallerinin üretilmesine ve bunların nitrik oksidi (NO) inaktive ederek vasküler tonusun ileri derecede artmasına neden olur [11]. Artmış vasküler reaktivite koroner spazma, ITA konduktinde spazma veya mikrosirkülatuvar no-reflow'a yol açarak akut myokardiyal iskemi oluşturur [15]. NO, prostasiklin veya adenosin replasmanı iskemi-reperfüzyon esnasında koruyucu bir etkiye sahiptir [15].

KPB aynı zamanda endotelin koagülasyon durumunda ciddi bozulmalara yol açar, doku hasarına yanıt olarak doğal antikoagulan mekanizmaların çoğu kaybolur ve *prokoagulan yanıt* oluşur, kanama veya tromboza eğilim artar. Endotelial hücre aktivasyonu endotel yüzeyinde doku faktörü sentezlenmesine ve ekstrinsek yolun anormal aktivasyonuna yol açar [15]. Genelde intrinsek yolun temasla aktivasyonunun KPB hastalarındaki koagülopatiyeye neden olduğu düşünülür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar intrinsek yolun, KPB uygulanmış hastalarda ekstrinsek/doku faktörü yolundan daha az rol oynadığını göstermiştir [23]; bulgular ekstrinsek yolun koagülasyonu başlatmaktan, intrinsek yolun koagülasyon başladıktan sonra pıhtı formasyonunu büyütme ve devam ettirmekten sorumlu olduğunu desteklemektedir [23]. Diffüz doku faktörü sentezi, kontrolsüz koagülasyon sonucu dolaşımdaki koagülasyon faktörlerinin azalmasına neden olur, mikrovasküler dolaşımda fibrin artıklarının ve plateletlerin

birikimi görülür. İnflamasyon durumunda endotelial hücreler doku plazminojen aktivatörü (tPA) depolarını boşaltarak fibrinolizisi tetikler. Postoperatif dönemde tPA seviyeleri düşüp koagülasyon faktörlerinin seviyeleri normale döndükten sonra tablo tüketim ve fibrinoliz durumundan pıhtılaşmaya doğru eğilim gösterir [15].

Birçok hastada preoperatif dönemde de mevcut olan ve KPB esnasında kardiyoplejik arrest sonucu artan myokardiyal iskemi, damar endotelini aktive ederek oksijenize kanla reperfüzyon esnasında hasarı arttıran nötrofil adhezyonuna yol açar [15]. Bu duruma *iskemi-reperfüzyon hasarı* adı verilir. Bir çok çalışmada iskemik bir doku oksijenize kanla reperfüze edildiğinde nötrofillerin infarkte dokuda hızlı şekilde biriktiği gösterilmiştir [15, 71, 72]. İskemik myokardın zamanında reperfüzyonunun iskeminin yıkıcı etkilerini ortadan kaldırması beklenirken iskemik myokarda kan akımının sağlanması saatler hatta günler içerisinde yavaşça düzelen uzamış ve derin mekanik anormalliklere neden olmaktadır [7, 16, 55, 62, 73]. İskemi-reperfüzyon hasarında inflamasyona koagülasyon, vazomotor disfonksiyon ve no-reflow fenomeni eşlik eder [7]. No-reflow fenomeninin başlıca özelliği aktive endotele ve birbirlerine yapışmış nötrofiller tarafından oluşturulan kapiller tıkaçlardır (Şekil 4) [28]. Ayrıca endotel ödemi, nötrofil-platelet tıkaçları oluşumu, mikrotromboz ve vazokonstrüksiyon olaya eşlik ederek uygun kan akımının sağlanmasına rağmen perfüzyonun bozulmasına katkıda bulunabilir (Şekil 4) [7, 74].

İngiliz cerrah John Hunter iki yüzyıl önce yaralanmaya anormal bir yanıt olarak malign sistemik inflamasyonu ilk kez tanımlamıştır. Kalp cerrahisinin erken dönemlerinde KPB sonrası benzer bir sistemik hasar oluşumu tanımlanmıştır. Kirklin [10] KPB'ın zararlı etkilerinin kanın bypass sarkütlerinin anormal yüzeyleri ile teması neticesinde oluşan *tüm vücut inflamasyon yanıtına* sekonder olarak geliştiği hipotezini ortaya atmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt oluşumunda rol alan faktörler ekstrakorporel sarkütten çıkan kanda hızlı C5a ve C3a artışıyla karakterize alternatif yolla masif kompleman aktivasyonu, son-organ hipoksisine bağlı endotelial hücrelerden, dolaşımdaki monositlerden ve dokuya fikse makrofajlardan sitokin ve oksijen kaynaklı serbest radikaller salınması ve endotoksemidir [13, 26, 29, 75]. En belirgin olay kanın KPB hatları ile etkileşimidir [76]. Pompa içinde dolaşan kandaki serum kompleman proteinlerinin yabancı yüzeylerle teması, hatların yüzeylerinde C3b birikmesine, alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna ve büyük miktarlarda C5b-9, C3a ve C5a'nın dolaşıma katılmasına yol açar [27, 77]. KBP süresiyle doğru orantılı olarak serumdaki seviyeleri yükselen medyatörler, doğrudan etkileriyle vasküler permeabiliteyi arttırarak yaygın doku ödemine, ateşe, lökositoya ve lökosit-endotel etkileşimini tetikleyerek doku hasarına neden olurlar. Uzun KPB zamanına ihtiyaç duyan yenidoğanlar, infantlar ve ileri yaştaki hastalar endotelial hücre hasarının sistemik etkilerine özellikle hassastırlar [27, 78].

3. LÖKOSİT ARACILIKLI HASARI ÖNLEMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Bahsedilen bu mekanizmalar çerçevesinde KPB'nin sistemik ve bölgesel olumsuz etkilerini ortadan kaldıracak veya azaltacak bir çok yöntem son yıllarda büyük bir ivmeyle incelenmektedir. Bu araştırmalar özellikle postoperatif kalp ve akciğer disfonksiyonunu önleme noktasında yoğunlaşmıştır. Myokardiyal koruma için kullanılan en eski ve en basit yöntemlerden birisi hipotermidir. Hipotermi kalbin metabolik ihtiyaçlarını azaltmanın yanında endotelial hücre aktivasyonu üzerine de etkilere sahiptir [7, 79].

KPB sonrası nitrogliserin ve nitroprussid gibi vazodilatörlerin infüzyonunun greftlerdeki ve koroner arter yatağındaki vazospazmı azalttığı bildirilmiştir [17]. Kardiyopleji solüsyonlarına kan veya serbest oksijen radikali temizleyiciler eklenmesinin endotele bağlı vazodilatasyonu arttırdığı gösterilmiştir [7]. Siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanımı platelet agregasyonunu, trombüs formasyonunu ve mikrovasküler konstrüksiyonu engelleyerek greft açıklığını korur [7]. Bazal NO düzeyini arttırmaya yönelik birçok substrat ve gen tedavileri araştırılmaktadır.

Postoperatif koagülasyon bozukluğuna yönelik son çalışmalarda proteaz inhibitörlerine büyük ilgi gösterilmektedir. Doğal serin proteaz inhibitörü olan ve kallikrein ile plazmini inhibe eden aprotininin KPB esnasında yüksek dozda kullanılmasının postoperatif kanamayı azalttığı ve platelet fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir [23]. Lizin analogları (traneksamik asit ve ϵ -aminokaproik asit) gibi diğer ajanlar KPB öncesi ve esnasında kullanıldığında postoperatif kanamayı azaltmaktadır ancak aprotinin kadar etkili bulunmamıştır [23]. Son zamanlarda, plateletler üstündeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanan monoklonal bir antikör olan 7E3 Fab (abciximab, ReoPro) üzerine yapılan çalışmalarda anjiyoplasti sonrası iskemik komplikasyonları azalttığı görülmüştür, ancak KPB sonrası faydası henüz gösterilememiştir [23]. Faktör VII ve IX'un spesifik inhibitörleri de henüz araştırılmaktadır.

NF- κ B aktivasyonunun blokajına yönelik tedaviler araştırılmaktadır. NF- κ B inflamatuvar yanıtta önemli bir yer işgal ettiğinden ötürü blokajı inflamatuvar aktivasyonu ve trombin üretimini azaltacaktır [23].

Sistemik inflamatuvar yanıtın azaltılabilmesi için yapılan çalışmaların merkezini KPB hatlarında kompleman aktivasyonuna engel olmak oluşturur. Özellikle kabarcık oksijenatörler daha çok kompleman aktivasyonuna ve pulmoner lökosit sekestrasyonuna yol açtığından günümüzde membran oksijenatörler tercih edilmektedir [26]. KPB hatlarının heparinle veya proteinle kaplanması biyolojik olarak daha uyumlu yüzeyler oluşturarak kompleman aktivasyonunu azaltmaktadır [80, 81].

Adhezyon moleküllerini bloke eden spesifik monoklonal antikörlerin, oligosakkarid veya peptidlerin kullanımı geliştirilen başka bir yöntemdir [5, 26]. Myokardiyal iskemi-reperfüzyon

hasarı modelinde P-selektin, E-selektin, L-selektin, CD11a, CD11b, CD18 ve ICAM-1'e karşı monoklonal antikörlerin kullanımının hasarı azalttığı bulunmuştur. CD11b/CD18'in yüzey ekspresyonunu inhibe eden amino asitler olan leumedinlerin myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı bulunmuştur [7]. E ve P-selektinin nötrofil ligandı bir oligosakkarid olan Sialyl Lewis X'in de myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir [7]. Ancak bu moleküller enfeksiyon riskini arttırabilmektedir. Ayrıca farklı zamanlarda farklı moleküllerin aktive olması bir çok tip antikörün kompleks bir tedavi protokolü şeklinde verilmesini gerektirmektedir.

4. LÖKOSİT FİLTRASYONU

KPB'a bağlı inflamatuvar hasarın azaltılmasında kullanılan bir diğer yöntem lökosit filtrasyonudur. Son on yılda KPB esnasında lökosit filtrasyonu uygulaması kalp cerrahisinde bir araştırma alanı bulmuştur. Lökosit filtrasyonunun temel amacı aktive lökositlerin dolaşımından uzaklaştırılması ile inflamatuvar hasar oluşumu esnasında bulunabilirliklerinin azaltılmasıdır [4, 5, 26]. Aktive lökosit sayısındaki azalma beraberinde endotel hücresi-lökosit etkileşiminin ve KPB'a sekonder endotel hasarının daha sınırlı düzeyde gerçekleşmesine yol açacaktır [82]. Henüz standart bir yöntem ve zamanlama konusunda fikir birliğine varılamamış olmasına rağmen pek çok hayvan deneyi ve bazı klinik çalışmalar bu uygulamanın açık kalp cerrahisi esnasında KPB'a bağlı hasarın azaltılmasında umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir [5].

4.1. LÖKOSİT FİLTRELERİNİN GELİŞİMİ

Lökosit filtrasyonu ile ilgili ilk yayınlar 1926'da Fleming ve Wright tarafından yapılmıştır [5]. 1972'de Diepenhorst ve arkadaşları tarafından eritrosit süspansiyonu ve tam kandan lökosit filtrasyonu için pamuk yününden bir filtre tanımlanmıştır [5]. Üretilen bu ilk filtreler yüksek kan basıncına ihtiyaç duyduklarından ötürü filtre maddesi olarak daha sonra selülöz kullanılmaya başlanmıştır [5]. Bu pahalı filtreler paket kanlardan lökosit filtre etmek amacıyla kullanılmış ancak kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açıklarından dolayı yerlerini mekanik tuzaklama yapan örgülü polyester filtrelere bırakmışlardır [4, 5]. Bu polyester filtreler kan bankalarında ve yatak başı transfüzyonlarda geniş oranda kullanılmaya başlanmıştır. 1980'lerde örgülü olmayan polyester filtreler geliştirilmiştir [4]. Yüzeyleri lökositleri tutmak üzere özel olarak imal edilmiş örgülü olmayan polyester liflerden oluşan bu lökosit filtreleri kanın geçişi için daha büyük aralıklar bıraktığından ötürü büyük miktarlarda kanın düşük basınçla ve yüksek lökosit yakalama oranlarıyla (%99,99'dan fazla) filtrasyonuna izin vermiş ve homolog kan ürünlerinde (kan, trombosit, plazma) yaygın olarak kullanıma girmiştir [4, 5].

1980 ve 1990'larda KPB hatlarında lökosit filtresi kullanımı ile ilgili hayvan denemelerinden elde edilen olumlu sonuçlar (iskemi-reperfüzyon hasarında azalma, transplant organın korunması ve surveyinin uzatılması, serbest oksijen radikali oluşumunda azalma, kalp ve akciğer fonksiyonlarında artış, serebral koruma) klinik kullanımda bu filtre teknolojisinin geliştirilmesine ön ayak olmuştur [76, 83-86]. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar da bu olumlu sonuçları desteklemiştir [66, 87-91]. Günümüzde farklı hasta gruplarında bu filtrelerin çeşitli tiplerinin uygulamaları ile elde edilen olumlu veriler mevcuttur [92-102].

4.2. LÖKOSİT FİLTRELERİNİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ

Günümüzde KPB esnasında kullanılmakta olan lökosit filtreleri örgülü olmayan polyester liflerden oluşan bir lökosit tutma ortamı içerirler. Bu ortam standart 40 µm delik çaplı ince düz filtre ortamının (*fine screen filter media*) aksine belli bir kalınlık oluşturarak derinliğine (*depth filter*) filtrasyon sağlarlar [4]. Örgülü olmayan polyester liflerin oluşturduğu lökosit tutma ortamı lifler arası geniş açıklıktan ötürü yüksek miktarda kanın düşük transfiltre basıncıyla filtrasyonuna izin verir [4, 5]. Örgülü polyester ortamın aksine lökositler mekanik tuzaklama yoluyla dolaşımdan ayıklanmaz. Aktive lökositler özel olarak üretilmiş lif yüzeyine yapışarak dolaşımdan ayrılırlar. Liflerin çaprazlandığı yerler mekanik tuzaklama yoluyla fazladan lökosit yakalayabilir. Ancak asıl filtrasyon mekanizması adhezif özellik kazanmış lökositlerin polyester liflere tutunması yoluyla. Sahip oldukları bu özellik, endotelial hasar oluşumundan sorumlu tutulan aktive lökositlerin filtre tarafından tutulmasını sağlarken aktive olmamış lökositlerin filtreden serbestçe geçişine izin verir [4, 5, 101]. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında lökosit filtrelerinin aktive lökositleri dolaşımdan ayırırken sistemik lökosit sayısında çok büyük düşüşe neden olmadığını destekleyen sonuçlar ortaya konmaktadır [96]. Sistemik lökosit sayısındaki bu sınırlı düşüş postoperatif enfeksiyon riskini azaltmaktadır.

Plateletlerin polyester liflere tutunması aktive lökositlerin filtre maddesine tutunmasını kolaylaştırır. Bu durum platelet seviyelerinde istenmeyen düşüslere yol açabilir [5]. Ayrıca filtreye tutunan lökositlerin salgıladıkları biyoaktif faktörler (sitokinler, proteinazlar, oksijen kaynaklı serbest radikaller) filtreyi geçerek sistemik dolaşıma ulaşabilir [5].

Farklı kullanım alanlarına yönelik, benzer filtrasyon tekniğine sahip değişik tiplerde lökosit filtreleri üretilmiştir. Bunlar arasında arteriyel ve venöz hat filtrasyonunda kullanılan filtreler, kan kardiyoplejisi için veya KPB sisteminin rezervuarında kalmış artık kanın filtrasyonunda kullanılan filtreler sayılabilir [4, 5].

4.3. LÖKOSİT FİLTRASYON TEKNİKLERİ

KPB'in neden olduğu endotel hasarına bağlı komplikasyonların azaltılmasında henüz standart bir lökosit filtrasyon tekniği ve zamanlaması geliştirilememiştir [4, 5, 13]. Literatürden elde edilen veriler dört ayrı filtrasyon tekniğinin uygulanmakta olduğunu ortaya koymaktadır; (1) arteryel hat üzerinden lökosit filtrasyonu, (2) venöz hat üzerinden lökosit filtrasyonu, (3) kan kardiyoplejisinin lökosit filtrasyonu ve (4) pompa rezervuarında arta kalan kanın lökosit filtrasyonu [4, 5, 13, 103]. Arteryel hat üzerinden yapılan lökosit filtrasyonu ise sürekli ve stratejik olarak iki ayrı yöntemle uygulanmaktadır.

4.3.1. Sürekli Arteryel Hat Lökosit Filtrasyonu

Standart KPB sisteminde hastaya giden arteryel hat üzerinde oksijenatörden sonra yer alan 40 µm'lik standart mikropartikül filtresinin yerine arteryel hat için özel üretilmiş bir lökosit filtresi konması ile uygulanır. Bu filtre tüm KPB süresince hem lökosit filtrasyonu uygularken hem de standart filtrede olduğu gibi mikropartikülleri tutar [4, 5]. Lökosit filtrasyonunun uygulandığı çalışmaların çoğunluğunda bu yöntem kullanılmıştır [4]. Sürekli arteryel hat lökosit filtrasyonunun uygulandığı bazı çalışmalarda aktive lökosit konsantrasyonunun %70'lere varan oranlarda düşürülebildiği bildirilmiştir [4, 5]. Ancak kimi çalışmalarda sistemik lökosit sayısında ya çok az oranda bir düşüş olduğu [104, 105] ya da hiç düşüş olmadığı [104, 106] tesbit edilmiştir. Bu veriler lökosit filtrelerinin daha çok aktive lökositleri tuttuğunu, tüm sistemik lökosit sayısı üzerine çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisi olmadığını desteklemektedir [4, 90, 103].

4.3.2. Stratejik Arteryel Hat Lökosit Filtrasyonu

Yapılan çalışmalarda lökosit filtresinin etkinliğinin zaman içerisinde azaldığı gösterilmiştir [4, 5, 66, 98, 100, 101, 103]. Oysa ki aortik kros klemp kaldırıldığında kalp ve akciğerlerin reperfüzyon hasarından korunabilmesi için, bu kritik dönemde filtrenin dolaşımdan yeterli düzeyde aktive lökosit tutabilme kapasitesine sahip olması önemlidir. Filtre fonksiyonundaki bu azalma iskemi-reperfüzyon hasarının olduğu stratejik anlarda filtrasyon uygulama fikrinin gelişmesine neden olmuştur [4, 5].

Stratejik arteryel hat lökosit filtrasyonunda iki ayrı filtre kullanılır. Hastaya giden arteryel hat üzerine oksijenatörden sonra standart filtre ve lökosit filtresi paralel olarak yerleştirilir [4]. KPB sistemi ve filtreler uygun olarak doldurulduktan sonra lökosit filtresinin giriş ve çıkış bağlantıları klemlenerek vücut dışı dolaşıma standart arteryel filtre ile başlanır. Isınmaya başlandığında veya aortik kros klemp kaldırıldığında lökosit filtresindeki klemler kaldırılarak lökosit filtrasyonuna başlanır ve KPB'in sonuna dek devam edilir. Kimi çalışmalarda tekrarlayan belli zaman aralıklarında (10 veya 15 dakika süresince) lökosit filtrasyonu uygulanmıştır [103].

Stratejik lökosit filtrasyonunun uygulandığı bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde

edilmiştir [101, 103, 107]. Matheis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sürekli lökosit filtrasyonu ile stratejik filtrasyon kıyaslanmış ve stratejik lökosit filtrasyonunun yeterli myokardiyal koruma sağladığı ancak iki yöntem arasında parametreler (sistemik lökosit sayısı, CD18 ekspresyonu, lökosit aktivasyon belirleyicileri, fonksiyonel nötrofil aktivasyonu, fagositik aktivite, serbest oksijen radikali üretimi) açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir [103].

Sürekli lökosit filtrasyonu esnasında karşılaşılan bir diğer problem yüksek filtre basıncıdır. Bazı çalışmalarda lökosit filtrelerinin 15 dakika içerisinde bloke olduğu tesbit edilmiştir [4]. Böyle bir durumda filtre kullanım dışı kalmakta, dahası mikropartikül filtrasyonu da yapamamaktadır. Lökosit filtrasyonu esnasında yüksek filtre basıncına engel olmak üzere geliştirilen bir yöntem KPB'nin ilk 10-20 dakikasında filtreyi kullanmamaktır. Stratejik yöntemle lökosit filtrasyonu uygulanan çalışmaların hiç birinde yüksek filtre basıncına rastlanmamıştır [4].

Her ne kadar stratejik lökosit filtrasyonu iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde sürekli filtrasyona üstün görünüyorsa da bu yöntemle lökosit filtrasyonunun uygulanmadığı KPB dönemlerinde lökosit aracılığıyla oluşan hasara engel olunamamaktadır [5].

4.3.3. Venöz Hat Lökosit Filtrasyonu

Gu ve arkadaşları bildirdikleri çalışmalarında düşük akımlı filtrasyon tekniğini geliştirmişlerdir [108]. Bu yöntemde lökosit filtresi venöz drenaj hattı ile rezervuar arasında konmuş ve filtrasyon stratejik teknikle (ısınmadan sonra 10 dakikalık süreyle) uygulanmıştır. Sistemik lökosit sayısında %38 azalma, filtrede %69 oranında lökosit yakalama oranları tesbit edilmiştir. IL-8 düzeyinin anlamlı ölçüde düştüğü ancak akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir düzelme olmadığı bildirilmiştir.

Venöz hattan yapılan lökosit filtrasyonunda karşılaşılan sorun perikardiyal boşluktan ve ventlerden çekilen kanın filtre edilemiyor olmasıdır [103]. Ayrıca bu yöntemde filtrasyon zamanlaması (sürekli veya stratejik) aydınlatılmamıştır ve halen büyük oranda araştırmaya açık bir konudur [4, 5, 103].

4.3.4. Kan Kardiyoplejisinin Lökosit Filtrasyonu

Aortik kros klemp altında kalp iskemik bir süreç yaşarken kan kardiyoplejisi kullanımı ile tekrarlayan reperfüzyonlar ciddi iskemi-reperfüzyon hasarına yol açmaktadır [5, 103]. Myokarda oksijen sağlama ve fizyolojik özellikler açısından kan kardiyoplejisi kristalloid kardiyoplejiden üstün kabul edilmesine rağmen içerdiği lökositler myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturma potansiyeline sahiptir. Arteryel hat lökosit filtrasyonu uygulansa bile kan kardiyoplejisi hazırlamak için KPB sisteminden alınan kan filtre öncesinden temin edildiği sürece bu hasarın önüne geçilmesi mümkün değildir [5].

Kan kardiyoplejisinin lökosit filtrasyonu KPB hatlarından alınan oksijenize kanın lökosit

filtresinden geçirildikten sonra bir torbada toplanması ve bu kanın aortik kök kanülü veya retrograd kardiyopleji kanülü yoluyla koroner dolaşıma verilmesi ile uygulanır [4].

Bu yöntem tek başına kullanıldığında sadece myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde etkili olabilir, sistemik lökosit hasarı üzerine etkisi yoktur.

4.3.5. Artık Kanın Lökosit Filtrasyonu

Intraoperatif ve postoperatif dönemde ihtiyaç duyulan kanın homolog kan transfüzyonu yerine hastanın kendi kanı ile yerine konması hem kan reaksiyonlarının ve transfüzyonla geçen hastalıkların önlenmesi hem de maliyet açısından üzerinde çok durulan bir konudur. KPB'nin sonlandırılmasını takiben rezervuar ve hatlarda arta kalan kan hacmi kimi zaman 1 litre veya üzeri olabilmektedir. Sıklıkla bu kanın bir kısmı intraoperatif dönemde doğrudan aort kanülünden hastaya verilirken geriye kalan önemli bir miktarı kan torbalarına aktarılarak daha sonra transfüze edilir. Ancak büyük oranda doku artığı, sitokinler, doku faktörü ve aktive lökositler içeren bu artık kanın, henüz KPB'dan ayrılmış veya halen mekanik ventilasyonda olan hastaya verilmesi vücut dışı dolaşım esnasında oluşan hasarın önemli bir parçasını oluşturur [4]. KPB sisteminden alınan kanın lökosit filtresinden geçirilerek hastaya verilmesinin postoperatif akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğu [109] ve yağ embolisini %84 oranında azalttığı [4] gösterilmiştir.

4.3.6. Tam Lökosit Kontrolü

KPB'nin olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla yapılan çalışmalarda varılan ornak sonuçlardan biri tek bir yöntemin kullanılmasının bu komplikasyonları kontrol altına almada yetersiz kaldığıdır. Lökosit filtrasyonunun farklı yöntemlerini de içine alan çeşitli kombinasyonlar denenmektedir. Gott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç ayrı lökosit filtrasyon yöntemi aynı hasta grubunda birlikte kullanılmıştır [100]. Çalışma sonuçları hastanede kalış süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğünü, maliyetlerin azaldığını ve tam lökosit kontrolünün aprotinin, heparinle kaplı hatlar ve sentrifugal pompa kullanımından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.

4.4. LÖKOSİT FİLTRASYONUNUN SONUÇLARI

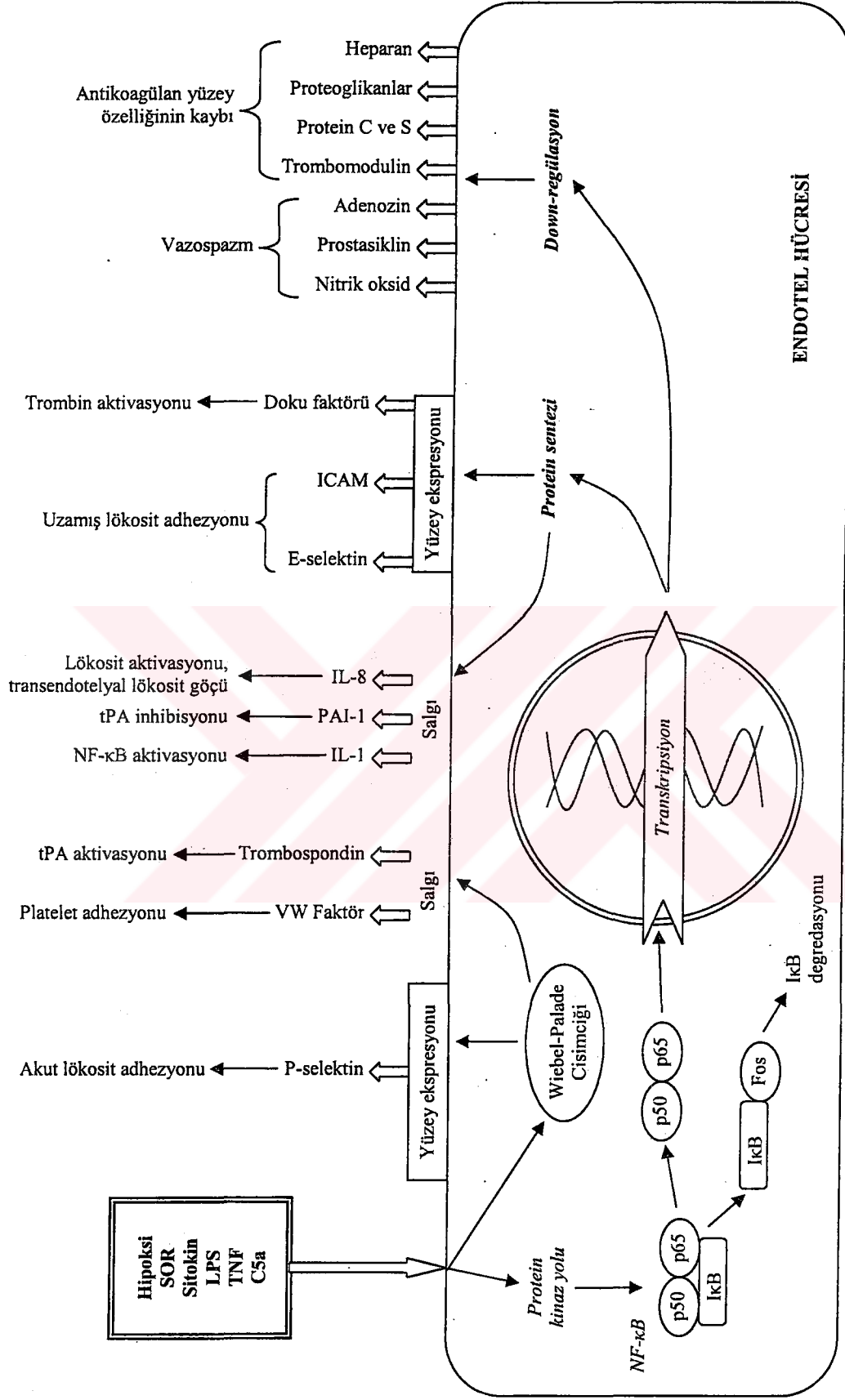
Literatürdeki çalışmalarda, dolaşımdaki ve kardiyoplejideki lökosit sayısının azaltılmasının myokardiyal ve pulmoner hasarı azalttığına, postoperatif kalp ve akciğer fonksiyonlarında bir düzelme oluşturduğuna dair bulgular elde edilmiştir [100, 110-112]. Hayvan çalışmalarında genel olarak lökosit filtrasyonu ile kalp, akciğer ve beyinde reperfüzyon hasarının önlendiği, transplant organ korunmasının ve survive süresinin uzatıldığı gösterilmiştir [28, 83-87, 89-92, 113, 114]. Hayvan çalışmalarındaki bu iyimser sonuçlara rağmen elektif hastalarda KPB

esnasında sistemik lökosit filtrasyonundan elde edilen laboratuvar ve klinik veriler tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda kalp, akciğer ve beyin hasarının lökosit filtrasyonu ile azaldığına dair bulgular varken [94, 95, 105, 107], araştırılan parametrelerin hiç birinde anlamlı farklılığın bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur [96, 101, 104, 106, 115-118]. Mihaljevic [96] ve Mair [106] tarafından yapılan çalışmalarda filtrasyonunun kalp ve akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisinin olmadığı, üstelik elastaz düzeylerinin filtre kullanılan hastalarda daha yüksek olduğu, bunun akciğer fonksiyonlarını daha da bozan bir faktör olabileceği yorumu yapılmıştır. Yüksek elastaz düzeyi filtrede hapsolan lökositlerin filtre maddesiyle daha fazla aktive olmalarına ve aktif ürünlerini filtreden geçen kana bırakmalarına bağlanmıştır. Ancak Fabbri ve arkadaşlarının çalışmasında [115] plazma elastaz düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

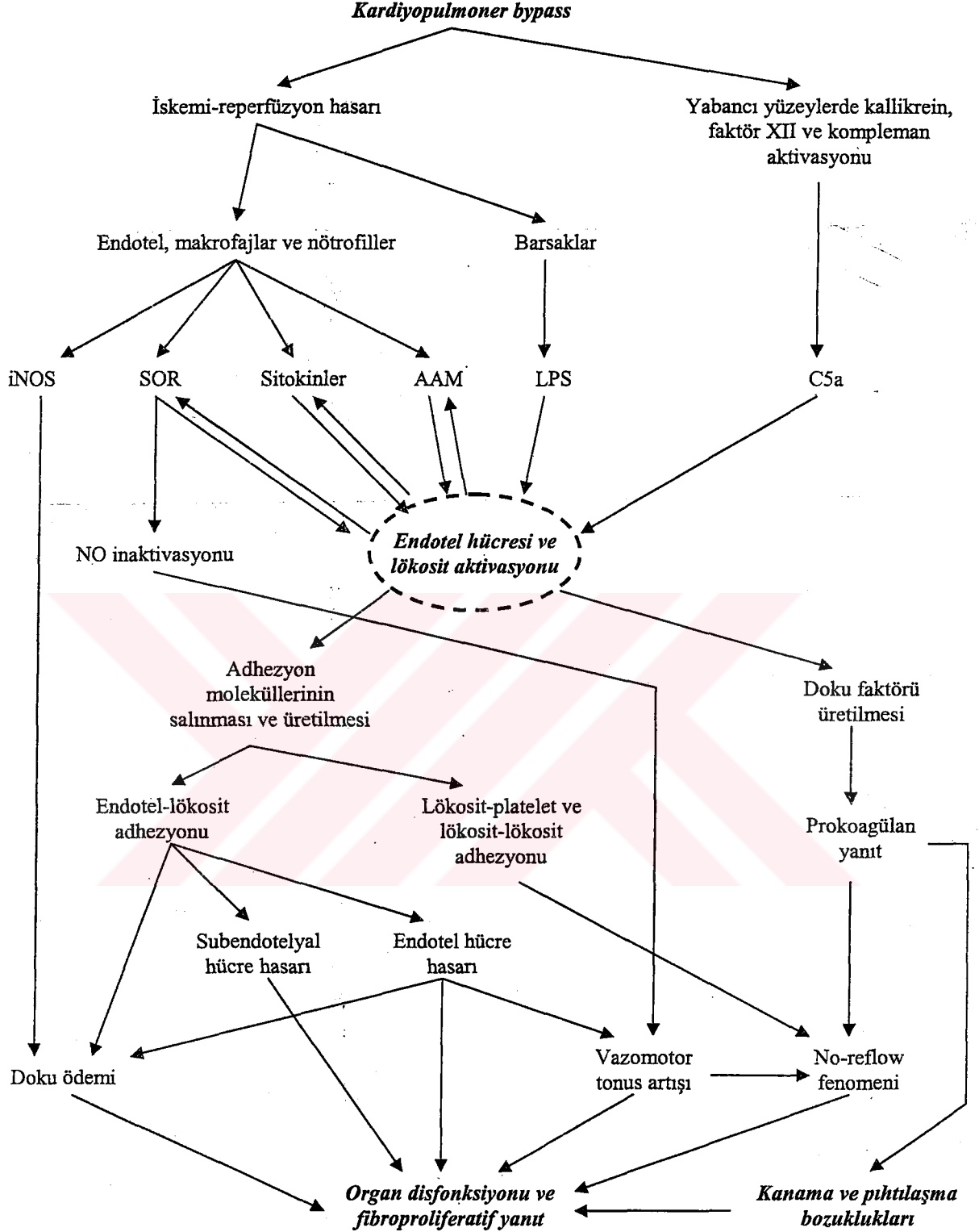
Heggie ve arkadaşlarının çalışmasında [119] kan kardiyoplejisi için üretilmiş filtrelerin yeterli miktar lökositini (%98,4) ayırdığı, ancak filtrasyon etkinliğinin artan kardiyopleji hacmiyle birlikte azaldığı, anlamlı hemoliz oluşmadığı ve filtreye bağlı komplikasyon gelişmediği sonucu bildirilmiştir. Murai [120] ve Suzuki [121] kan kardiyoplejisinin lökosit filtrasyonu ile olumlu sonuçlar elde etmişken, Browning ve arkadaşları [122] araştırılan parametrelerin anlamlı farklılık göstermediğini bulmuşlardır.

Postoperatif dönemde komplikasyon gelişimine aday erişkin hastalardan elde edilen veriler, lökosit filtrasyonunun artmış iskemi-reperfüzyon hasarına aday olgularda olumlu sonuçlar ortaya koyabileceğini destekler niteliktedir [86, 113, 123-125]. Pediyatrik olgular da artmış iskemi-reperfüzyon hasarına adaydırlar ve myokardiyal koruma bu hasta grubunda cerrahinin sonucunu belirleyen en önemli faktördür [102, 126, 127]. Ancak pediyatrik olguların araştırıldığı yayınlardan [12, 97, 131, 132] elde edilen sonuçlar da hayvan çalışmalarından [83, 84, 93, 128-130] elde edilenler kadar başarılı değildir. İskemi-reperfüzyon hasarının ciddi boyutta yaşandığı bir diğer uygulama ise transplantasyondur. Bu konuda lökosit filtrasyonu ile yapılmış az sayıdaki hayvan çalışmasında bazı olumlu sonuçlar elde edilmiştir [85, 89, 133].

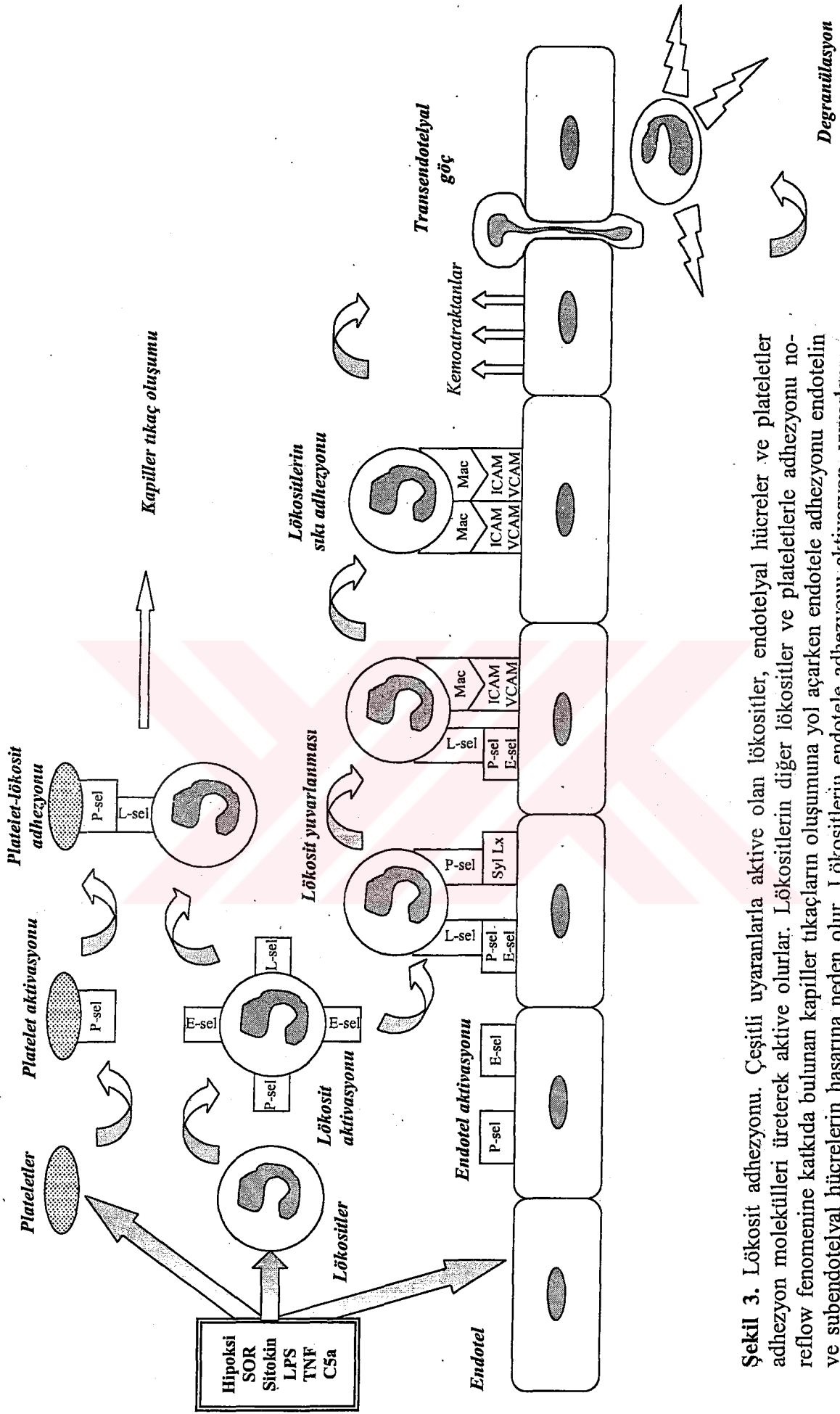
Lökosit filtrasyonu uygulaması klinik açıdan bazı kuşkuları da beraberinde getirmiştir; bunlardan ilki lökositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması ile özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon riskinin artabileceği, diğeri platelet sayılarında ciddi düşüşlerin yaşanabileceği riskidir. Ancak yapılan çalışmalarda enfeksiyon riskinde artış [134] ve ciddi düzeyde trombositopeni gözlenmemiştir [66]. Lökosit filtrasyonunun kullanıldığı çalışmaların hiçbirinde filtreye bağlı komplikasyon ve mortalite tesbit edilmemiştir [12, 94-98, 104-107, 120-125, 131, 132].



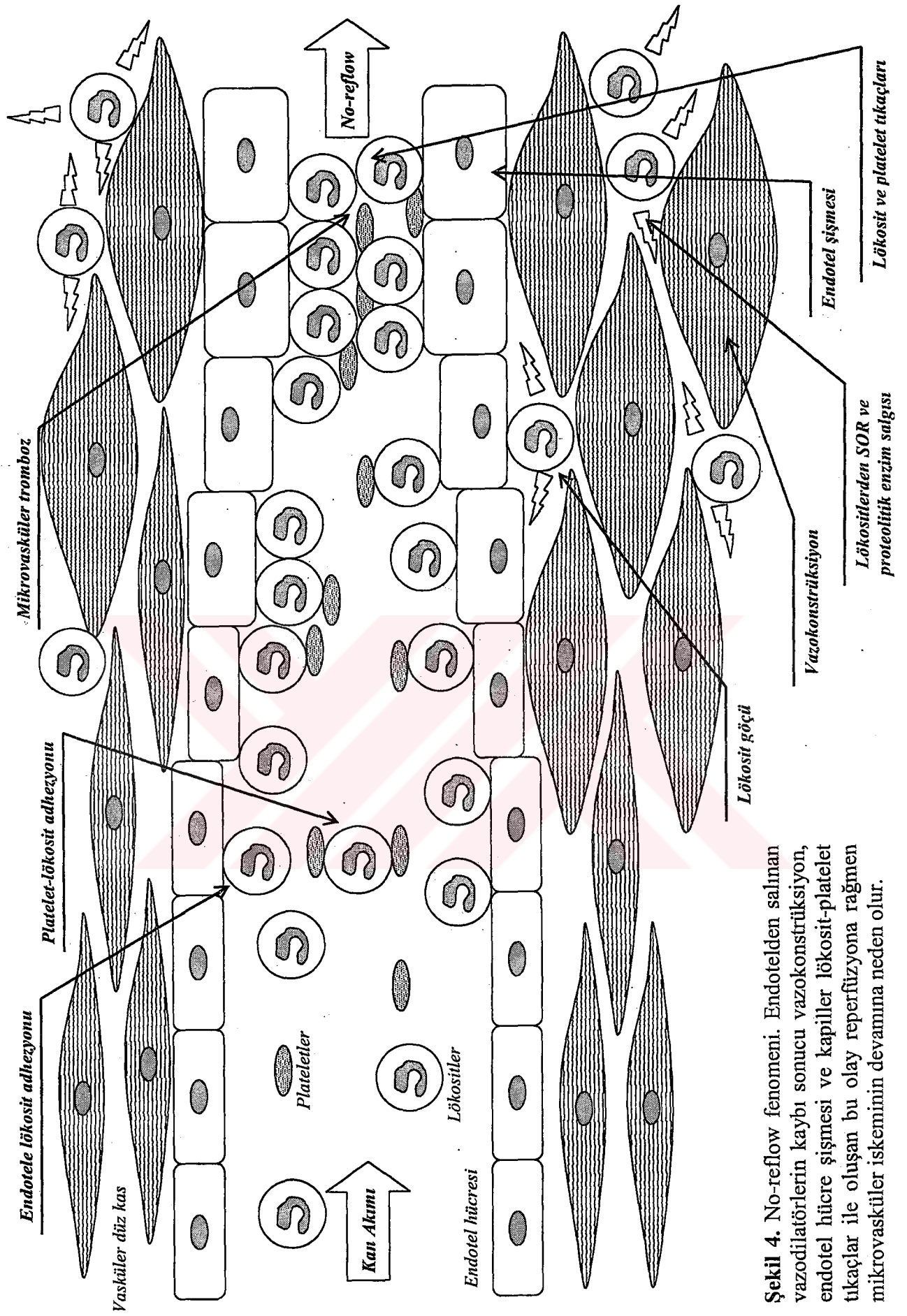
Şekil 1. Endotel hücrenin aktivasyonu. Hipoksi, oksijen kaynaklı serbest radikaller (SOR), sitokinler, lipopolisakkarid (LPS), TNF ve C5a'ya maruz kalan endotel hücreli lökosit adhezyon molekülleri, doku faktörü ve sitokinler üreterek proinflamatuar ve prokoagulan bir özellik kazanır.



Şekil 2. Kardiyopulmoner bypass sonucu gelişen hasarın mekanizması. Farklı nedenlerle endotelin ve lökositlerin aktive olması, aktive olan bu hücreler arasındaki etkileşim hasar mekanizmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Bahsedilen bu etkileşimleri ortadan kaldıran veya azaltan yöntemler sonuçta oluşan organ disfonksiyonu üzerine olumlu etkilerde bulunacaktır.



Şekil 3. Lökosit adhezyonu. Çeşitli uyaranlarla aktive olan lökositler, endotelial hücreler ve plateletler adhezyon molekülleri üreterek aktive olurlar. Lökositlerin diğer lökositler ve plateletlerle adhezyonu no-reflow fenomenine katkıda bulunan kapiller tıkaçların oluşumuna yol açarken endotele adhezyonu endotelin ve subendotelial hücrelerin hasarına neden olur. Lökositlerin endotele adhezyonu aktivasyon, yuvarlanma, adhezyon, transendotelial göç ve degranülasyon fazlarından oluşan iyi organize olmuş bir süreçtir.



Şekil 4. No-reflow fenomeni. Endotelden salınan vazodilatörlerin kaybı sonucu vazokonstriksiyon, endotel hücre şişmesi ve kapiller lökosit-platelet tıkaçları ile oluşan bu olay reperfüzyona rağmen mikrovasküler iskeminin devamına neden olur.

HASTALAR ve YÖNTEM

1. HASTALAR VE HASTA GRUPLARI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Haziran 2003 ile Eylül 2003 tarihleri arasında elektif koroner arter bypass cerrahisi (KABC) uygulanan ve çalışma dışı kalma kriteri bulunmayan ardışık 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışma dışı kalma kriterleri; (1) acil cerrahi uygulananlar, (2) reoperasyon, preoperatif dönemde (3) 75 yaş ve üzerinde olanlar, (4) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olanlar, (5) sol ventrikül anevrizması bulunanlar, (6) kararsız anjina pektoris hikayesi verenler, (7) ek kalp içi veya kalp dışı işlem uygulama gereksinimi olanlar, bilinen veya cerrahi öncesi rutin tetkiklerde ortaya çıkarılan (8) hematolojik hastalığı, (9) periferik arter hastalığı veya (10) kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı bulunanlar ile postoperatif dönemde (11) kanama nedeniyle re-eksplorasyon uygulanan, (12) perikardiyal tamponad ve (13) enfeksiyon gelişen olgular olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek izinleri alındı ve her biri için önceden hazırlanmış standart bir anket formu dolduruldu. Hastalara taburcu olana dek hangi grupta olduklarına dair bilgi verilmedi.

Çalışmaya alınan hastalar preoperatif verileri arasında eşdüzenlilik sağlanacak şekilde eşit sayıda (n=15) iki gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak kabul edildi (Grup 1) ve KPB sistemi standart şekilde hazırlandı. İkinci grup çalışma grubu olarak kabul edildi (Grup 2) ve standart KPB sistemine arteryel hat lökosit filtresi eklendi.

2. ANESTEZİ YÖNTEMİ VE KATETERİZASYONLAR

Operasyon sabahı tüm hastalar intramusküler puşe edilen 0,5 mg/kg midazolam ile sedatize edildikten sonra ameliyathaneye alındı. Kalp-akciğer makinası ayrı bir odada hazırlandı ve anestezi ekibi perfüzyon sistemi ameliyathaneye aktarılan dek hastanın hangi grupta olduğuna dair bilgilendirilmedi. Sol radial arterden konan kateterle invaziv arter basıncı monitorize edildikten sonra 0,2 mg/kg midazolam, 0,1 mg/kg panküronyum ve 10 µg/kg/saat fentanil ile anestezi induksiyonu sağlandı, bu aşamada intravenöz sıvı replasmanı ile hipotansiyon gelişiminin önüne geçildi. İndüksiyonu takiben 5 µg/kg/saat fentanil infüzyonu ve gerekli oldukça 0,05 mg/kg panküronyum ile anestezinin devamı sağlandı. İndüksiyon ve idamede inhalasyon anestezikleri kullanılmadı.

Anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra sağ internal juguler ven veya sağ subklavyan venden konan bir kateter içinden optik oksijen saturasyonu okuyuculu termodilüsyon Swan-Ganz kateteri (Abbott Opticath Flow-Directed Thermodilution Fiberoptic Pulmonary Artery Catheter, Model P7110, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, ABD), uygun ebatta Foley üriner kateteri, rektal ve orofaringeal ısı problemleri yerleştirildi; pulmoner arter basıncı (PAP), merkezi venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller saptama basıncı (PCWP), idrar çıkarımı ve vücut ısısı monitorize edildi. Hemodinamik verilerin ölçümünde kullanılacak optik oksijen saturasyonu okuyuculu taşınabilir hemodinami bilgisayarı (Abbott Oximetrix 3 SO₂/CO Oximetry System, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, ABD) uygun şekilde hazırlanarak Swan-Ganz kateterine bağlandı ve kalp debisi termodilüsyon yöntemi ile ölçüldü.

3. CERRAHİ VE KARDİYOPULMONER BYPASS YÖNTEMİ

Anestezi indüksiyonu ve kateterlerin yerleştirilmesinin ardından mediyan sternotomi ile cerrahiye başlandı ve 3,5 mg/kg heparin ile antikoagülasyon sağlandı. Sol internal torasik arter grefti (LITA) pedikülü ile çıkarıldı, aynı anda büyük safen ven grefti (SVG) hazırlandı. Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) bazal değerinin 4 katı veya üzerine (>400 sn) çıktığında KPB için kanülyasyona başlandı. Tüm hastalarda çıkan aortadan arteriyel ve sağ atriyum apendajından çift aşamalı venöz kanülyasyon uygulandı, aort köküne vent ve kardiyopleji amaçlı kanül kondu. KPB'a geçilmeden önce LITA ve SVG'leri anastomoz için hazırlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda roller pompa (Jostra Heart Lung Machine HL 20, Jostra AB, Lund, İsveç), membran oksijenatör (Dideco D708 Simplex III, Dideco S.p.A., Mirandola, İtalya) ve standart tubing set (kuruma özel üretim, Bıçakçılar A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile KPB sistemi hazırlandı (Şekil 5A). Kullanılan arteriyel ve venöz kanüllerin tip ve çapları, kardiyopleji sistemi, prime sıvısının miktar ve bileşenleri her hastada aynıydı. Perfüzyon debisi tüm hastalarda 2,4 L/dk/m² olarak ayarlandı; rezervuar seviyesindeki düşüşler kan veya kolloid sıvı eklenmesi ile kontrol altına alındı, debi azaltılmadı. Perfüzyon basıncı anestezi derinliği ile ayarlandı, hipertansif olgularda anestezi ajanlarla kontrol edilemeyen yüksek perfüzyon basıncı pompa rezervuarına verilen nitrogliserin ile düşürüldü.

Kontrol grubunda (Grup 1) standart 40 µm'lik mikropartikül filtresi (Dideco D734 Micro 40 Adult Arterial Filter, Dideco S.p.A., Mirandola, İtalya) oksijenatör sonrasında arteriyel hatta yerleştirildi (Şekil 5B). KPB sisteminin havası standart teknikle çıkarıldıktan sonra arteriyel ve venöz kanüller uygun hatlara bağlanarak perfüzyona başlandı. Kardiyopleji için gereken kan filtre üzerinden ayrılan ayrı bir hattan alındı. Tüm KPB sürecinde standart filtre kullanıldı.

Çalışma grubunda (Grup 2) standart filtre (Dideco D734 Micro 40 Adult Arterial Filter, Dideco S.p.A., Mirandola, İtalya) ile lökosit filtresi (Leukoguard LG6B Leukocyte Reduction Arterial Blood Filter for Extracorporeal Service, Pall Biomedical Products Co., East Hills, NY, ABD) paralel olarak oksijenatör sonrası arteryel hatta bağlandı (Şekil 5C). Standart teknikle sistemin ve filtrelerin havası alındıktan sonra lökosit filtresinin giriş ve çıkış hatları klemlenerek perfüzyona standart filtre ile başlandı. Kardiyopleji için ihtiyaç duyulan kan lökosit filtresinin giriş hattındaki klemp açılarak filtre üzerinden verildi ve klemp tekrar kapatıldı. Isınmaya başlandığında lökosit filtresinin giriş ve çıkışındaki klemler açılarak standart filtre girişi klemlendi ve perfüzyona lökosit filtresi ile devam edildi. Bu aşamada filtre öncesi arteryel hat basıncı monitorize edildi.

Çalışmada kullanılan lökosit filtresi (Pall Leukoguard LG6B), polikarbonat kasa içinde örgülü olmayan polyester liflerden bir lökosit tutma ortamı, mikropartikül filtrasyonu için sıkı dokunmuş polyesterden (40 µm) ince düz filtre ortamı ve gaz embolisinin otomatik ventlenmesini sağlayan 0,02 µm delik çaplı hidrofobik PTFE'den oluşan bir membran bulundurmaktadır; 220 mL doluş hacmine sahip olan filtrenin en üst debisi 6 L/dk'ya dek çıkabilmektedir [4].

Perfüzyona başlandıktan sonra kalp ve koroner arterler eksplere edildi, bypass planlanan arterler üzerinde anastomoz alanları belirlendi ve sağ atriyumdan koroner sinüse retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Çıkan aortaya kros klemp kondu ve aort kökünden 1000 mL soğuk kristalloid kardiyopleji (Plegisol, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, ABD) verilerek kalp diyastolde durduruldu. Bütün olgularda myokard koruması orta dereceli sistemik hipotermi (30-32 C), hemodilüsyon (ısınma öncesi hematokriti %24-28), kar haline getirilmiş izotonik salin buzuyla yüzeysel kalp soğutması ve her 20 dk'da bir verilen potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi idamesi ile sağlandı. Soğuk kan kardiyoplejisi pompadan alınan 1 ünite otolog oksijenize kan içerisine 100 mL kristalloid kardiyopleji (Plegisol) ve 10 mEq potasyum konarak hazırlandı ve soğutularak sadece antegrad yolla verildi, retrograd kardiyopleji verilmedi.

Aortik kros klemp altında distal anastomozlar tamamlandı. Tüm hastalarda LITA sol ön inen koroner artere (LAD) anastomoz edildi. LITA anastomozunun sonuna doğru hasta pompadan santral yolla ısıtılmaya başlandı ve orofaringeal vücut ısısı 37,5 C'nin üzerine çıkana dek devam edildi. LITA anastomozu tamamlandıktan sonra 100 mL kristalloid kardiyopleji (Plegisol) eklenmiş potasyumsuz sıcak kan aort kökünden antegrad olarak verilerek aortik kros klemp kaldırıldı. Gereken olgularda 20 J ile defibrilasyon uygulanarak kalp normal sinüs ritminde çalıştırıldı. Çıkan aortanın anterior duvarına konan yan klemp yardımıyla çalışan kalpte proksimal SVG anastomozları yapıldı ve greftler içindeki hava alınarak yan klemp kaldırıldı.

Kanama kontrolünü takiben bir adet mediasten dreni, plevrası açılan olgularda toraks dreni

ve iki adet geçici epikardiyal pace-maker teli kondu. Uygun koşullarda perfüzyon debisi düşülerek hasta KPB'dan ayrıldı; bu aşamada hipotansiyona, kalbin distansiyonuna, venöz basınçlarda (CVP, PAP ve PCWP) anormal yükselmeye ve karışık venöz kan oksijen saturasyonunun %60'ın altına düşmesine izin verilmedi, gerekli hallerde sıvı replasmanı uygulandı ve inotropik ajan desteği başlandı. KPB'dan ayrılan hastanın hemodinamisinin stabil seyrettiğinden emin olunduktan sonra verilen her 1 mg heparin için 1,2 mg protamin ile heparin nötralizasyonu sağlandı ve dekanülasyon uygulandı. Kontrol ACT değerine göre gerek duyulduğunda ek protamin verildi. Mediyan sternotomi tekniğine uygun şekilde kapatılarak hasta entübe halde yoğun bakım ünitesine alındı ve ventilatöre bağlandı. Oksijenatör rezervuarında kalan artık kan torbalanarak ihtiyaç duyulduğunda hastaya geri transfüze edildi

4. KAYDEDİLEN VERİLER VE ÖLÇÜMLER

Her hasta için önceden hazırlanmış bir anket formu dolduruldu. Preoperatif kaydı yapılan veriler; hastanın (1) adı ve soyadı, (2) yaşı, (3) cinsiyeti, (4) vücut yüzey alanı (m^2), (5) anjinanın Kanada Kalp-Damar Birliği'nin sınıflamasına göre evresi, (6) sol ventrikülografide ventrikül performans skoru indeksi ve (7) diyastol sonu sol ventrikül basıncı (mmHg), (8) koroner arter hastalığı için taşıdığı risk faktörleri, (9) geçirilmiş myokard infarktüsü ve (10) perkütan transluminal koroner anjiyoplasti hikayesi varlığıdır. Sol ventrikül performans skoru indeksi (VPSI) ventrikülografide sol ventrikül duvarı segmentlerinin hareket puanlarının toplamının, değerlendirilen segment sayısına bölünmesi ile elde edildi. Normal duvar segmenti hareketine 1 puan değeri verilirken, hipokinetik hareket 2 puan, akinetik hareket 3 puan ve diskinetik hareket 4 puan olarak değerlendirildi. Sadece sağ ön oblik çekim yapılanlarda toplam segment hareket puanı 5'e bölünerek, iki planda çekim yapılanlarda (sağ ön oblik ve sol ön oblik pozisyonlar) her iki plandaki hareket puanlarının toplamı 7'ye bölünerek VPSI hesaplandı.

Tüm hastalara preoperatif dönemde ve postoperatif dördüncü gün spirometri yöntemiyle solunum fonksiyon testi yaptırılarak (1) zorlu vital kapasite (FVC; L), (2) bir dakikalık zorlu ekspiryum hacmi (FEV1; L), (3) bir dakikalık zorlu ekspiryum hacminin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC; %), (4) zorlu ekspiryum akımı (FEF %25-75; L/sn) ve (5) ekspiryum tepe akımı (PEF; L/sn) değerleri kaydedildi.

Postoperatif dönemde kaydı yapılan veriler ; (1) yapılan distal anastomoz sayısı (n), (2) indüksiyonun başından cilt insizyonunun sonlandırıldığı ana dek geçen cerrahi süresi (dk), (3) toplam KPB süresi (dk), (4) aortik kros klemp süresi (dk), (5) ventilatörde kalış süresi (saat), (6) yoğun bakımda yatış süresi (saat), (7) cerrahi sonrası serviste yatış süresi (gün), aldığı toplam (8)

dopamin (mg), (9) dobutamin (mg) ve (10) adrenalin (mg) dozları, (11) postoperatif dönemde yoğun bakım ve servis takibi esnasında transfüze edilen toplam banka kanı sayısı (ünite), (12) mediasten ve toraks drenlerinden gelen toplam drenaj miktarı (mL), (13) gelişen peroperatif komplikasyonlar, (14) intra-aortik balon pompası (IABP) ve (15) pace-maker kullanımı idi.

Tekrarlayan ölçümler şeklinde takibi yapılan veriler (1) preoperatif dönemde (Faz 0), (2) indüksiyondan sonra ancak sternotomiden önce (Faz 1), (3) perfüzyona başladıktan sonra ancak aortik kros klemp konmadan önce (Faz 2), (4) KPB esnasında aortik kros klemp kaldırılıp proksimal anastomozların tamamlanmasını takiben yan klempin alınmasından sonra (Faz 3), (5) perfüzyondan çıkıldıktan sonra ancak sternum kapatılmadan önce (Faz 4), postoperatif (6) 1. saatte (Faz 5), (7) 6. saatte (Faz 6), (8) 12. saatte (Faz 7), (9) 24. saatte (Faz 8), (10) 2. günde (Faz 9) ve (11) 4. günde (Faz 10) kaydedildi. Kaydedilen veriler;

Hemodinamik veriler;

- (1) kalp atım hızı (HR; atım/dk),
- (2) kalp ritminin tipi,
- (3) sistolik arter basıncı (SAP; mmHg),
- (4) diyastolik arter basıncı (DAP; mmHg),
- (5) ortalama arter basıncı (MAP; mmHg),
- (6) ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP; mmHg),
- (7) pulmoner kapiller saptama basıncı (PCWP; mmHg),
- (8) merkezi venöz basınç (CVP; mmHg),
- (9) kalp debisi (CO; L/dk),
- (10) kalp debi indeksi (CI; L/dk/m²),
- (11) sistemik damar direnci (SVR; dyne/sn/cm⁻⁵),
- (12) pulmoner damar direnci (PVR; dyne/sn/cm⁻⁵),

Kan gazı ölçümleri;

- (13) arteryel kanın oksijen basıncı (PaO₂; mmHg),
- (14) arteryel kanın karbondioksit basıncı (PaCO₂; mmHg),
- (15) arteryel kanın oksijen doygunluğu (SaO₂; %),
- (16) venöz kanın oksijen basıncı (PvO₂; mmHg),
- (17) karışık pulmoner arter kanının oksijen doygunluğu (MvO₂; %),

Solunumsal veriler;

- (18) solunum sayısı (SS; solunum/dk),
- (19) inspire edilen havadaki oksijen konsantrasyonu (FiO₂; %),
- (20) postero-anteriyör pozisyonda göğüs röntgenografisinde tesbit edilen bulgular,

Tam kan sayımı;

- (21) hemoglobin düzeyi (gr/dL),
- (22) beyaz kan hücresi sayısı (WBC; adet/ μ L),
- (23) nötrofil, (24) lenfosit, (25) monosit, (26) eozinofil, (27) bazofil oranları (%),
- (28) trombosit sayısı (Plt; adet/ μ L),

Böbrek fonksiyon testleri;

- (29) kan üre azotu (BUN; mg/dL),
- (30) serum kreatinin düzeyi (Cr; mg/dL),

Sistemik kanda myokardiyal hasar belirleyicileri;

- (31) kreatin kinaz düzeyi (CK; U/L),
- (32) kreatin kinaz MB izoenzimi düzeyi (CKMB; U/L),
- (33) troponin I düzeyi (Tn I; ng/mL),

Sistemik kanda oksidatif hasar belirleyicisi;

- (34) malondialdehit düzeyi (MDA; μ mol/L),

Koroner sinüs kanında myokardiyal hasar belirleyicileri;

- (35) CK, (36) CKMB, (37) Tn I düzeyleri,

Koroner sinüs kanında oksidatif hasar belirleyicisi;

- (38) MDA düzeyi ve

Hemodinamik formüllerde kullanılmak üzere;

- (39) vücut ısısı (T; C),
- (40) atmosferik hava basıncı (P_B ; mmHg).

Kaydedilen verilerin ölçüm fazları Tablo 1'de gösterilmiştir. Vücut ısısı, hemodinamik veriler, kan gazları ve solunumsal veriler hastanın invaziv monitorizasyonunun devam ettiği KPB öncesi (Faz 1), KPB sonrası (Faz 4) ve postoperatif fazlarda (Faz 5-9) kaydedildi. Bu verilerden kalp hızı, kalp ritminin tipi, sistolik ve diyastolik arter basınçlarıyla solunumsal veriler Faz 0 ve 10'da da alındı. Tam kan sayımı tüm fazlarda, böbrek fonksiyon testleri ve sistemik kanda myokardiyal hasar belirleyicileri preoperatif dönemde (Faz 0) ve postoperatif fazlarda (Faz 5-10) ölçüldü. Aortik kros klemp öncesi (Faz 2) ve sonrası (Faz 3) eşanlı olarak sistemik ve koroner sinüs kanında myokardiyal hasar belirleyicileri ve MDA düzeyleri için kan örnekleri alındı.

Hastaların anket formlarına kaydedilen bu veriler bilgisayarda oluşturulan bir veri tabanına aktarılarak hemodinami ölçümü yapılan her faz için (1) sol ventrikül atım işi indeksi (LVSWI; $g.m/m^2$), (2) sağ ventrikül atım işi indeksi (RVSWI; $g.m/m^2$), (3) akciğer içi şant oranı (Q_s/Q_t ; %), (4) alveoler arteriyel oksijen farkı ($A/a DO_2$; mmHg) ve (5) oksijenizasyon indeksi (OI) hesaplatıldı. Hesaplamalarda kullanılan hemodinamik formüller Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların kalp fonksiyonlarının kıyaslanmasında hemodinamik ölçümler ve hesaplamalardan (HR, SAP, CO, CI, MvO_2 , SVR, PVR, LVSWI, RVSWI), böbrek fonksiyonlarından, aldıkları toplam inotrop dozlarından (dopamin, dobutamin ve adrenalin), düşük debi sendromu gelişip gelişmediğinden ve IABP kullanımından yararlandı. Oluşan myokard hasarının düzeyinin tesbiti için eş anlı olarak hem sistemik hem de koroner sinüs kanından alınan CK, CKMB, Tn I ve MDA düzeylerinden faydalandı. Oksidatif hücre membranı hasarının bir belirleyicisi olan malondialdehit iskemi-reperfüzyon hasarının düzeyi hakkında bilgi verdi [135]. Sistemik kan örnekleri radyal arter kateterinden, koroner sinüs kanı örnekleri retrograd kardiyopleji kanülünden alındı.

CK ve CKMB ölçümü için düz cam tüpe yaklaşık 5 mL, troponin I ölçümü için gene düz cam tüpe 5 mL sistemik ve koroner sinüs kanı alınarak laboratuvara gönderildi. Örneklerin santrifüjle serumları ayrıldı. CK ve CKMB düzeyleri kolorimetrik ve turbidimetrik yöntemlerle otomatik cihazda (Konelab 60i, Thermo Electron Corp., Vantaa, Finlandiya), troponin I düzeyleri ise immünoassay yöntemiyle gene otomatik olarak (Innotrac AIO Satellite Immunoanalyzer, Innotrac Diagnostics, Turku, Finlandiya) ölçüldü. MDA ölçümü için 10 mL sistemik ve koroner sinüs kanı alınıp deiyonize polistren tüpe konarak bekletilmeden laboratuvara götürüldü. Örnekler Stocks-Dormandy-Jain yöntemiyle değerlendirildi.

Akciğer fonksiyonlarının iki grup arasında kıyaslanması solunum fonksiyon testinden elde edilen veriler (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF %25-75, PEF), kan gazı ölçümleri (PaO_2 , SaO_2), Qs/Qt , A/a DO_2 hesaplamaları ve akciğer röntgenografilerinde tesbit edilen belirtiler yardımıyla ile yapıldı. Röntgenografide atelektazi sahalarının, plevral effüzyonun, parankimal infiltrasyonların, pnömotoraks ve mediastinal genişlemenin varlığı kaydedildi. Ekstübe halde nazal oksijen almakta olan hastalarda FiO_2 bilinmeyeceğinden ötürü hesaplamalarda yanılgıya düşmemek için bu fazlardaki kan gazı ölçümü hasta nazal oksijenden 15 dk süreyle ayrıldıktan sonra yapıldı ve FiO_2 %21 olarak kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grupları arasında kanda hücre profilinin değişimi tam kan sayımı ile araştırıldı. Tüm fazlarda alınan kan örneklerinde lökosit sayısı, beyaz kan hücrelerinin (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil) oranları ve trombosit sayısındaki değişimler lökosit filtresinin hücreleri yakalamadaki etkinliğini gösteren bir bulgu olarak değerlendirildi. Tam kan sayımı için 1,8 mL kan, 0,2 mL EDTA içeren plastik tüp içinde laboratuvara yollandı. Tam kan örnekleri akım sitometri yöntemini kullanan otomatik ölçüm cihazıyla (Coulter Hmx Hematology Analyzer, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, ABD) değerlendirildi.

Kalp ritminin tesbiti için EKG kayıtlarından yararlandı ve disritmi gelişimi komplikasyon olarak kaydedildi. EKG kayıtları ayrıca peroperatif myokardiyal iskemi açısından değerlendirildi.

ST segment elevasyonu iskemi ve yeni patolojik Q dalgası oluşumu peroperatif myokard infarktüsü lehine değerlendirilerek komplikasyon olarak kaydedildi. Düşük debi sendromu tanısı perikardiyal tamponad ve hipovolemi bulgusu olmaksızın karışık pulmoner arter kanında oksijen saturasyonunun %60'ın altında seyretmesi, kalp debi indeksinin 2,2 L/dk/m²'den düşük olması ve yeterli sıvı replasmanına rağmen düzelmeyip inotropik destek başlanmasını gerektirmesi ile kondu. Hipertansif hastalarda vazopressör tedavi (nitrogliserin ve/veya sodyum nitroprussid infüzyonu) gerektiren postoperatif hipertansif ataklar bir komplikasyon olarak kabul edilmedi. Postoperatif ilk 24 saatte 1000 mL üzerindeki mediastinal drenaj postoperatif kanama olarak değerlendirildi. Mekanik bir komplikasyon (pnömotoraks, masif plevral effüzyon, perikardiyal tamponad) yokken 24 saatten uzun süre ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması veya kan gazlarında ilerleyici bozulma nedeniyle re-entübasyon uygulanması postoperatif pulmoner disfonksiyon olarak değerlendirilip kaydedildi. Hastanın çıkardığı idrar miktarının 0,5 mL/kg/saat altına düşmesi, kan üre azotu ve kreatinin düzeylerinin ilerleyici şekilde yükselmesi akut böbrek yetmezliği olarak kabul edildi. Diğer sistemlere ait komplikasyonlar ve enfeksiyonlar kaydedildi.

5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm istatistiksel hesaplamalar bilgisayardaki veri tabanında kayıtlı bilgilerin aktarıldığı bir paket program (SPSS for Windows Version 8.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) aracılığıyla gerçekleştirildi. Ölçümsel veriler ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SD) şeklinde ifade edildi. Bağımsız örneklerin gruplar arası karşılaştırması *Mann-Whitney U testiyle*, cerrahi veya işlem öncesi ve sonrası ölçümlerle elde edilen bağımlı örneklerin incelenmesi ise *Wilcoxon T testi* ile yapıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzdeler (%) şeklinde belirtilerek uygun χ^2 testi ile kıyaslandı. Tekrarlayan ölçümlerle elde edilen ve *tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Z testi* ile normal standart dağılıma uygunluk gösteren niceliksel veriler arasında anlamlı farkın araştırılması *tekrarlayan ölçümler için varyans analizi (ANOVA)* kullanılarak tek değişkenli (univariate) yöntemle yapıldı. *Mauchly's sphericity testinin* koşulları sağlanamadığında *Huynh-Feldt Epsilon düzeltmesinden* yararlanıldı. Farkı yaratan ölçüm fazının incelenmesi (Post Hoc) *Bonferroni düzeltmeli eşleştirilmiş kıyaslama testi* ile yapıldı. Normal standart dağılıma uygunluk göstermeyen tekrarlı ölçümlerle elde edilmiş verilerin kıyaslanmasında *Friedman testi* kullanıldı. Lökosit sayıları ile biyokimyasal hasar belirleyicileri arasındaki ilişkinin araştırılması *korelasyon ve doğrusal regresyon analizi* yöntemi ile yapıldı, elde edilen ilişkinin düzeyi korelasyon katsayısı (r), belirtme katsayısı (r²) ve istatistiksel anlam seviyesi (p) şeklinde ifade edildi.

%95 güvenlik sınırında elde edilen iki yönlü "p" değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

Tablo 1. Çalışmada kaydedilen verilerin ölçüm fazları.

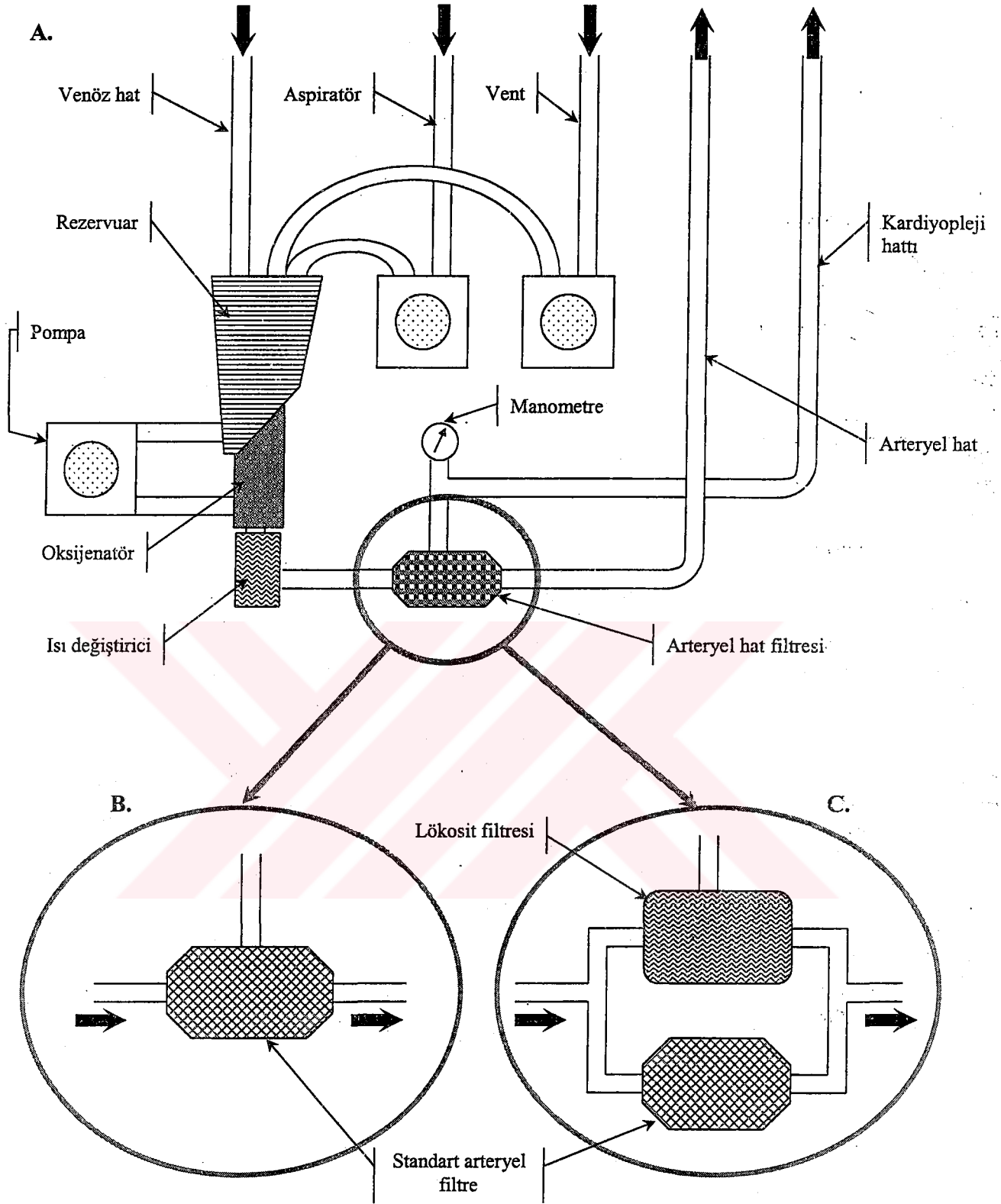
	Faz 0	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5	Faz 6	Faz 7	Faz 8	Faz 9	Faz 10
Atmosferik hava basıncı	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
Vücut ısısı	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
Hemodinami											
Kalp hızı	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
Kalp ritminin tipi	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
SAP	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
DAP	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
MAP	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
MPAP	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
PCWP	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
CVP	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
CO	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
CI	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
SVR	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
PVR	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
Kan gazı											
PaO ₂	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
PaCO ₂	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
SaO ₂	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
PvO ₂	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
MvO ₂	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	○
Solunum											
FiO ₂	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
Solunum sayısı	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
Akciğer grafisi	●	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●
Tam kan sayımı											
Hemoglobin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Toplam lökosit sayısı	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nötrofil	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lenfosit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Monosit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Eozinofil	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Bazofil	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Platelet	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sistemik kan											
BUN	●	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●
Cr	●	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●
CK	●	○	●	●	○	●	●	●	●	●	●
CKMB	●	○	●	●	○	●	●	●	●	●	●
Tn I	●	○	●	●	○	●	●	●	●	●	●
MDA	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Koroner sinüs											
CK	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○
CKMB	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Tn I	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○
MDA	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○

●: Çalışıldı ○: Çalışılmadı

Tablo 2. Çalışmada kullanılan hemodinamik formüller ve birimleri.

<i>Parametre</i>	<i>Fomül</i>	<i>Birim</i>
SVI	= (CI / HR) x 1000	mL/atım/m ²
LVSWI	= (MAP – PCWP) x SVI x 0,0136	g.m/m ²
RVSWI	= (MPAP – CVP) x SVI x 0,0136	g.m/m ²
Qs/Qt	= [(CcO ₂ – CaO ₂) / (CcO ₂ – CvO ₂)] x 100	%
CcO ₂	= [1,39 x Hb x (SaO ₂ / 100)] + (0,0031 x PaO ₂)	mL/dL
CaO ₂	= [1,36 x Hb x (SaO ₂ / 100)] + (0,0031 x PaO ₂)	mL/dL
CvO ₂	= [1,36 x Hb x (MvO ₂ / 100)] + (0,0031 x PvO ₂)	mL/dL
PAO ₂	= (FiO ₂ / 100) x (P _B – P _{H₂O}) – (PaCO ₂ / RQ)	mmHg
P _{H₂O}	= 10 ^{(0,0244 x T) + 0,7655} + 0,4	mmHg
A/a DO ₂	= PAO ₂ – PaO ₂	mmHg
OI	= PaO ₂ / (FiO ₂ / 100)	-

CI	Kalp debi indeksi	(L/dk/m ²)
MAP	Ortalama arter basıncı	(mmHg)
CVP	Merkezi venöz basınç	(mmHg)
MPAP	Ortalama pulmoner arter basıncı	(mmHg)
PCWP	Pulmoner kapiller saptama basıncı	(mmHg)
LVSWI	Sol ventrikül atım işi indeksi	(g.m/m ²)
SVI	Atım hacim indeksi	(mL/atım/m ²)
RVSWI	Sağ ventrikül atım işi indeksi	(g.m/m ²)
Qs/Qt	Akciğer içi şant oranı	(%)
CcO ₂	Pulmoner kapiller sonu kanın oksijen içeriği	(mL/dL)
Hb	Hemoglobin düzeyi	(g/dL)
SaO ₂	Arteriyel kanın oksijen doygunluğu	(%)
PAO ₂	Alveoler oksijen basıncı	(mmHg)
CaO ₂	Arteriyel kanın oksijen içeriği	(mL/dL)
PaO ₂	Arteriyel kanın oksijen basıncı	(mmHg)
CvO ₂	Venöz kanın oksijen içeriği	(mL/dL)
MvO ₂	Karışık pulmoner arter kanın oksijen doygunluğu	(%)
PvO ₂	Karışık pulmoner arter kanın oksijen basıncı	(mmHg)
FiO ₂	İnspire edilen havadaki oksijen konsantrasyonu	(%)
P _B	Barometrik atmosfer basıncı	(mmHg)
P _{H₂O}	Su buharı kısmi basıncı	(mmHg)
PaCO ₂	Arteriyel karbondioksit basıncı	(mmHg)
RQ	Solunum sabiti (=0,8)	(-)
T	Hastanın vücut sıcaklığı	(°C)
A/aDO ₂	Alveoler-arteriyel oksijen farkı	(mmHg)
OI	Oksijenizasyon indeksi	(-)



Şekil 5. Çalışmada kullanılan kardiyopulmoner bypass sistemi. **A.** Sağ atriyumdan alınan venöz kan rezervuarda birikir. Buradan roller pompa ile önce oksijenatöre gönderilir, ardından ısı değiştiricide soğutulur veya ısıtılır. Arteriyel filtreden geçtikten sonra çıkan aorta yoluyla vücuda verilir. **B.** Kontrol grubundaki hastalarda arteriyel hatta sadece standart 40 µm'lik filtre konmuş ve filtre öncesi basınç ölçümü buradan yapılmıştır. **C.** Çalışma grubundaki hastalarda ise lökosit filtresi ve standart filtre paralel olarak birbirine bağlanmıştır. Perfüzyona girişte sadece standart filtre kullanılmış, ısınmaya başlandıktan sonra standart filtre klemplenenek perfüzyona lökosit filtresi ile devam edilmiştir. Basınç ölçümü lökosit filtresi öncesi yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, anjının evresi, koroner arter hastalığı için sahip olunan risk faktörleri, geçirilmiş myokard infarktüsü ve PTCA hikayesi, ventriküler fonksiyon parametreleri gibi preoperatif verilerin dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma grupları arasında preoperatif özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi.

Hastaların operatif verileri Tablo 3'de sıralanmıştır. Toplam cerrahi süresi Grup 1'de $320,47 \pm 56,16$ dk, Grup 2'de $298,53 \pm 45,76$ dk; KPB süresi Grup 1'de $111,87 \pm 24,72$ dk, Grup 2'de $101,53 \pm 15,00$ dk ve aortik kros klemp süresi Grup 1'de $40,47 \pm 7,68$ dk, Grup 2'de $39,80 \pm 6,12$ dk idi; gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Cerrahi sonrası dönemde olgular Grup 1'de ortalama $8,40 \pm 2,64$ saat, Grup 2'de $8,93 \pm 2,71$ saat mekanik ventilasyonla takip edildi. Hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süreleri Grup 1'de $44,80 \pm 5,28$ saat, Grup 2'de $44,93 \pm 4,95$ saat ve cerrahi sonrası toplam hastanede yatış süreleri Grup 1'de $9,20 \pm 1,66$ gün, Grup 2'de $8,87 \pm 1,88$ gündü. Bu süreler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Postoperatif dönemde Grup 1'de 5 (%33,33) ve Grup 2'de 5 (%33,33) hastada inotropik ajan desteğine ihtiyaç duyuldu. Kullanılan toplam dopamin dozu ortalaması Grup 1'de $219,10 \pm 430,69$ mg, Grup 2'de $135,76 \pm 205,88$ mg; dobutamin dozu Grup 1'de $146,70 \pm 387,24$ mg, Grup 2'de $79,52 \pm 149,80$ mg; adrenalin dozu Grup 1'de $2,44 \pm 7,77$ mg, Grup 2'de $1,65 \pm 4,37$ mg'dır ($p > 0,05$). Grup 1'de iki hastada (%13,33), Grup 2'de bir hastada (%6,67) postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişti ($p > 0,05$). Tümü amiodaron infüzyonu ile normal sinüs ritmine döndü. İnotropik ajan kullanımının atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda daha sık olduğu görüldü (atriyal fibrilasyon gelişmeyenlerde toplam dopamin dozu $103,33 \pm 182,25$ mg, dobutamin $45,95 \pm 119,64$ mg ve adrenalin $0,92 \pm 3,32$ mg iken, atriyal fibrilasyon gelişenlerde dopamin $844,30 \pm 669,48$ mg, dobutamin $717,50 \pm 654,82$ mg ve adrenalin $12,19 \pm 15,62$ mg; her üç inotrop için $p < 0,05$). Re-eksplorasyon gerektirmeyen kanama sorunu Grup 1'de 2 (%13,33) hastada, Grup 2'de 1 (%6,67) hastada ortaya çıktı. Toplam drenaj miktarları Grup 1'de $833,33 \pm 240,61$ mL, Grup 2'de $782,33 \pm 200,97$ mL idi ve aralarında anlamlı fark yoktu. Grup 1'de ortalama $5,13 \pm 2,90$ ünite, Grup 2'de $4,40 \pm 2,61$ ünite kan transfüzyonu yapıldı ($p > 0,05$). Çalışmaya alınan hastaların

hiçbirisinde kanama veya perikardiyal tamponad nedeniyle re-eksplorasyon ihtiyacı duyulmadı. Akut böbrek yetmezliği, postoperatif solunum yetmezliği, enfeksiyon (derin veya yüzeysel yara enfeksiyonu, pnömoni, üriner enfeksiyon, kateter enfeksiyonu, vb), peroperatif myokardiyal iskemi ve diğer majör komplikasyonlar hiçbir hastada gelişmedi. Hastanede kalış süresi içerisinde mortalite görülmedi.

Olguların hemoglobin düzeyleri, trombosit sayıları toplam lökosit sayıları ve lökosit formülleri (nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayı ve yüzdeleri) Tablo 4 ve 5'de gruplara göre gösterilmiştir. Her bir ölçüm fazı içinde, hiçbir parametrede gruplar arası anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Ancak toplam lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil düzeyleri ölçüm fazları arasında anlamlı farklılık gösterirken ($p<0,001$), bazofil sayıları zaman içerisinde anlamlı bir değişiklik ortaya koymadı (Grafik 1 ve 2). Toplam lökosit sayısı induksiyonda ve KPB başlangıcında düşerek en alt değerine ulaştı (KPB başlangıcında Grup 1'de $4.280,00\pm 771,08$ adet/ μL , Grup 2'de $4.173,33\pm 792,34$ adet/ μL). Her iki grupta da toplam lökosit sayısı postoperatif 24. saat zirve yaptı (Grup 1'de $14.360,00\pm 2.904,13$ adet/ μL , Grup 2'de $13.960,00\pm 2758,31$ adet/ μL) ve ardından preoperatif değerlerine yakın düzeye geriledi (Grafik 2). Aortik kros klemp kaldırıldıktan sonra iki grup arasında toplam lökosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da lökosit sayısının Grup 2'de bir miktar düşük olduğu tesbit edildi (Grup 1'de $5.773,33\pm 1.411,42$ adet/ μL , Grup 2'de $4.866,67\pm 996,18$ adet/ μL , $p=0,106$). Nötrofil sayılarının her iki grupta benzer bir seyri olduğu ve postoperatif 24. saatte zirve yaptığı görüldü (Grafik 2). Periferik kandaki nötrofil yüzdesinin KPB başlangıcından itibaren yükselerek postoperatif erken dönemde en üst değerlerine ulaştığı, postoperatif 24. saatten itibaren düşmeye başladığı, ancak postoperatif 4. günde dahi preoperatif değerlerinin oldukça üstünde kaldığı görüldü. Lenfosit sayısı induksiyondan itibaren KPB sonrasına dek düşmüş ve bundan sonraki ölçümlerde postoperatif 4. güne dek düşük seyretmiştir. Postoperatif 4. gün bir miktar artış göstermiş ancak preoperatif değerinin altında kalmıştır (Grafik 2). Monosit sayılarının aortik kros klemp sonrasına dek düştüğü, ardından postoperatif 1. saate dek yavaş şekilde yükseldiği görüldü. Postoperatif 6. saatte ani bir yükseliş ortaya koyan monosit sayısı ikinci bir zirve ile postoperatif 24. saatte en üst değerine ulaşmış ve ardından hızla düşerek preoperatif değerlerine yakın bir düzeye inmiştir (Grafik 2). Eozinofil sayısı induksiyonla birlikte düşmeye başlamış, postoperatif 12. saate dek düşük seyrettikten sonra yükselerek postoperatif 4. gün preoperatif değerleri düzeyine çıkmıştır (Grafik 2). Bazofil sayıları Grup 1'de $2,80\pm 10,84$ adet/ μL (KPB sonrası) ile $22,13\pm 47,76$ adet/ μL (postoperatif 1. saat) arasında, Grup 2'de $2,87\pm 11,10$ adet/ μL (aortik kros klemp sonrası) ile $25,73\pm 54,64$ adet/ μL (postoperatif 6. saat) arasında düzensiz bir seyir izlemiştir (Grafik 2). Trombosit sayılarında ise KPB başlangıcıyla beraber hızlı bir düşüş yaşanmış ve

postoperatif 4. güne dek bu değerlere yakın düzeyde sabit şekilde seyretmiştir (Grafik 2). Periferik kandaki lenfosit ve trombosit sayılarının preoperatif değerlerinin oldukça altında kaldığı, diğer hücrelerin ya ilk değerlerinden yüksek ya da ilk değerlerine yakın olduğu tesbit edildi. Bu verilerin ölçüm zamanlarına göre değişimleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Myokardiyal ve renal hasarın düzeyini gösteren serum enzimleri (CK, CKMB, troponin I, BUN ve Cr) ve malondialdehit düzeyleri ölçüm yeri ve zamanlarına göre Tablo 6'da gösterilmiştir. Sistemik kanda ölçümü yapılan enzimlerin ve malondialdehitin düzeyleri gruplar arasında hiçbir fazda anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). CK, CKMB, troponin I ve MDA seviyeleri ölçüm fazları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık ortaya koydu ($p<0,001$), ancak bu değişim açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Bu dört hasar belirleyicisinin de aortik kros klempden sonraki ölçüm fazında hızla arttığı görüldü (Grafik 3). CK düzeyi postoperatif 6. saatteki zirve değerine dek (Grup 1'de $621,73\pm 188,99$ U/L, Grup 2'de $611,60\pm 190,88$ U/L) yavaşça artmış, ardından gene yavaş bir seyirle düşmüştür (Grafik 3). CKMB en erken zirve yapan enzim olmuş (aortik kros klemp sonrası, Grup 1'de $76,47\pm 29,46$ U/L, Grup 2'de $75,20\pm 25,39$ U/L) ve postoperatif 4. güne dek yavaşça gerilemiştir (Grafik 3). Troponin I aortik çapraz klemp sonrası dönemde postoperatif 1. saate dek hızla yükselip postoperatif 6. saatte bir plato yaptıktan sonra postoperatif 12. saatte zirve yapmış (Grup 1'de $2,99\pm 0,70$ ng/mL, Grup 2'de $2,83\pm 0,84$ ng/mL) ve gene hızlı bir düşüşle seyretmiştir (Grafik 3). Böbrek hasarının belirlenmesinde kullanılan BUN ve kreatinin değerlerinin cerrahiden sonra arttığı ve postoperatif 4. güne dek yüksek seyrettiği görüldü (Tablo 6). Aortik kros klemp öncesi KPB başlangıcında ve kros klemp sonrası koroner sinüs kanından alınan örneklerde CK, CKMB, troponin I ve MDA düzeylerinde anlamlı bir artış tesbit edildi ($p<0,001$), fakat bu artış açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Periferik kanda nötrofil sayısı ile plazma CK, CKMB, troponin I ve MDA düzeyleri arasında anlamlı pozitif yönde doğrusal bir ilişki tesbit edildi. İlişki düzeyi CK için $r=0,53$, $r^2=0,28$ ve $p<0,001$; CKMB için $r=0,19$, $r^2=0,04$ ve $p=0,02$; troponin I için $r=0,68$, $r^2=0,46$ ve $p<0,001$; MDA için $r=0,52$, $r^2=0,27$ ve $p<0,001$ olarak bulundu (Grafik 4). Korelasyonun troponin I'de en güçlü, CKMB'de en zayıf olduğu görüldü.

Hastaların kıyaslanan hemodinamik verilerinin ortalama değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Kalp debisi, kalp debi indeksi, sağ ve sol ventrikül atım işi indeksleri cerrahi süresince ve postoperatif 1. saatte düşük seyretmiştir. Postoperatif 6. saatten itibaren bu parametreler normal düzeylere ulaşmıştır. MvO_2 değerleri indüksiyon fazında ve KPB sonrası normal değerlerde seyretmiş, postoperatif 1. saat Grup 1'de $\%56,67\pm 4,35$ 'e ve Grup 2'de $\%57,40\pm 4,12$ 'ye gerilemiş, postoperatif 6. saatten itibaren yükselerek normal değerlere ulaşmıştır. Ortalama arter basıncı CO, CI, LVSWI ve RVSWI ile uyumlu olarak cerrahi süresince ve

postoperatif 1. saatte düşük seyretmiş, postoperatif 6. saatten itibaren yükselmiştir. Ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller saplama basıncı anestezi indüksiyonu esnasında belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Daha sonra düşerek postoperatif 2. güne dek durağan bir seyir göstermiş, postoperatif 2. gün her ikisi de yükselmiştir. PVR tüm ölçüm fazlarında normal sınırlar içinde kalmıştır. Postoperatif 1. saate dek hafifçe yükseldikten sonra düşmüştür. Postoperatif 2. gün en üst değerine yükselmiştir. Değerlendirilen hemodinami parametrelerinden sadece pulmoner damar direncinin postoperatif 24'üncü saatte Grup 2'de anlamlı düzeyde düşük olduğu tesbit edildi (Grup 1'de $183,00 \pm 18,43$ dyne/sn/cm⁻⁵'e karşılık Grup 2'de $168,93 \pm 14,51$ dyne/sn/cm⁻⁵; p=0,05). Postoperatif 48'inci saatte de pulmoner damar direnci değerinin Grup 2'de düşük olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($301,47 \pm 39,20$ dyne/sn/cm⁻⁵'e karşılık $270 \pm 40,97$ dyne/sn/cm⁻⁵; p=0,06). Değerlendirilen diğer parametrelerde her bir ölçüm fazı içinde gruplar arası anlamlı fark yoktu ancak ölçülen değerlerde fazlar arası anlamlı fark bulundu (p<0,001). Ölçüm zamanına göre ortaya çıkan bu değişimin iki grup arasında anlamlı düzeyde olmadığı görüldü. Fakat pulmoner damar direnci için yapılan ölçümlerin değerlendirildiği tek değişkenli varyans analizi, istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın bir fark ortaya koydu (p=0,08).

Elde edilen kan gazı değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Postoperatif 24'üncü saatte arteriyel kanda kısmi oksijen basıncının (PaO₂) Grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($74,20 \pm 8,24$ mmHg'ya karşılık $81,80 \pm 10,04$ mmHg; p=0,04), solunum sayısının ise daha düşük olduğu ($24,27 \pm 2,05$ solunum/dk'ya karşılık $22,20 \pm 2,21$ solunum/dk; p=0,02) tesbit edildi. Hesaplanan intrapulmoner şant oranı (Qs/Qt) postoperatif 1'inci saatte Grup 2'de anlamlı düzeyde düşük bulundu ($11,64 \pm 2,80$ 'e karşılık $9,17 \pm 1,82$; p=0,02). Postoperatif 24'üncü saatte alveoler-arteriyel oksijen farklılığı (A/aDO₂) Grup 2'de daha düşükken ($138,73 \pm 44,87$ mmHg'ya karşılık $131,37 \pm 28,70$ mmHg; p=0,04), oksijenizasyon indeksi (OI) daha yüksek bulundu ($353,33 \pm 39,23$ 'e karşılık $389,52 \pm 47,83$; p=0,05). Diğer ölçüm zamanlarında ve parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Tekrarlayan ölçümlerle elde edilen verilerde ölçüm fazları arasında her parametre istatistiksel olarak anlamlı farka sahipti (p<0,001), bu fark iki grup arasında anlamlı değildi (Grafik 5), fakat oksijenizasyon indeksinde anlamlı düzeye yakın bir fark olabileceği tesbit edildi (p=0,07). Postoperatif dönemde akciğer röntgenografilerinde tesbit edilen ateletazi varlığı açısından da iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Son olarak preoperatif ve postoperatif dönemlerde uygulanan solunum fonksiyon testi sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir. Elde edilen değerlerde kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark yoktu. İstatistiksel değerlendirme her iki grupta da solunum fonksiyonunun postoperatif dönemde anlamlı düzeyde bozulduğunu ortaya koydu (p<0,001).

Tablo 3. Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verilerinin gruplara göre dağılımı.

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>p</i>
Ortalama yaş (yıl)	64,60±7,12	61,40±8,84	0,285
Cinsiyet			0,666
Erkek (n)	11	12	
Kadın (n)	4	3	
CCS'ye göre anjina evresi (n)			0,254
Evre I	2	6	
Evre II	9	6	
Evre III	4	3	
Evre IV	0	0	
Koroner arter hastalığı için risk faktörleri (n)			
Diyabet	5	6	0,705
Hipertansiyon	5	3	0,409
Hiperkolesterolemi	0	0	-
Sigara içimi	5	7	0,456
Aile hikayesi	3	4	0,666
Geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsü (n)	6	8	0,464
Geçirilmiş PTCA öyküsü (n)	2	2	-
Myokard performansı			
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	57,0±8,19	58,0±7,02	0,251
Diyastol sonu sol ventrikül basıncı (mmHg)	16,73±4,68	15,93±6,01	0,687
Ventrikül performans skor indeksi	1,68±0,36	1,62±0,27	0,644
Uygulanan distal anastomoz sayısı (adet)			0,710
2'li bypass	3	3	
3'lü bypass	5	7	
4'lü bypass	4	4	
5'li bypass	3	1	
Süreler			
Toplam cerrahi süresi (dk)	320,47±56,16	298,53±45,76	0,251
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)	111,87±24,72	101,53±15,0	0,180
Aortik kros klemp süresi (dk)	40,47±7,68	39,80±6,12	0,795
Ventilatör süresi (saat)	8,40±2,64	8,93±2,71	0,590
Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (saat)	44,80±5,28	44,93±4,95	0,944
Cerrahi sonrası serviste yatış süresi (gün)	9,20±1,66	8,87±1,88	0,611
İnotropik ajan kullanımı (n)	5	5	-
Toplam inotropik ajan dozları (mg)			
Dopamin	219,10±430,69	135,76±205,88	0,507
Dobutamin	146,70±387,24	79,52±149,80	0,539
Adrenalin	2,44±7,77	1,65±4,37	0,735
Toplam mediastinal kanama miktarı (mL)	833,33±240,61	782,33±200,97	0,534
Toplam kan transfüzyonu (ünite)	5,13±2,90	4,40±2,61	0,473
Postoperatif komplikasyonlar			
Atriyal fibrilasyon (n)	2	1	0,543
Re-eksplorasyon gerektirmeyen kanama (n)	2	1	0,543

CCS: Kanada Kalp-Damar Birliği (Canadian Cardiovascular Society)

Tablo 4. Çalışmaya alınan olguların tam kan sayımlarının gruplara göre dağılımı.

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>p</i>
<i>Hemoglobin (gr/dL)</i>			
Faz 0	12,73±1,0	13,11±1,10	0,272
Faz 1	10,95±0,86	11,27±0,95	0,233
Faz 2	7,20±0,56	7,43±0,62	0,289
Faz 3	8,00±0,62	8,24±0,71	0,361
Faz 4	9,29±0,73	9,59±0,81	0,435
Faz 5	10,79±0,84	11,13±0,94	0,305
Faz 6	10,64±0,84	10,97±0,92	0,245
Faz 7	11,14±0,88	11,467±0,96	0,253
Faz 8	11,81±0,93	12,16±1,02	0,262
Faz 9	12,01±0,95	12,36±1,04	0,457
Faz 10	11,71±0,93	12,06±1,02	0,302
<i>Trombosit sayısı (adet/μL)</i>			
Faz 0	232.533,33±58.655,0	222.400,0±54.947,77	0,724
Faz 1	184.733,33±54.729,81	179.066,67±60.221,57	0,917
Faz 2	106.533,33±33.399,89	101.533,33±28.030,26	0,693
Faz 3	126.866,67±31.595,36	112.066,67±35.992,99	0,395
Faz 4	136.533,33±34.479,53	130.066,67±30.334,96	0,604
Faz 5	141.333,33±37.844,92	137.600,00±32.239,73	0,983
Faz 6	119.333,33±32.061,70	114.266,67±27.075,20	0,709
Faz 7	119.133,33±27.286,49	112.533,33±22.573,27	0,533
Faz 8	113.600,00±26.081,74	109.000,00±21.931,71	0,678
Faz 9	109.266,67±31.546,94	102.000,00±17.896,53	0,633
Faz 10	117.800,00±37.894,97	115.000,00±16.974,77	0,819
<i>Toplam lökosit sayısı (adet/μL)</i>			
Faz 0	7.913,33±1.591,88	7.486,67±1.628,26	0,547
Faz 1	6.120,0±1.220,77	5.840,0±1.256,87	0,663
Faz 2	4.280,0±771,08	4.173,33±792,34	0,950
Faz 3	5.773,33±1.411,42	4.866,67±996,18	0,106
Faz 4	6.006,67±1.298,61	5.486,67±995,61	0,454
Faz 5	10.180,0±2.287,92	9.720,0±2.263,44	0,836
Faz 6	12.586,67±2.714,74	11.846,67±2.565,67	0,443
Faz 7	12.426,67±2.340,17	11.980,0±2.308,43	0,740
Faz 8	14.360,0±2.904,13	13.960,0±2.758,31	0,693
Faz 9	8.813,33±2.008,51	8.486,67±2.091,43	0,803
Faz 10	8.326,67±2.632,62	8.313,33±1.784,40	0,756

Tablo 5. Çalışmaya alınan olguların lökosit formüllerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup 1		Grup 2		P
	Adet/ μ L	%	Adet/ μ L	%	
<i>Nötrofil</i>					
Faz 0	5.042,33 \pm 1104,43	64,33 \pm 9,86	4.941,13 \pm 1426,57	65,53 \pm 8,54	0,983
Faz 1	3.786,67 \pm 888,25	62,2 \pm 10,21	3.742,93 \pm 993,70	63,93 \pm 7,86	0,787
Faz 2	2.876,33 \pm 597,43	67,27 \pm 7,85	2.896,53 \pm 671,18	69,33 \pm 7,36	0,893
Faz 3	4.254,47 \pm 938,65	74,27 \pm 7,24	3.690,47 \pm 822,21	76,07 \pm 7,01	0,130
Faz 4	4.747,60 \pm 979,09	79,4 \pm 8,22	4.479,93 \pm 898,31	81,80 \pm 7,41	0,520
Faz 5	8.790,53 \pm 1958,85	86,47 \pm 5,82	8.558,27 \pm 2099,07	87,93 \pm 4,65	0,787
Faz 6	10.146,73 \pm 2412,42	80,40 \pm 6,33	9.716,40 \pm 2184,60	82,00 \pm 4,49	0,633
Faz 7	10.793,60 \pm 2125,37	86,87 \pm 6,09	10.517,80 \pm 2095,46	87,80 \pm 4,86	0,852
Faz 8	11.497,40 \pm 2644,41	79,87 \pm 7,48	11.322,60 \pm 2391,45	81,00 \pm 4,49	0,932
Faz 9	6.501,67 \pm 1502,87	73,87 \pm 7,14	6.396,73 \pm 1673,46	75,27 \pm 4,93	0,756
Faz 10	6.350,27 \pm 2070,86	76,07 \pm 4,17	6.498,80 \pm 1693,60	77,60 \pm 6,32	0,950
<i>Lenfosit</i>					
Faz 0	2.018,80 \pm 863,00	25,07 \pm 7,06	1.793,47 \pm 491,61	24,27 \pm 5,97	0,983
Faz 1	1.802,60 \pm 679,23	29,20 \pm 7,90	1.612,27 \pm 452,05	27,73 \pm 6,02	0,756
Faz 2	1.121,07 \pm 360,98	26,13 \pm 6,29	1.023,87 \pm 282,92	24,60 \pm 6,06	0,852
Faz 3	1.274,53 \pm 578,18	21,60 \pm 6,02	991,53 \pm 342,49	20,20 \pm 5,88	0,319
Faz 4	642,93 \pm 317,44	10,53 \pm 4,07	519,67 \pm 218,31	9,40 \pm 3,72	0,443
Faz 5	726,67 \pm 370,63	7,07 \pm 2,99	603,53 \pm 251,17	6,27 \pm 2,37	0,709
Faz 6	623,60 \pm 259,97	5,00 \pm 1,73	561,80 \pm 192,34	4,73 \pm 1,16	0,917
Faz 7	652,53 \pm 336,21	5,27 \pm 2,52	589,87 \pm 254,83	4,93 \pm 1,91	0,867
Faz 8	735,00 \pm 301,28	5,13 \pm 1,81	667,93 \pm 203,47	4,80 \pm 1,15	0,836
Faz 9	596,60 \pm 230,60	6,73 \pm 1,79	535,33 \pm 160,55	6,33 \pm 1,23	0,547
Faz 10	1.088,07 \pm 389,19	13,2 \pm 2,34	994,80 \pm 273,17	12,27 \pm 3,35	0,372
<i>Monosit</i>					
Faz 0	665,07 \pm 279,47	8,27 \pm 2,31	596,33 \pm 173,58	8,07 \pm 2,12	0,983
Faz 1	408,07 \pm 159,09	6,60 \pm 1,88	372,07 \pm 107,72	6,40 \pm 1,50	0,885
Faz 2	186,27 \pm 63,49	4,33 \pm 1,11	171,47 \pm 49,78	4,13 \pm 1,13	0,868
Faz 3	186,80 \pm 75,18	3,20 \pm 0,86	146,27 \pm 51,41	3,00 \pm 0,93	0,221
Faz 4	506,27 \pm 259,13	8,27 \pm 3,28	394,00 \pm 170,83	7,13 \pm 2,90	0,281
Faz 5	587,33 \pm 292,39	5,73 \pm 2,43	492,53 \pm 210,85	5,13 \pm 2,10	0,590
Faz 6	1.701,07 \pm 645,87	13,67 \pm 4,50	1.474,13 \pm 483,79	12,47 \pm 3,25	0,548
Faz 7	917,33 \pm 455,33	7,40 \pm 3,38	838,27 \pm 356,97	7,00 \pm 2,67	0,778
Faz 8	2.038,87 \pm 872,33	14,33 \pm 5,52	1.887,93 \pm 564,57	13,60 \pm 3,42	0,868
Faz 9	1.610,27 \pm 618,99	18,20 \pm 4,89	1.453,07 \pm 445,97	17,20 \pm 3,47	0,548
Faz 10	666,73 \pm 249,30	8,07 \pm 1,67	616,20 \pm 185,73	7,60 \pm 2,26	0,507
<i>Eozinofil</i>					
Faz 0	175,93 \pm 74,63	2,20 \pm 0,68	169,20 \pm 55,79	2,27 \pm 0,59	0,787
Faz 1	110,27 \pm 34,19	1,80 \pm 0,41	95,73 \pm 36,51	1,67 \pm 0,62	0,290
Faz 2	76,27 \pm 24,37	1,80 \pm 0,56	66,80 \pm 23,71	1,60 \pm 0,51	0,329
Faz 3	70,93 \pm 37,26	1,20 \pm 0,41	51,60 \pm 14,11	1,07 \pm 0,26	0,106
Faz 4	109,67 \pm 62,71	1,80 \pm 0,86	87,07 \pm 39,21	1,60 \pm 0,74	0,430
Faz 5	90,27 \pm 42,69	0,93 \pm 0,46	83,6 \pm 40,54	0,87 \pm 0,35	0,678
Faz 6	83,27 \pm 65,67	0,67 \pm 0,49	47,67 \pm 61,78	0,40 \pm 0,51	0,149
Faz 7	44,67 \pm 67,13	0,33 \pm 0,49	23,87 \pm 50,93	0,20 \pm 0,41	0,379
Faz 8	113,33 \pm 64,06	0,80 \pm 0,41	120,60 \pm 55,75	0,87 \pm 0,35	0,934
Faz 9	118,00 \pm 55,94	1,33 \pm 0,49	102,27 \pm 44,14	1,20 \pm 0,41	0,506
Faz 10	206,93 \pm 74,31	2,53 \pm 0,52	200,00 \pm 60,2	2,47 \pm 0,74	0,633
<i>Bazofil</i>					
Faz 0	10,40 \pm 28,91	0,13 \pm 0,35	5,20 \pm 20,14	0,07 \pm 0,26	0,542
Faz 1	11,40 \pm 24,72	0,20 \pm 0,41	11,13 \pm 23,19	0,20 \pm 0,41	0,976
Faz 2	8,20 \pm 17,55	0,20 \pm 0,41	8,53 \pm 17,77	0,20 \pm 0,41	0,953
Faz 3	7,80 \pm 21,21	0,13 \pm 0,35	2,87 \pm 11,1	0,07 \pm 0,26	0,518
Faz 4	2,80 \pm 10,84	0,07 \pm 0,26	7,13 \pm 18,83	0,13 \pm 0,35	0,498
Faz 5	22,13 \pm 47,76	0,20 \pm 0,41	15,20 \pm 41,04	0,13 \pm 0,35	0,632
Faz 6	14,53 \pm 39,59	0,13 \pm 0,35	25,73 \pm 54,64	0,20 \pm 0,41	0,587
Faz 7	16,33 \pm 43,55	0,13 \pm 0,35	12,40 \pm 32,78	0,13 \pm 0,35	0,888
Faz 8	20,80 \pm 54,91	0,13 \pm 0,35	6,33 \pm 24,53	0,07 \pm 0,26	0,498
Faz 9	6,33 \pm 24,53	0,07 \pm 0,26	10,80 \pm 30,03	0,13 \pm 0,35	0,531
Faz 10	6,20 \pm 24,01	0,07 \pm 0,26	14,20 \pm 37,53	0,13 \pm 0,35	0,498

Tablo 6. Çalışmaya alınan olguların serum enzimlerinin gruplara göre dağılımı.

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>p</i>
<i>Sistemik kanda BUN (mg/dL)</i>			
Faz 0	20,53±7,17	19,80±6,97	0,724
Faz 5	25,20±8,32	24,27±6,20	0,647
Faz 6	29,13±9,23	27,73±6,81	0,678
Faz 7	30,80±8,20	28,87±7,11	0,602
Faz 8	32,53±8,69	30,67±6,65	0,802
Faz 9	33,00±8,82	31,93±7,34	0,901
Faz 10	32,13±8,88	30,20±6,79	0,755
<i>Sistemik kanda kreatinin (mg/dL)</i>			
Faz 0	0,93±0,22	0,96±0,24	0,949
Faz 5	1,20±0,21	1,26±0,26	0,613
Faz 6	1,35±0,37	1,38±0,28	0,529
Faz 7	1,32±0,38	1,30±0,26	0,625
Faz 8	1,33±0,43	1,31±0,34	0,967
Faz 9	1,17±0,43	1,18±0,33	0,866
Faz 10	1,29±0,38	1,27±0,28	0,851
<i>Sistemik kanda CK (U/L)</i>			
Faz 0	60,47±42,14	58,80±24,47	0,673
Faz 2	132,00±53,71	124,07±53,17	0,575
Faz 3	447,93±197,04	453,27±159,81	0,852
Faz 5	552,33±184,12	548,00±191,04	0,756
Faz 6	621,73±188,99	611,60±190,88	0,740
Faz 7	594,53±186,52	581,13±172,05	0,663
Faz 8	506,40±150,63	490,40±159,50	0,547
Faz 9	370,40±145,77	359,67±93,99	0,852
Faz 10	173,73±73,58	153,53±51,68	0,468
<i>Sistemik kanda CK-MB (U/L)</i>			
Faz 0	13,87±7,20	11,80±5,07	0,492
Faz 2	25,20±7,13	22,67±9,93	0,271
Faz 3	76,47±29,46	75,20±25,39	0,950
Faz 5	62,73±16,27	59,60±20,98	0,619
Faz 6	55,93±14,18	53,27±16,12	0,480
Faz 7	46,80±12,81	45,67±13,57	0,787
Faz 8	40,27±9,50	38,33±12,42	0,547
Faz 9	22,87±7,40	21,67±5,90	0,819
Faz 10	19,20±5,88	15,80±5,48	0,197
<i>Sistemik kanda troponin I (ng/mL)</i>			
Faz 0	0,09±0,02	0,07±0,02	0,137
Faz 2	0,14±0,02	0,15±0,13	0,175
Faz 3	0,87±0,32	0,82±0,29	0,724
Faz 5	2,38±0,62	2,26±0,80	0,619
Faz 6	2,26±0,57	2,15±0,65	0,468
Faz 7	2,99±0,70	2,83±0,84	0,633
Faz 8	2,69±0,64	2,57±0,83	0,547
Faz 9	1,58±0,51	1,49±0,41	0,819
Faz 10	0,72±0,22	0,60±0,21	0,170
<i>Sistemik kanda malondialdehit (µmol/L)</i>			
Faz 2	1,26±0,20	1,13±0,45	0,168
Faz 3	2,29±0,84	2,12±0,72	0,663
<i>Koroner sinüs kanında CK (U/L)</i>			
Faz 2	140,47±57,40	131,93±56,77	0,575
Faz 3	478,00±210,40	483,73±170,78	0,852
<i>Koroner sinüs kanında CK-MB (U/L)</i>			
Faz 2	26,47±7,68	23,73±10,68	0,271
Faz 3	81,93±30,94	79,13±28,08	0,836
<i>Koroner sinüs kanında troponin I (ng/mL)</i>			
Faz 2	0,18±0,03	0,19±0,18	0,109
Faz 3	1,08±0,39	1,01±0,36	0,724
<i>Koroner sinüs kanında malondialdehit (µmol/L)</i>			
Faz 2	1,74±0,24	1,59±0,46	0,152
Faz 3	2,79±1,02	2,66±0,89	0,819

Tablo 7. Çalışmaya alınan olguların hemodinamik verilerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	p
CO (L/dk)			
Faz 1	2,81±0,54	2,88±0,41	0,648
Faz 4	2,97±0,42	2,89±0,27	0,967
Faz 5	3,32±0,45	3,51±0,37	0,237
Faz 6	5,00±1,12	4,77±0,90	0,684
Faz 7	5,14±0,91	4,98±0,79	0,589
Faz 8	5,14±0,52	5,02±0,61	0,604
Faz 9	4,90±0,61	4,63±0,58	0,245
CI (L/dk/m²)			
Faz 1	1,54±0,29	1,58±0,22	0,652
Faz 4	1,57±0,22	1,52±0,14	0,967
Faz 5	1,78±0,24	1,88±0,20	0,237
Faz 6	2,77±0,62	2,64±0,50	0,517
Faz 7	2,87±0,51	2,77±0,44	0,589
Faz 8	2,83±0,28	2,76±0,33	0,604
Faz 9	2,71±0,34	2,56±0,32	0,245
LVSWI (g.m/m²)			
Faz 1	14,80±5,78	16,20±4,73	0,494
Faz 4	12,60±4,43	12,19±3,64	0,950
Faz 5	15,28±5,19	16,55±4,44	0,419
Faz 6	34,81±15,10	33,20±15,48	0,604
Faz 7	32,17±11,24	31,99±13,55	0,917
Faz 8	32,34±6,55	33,04±10,94	0,983
Faz 9	31,28±6,78	30,07±9,99	0,576
RVSWI (g.m/m²)			
Faz 1	2,57±0,65	2,76±0,95	0,443
Faz 4	2,68±0,91	2,60±0,75	0,917
Faz 5	3,01±0,86	3,40±0,85	0,191
Faz 6	5,35±2,37	5,13±2,29	0,756
Faz 7	4,58±1,69	4,56±1,88	0,983
Faz 8	4,53±1,14	4,69±1,58	0,852
Faz 9	7,80±1,63	7,45±2,34	0,548
PVR (dyne/sn/cm⁵)			
Faz 1	198,07±22,47	192,73±15,47	0,768
Faz 4	234,00±34,24	221,93±20,97	0,596
Faz 5	242,60±35,97	231,27±42,49	0,617
Faz 6	196,87±46,10	182,53±32,38	0,466
Faz 7	165,53±30,82	157,80±22,46	0,544
Faz 8	183,00±18,43	168,93±14,51	0,050*
Faz 9	301,47±39,20	270,33±40,97	0,063
MAP (mmHg)			
Faz 1	63,33±8,77	63,87±7,00	0,744
Faz 4	62,40±9,09	60,40±5,68	0,967
Faz 5	63,00±7,76	66,53±7,16	0,250
Faz 6	91,40±20,65	87,07±16,70	0,595
Faz 7	82,60±14,74	80,07±12,98	0,589
Faz 8	83,07±8,44	81,00±9,89	0,575
Faz 9	86,60±10,92	81,73±10,26	0,236
MPAP (mmHg)			
Faz 1	20,27±2,31	19,33±1,54	0,497
Faz 4	16,00±2,33	15,40±1,45	0,798
Faz 5	13,67±2,02	14,20±1,61	0,389
Faz 6	14,87±3,46	14,13±2,77	0,602
Faz 7	13,27±2,46	12,93±2,12	0,722
Faz 8	13,33±1,35	12,93±1,58	0,470
Faz 9	21,53±2,80	20,20±2,43	0,233
PCWP (mmHg)			
Faz 1	14,80±3,71	13,20±2,51	0,497
Faz 4	4,67±0,90	4,47±0,52	0,525
Faz 5	4,27±0,70	4,40±0,74	0,732
Faz 6	4,33±1,63	4,07±0,80	0,896
Faz 7	3,27±1,49	3,00±1,41	0,476
Faz 8	3,07±1,83	2,73±1,58	0,549
Faz 9	6,80±0,86	6,33±0,90	0,267
MvO₂ (%)			
Faz 1	67,67±8,20	70,00±6,35	0,406
Faz 4	60,27±4,62	61,20±4,96	0,723
Faz 5	56,67±4,35	57,40±4,12	0,692
Faz 6	64,80±7,21	65,33±8,09	0,901
Faz 7	65,73±7,25	64,40±9,06	0,695
Faz 8	68,60±5,25	66,93±4,43	0,328
Faz 9	65,40±5,34	64,80±5,12	0,755

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 8. Çalışmaya alınan olguların kan gazı ve röntgenografi verilerinin dağılımı.

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>p</i>
<i>PaO₂ (mmHg)</i>			
Faz 1	183,8±41,04	178,07±26,61	0,852
Faz 4	215,80±25,83	213,07±28,51	0,771
Faz 5	208,33±25,94	218,67±26,94	0,218
Faz 6	104,87±12,60	110,67±14,60	0,787
Faz 7	79,20±10,02	86,13±11,77	0,078
Faz 8	74,20±8,24	81,80±10,04	0,043*
Faz 9	67,80±9,47	71,13±8,37	0,361
<i>SaO₂ (%)</i>			
Faz 1	98,73±0,46	98,8±0,41	0,671
Faz 4	99,00±0,00	99,00±0,00	1,000
Faz 5	99,00±0,00	99,00±0,00	1,000
Faz 6	97,07±1,03	97,33±0,49	0,631
Faz 7	94,93±1,49	95,60±1,55	0,176
Faz 8	94,20±1,47	95,20±1,37	0,067
Faz 9	92,47±2,23	93,47±1,60	0,266
<i>Solunum sayısı (solunum/dk)</i>			
Faz 0	22,53±1,92	22,27±2,37	1,000
Faz 1	12,00±0,00	12,00±0,00	1,000
Faz 4	12,00±0,00	12,00±0,00	1,000
Faz 5	12,00±0,00	12,00±0,00	0,932
Faz 6	19,13±9,48	19,00±7,89	0,950
Faz 7	24,60±7,42	25,73±4,62	0,491
Faz 8	24,27±2,05	22,20±2,21	0,016*
Faz 9	25,13±4,09	24,60±3,14	0,549
Faz 10	22,67±1,45	22,93±1,49	1,000
<i>Qs/Qt (%)</i>			
Faz 1	23,50±6,46	22,52±3,57	0,820
Faz 4	20,65±4,77	18,62±4,89	0,165
Faz 5	11,64±2,80	9,17±1,82	0,019*
Faz 6	16,27±6,14	14,26±2,88	0,604
Faz 7	13,74±5,69	12,25±2,39	0,633
Faz 8	12,92±3,41	12,04±1,87	0,983
Faz 9	12,08±3,33	11,27±2,11	0,468
<i>A/a DO₂ (mmHg)</i>			
Faz 1	129,02±50,50	137,45±34,34	0,633
Faz 4	335,69±45,95	328,70±33,51	0,755
Faz 5	187,35±65,15	179,24±45,57	0,271
Faz 6	166,81±28,79	158,30±19,55	0,254
Faz 7	131,33±30,32	128,87±19,90	0,245
Faz 8	138,73±44,87	131,37±28,70	0,036*
Faz 9	124,35±32,03	119,39±18,29	0,110
<i>Oksijenizasyon indeksi</i>			
Faz 1	371,27±58,50	366,07±37,63	0,604
Faz 4	259,92±24,79	261,64±24,98	0,983
Faz 5	359,95±52,82	391,79±48,00	0,081
Faz 6	253,61±33,17	262,71±17,86	0,146
Faz 7	335,59±67,47	365,32±75,42	0,107
Faz 8	353,33±39,23	389,52±47,83	0,046*
Faz 9	322,86±45,11	338,73±39,84	0,361
<i>Atelektazi mevcudiyeti (n)</i>			
Faz 1	0	0	-
Faz 5	2	2	-
Faz 6	3	3	-
Faz 7	3	4	0,666
Faz 8	6	4	0,439
Faz 9	6	5	0,705
Faz 10	6	5	0,705

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

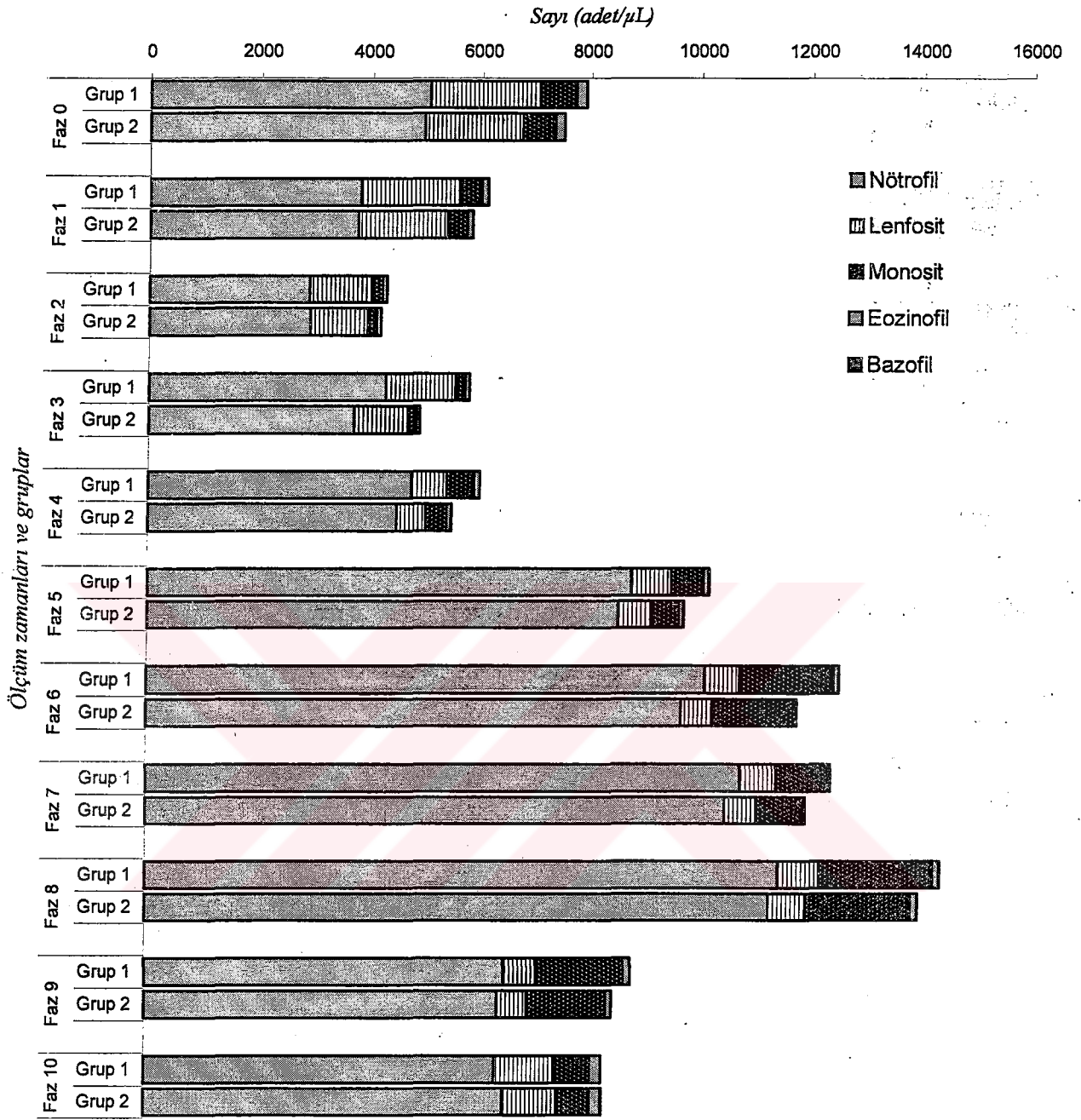
Tablo 9. Olguların solunum fonksiyon testi verilerinin gruplara göre dağılımı.

	<i>Grup 1</i>	<i>Grup 2</i>	<i>p</i>
<i>FVC (L)</i>			
Preoperatif	2,79±0,72	2,81±0,63	0,967
Postoperatif	1,88±0,44	1,89±0,38	0,983
<i>FEV1 (L)</i>			
Preoperatif	2,02±0,45	2,09±0,40	0,633
Postoperatif	1,26±0,26	1,29±0,22	0,756
<i>FEV1/FVC</i>			
Preoperatif	0,73±0,11	0,76±0,07	0,170
Postoperatif	0,68±0,09	0,69±0,06	0,318
<i>FEF %25-75 (L/sn)</i>			
Preoperatif	1,65±0,64	1,66±0,43	0,756
Postoperatif	1,03±0,42	1,04±0,27	0,771
<i>PEF (L/sn)</i>			
Preoperatif	4,48±0,88	4,55±0,73	0,604
Postoperatif	2,83±0,51	2,88±0,46	0,787

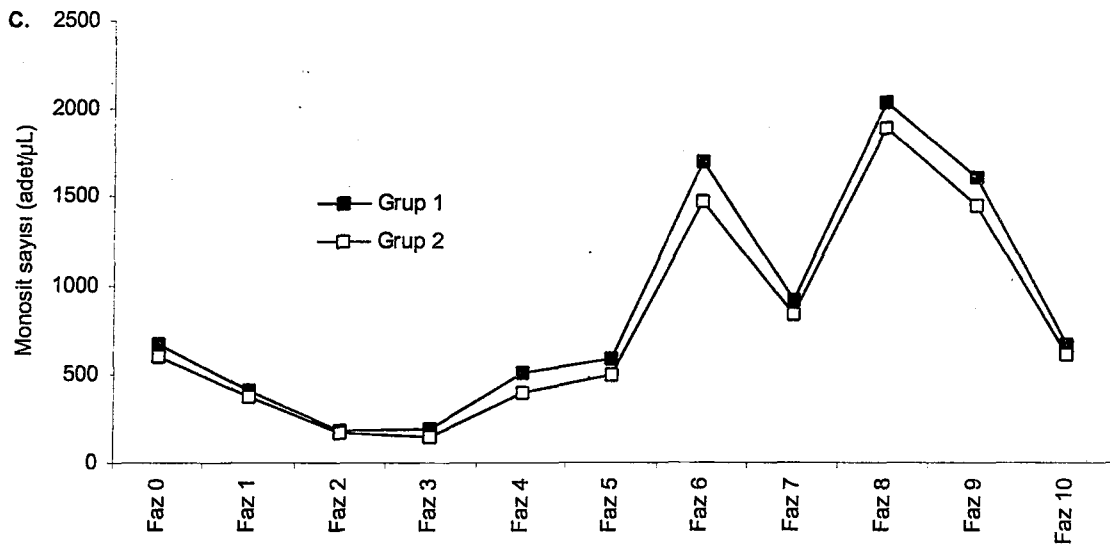
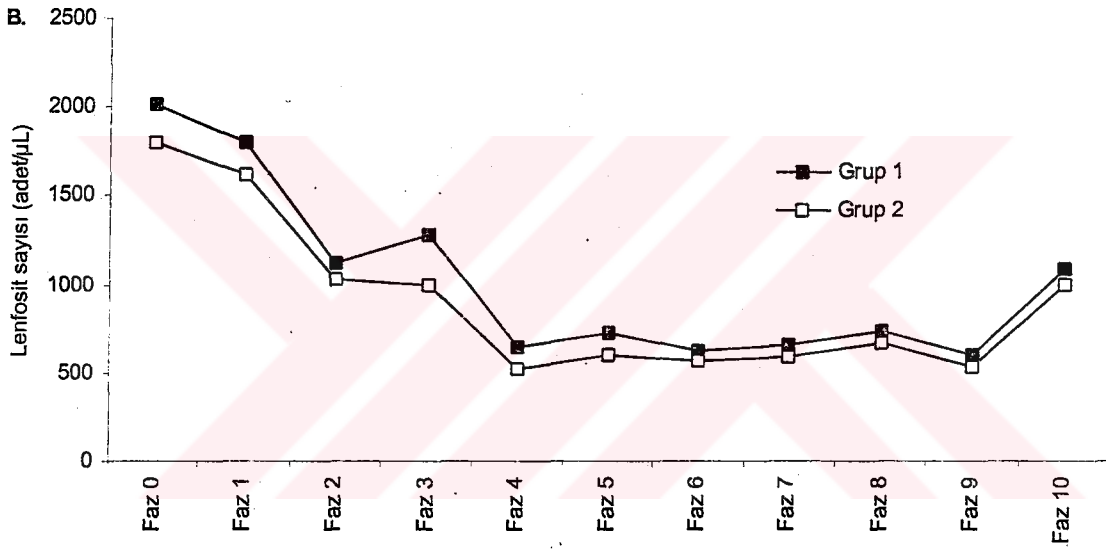
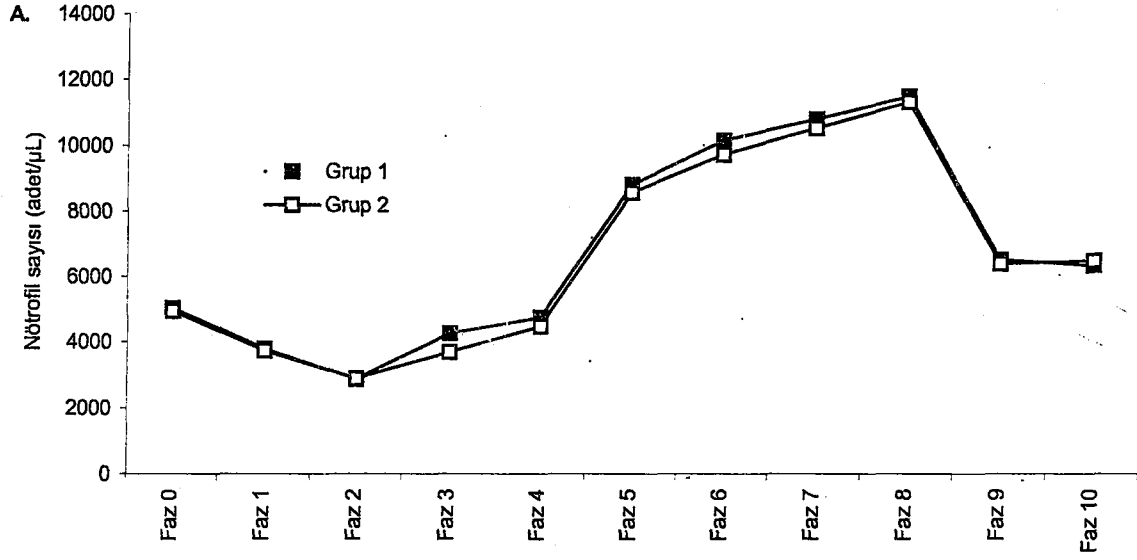
FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Bir dakikalık zorlu ekspiryum hacmi,

FEV1/FVC: Bir dakikalık zorlu ekspiryum hacminin zorlu vital kapasiteye oranı,

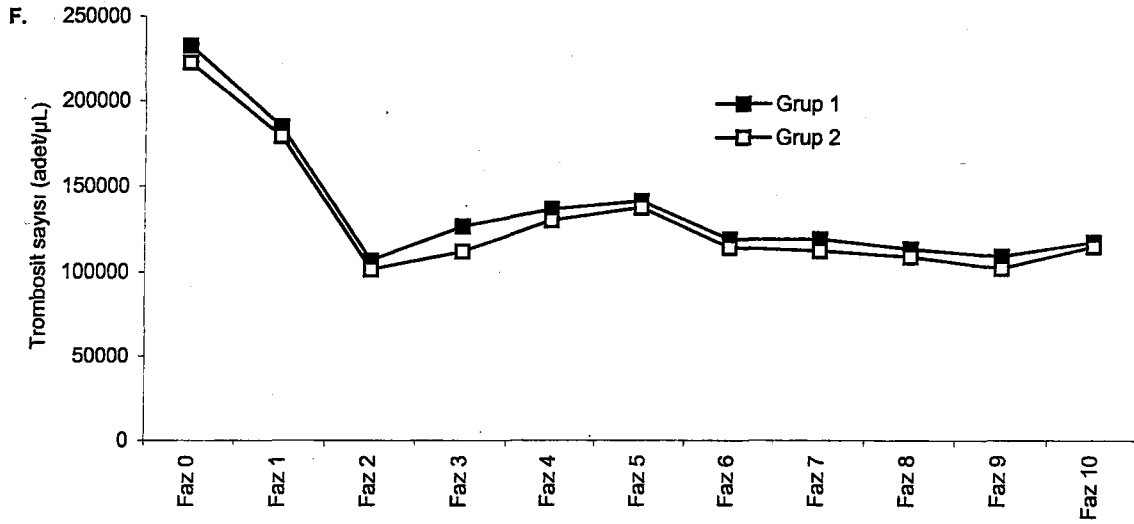
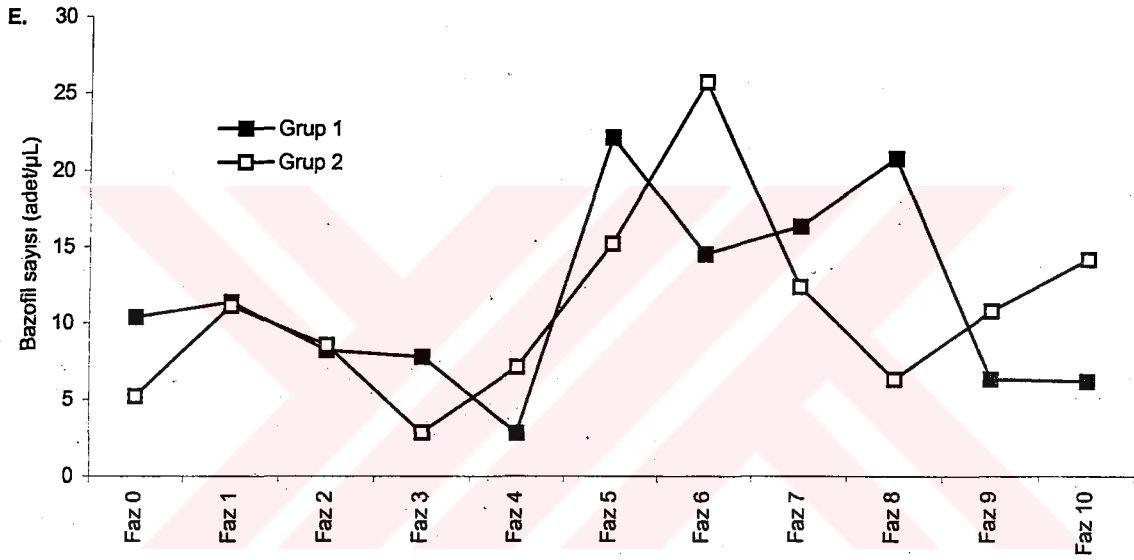
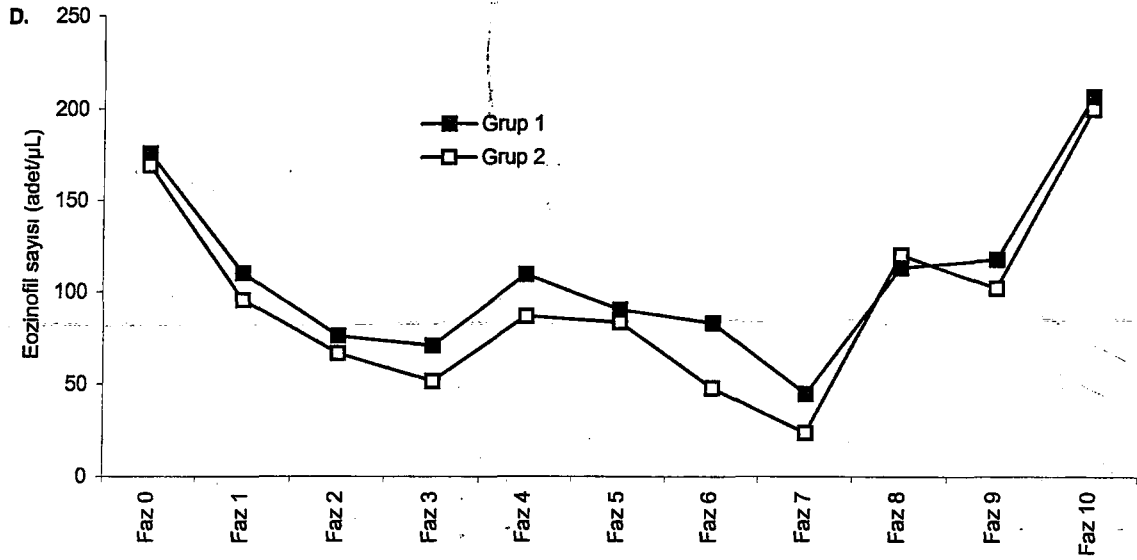
FEF %25-75: Zorlu ekspiryum akımı, PEF: Ekspiryum tepe akımı



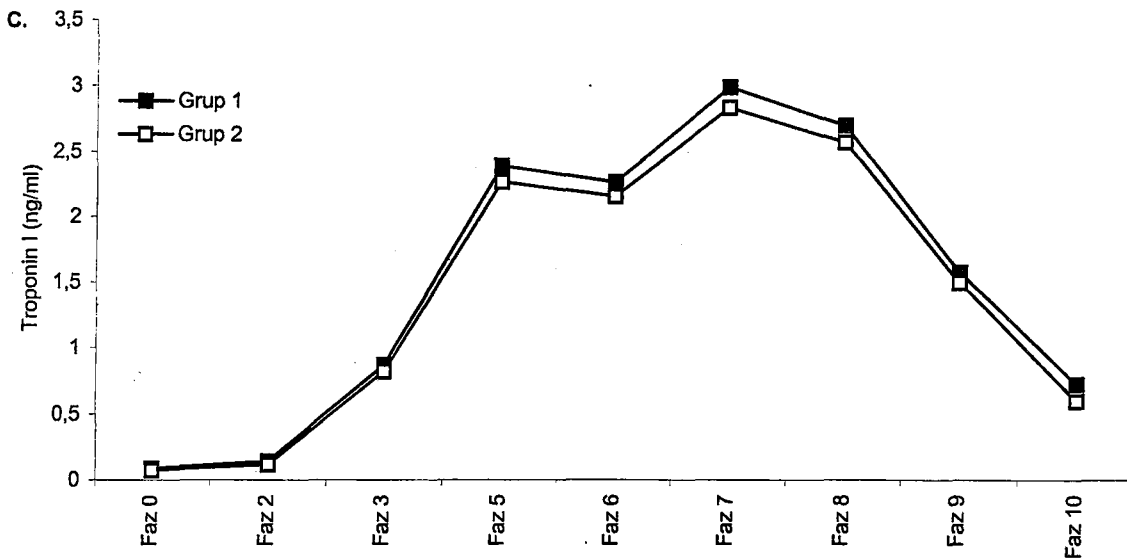
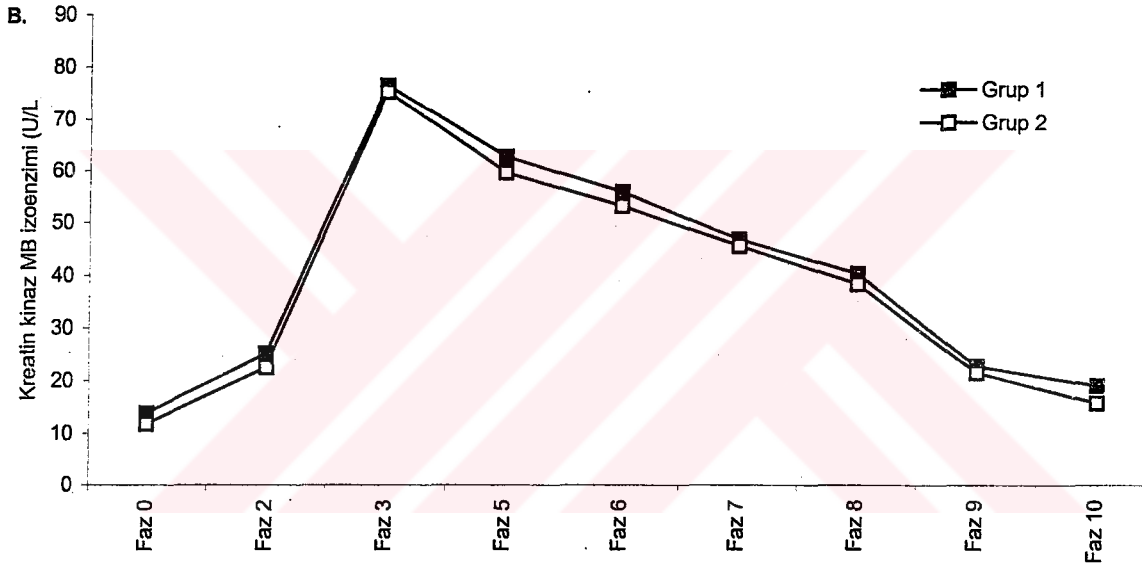
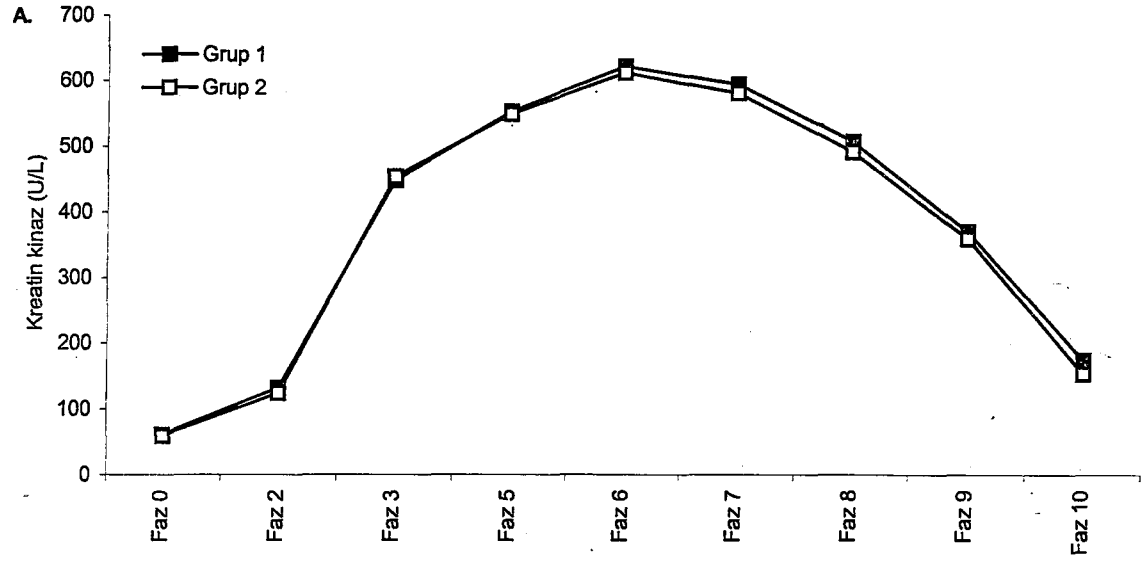
Grafik 1. Çalışmaya alınan olguların toplam lökosit sayılarının ve alt hücre topluluklarının oranlarının gruplara göre ölçüm zamanlarında elde edilen dağılımları.



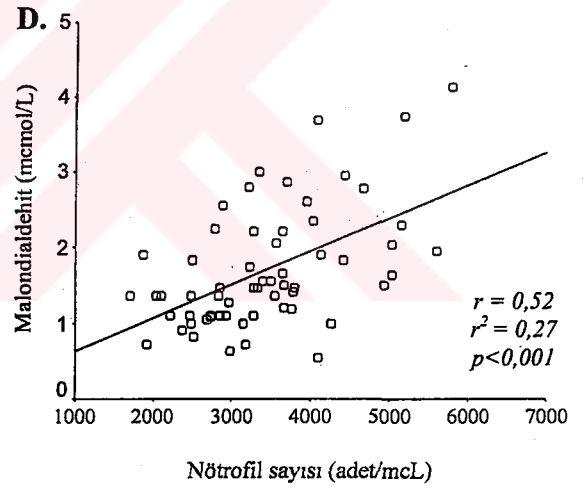
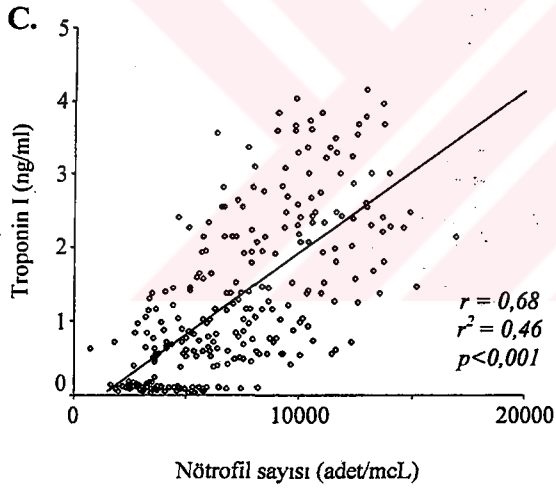
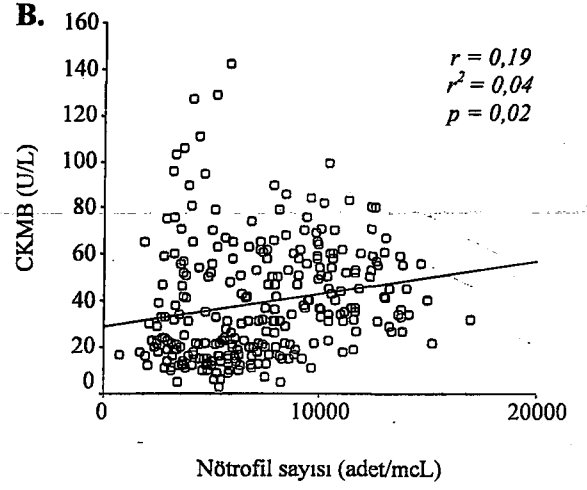
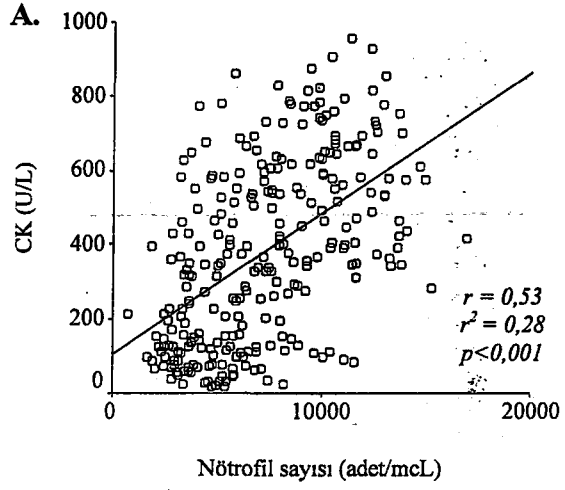
Grafik 2. Çalışmaya alınan hastaların lökosit düzeylerinin ölçüm zamanına göre değişimi (Diğer sayfada devam etmektedir).



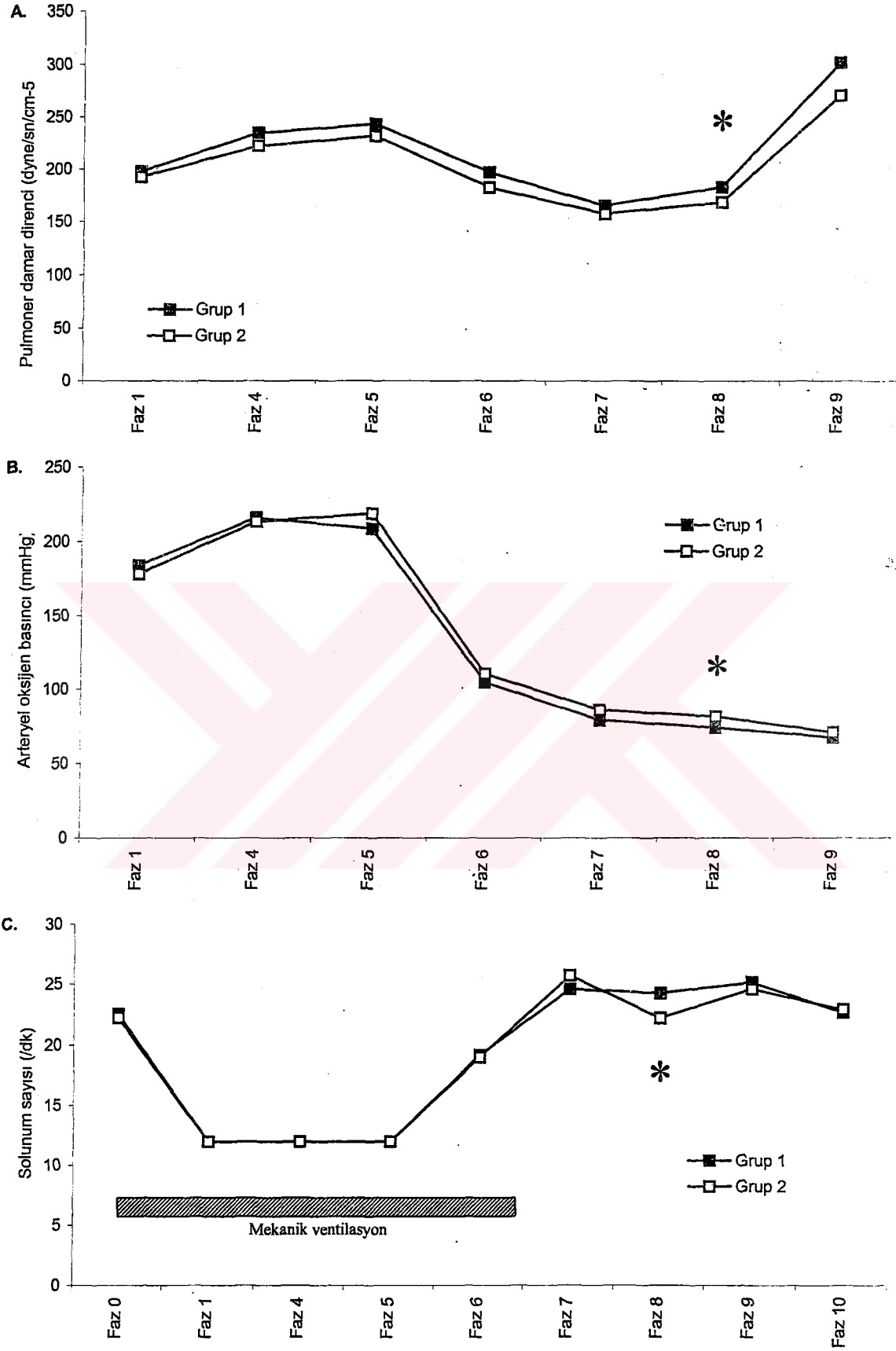
Grafik 2 (devam). Çalışmaya alınan hastaların lökosit düzeylerinin ve trombosit sayısının ölçüm zamanına göre değişimi.



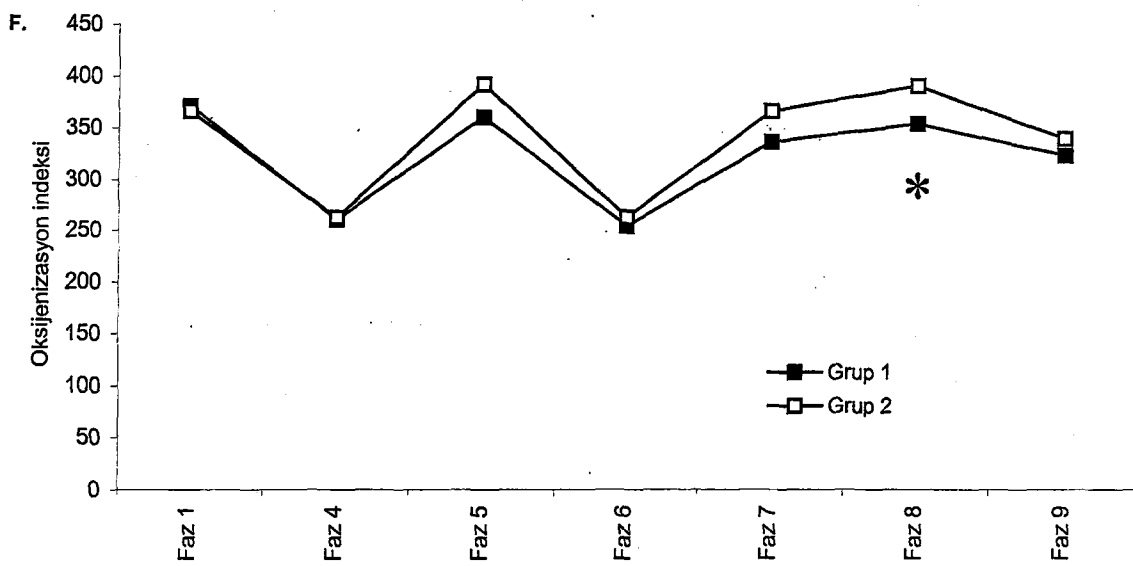
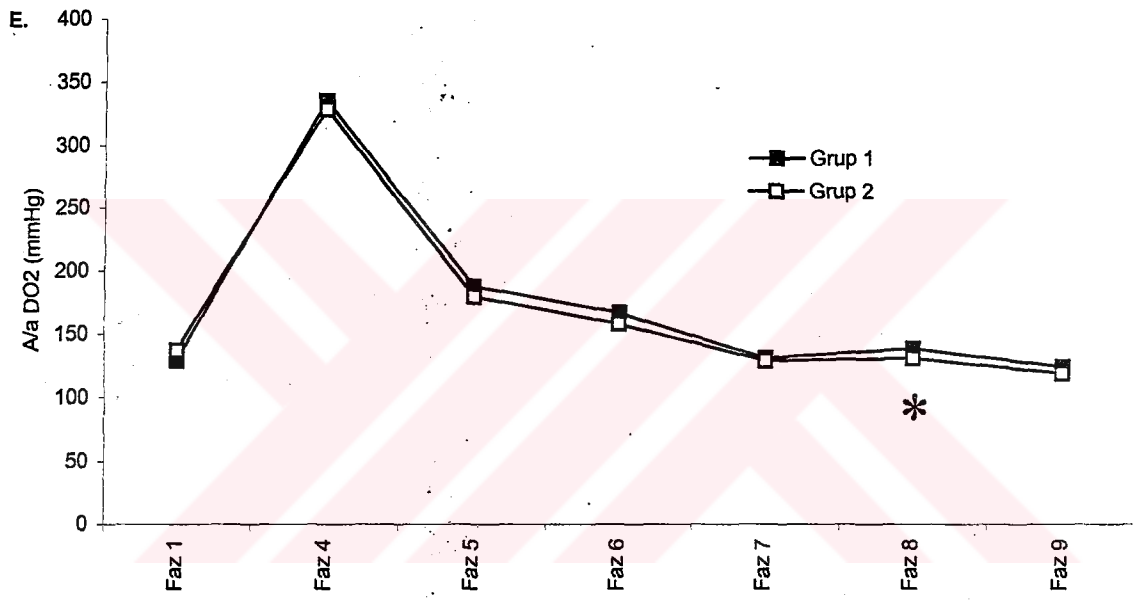
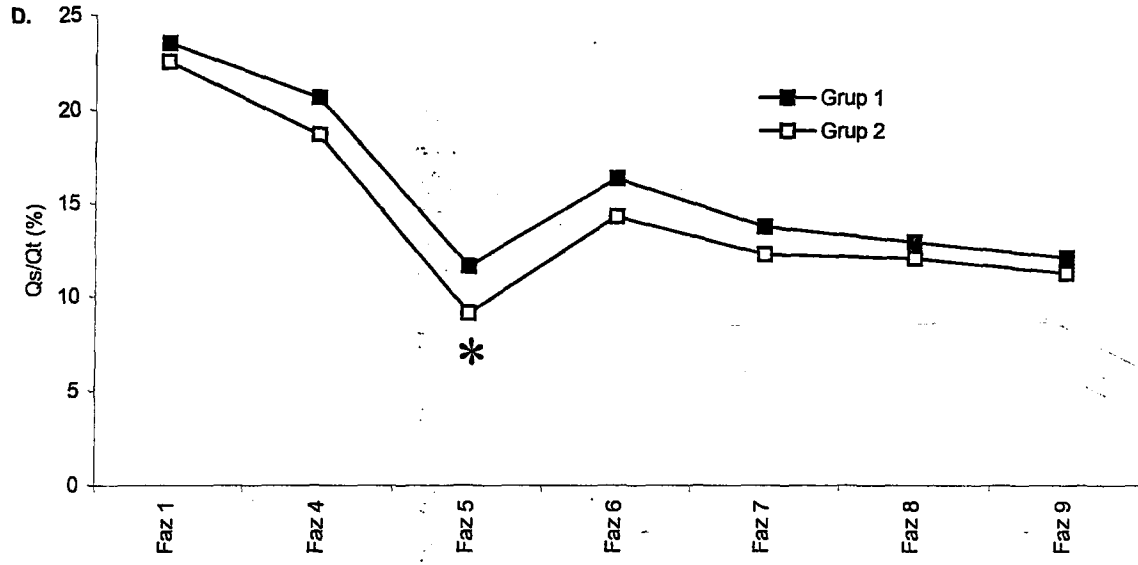
Grafik 3. Olguların kardiyak enzim düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre değişimi.



Grafik 4. Myokardial hasar ve malondialdehit düzeyleri ile nötrofil sayıları arasındaki ilişki.



Grafik 5. Hastaların pulmoner fonksiyon verilerinin zamana göre değişimi. (Diğer sayfada devam etmektedir, *: İstatistiksel olarak anlamlı fark var)



Grafik 5 (devam). Hastaların pulmoner fonksiyon verilerinin zamana göre değişimi (*: İstatistiksel olarak anlamlı fark var).

TARTIŞMA

Çalışmamızda elektif KABC uygulanan hastalara arteryel hat üzerinden sistemik lökosit filtrasyonu uygulanmıştır. Filtrasyon, kalp-akciğer reperfüzyonu aşamasında yeterli lökosit ayırma etkinliği elde edilebilmesi amacıyla tüm KPB süresince değil, aortik kros klemp kaldırılmadan hemen önce (ısınmaya başlandıktan sonra) başlanarak geri kalan KPB süresince devam edilmiştir.

Çalışmaya alınan olgularda mortalite görülmemiştir. Atriyal fibrilasyon gelişimi, postoperatif kanama, inotropik ajan gerektiren düşük kalp debisi ve enfeksiyon gibi komplikasyonların gelişimi açısından lökosit filtrasyonu uygulanan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Ventilatörde kalma süreleri, yoğun bakım ve servis süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu veriler çoğu literatür bilgileri ile uyumludur. Her ne kadar Roth [125] ve Komai [97] yoğun bakım ünitesinde yatış süresini, Gott [110] hastanede yatış süresini, Pillai [85] ve Wilson [93] mortaliteyi lökosit filtrasyonu uygulananlarda daha düşük bulmuş olsalar da, çoğu çalışmada bu değişkenler ve bunlara ek olarak komplikasyon görülme oranları, mediastinal kanama miktarları, transfüze edilen kan miktarları ve enfeksiyon görülme oranları farksız bulunmuştur [12, 94-98, 100, 101, 104-107, 109, 110, 115-117, 122-124, 131, 132].

Tüm hastalarda toplam lökosit ve alt hücre gruplarının sayısı anestezi indüksiyonu ile düşmeye başlamış ve bu düşüş KPB'a geçilmesi ile daha belirginleşmiştir. Lökosit sayılarındaki bu değişime P-selektin gibi erken araçlarla oluşan hücre aktivasyonuna sekonder lökosit marjinasyonunun katkıda bulunmuş olabileceği düşünülse de lökosit sayılarının hemoglobin düzeyleri ile orantılı düşüşü, söz konusu durumun hemodilüsyonel olduğunu göstermektedir. Geri kalan KPB süresince ve postoperatif dönemde alt beyaz kan hücresi toplulukları birbirlerinden farklı bir seyir izlemiştir. Nötrofil sayıları kısmen durağan bir seyirle KPB boyunca düşük seyretmiş ancak postoperatif 1. saatte hızla yükselmiştir. Postoperatif 24. saate dek yükselmeye devam eden nötrofil sayıları bu ölçüm zamanında tepe yaptıktan sonra hızla preoperatif değerlerine yakın düzeylere gerilemiştir. Monosit ve bazofil sayıları da benzer bir seyir izlemiştir. Buna karşılık lenfosit sayıları tüm KPB süresince ilerleyici şekilde düşmüş ve postoperatif 2. güne dek düşük seyretmiştir. Her ne kadar postoperatif 4. gün lenfosit sayıları bir miktar yükselmiş olsa da preoperatif değerlerinin altında kalmıştır. Eozinofil sayılarının seyri lenfositlerinkine benzemektedir ancak postoperatif 4. gün preoperatif değerlerine ulaşmaktadır.

Nötrofil ve monositlerin postoperatif 24. saate dek periferik kandaki sayılarının artışı ve bundan sonra düşüşü, lökositoz oluşumunu tetikleyen faktörlerin aktivitelerini postoperatif 24. saate kadar devam ettirdiklerini ancak bundan sonra azalarak kaybettiklerini gösteriyor olabilir. Yapılan çalışmalarda da açık kalp cerrahiden sonra, şok veya enfeksiyon gibi ikinci bir epizod yokluğunda, lökosit-endotel etkileşiminin 24-48 saat içinde ortadan kaybolduğu gösterilmiştir [26]. Ancak lenfosit sayılarının KPB esnasındaki düşüşü ve postoperatif dönemdeki düşük seyri, lenfositlerin de endotelle etkileşime girerek dolaşımdan toplandıklarını fakat nötrofil ve monositlerin aksine lökositozu tetikleyen faktörlerden ikisi kadar etkilenmediğini gösteriyor olabilir. Dolayısıyla nötrofiller ve monositler aracılığıyla oluşan non-spesifik doku hasarının daha ön planda olup lenfosit aracılığıyla immün mekanizmaların KPB esnasında ciddi boyutta aktive olmadığı düşünülebilir. Downing ve arkadaşlarına ait bir yayında da [21] lökosit aracılığıyla hasardan başlıca nötrofiller sorumlu tutulmuş, KPB'nin lenfosit ve immünglobulin üretimini aktive etmediği bildirilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar bu yargıyı güçlendirecek vasıftadır.

KPB'nin olumsuz etkilerinden en çok etkilenen kan hücrelerinin başında trombositler gelmektedir. KPB başında hızla düşen trombosit sayıları geri kalan tüm ölçüm fazlarında preoperatif değerlerinin çok altında kalmıştır. Çoğu alt lökosit hücre topluluğu KPB'dan 4 gün sonra preoperatif değerlerine dönse de lenfosit ve trombosit sayılarının bu düşük seyri postoperatif komplikasyon oluşumu üzerine önemli etkilerde bulunabilir. KPB'nin lenfosit sayısı üzerine olan belirgin olumsuz etkisi humoral immüniteyi bozan önemli bir faktördür ve postoperatif dönemde enfeksiyon riskinde artışa yol açan bir neden olabilir. Trombosit sayısının da KPB'dan bu şekilde etkilenmesi, trombosit fonksiyon kaybı, pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonel olarak ve/veya mikrovasküler trombozla tüketilmesi ve artmış fibrinolitik aktivite ile beraber postoperatif dönemde görülen koagülopati gelişiminde önemli bir faktör olabilir.

Çalışmamızda aortik kros klemp kaldırıldıktan sonraki ölçüm fazlarında lökosit filtrasyonu uygulanan grupta toplam lökosit sayısı bir miktar düşük seyretmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişememiştir. Özellikle Faz 3 ve 4'de bazofil sayıları hariç diğer tüm beyaz kan hücresi alt toplulukları Grup 2'de bir miktar düşük bulunmuştur ancak alt hücre toplulukları arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark oluşmamıştır. Granülosit ve mononükleer hücre sayılarının iki grup arasında benzer olması ya yeterli filtrasyon etkinliğinin elde edilememiş olması ya da ağırlıklı olarak aktive lökositlerin dolaşımdan ayrılmış olması ile açıklanabilir. Yapılan bazı klinik çalışmalarda da, gerek arteryel hat üzerinden uygulanan sistemik lökosit filtrasyonu gerekse lökositleri filtre edilmiş kan kardiyoplejisi ile elde edilen veriler tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda arteryel hattan lökosit filtrasyonu uygulamasının sistemik lökosit sayısında anlamlı bir düşüşe yol açmadığı gösterilmiştir [12, 96,

104-107, 116, 117, 132, 136, 137]. Laboratuvar çalışmalarında %70-75 lökosit tutma etkinliğine sahip olduğu gösterilen filtrelerin [96, 98] klinik uygulamada bu sonuçları elde edememesi başlıca iki nedene bağlanmıştır [96, 104, 106, 117, 136]; (1) sistemik dolaşımdaki büyük lökosit popülasyonu nedeniyle filtreler bir süre sonra ya doygunluk düzeyine erişip lökosit tutmuyor ya da yakaladığı lökositleri bırakıyor olabilir veya (2) filtre lökosit yakalamaya devam etmesine rağmen kemik iliğinden büyük miktarda yeni lökosit dolaşıma aktarılıyor olabilir. Gott [100], Baksaas [101] ve Smit [98] tarafından yapılan çalışmalarda filtre etkinliğinin zaman içerisinde azaldığı gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [93] ise KPB sonrasında dolaşımdaki immatür lökosit sayısının arttığı gösterilmiş ve bu durum dolaşıma bol miktarda yeni lökosit geçişine bağlanmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmalar, nedeni ne olursa olsun mevcut arteriyel hat lökosit filtrelerinin tüm KPB sürecinde yeterli miktar lökositini dolaşımdan ayıramadığı görüşündedir [96, 104, 106, 116, 117, 136-138]. Buna karşılık özellikle hayvan çalışmalarında sistemik lökosit filtrasyonu ile sistemik dolaşımdaki lökosit sayısında anlamlı düşüş elde edilmiştir [83, 91, 95, 98, 101, 109, 110, 113, 115, 118, 123, 125, 128, 129, 139].

Lökosit filtrasyonu amacıyla günümüzde kalp cerrahisinde kullanılan filtrelerin yapısı dolaşımdan özellikle aktive nötrofillerin toplanmasını sağlamakta, dolaşıma yeni katılmış ve aktive olmayan nötrofiller ile lenfositlerin serbestçe geçişine müsaade etmektedir [96, 109, 112, 115, 132, 138]. Bu özellik postoperatif dönemde immün mekanizmalar için ihtiyaç duyulan yeterli miktar lökositin dolaşımda kalmasını sağlayarak enfeksiyon riskinin artmasına engel olmaktadır. Çalışmamızda hiçbir hastada enfeksiyon gelişmemiş olması ve lenfosit sayılarının iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemesi bunu destekler niteliktedir. Chen [111], Thurlow [137] ve Hurst'ün [116] yaptığı çalışmalar lökosit filtrasyonunun aktive lökositleri dolaşımdan topladığına dair olumlu bulgular ortaya koymuştur. Çalışmamızda lökosit aktivasyonunun düzeyini gösteren belirleyiciler araştırılmadığı için aktive lökositlerin filtrede tutulumu konusunda yorum yapılamamıştır. Ancak gruplar arasında lökosit sayıları farklılık göstermemesine rağmen akciğer fonksiyonları hakkında bilgi veren parametrelerdeki değişimler, filtrelerin ağırlıklı olarak yüzeylerinde adhezyon molekülü eksprese etmiş lökositleri dolaşımdan ayırdıkları tezini destekler niteliktedir. Ancak akciğer fonksiyonlarındaki düzelmelerin kısa süreli ve geçici vasıfta olması, miyokardiyal hasar ve fonksiyon parametrelerinde bir değişikliğin oluşmaması aktive lökositlerin de filtrede yeterince tutulmadığını gösteren bir bulgu olarak yorumlanabilir.

Teorik olarak filtrelerin örgülü olmayan polyester süzme ortamları aktive trombositleri de dolaşımdan ayırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda arteriyel hatta sistemik lökosit filtresi kullanımının trombosit sayısını anlamlı düzeyde düşürmediği, postoperatif mediastinal drenaj miktarları ve transfüze edilen kan miktarları arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir [12,

95, 101, 104, 106, 109, 115, 132, 138]. Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar bu bulguları desteklemektedir; kontrol grubu ile lökosit filtresi grubu arasında trombosit sayıları tüm ölçüm zamanlarında anlamlı fark ortaya koymamıştır; trombosit sayılarının zamana göre değişim profili her iki grupta aynı şekilde seyretmiştir; postoperatif kanama miktarları, kanama gelişen hasta sayıları ve transfüzyon ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir.

Myokardiyal hasar ve fonksiyon belirleyicileri iki grup arasında anlamlı farklılık ortaya koymamıştır. Sistemik kanda ve koroner sinüs kanında ölçülen CK, CKMB ve troponin I her iki grupta da aortik kros klemp sonrası önemli bir artış göstermiştir. Her üç belirleyicinin hem sistemik hem de koroner sinüs kanındaki düzeyleri ve seyri hiçbir ölçüm fazında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Bu myokardiyal hasar belirleyicilerinin incelendiği literatürden elde edilen veriler gene net sonuçlar vermemektedir. Mair ve arkadaşları [106] Leukoguard LG6 ile sürekli arteriyel hat filtrasyonu uyguladıkları ventrikül fonksiyonları iyi elektif KABC hastalarında CKMB ve troponin I düzeylerini iki grup arasında benzer bulmuşlardır. Roth ve arkadaşlarının [125] kötü ventrikül fonksiyonlu KABC hastalarında lökosit filtre edilmiş kan kardiyoplejisini araştırdıkları çalışmalarında sistemik CKMB, troponin T ve troponin I düzeyleri benzer bulunmuş, ancak aortik çapraz klemp sonrası alınan koroner sinüs kanında troponin T düzeyi lökosit filtresi grubunda anlamlı düşük olduğu tesbit edilmiştir. Lökosit filtrasyonunu acil vakalarla elektif vakalar arasında kıyaslayan Sawa ve arkadaşları [124] elektif vakalarda CKMB düzeyini kontrol grubundan farksız bulurken, acil KABC uyguladıkları vakalarda lökosit filtrasyonu grubunda anlamlı düşük bulmuşlardır. Genelde, sistemik lökosit filtrasyonu uygulanmış klinik çalışmalarda myokardiyal hasar belirleyicilerinin düzeyleri kontrol gruplarından farksız bulunurken [100, 107, 110, 122, 125, 129, 132], kan kardiyoplejisinin filtrasyonunun yapıldığı klinik çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında bu enzimlerin düzeyleri filtrasyon gruplarında anlamlı düşük bulunmuştur [103, 120, 121, 125, 131, 133].

Oksidatif hücre hasarının belirleyicisi olarak kullandığımız MDA'in gerek sistemik kanda gerekse koroner sinüs kanındaki düzeylerinin aortik çapraz klemp sonrası belirgin yükselişi, KPB boyunca membran peroksidasyonuna yol açan serbest oksijen radikali üretiminin hem myokardiyal hem sistemik iskemi ve reperfüzyon ile arttığını ortaya koymaktadır. Ancak MDA düzeylerinin iki grup arasında anlamlı farklılık ortaya koymamış olması, çalışmamıza alınan hastalarda sistemik lökosit filtrasyonunun serbest radikal üretimini ve buna bağlı oluşan hasarı azaltmadığını göstermektedir. Genelde hayvan çalışmalarında ve lökosit filtre edilmiş kan kardiyoplejisi uygulanan çalışmalarda, başlıca koroner sinüs kanında olmak üzere MDA düzeyleri düşük bulunmuştur [83, 91, 123, 124, 131]. Buna karşılık klinik çalışmalar anlamlı farklılıklar ortaya koyamamıştır [95, 103, 106].

Çalışmamızda myokardiyal hasarın belirleyicileri olarak kullanılan CK, CKMB ve troponin I düzeylerinin ve MDA'in aortik kros klemp ve KPB sonrasında anlamlı olarak yükselmesi, preoperatif dönemde ciddi düzeyde iskemi yaşamayan myokardın cerrahi esnasında kardiyopleji ve hipotermi gibi koruyucu önlemlere rağmen hasara uğradığını gösteren bir bulgudur. Lökosit kaynaklı proteolitik enzim (elastaz, vb.) ve myeloperoksidaz düzeyi araştırılmadığından lökosit aktivasyonu ile myokardiyal hasar arasında doğrudan bir ilişki kurulamamıştır. Ancak plazma CK, CKMB, troponin I ve MDA değerleri ile periferik kanda nötrofil sayıları arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki tesbit edilmiştir (CK için $r^2=0,28$, CKMB için $r^2=0,04$, troponin I için $r^2=0,46$ ve MDA için $r^2=0,27$). Bu ilişki hasarın belli oranda granülositler tarafından oluşturulduğunu gösterebileceği gibi, hasarı oluşturan başka bir bağımsız değişkenin lökosit sayıları üzerine de etki etmekte olduğunu gösterebilir. Elde edilen bu sonuçlara dayanılarak çalışmaya aldığımız hastalarda belli düzeyde lökosit kaynaklı myokard hasarının oluştuğu söylenebilir. Bu hasar sadece kalp ile sınırlı kalmamış, akciğer ve böbrekleri de etkilemiştir. Hasta grubumuzda, biyokimyasal belirleyicilerden ve fonksiyon ölçümlerinden elde edilen verilerde görülen bozulmalar belirgin bir morbidite ve mortalite oluşturmamış, yaşanan iskemi-reperfüzyon hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıt subklinik bir seyir izlemiştir.

Elde ettiğimiz enzim ve MDA sonuçları, elektif KABC hastalarında sistemik lökosit filtrasyonunun yeterli myokardiyal koruma sağlamadığı şeklinde yorumlanmış ve sistemik kandaki lökosit sayısının dolaşımdan yeterince ayrılamamış olmasına bağlanmıştır. Sawa ve arkadaşlarının bir çalışmasında [123] lökosit sayısının yeterince düşürüldüğü olgularda myokard hasar sahasının azaldığı, CKMB ve myokard dokusunda MDA düzeylerinin düştüğü, inotrop ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde Chiba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada [140] elektif açık kalp cerrahi hastalarının lökosit ve trombositleri KPB esnasında bir hücre ayırıcı sistem (cell separator) ile ayrılmış ve aortik kros klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra hastaya geri verilmiştir. KPB sürecinde lökosit ve trombosit sayısında belirgin düşüş elde edilmiş ve postoperatif dönemde kalp fonksiyonlarında anlamlı düzelmenin olduğu görülmüştür. Lökosit ve trombositlerin ortamdan uzaklaştırılmasının elastaz ve tromboksan B₂ düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğü ve bunun sonucunda hücre hasarının azalarak kalp fonksiyonlarındaki düzelmeye yol açtığı sonucuna varılmıştır. Ancak yeterli lökosit filtrasyonuna rağmen enzim düzeylerinde anlamlı değişikliğin görülmediği çalışmalar da mevcuttur [110, 125, 129]. Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda lökosit filtrasyonunun myokard hasar alanını küçülttüğünü ortaya koyan sonuçlar bildirilmiş olsa da [83, 84, 86, 113, 123, 128] anlamlı farklılığın tesbit edilmediği sonuçlar da yayınlanmıştır [88, 100, 129]. KPB esnasında dolaşımdaki lökosit sayısının etkin şekilde düşürülmesinin intraoperatif myokard hasarını azaltmadaki yerini aydınlatılmak için

daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi kan basınçları, hemodinamik ölçümler ve hesaplamalar ile karışık venöz kanın oksijen saturasyonu kullanılarak yapılmıştır. Kalp debisi, kalp debi indeksi, sağ ve sol ventrikül atım işi indekslerinin cerrahi süresince ve postoperatif 1. saatte düşük seyretmiş olması anestezi ajanlarına ve oluşan myokard hasarına bağlanmıştır. İndüksiyon ve KPB sonrası ölçüm fazında MvO_2 ile CO, CI, LVSWI ve RVSWI arasındaki uyumsuzluğun anestezi ajanlarının bazal metabolizma üzerine olan etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür. Anestezi indüksiyonu esnasında venöz basınçların belirgin şekilde yükselip arteriyel basıncın gerilemesi ve hemodinamik ölçümlerde görülen bozulma, anestezi ajanlarının myokard fonksiyonu üzerine olan ciddi olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Hemodinamik parametrelerden elde edilen bulgular myokard fonksiyonundaki baskılanmanın postoperatif 1. saate dek devam ettiğini göstermektedir. Bu fazdan sonra kalp fonksiyonu hızla düzelenek normal düzeylere ulaşmaktadır. İndüksiyon fazında ölçülen hemodinamik değerlerle KPB sonrası değerleri arasında belirgin farkın bulunmayışı ve myokard fonksiyonlarının postoperatif 1. saatten sonra hızla düzelmesi, cerrahi esnasında oluşan myokard hasarının kalp fonksiyonunu bozacak kadar ileri boyutta olmadığını göstermektedir. Elde edilen verilerin gruplar arasında anlamlı fark ortaya koymamış olmasının nedeni, lökosit filtrasyonunun myokard hasarının subklinik olduğu olgularda yeterli koruma sağlayamamasına bağlanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda da lökosit filtrasyonunun KPB esnasında myokard hasarına aday hastalarda daha olumlu sonuçlar ortaya koymasının altında yatan nedenlerden birisi de bu durum olabilir [124, 125].

Yapılan hayvan çalışmalarında [83-85, 90, 91, 93, 113, 129, 130, 133] lökosit filtrasyonunun sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiş olmasına karşılık Kronon ve arkadaşlarının hayvan çalışmasında [128] ve diğer klinik araştırmalarda [88, 116, 122] bu fark elde edilememiştir. Birçok çalışmada kalp debisi, pulmoner arter basıncı ve PCWP lökosit filtrasyonu ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur [89, 95, 97, 109, 116, 120, 123, 125, 129]. Bu sonuçlar bizim verilerimizle uyumludur. Çalışmamızda inotropik ajan kullanımının iki grup arasında benzer olduğu tesbit edilmiştir. Literatürde benzer sonucu belirten yayınlar yanında [106, 120, 122] lökosit filtrasyonu ile inotrop ihtiyacının azaldığını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur [103, 105, 107, 123-125]. Bu veriler tartışmalı sonuçlar ortaya koymaktadır.

KPB'nin olumsuz etkilediği organlar arasında akciğerler ön sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmaların hemen tamamında akciğer fonksiyonunun cerrahi sonrası ciddi düzeyde bozulduğu gösterilmiştir. Çalışmaya aldığımız hastalarda da benzer bir hasar süreci yaşanmış ve pulmoner

fonksiyonu gösteren bulgulardaki bozukluklar postoperatif 4. günde de devam etmiştir. Özellikle preoperatif ve postoperatif solunum fonksiyon testleri parametrelerinin kıyaslaması hasarın önemini ortaya koymaktadır; postoperatif dönemde FVC'nin Grup 1'de $1,88 \pm 0,44$ L'ye ve Grup 2'de $1,89 \pm 0,38$ L'ye, FEV1 değerlerinin Grup 1'de $1,26 \pm 0,26$ L'ye ve Grup 2'de $1,29 \pm 0,22$ L'ye, FEV1/FVC oranlarının Grup 1'de $0,68 \pm 0,09$ ve Grup 2'de $0,69 \pm 0,06$ 'ya gerilemesi her iki grupta da pulmoner fonksiyonlarda cerrahi sonrası hem obstrüktif hem restriktif tip ciddi bozukluğun geliştiğini göstermektedir. Bu pulmoner fonksiyon bozukluğu sternotominin veya plevra açılmasının sonucu olabileceği gibi lökosit aracılıklı hasarın da olaya iştirak ettiği görüşündeyiz. Çünkü akciğer fonksiyonlarını gösteren parametreler arasında özellikle postoperatif 24. saatte belirginleşen anlamlı fark, dolaşımdaki aktive lökositlerin akciğer hasar mekanizmalarına katkıda bulunduğunu destekler vasıftadır ve KPB esnasında sistemik lökosit filtrasyonunun akciğer fonksiyonlarını korumada yeri olabileceğini göstermektedir. Ancak solunum fonksiyon testi sonuçları lökosit filtrasyonu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık ortaya koymamaktadır. Johnson ve arkadaşları [95] ile Hurst ve arkadaşları [116] tarafından bildirilen çalışmalarda da solunum fonksiyon testleri lökosit filtrasyonundan etkilenmemiştir.

Çalışmaya alınan olgulardan; postoperatif 6. saatten önce 1 hasta ventilatörden ayrılabilmişken, 6 hasta 12 saatten uzun entübe kalmıştır. Hiçbir hastada 24 saatten uzun mekanik ventilasyon ve re-entübasyon ihtiyacı görülmemiştir. Hastalar ortalama Grup 1'de $8,40 \pm 2,64$ saat ve Grup 2'de $8,93 \pm 2,71$ saat mekanik ventilasyonla takip edilmişlerdir ($p=0,590$). PaO_2 ortalamaları iki grupta da postoperatif 6. saate dek 100 mmHg'nın üzerinde seyretmiştir. Benzer şekilde SaO_2 ortalamaları postoperatif 1. saate dek %99 olmuştur. Bu durum PEEP destekli mekanik ventilasyona bağlanmıştır. Hastalarının çoğunun ekstübe olduğu postoperatif 12. saatte ve tümünün ventilatörden ayrı olduğu postoperatif 24. saatte hem PaO_2 hem de SaO_2 değerleri düşmüş ve postoperatif 2. günde de düşük kalmaya devam etmiştir. Postoperatif 12. saatte lökosit filtrasyonu uygulanan grupta PaO_2 ve SaO_2 değerleri kontrol grubunun üstünde seyretmiş olsa da aradaki fark anlamlı düzeye erişememiştir (PaO_2 için $p=0,078$, SaO_2 için $p=0,176$). Ancak postoperatif 24. saatte PaO_2 değerleri filtrasyon grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,043$), SaO_2 değerlerinin ise istatistiksel anlamlı fark oluşturmadan yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,067$). İki grup arasındaki fark postoperatif 2. gün ölçümlerinde ortadan kalkmıştır (PaO_2 için $p=0,361$, SaO_2 için $p=0,266$). Solunum sayısı PaO_2 ile uyumlu olarak postoperatif 24. saatte lökosit filtrasyonu grubunda daha düşük bulunmuştur ($p=0,016$) ancak diğer ölçüm fazlarında farka rastlanılmamıştır. Postoperatif 24. saatteki anlamlı farklılığın OI ve A/a DO_2 hesaplamalarında da olduğu görülmüştür (OI için $p=0,046$ ve A/a DO_2 için $p=0,036$). Buna karşın Qs/Qt bu ölçüm fazında iki grup arasında farksız bulunurken ($p=0,983$), postoperatif 1. saat

anlamli farklilik ortaya koymuŖtur ($p=0,019$). Bu durum akciğer ięi Ŗantlardan farklı bir mekanizmanın pulmoner fonksiyonları etkilediği yönünde yorumlanmıŖtır. PVR oksijenizasyon parametreleriyle uyumlu olarak postoperatif 24. saatte anlamli dūŖuk bulunmuŖtur ($p=0,050$). Postoperatif 2. günde de lökosit filtrasyonu grubunda dūŖuk seyreden PVR istatistiksel olarak anlamli bir fark oluŖturmamıŖtır ($p=0,063$). Akcięer röntgenografileri iki grup arasında benzer bulgular sergilemiŖtir. Yapılan ęalıŖmalarda bahsedilen bu parametreler ağısından lökosit filtrasyonu lehine anlamli sonuğlar bulunduğu kadar kontrol gruplarından anlamli fark ortaya koymayan yayınlar da mevcuttur. Gu ve arkadaŖları [109] lökosit filtrasyonu uygulanan hastalarda postoperatif 1. saat ve ekstübasyon sonrası PaO_2 düzeylerini daha iyi bulmuŖlardır. Yaptıkları hayvan ęalıŖmalarında Pillai [85] ve Bando [92] lökosit filtrasyonu uyguladıkları deneklerde akciğer hasarının daha az ve arteryel oksijenizasyonun daha iyi olduğunu ortaya koymuŖlarken, Smit [98] ve YalçınbaŖ [132] arteryel oksijenizasyonun lökosit filtrasyonundan etkilenmediğini bildirmiŖlerdir. PaO_2 için olumlu sonuğların elde edilemediği baŖka ęalıŖmalar da mevcuttur [89, 95, 106, 116]. Bolling [91] ve Komai [97] ęalıŖmalarında A/a DO_2 oranlarını lökosit filtrasyonu grubunda daha iyi bulmuŖken Gott [100, 110] ve Englander [12] fark tesbit edememiŖtir. Johnson [95] lökosit filtrasyonu grubunda nötrofil sayısını ve Qs/Qt oranını postoperatif 4. saat anlamli farklı bulmuŖken atelektazi geliŖimi ağısından iki grup arasında fark tesbit edememiŖtir. Gene Englander [12] ve Fabri [115] lökosit filtrasyonunun OI üzerine etkisinin bulunmadığını göstermiŖlerdir. Hayvanlarda yapılan ęalıŖmalarda PVR değerleri anlamli dūŖuk bulunmuŖken [91, 92, 129] klinik ęalıŖmalar benzer sonuğlar ortaya koymamıŖtır [95, 96, 109]. Coleman [94] lökosit filtrasyonu uyguladıkları hastalarında özellikle ileri yaŖtakilerde postoperatif nazal oksijen ihtiyacını dūŖuk bulmuŖlardır, fakat Stefanou ve arkadaŖları [105] cerrahi sonrası oksijen ihtiyacının kontrol grubundan farksız olduğunu belirtmiŖlerdir. Hayvan ęalıŖmalarında KPB'a bağlı akciğer hasarının lökosit filtrasyonu ile azaltıldığını gösteren ęalıŖmalar bulunmasına rağmen [85, 92], Levine ve arkadaŖları [89] bunu desteklememektedir. Bahsedilen bu ęalıŖmalar lökosit filtrasyonunun akciğer hasarı ve fonksiyonları üzerine olan etkisi konusunda bir yargı oluŖturulabilmesine izin vermemektedir. Fakat bizim ęalıŖmamızda, intrapulmoner Ŗant oranı postoperatif 1. saatte anlamli farklılık göstermiŖ olsa da pulmoner damar direncinin, arteryel oksijen basıncının, solunum sayısının, alveoler-arteryel oksijen farklılığının ve oksijenizasyon indeksinin postoperatif 24. saatte lökosit filtrasyonu lehine anlamli farklılık ortaya koyması dikkate değer bir bulgudur. Veriler, lökosit filtrasyonunun aktive lökositlerin dolaŖımdaki sayısını azaltarak pulmoner hasar geliŖiminde koruyucu bir rol oynadığını desteklemektedir. Postoperatif 12. satten itibaren baŖlayan etki 24. saatte belirginleŖmektedir. Fakat bu olumlu etki sadece bir ölçüm fazında anlamli düzeyde elde edilebilmiŖ ve ne ventilatör süresini, ne postoperatif oksijen

ihtiyacını, ne de yoğun bakım ünitesinde kalış süresini etkilemiştir. Bu düzelmenin postoperatif solunum fonksiyon testleri üzerine de bir katkısı olmamıştır. Zaten belirgin bir pulmoner morbidite beklenmeyen elektif olgularda lökosit filtrasyonunun sınırlı düzeyde, kısa süreli ve geçici bir fayda sağladığı, daha etkin bir lökosit kontrolüyle bu etkinin klinik bulgular düzeyinde aşikar hale geçebileceği söylenebilir. Bu durum özellikle akciğer fonksiyonları preoperatif dönemde ciddi kısıtlanmış hastaların daha olaysız bir postoperatif süreç yaşamalarında önemli faydalar sağlayabilir.

KPB'ya bağlı hasar sürecinden böbrekler de etkilenmektedir. Çalışmamızda böbrek hasarının düzeyini belirlemede kan üre azotu ve kreatinin düzeyleri kullanılmıştır. Her iki parametre de postoperatif dönemde yükselmiş ve son ölçüm fazına dek yüksek seyretmiştir. Bu yükselme sınırlı düzeyde gelişmiş olup hastalarda akut böbrek yetmezliği tablosu veya hemodiyaliz ihtiyacı görülmemiştir. Hiçbir ölçüm fazında iki grup arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Literatürde bildirilen çalışmalarda da lökosit filtrasyonunun böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir [97, 98, 104].

Literatürdeki çeşitli çalışmalardan elde edilen verilerden genel olarak şu sonuçlara ulaşılmaktadır; (1) lökosit filtrasyonu, zaten morbidite beklenmeyen elektif vakalarda istenen düzeyde olumlu sonuçlar ortaya koymamaktadır, bu yöntemin aortik kros klemp süresi uzun, devam eden iskemisi veya hipoksisi bulunan, postoperatif komplikasyon gelişimine aday hastalarda daha olumlu sonuçlar vermesi beklenebilir, (2) sistemik lökosit filtrasyonunun tüm KPB sürecinde yapılması reperfüzyon aşamasında filtrelerin etkinliğinin kaybına yol açmaktadır ve bu nedenle aortik kros klempin kaldırıldığı dönemde bir süreliğine filtrasyon yapılması hem reperfüzyon aşamasında aktif lökositleri ortamdaki daha etkili şekilde uzaklaştırır hem de uzamış filtre süresi nedeniyle gerek filtre içindeki aktive lökositlerin dolaşıma geri bırakılması, gerekse filtrede hapsolmuş lökositlerin aktif ürünlerini dolaşıma daha az salgılamaları sağlanabilir, (3) lökositler filtre tarafından yakalanmış olsalar bile aktif ürünlerini filtre içinden geçen kan yoluyla sistemik dolaşıma vermeye devam etmektedirler, bu lökosit filtrasyonunun istenen başarıya ulaşmamasının bir nedeni olabilir çünkü lökositler endotelle etkileşime girmiyor olsalar dahi salgıladıkları ürünler (elastaz gibi) uzak organ hasarına yol açabilir, (4) sistemik lökosit filtrasyonunun venöz hat üzerinden yapılması daha yararlı olabilir, çünkü lökositlerin oldukça geniş yabancı yüzeyler içeren oksijenatör içinde aktive olup toksik ürünlerini salgılamadan önce filtre tarafından yakalanması sağlanabilir [101, 104, 106, 115].

Literatür incelemesinden elde ettiğimiz veriler lökosit filtrasyonunun sonuçları hakkında farklı sonuç ve görüşlerin bulunmakta olduğunu ortaya koymaktadır. Bir grup araştırmacı lökosit filtrasyonu ile oldukça olumlu sonuçlar elde etmişken, bir başka grup olumlu hiçbir bulgu

gösterememiştir. Bir kısım araştırmada ise incelenen parametreler arasında kısa süreli, nihai klinik sonuca fazla katkısı olmayan veriler elde edilmiştir. Yaptığımız çalışma da bu grup içerisinde yer almaktadır. Genel olarak hayvan çalışmalarında umut verici sonuçlar elde edilmişken, farklı hasta gruplarında yapılan klinik çalışmalar bu kadar iyimser veriler ortaya koymamaktadır. Sistemik dolaşımda aktive lökosit sayısının yeterince düşürülebildiği bazı çalışmalarda dahi lökosit filtrasyonunun kalp, akciğer ve böbrekler üzerine olumlu etkisi olduğuna dair veriler elde edilememiştir. Hayvan çalışmaları her ne kadar olumlu sonuçlar ortaya koymuş olsa bile, bu çalışmalar genelde bir çok yan faktörün kontrol altına alındığı araştırmalardır. Ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bildiğimiz veya bilmediğimiz bir çok yan faktör maalesef kontrol dışında kalmaktadır. KPB'a bağlı oluşan doku hasarının çok faktörlü bir yapıda olduğu düşünüldüğünde tek başına lökosit kontrolünün yeterli olamayacağını düşünmek yanlış olmaz kanaatindeyiz. Lökosit filtrasyonu konusunda hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarla klinik çalışmalar arasındaki uyumsuzluğun altında yatan neden olduğuna inandığımız bu çok faktörlü mekanizmaların daha detaylı ve derinlemesine aydınlatılması gerekmektedir. Hasar mekanizmalarının net olarak ortaya konması, lökosit filtrasyonuna yardımcı yöntemlerin veya tamamiyle farklı tekniklerin geliştirilebilmesine olanak sağlayarak, açık kalp cerrahisi sonrası mortalite ve morbidite oranlarının daha aşağıya çekilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak; elektif KABC uygulanan hastalarda (1) sınırlı düzeyde de olsa KPB'a bağlı organ hasarı gelişmektedir, (2) reperfüzyon aşamasında ve sonrasında arteriyel hat üzerinden sistemik lökosit filtrasyonu uygulanması periferik kandaki lökosit sayısını yeterli düzeyde düşürememektedir, (3) lökosit filtrasyonu yeterli myokardiyal ve renal koruma sağlamamaktadır, (4) lökosit filtrasyonu ile akciğer hasarı azaltılabilmekte ancak bu etki sınırlı düzeyde, kısa süreli ve geçici vasıfta olup belirgin bir klinik fayda sağlamamaktadır. Bu nedenlerle lökosit filtrasyonunun (5) elektif olgularda rutin kullanımı önerilmemiştir, postoperatif komplikasyon gelişimine aday hastalarda uygulanması daha yararlı sonuçlar ortaya koyabilir.

ÖZET

KPB esnasında lökositler aracılığıyla oluşan hasar açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif dönemde bazı komplikasyonların oluşumuna yol açarak istenen sonucun elde edilmesine engel olabilmektedir. Bu hasarın azaltılabilmesi için araştırılan yöntemlerden birisi de KPB esnasında lökosit filtrasyonudur. Hayvan çalışmalarında olumlu sonuçlar ortaya koyan yöntemin klinik başarısı hakkında tartışmalar mevcuttur. Biz bu çalışmamızda KPB sisteminin arteriyel hattı üzerinden uygulanan lökosit filtrasyonunun postoperatif erken dönem kalp ve akciğer fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırdık.

Hastalar ve Yöntemler: Elektif KABC uygulanacak 30 hasta çalışmaya alınarak eşit sayıda iki gruba ayrıldı, gruplardan biri standart arteriyel hat filtresinin kullanıldığı kontrol grubunu oluştururken diğeri lökosit filtrasyonu uygulanan çalışma grubunu meydana getirdi. Çalışma grubunda standart filtre ile lökosit filtresi (Pall Leukoguard-6) paralel olarak KPB sistemine bağlandı ve reperfüzyon aşamasından itibaren lökosit filtrasyonu uygulandı. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntem kullanılarak kıyaslandı.

Bulgular: Gruplar arasında preoperatif ve intraoperatif veriler açısından farklılık yoktu. Tam kan sayımı, myokardiyal ve renal hasarın biyokimyasal belirleyicileri, sistemik ve koroner sinüs kanında malondialdehit düzeyi, hemodinamik ölçümler, inotrop ihtiyacı, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede yatış süreleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Buna karşın postoperatif 1. saatte intrapulmoner şant ölçümü ($11,64 \pm 2,80$ 'e karşılık $9,17 \pm 1,82$, $p=0,02$) ve postoperatif 24. saatte arteriyel oksijen basıncı ($74,20 \pm 8,24$ mmHg'ya karşılık $81,80 \pm 10,04$ mmHg, $p=0,04$), solunum sayısı ($24,27 \pm 2,05$ solunum/dk'ya karşılık $22,20 \pm 3,14$ solunum/dk, $p=0,02$), alveoler-arteriyel oksijen farklılığı ($138,73 \pm 44,87$ mmHg'ya karşılık $131,37 \pm 28,70$ mmHg, $p=0,04$) ve oksijenizasyon indeksi ($353,33 \pm 39,23$ 'e karşılık $389,52 \pm 47,83$, $p=0,05$) lökosit filtrasyonu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyi sonuçlar ortaya koydu. Periferik kanda nötrofil sayıları ile biyokimyasal myokardiyal hasar belirleyicileri arasında doğrusal bir ilişkinin bulunduğu saptandı.

Tartışma: Biz bu çalışmada şu sonuçlara ulaştık: elektif KABC uygulanan hastalarda (1) sınırlı düzeyde de olsa KPB'a bağlı organ hasarı gelişmektedir, (2) reperfüzyon aşamasında ve sonrasında arteriyel hat üzerinden sistemik lökosit filtrasyonu uygulanması periferik kandaki lökosit sayısını yeterli düzeyde düşürememektedir, (3) lökosit filtrasyonu yeterli myokardiyal ve renal koruma sağlamamaktadır, (4) lökosit filtrasyonu ile akciğer hasarı azaltılabilmekte ancak bu etki sınırlı düzeyde, kısa süreli ve geçici vasıfta olup belirgin bir klinik fayda sağlamamaktadır. Bu nedenlerle lökosit filtrasyonunun elektif olgularda rutin kullanımı önerilmemiştir, postoperatif komplikasyon gelişimine aday hastalarda uygulanması daha yararlı sonuçlar ortaya koyabilir.

SUMMARY

The damage occurred during cardiopulmonary bypass by activated leukocytes is a common problem in open heart surgery and may cause some postoperative morbidity. Several techniques have been investigated to limit this damaging effects of leukocytes. One of these is leukocyte filtration during CPB either systemically through the arterial or venous line of the bypass circuit or through the cardioplegic solution. We studied the effects of systemic arterial line filtration during reperfusion period, on early postoperative heart and lung functions.

Material and Methods: 30 patients scheduled for an elective coronary artery bypass grafting were registered for study and divided equally into two groups as control and systemic leukocyte filtration through the arterial line of the CPB circuit. Conventional arterial line filter was used in the control group while in the leukocyte filtration group, a commercially available leukocyte filter (Pall Leukoguard-6) and a conventional arterial line filter were parallelly incorporated into the CPB circuit, and the blood passed through the arterial line was filtered during reperfusion phase and the rest of CPB duration.

Results: All preoperative and intraoperative data obtained from cases revealed any differences between groups. Complete blood count, biochemical markers of myocardial and renal damage, malondialdehyde levels in systemic blood and coronary sinus effluent, hemodynamic measurements, inotropic support requirement, duration of mechanic ventilation, and length of intensive care unit and hospital stay also have no statistically different results. But intrapulmonary shunt calculations in postoperative 1st hour ($11,64 \pm 2,80\%$ vs $9,17 \pm 1,82\%$, $p=0,02$), and arterial oxygen pressure ($74,20 \pm 8,24$ mmHg vs $81,80 \pm 10,04$ mmHg, $p=0,04$), respiratory rate ($24,27 \pm 2,05$ breath/min vs $22,20 \pm 3,14$ breath/min, $p=0,02$), alveolar-arterial oxygen differences ($138,73 \pm 44,87$ mmHg vs $131,37 \pm 28,70$ mmHg, $p=0,04$) and oxygenization index ($353,33 \pm 39,23$ vs $389,52 \pm 47,83$, $p=0,05$) measurements in postoperative 24th hour were revealed statistically good results in the leukocyte filtration group. There were a linear correlation between neutrophil counts and myocardial damage markers in peripheral blood samples.

Conclusions: We concluded that, in the elective CABG patients, (1) some degree of organ damage occurs during CPB process; (2) leukocyte filtration through arterial line during reperfusion period does not reduce enough the WBC count in peripheral blood, (3) and does not provide enough myocardial and renal protection; (4) filtration performed in this fashion may reduce lung damage but this effect is in temporary nature and does not lasting beyond 24 hours of operation, and does not provide an evident clinical benefit. Therefore we do not suggest the routine use of such filters in elective cardiac surgery cases.

KAYNAKLAR

1. Bigi L, Ghelli N, Menghini A, Panzani I. Design and Principles of the Extracorporeal Circuit. In: Kay PH (eds). *Techniques in Extracorporeal Circulation*, Third Edition. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd., 1993: 33-41
2. Bozer AY. *Ekstrakorporeal Dolaşım ve Hipotermi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1973
3. Alat İ, Yüksel M, Büket S, Nalbantgil S, Aşkar F, Bayındır Ü, Taşbakan S, Kokuludağ A, Veral A. The side-effects of cardiopulmonary bypass on the lungs: changes in bronchoalveolar lavage fluids. *Perfusion* 2001; 16: 121-8
4. Morris SJ. Leukocyte reduction in cardiovascular surgery. *Perfusion* 2001; 16: 371-80
5. Matheis G, Scholz M, Simon A, Dzemali O, Moritz A. Leukocyte filtration in cardiac surgery: a review. *Perfusion* 2001; 16: 361-70
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, (Çv: Çevikbaş U). *Temel Patoloji*. İstanbul; WB Saunders Company/Nobel Tıp Kitapevleri&Yüce Yayınları, 1995; 25-46
7. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4 Suppl): S24-30
8. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1872-85
9. Menasche P, Peynet J, Lariviere J, Tronc F, Piwnica A, Bloch G, Tedgui A. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation* 1994; 90 (part II): II-275-II-279
10. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 529-31
11. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92
12. Englander R, Cardarelli MG. Efficacy of leukocyte filters in the bypass circuit for infants undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (6 Suppl): S533-5

13. Asimakopoulos G. The inflammatory response to CPB: the role of leukocyte filtration. *Perfusion* 2002; 17: 7-10
14. Galea J, Rebuck N, Finn A, Manché A, Moat N. Expression of soluble endothelial adhesion molecules in clinical cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13: 314-21
15. Verrier ED, Boyle EM. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: an overview. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4 Suppl): S2-8
16. Griendling KK, Alexander RW. Cellular Biology of Blood Vessels. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds). *Hurst's The Heart*, Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, 1998: 125-141
17. Sellke FW, Boyle EM, Verrier ED. The pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4 Suppl): S9-15
18. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, Daggett CW, Scarborough JE, Meliones JN, Cheifetz IM, Jagers JJ, Ungerleider RM. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 731-5
19. Mehlhorn U, Bloch W, Krahwinkel A, LaRose K, Geissler HJ, Hekmat K, Addicks K, de Vivie ER. Activation of myocardial constitutive nitric oxide synthase during coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 305-11
20. Sato H, Zhao ZQ, Jordan JE, Todd JC, Riley RD, Taft CS, Hammon JW, Li P, Ma XL, Vinten-Johansen J. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 399-409
21. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-43
22. Massoudy P, Zahler S, Freyholdt T, Henze R, Barankay A, Becker BF, Braun SL, Meisner H. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: reduction of cardiac proinflammatory substances. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 566-74
23. Boyle EM, Verrier ED, Spiess BD. The procoagulant response to injury. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4 Suppl): S16-23
24. Allaire E, Clowes AW. The intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4 Suppl): S38-46
25. Harris NR, Rumbaut RE. Age-related responses of the microcirculation to ischemia-reperfusion and inflammation. *Pathophysiology* 2001; 8: 1-10
26. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 64 (4 Suppl): S31-7
27. Asimakopoulos G. Mechanism of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999; 14: 269-77
28. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 2002; 53: 31-47

29. Paparella D, Yaua TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-44
30. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107-15
31. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82
32. Spanier T, Tector K, Schwartz G, Chen J, Oz M, Beck J, Mongero L. Endotoxin in pooled pericardial blood contributes to the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *Perfusion* 2000; 15: 427-31
33. Boldt J, Kumle B, Papsdorf M, Hempelmann G. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients? *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 608-14
34. Amand T, Pincemail J, Blaffart F, Larbuisson R, Limet R, Defraigne JO. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass circuit. *Perfusion* 2002; 17: 117-23
35. Bilal MS, Bayındır O, Erentürk S, ve ark. Roller ve santrifugal pompa tekniklerinin immün sistem üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *GKD Cer Derg* 1995; 3: 17-26
36. Sawa Y, Schaper J, Roth M, Nagasawa K, Ballagi G, Bleese N, Schaper W. Platelet-activating factor plays an important role in reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 953-9
37. Wan S, Yim APC. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 (Suppl I): S107-11
38. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-76
39. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. (Invited review). *Am J Physiol* 1998; 274: R577-95
40. Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, Dehne MG, Spillner J, Silber RE, Czeslik E. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002; 17: 103-9
41. Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 511-7
42. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin-8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993; 40: 1016-21

43. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 142-6
44. John AE, Galea J, Francis SE, Holt CM, Finn A. Interleukin-8 mRNA expression in circulating leucocytes during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13: 409-17
45. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med* 2000; 109: 665-78
46. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998; 113: 1290-5
47. Yeşiltay M. Akut periferik arteriyel tromboembolide serbest oksijen radikalleri, antioksidan kapasite ve mannitolün etkisi (Tez). Konya: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 1999
48. Wagner FM, Weber AT, Ploetze K, Schubert F, Pfeiffer S, Albrecht S, Schueler S. Do vitamins C and E attenuate the effects of reactive oxygen species during pulmonary reperfusion and thereby prevent injury? *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 811-8
49. Macey MG, McCarthy DA, Trivedi UH, Venn GE, Chambers DJ, Brown KA. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass: a comparative study of roller and centrifugal pumps. *Perfusion* 1997; 12: 293-301
50. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 806-11
51. Meldrum DR, Cleveland JC, Cain BS, Meng X, Harken AH. Increased myocardial tumor necrosis factor-alpha in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 439-43
52. Butler J, Pillai R, Rocker GM, Westaby S, Parker D, Shale DJ. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 25-30
53. te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CRH. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1663-9
54. Wan S, DeSmet JM, Vincent JL. Can cardiopulmonary bypass be less aggressive? (Letter to the editor). *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1998; 6: 78
55. Vermeiren GLJ, Claeys MJ, van Bockstaele D, Grobbee B, Slegers H, Bossaert L, Jorens PG. Reperfusion injury after focal myocardial ischemia: polymorphonuclear leukocyte activation and its clinical implications. *Resuscitation* 2000; 45: 35-61
56. Meldrum DR, Sheridan BC, Cleveland JC, Fullerton DA, Banerjee A, Harken AH. Neutrophils are required for endotoxin-induced myocardial cross-tolerance to ischemia-reperfusion injury. *Arch Surg* 1996; 131: 1203-8

57. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 1999; 5: 32-42
58. Tanio JW, Basu CB, Albelda SM, Eisen HJ. Differential expression of the cell adhesion molecules ICAM-1, VCAM, and E-selectin in normal and posttransplantation myocardium. *Circulation* 1994; 89: 1760-8
59. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831-6
60. Kusterer K, Bojunga J, Enghofer M, Heidenthal E, Usadel KH, Kolb H, Martin S. Soluble ICAM-1 reduces leukocyte adhesion to vascular endothelium in ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol* 1998; 275: G377-80
61. Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, Redmond JM, Burch RM, Ko C, Winkelstein JA, Stuart RS, Baumgartner WA, Cameron DE. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 847-53
62. Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM, Rothlein R. Coronary endothelial and cardiac protective effects of a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1992; 86: 937-46
63. Palazzo AJ, Jones SP, Anderson DC, Granger N, Lefer DJ. Coronary endothelial P-selectin in pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1998; 275: H1865-72
64. Valen G, Paulsson G, Vaage J. Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 226-32
65. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995; 92: 1866-75
66. Allen BS. The role of leukodepletion in limiting ischemia/reperfusion damage in the heart, lung and lower extremity. *Perfusion* 2002; 17: 11-22
67. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-9
68. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 759-66
69. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL, Geske RS. Neutrophil sequestration and pulmonary dysfunction in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92: 2276-83
70. Faymonville ME, Pincemail J, Ducheteau J, Paulus JM, Adam A, Deby-Dupont G, Deby C, Albert A, Larbuisson R, Limet R, Lamy M. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 309-17

71. Sheridan FM, Cole PG, Ramage D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. *Circulation* 1996; 93: 1784-7
72. Lu H, Youker K, Ballantyne C, Entman M, Smith CW. Hydrogen peroxide induces LFA-1-dependent neutrophil adherence to cardiac myocytes. *Am J Physiol* 2000; 278: H835-42
73. Kirklin JW, Barratt-Boyes B. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes B (eds). *Cardiac Surgery*, Second Edition. New York: Churchill Livingstone, 1993: 129-65
74. Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, Couper GS, Appleyard RF, Cohn LH. Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low-reflow, and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1589-96
75. Tofukuji M, Stahl GL, Metais C, Tomita M, Agah A, Bianchi C, Fink MP, Sellke FW. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 799-807
76. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone E, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-57
77. Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW, de Haan J, Wildevuur RH. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 839-43
78. Boyle EM, Kovacich JC, Hebert CA, Canty Jr TG, Chi E, Morgan EN, Pohlman TH, Verrier ED. Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 114-21
79. Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, Glovsky M, Martin BA, Hogg JC. The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 91-6
80. Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CRH. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 917-22
81. De Somer F, François K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, Van Nooten G. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 602-6
82. Morioka K, Muraoka R, Chiba Y, Ihaya A, Kimura T, Noguti H, Uesaka T. Leukocyte and platelet depletion with a blood cell separator: effects on lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 45-54
83. Sawa Y, Nakano S, Shimazaki Y, Nishimura M, Kuratani T, Matsuda H. Myocardial protective effect and its mechanism of leukocyte-depleted reperfusion in neonatal rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1386-91

84. Breda MA, Drinkwater DC, Laks H, Bhuta S, Corno AF, Davtayan HG, Chang P. Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 654-65
85. Pillai R, Bando K, Schueler S, Zebley M, Reitz BA, Baumgartner WA. Leukocyte depletion results in excellent heart-lung function after 12 hours of storage. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 211-4
86. Byrne JG, Appleyard RF, Lee CC, Couper GS, Scholl FG, Laurence RG, Cohn LH. Controlled reperfusion of the regionally ischemic myocardium with leukocyte-depleted blood reduces stunning, the no-reflow phenomenon, and infarct size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 66-72
87. Rimpilainen J, Pokela M, Kiviluoma K, Anttila V, Vainionpaa V, Hirvonen J, Ohtonen P, Mennander A, Remes E, Juvonen T. Leukocyte filtration improves brain protection after a prolonged period of hypothermic circulatory arrest: a study in a chronic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 1131-41
88. Kofsky ER, Julia PL, Buckberg GD, Quillen JE, Acar C. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XXII. Reperfusate composition: Effects of leukocyte depletion of blood and blood cardioplegic reperfusates after acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 350-9
89. Levine AJ, Parkes K, Rooney S, Bonser RS. Reduction of endothelial injury after hypothermic lung preservation by initial leukocyte-depleted reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 47-54
90. Yamamoto H, Moriyama Y, Hisatomi K, Yotsumoto G, Taira A, Sakata R. The effect of leukocyte depletion on transplanted heart function and endothelial cell function. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 87
91. Bolling KS, Halldorsson A, Allen BS, Rahman S, Wang T, Kronon M, Feinberg H. Prevention of the hypoxic reoxygenation injury with the use of a leukocyte-depleting filter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 1081-90
92. Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, Reitz BA, Baumgartner WA. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 873-7
93. Wilson IC, Gardner TJ, DiNatale JM, Gillinov AM, Curtis WE, Cameron DE. Temporary leukocyte depletion reduces ventricular dysfunction during prolonged postischemic reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 805-10
94. Coleman SM. Leukocyte depletion reduces postoperative oxygen requirements. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1567-8
95. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, Mayers I. Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995; 107: 1253-9

96. Mihaljevic T, Tönz M, von Segesser LK, Pasic M, Grob P, Fehr J, Seifert B, Turina M. The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1138-45
97. Komai H, Naito Y, Fujiwara K, Takagaki Y, Noguchi Y, Nishimura Y. The protective effect of a leucocyte removal filter on the lung in open-heart surgery for ventricular septal defect. *Perfusion* 1998; 13: 27-34
98. Smit JJJ, de Vries AJ, Gu YJ, van Oeveren W. Efficiency and safety of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. *Transfus Sci* 1999; 20: 151-65
99. Ross SD, MD, Tribble CG, Gaughen JR, Shockey KS, Parrino PE, Kron IL. Reduced neutrophil infiltration protects against lung reperfusion injury after transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1428-34
100. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE, Brown III WM, Wright CE, Merlino JD, Fortenberry JD, Clark WS, Guyton RA. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 747-54
101. Baksaas ST, Flom-Halvorsen HI, Øvrum E. Leucocyte filtration during cardiopulmonary reperfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999; 14: 107-17
102. Allen BS, Ilbawi MN. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 19-29
103. Matheis G, Scholz M, Simon A, Henrich D, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Timing of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 31-7
104. Baksaas ST, Videm V, Mollnes TE. Leucocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leucocyte counts and did not influence myeloperoxidase, complement, cytokines or platelets. *Perfusion* 1998; 13: 429-36
105. Stefanou DC, Gourlay T, Asimakopoulos G, Taylor KM. Leukodepletion during cardiopulmonary bypass reduces blood transfusion and crystalloid requirements. *Perfusion* 2001; 16: 51-8
106. Mair P, Hoermann PM, Mair J, Margreiter J, Puschendorf B, Balogh D. Effects of a leukocyte depleting arterial line filter on perioperative proteolytic enzyme and oxygen free radical release in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 452-7
107. Matheis G, Scholz M, Gerber J, Abdel-Rahman U, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Leukocyte filtration in the early reperfusion phase on cardiopulmonary bypass reduces myocardial injury. *Perfusion* 2001; 16: 43-9
108. Gu YJ, Vries AJ, Vos P, Boonstra PW, van Oeveren W. Leukocyte depletion during cardiac operation: a new approach through the venous bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 604-9
109. Gu YJ, deVries AJ, Boonstra PW, van Oeveren W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 494-500

110. Gott JP. Leukodepletion and aprotinin improve clinical outcome after extracorporeal circulation. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 5-9
111. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, Lee CS, Huang CH, Pan PC, Chen ML, Huang YS. Leukocyte depletion attenuates expression of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 218-24
112. Brown KA, Lewis SM, Hill TA, Macey MG, McCarthy DA, Grant VA, Treacher DF. Leucodepletion and the interaction of polymorphonuclear cells with endothelium in systemic inflammatory response syndrome. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 75-83
113. Lazar HL, Zhang X, Hamasaki T, Treanor P, Rivers S, Bernard S, Shemin RJ. Role of leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1745-8
114. Langley SM, Chai PJ, Tsui SS, Jaggars JJ, Ungerleider RM. The effects of a leukocyte-depleting filter on cerebral and renal recovery after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1262-9
115. Fabri A, Manfredi J, Piccin C, Soffiati G, Carta MR, Gasparotto E, Nardon G. Systemic leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 11-8
116. Hurst T, Johnson D, Cujec B, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B. Depletion of activated neutrophils by a filter during cardiac valve surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 131-9
117. Al-Ebrahim K, Shafei H. Our experience with using the Pall LG-6 leukocyte depleting filter during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1216-7
118. Fransen E, de Jong D, van Straaten H, Maessen J. Impact of leukocyte depleting filter on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 86-7
119. Heggie AJ, Corder JS, Crichton PR, Hesford JW, Bingham H, Jeffries S, Hooper TL. Clinical evaluation of the new Pall leukocyte-depleting blood cardioplegia filter (BC1). *Perfusion* 1998; 13: 17-25
120. Murai N, Imazeki T, Shioguchi S, Saitau M, Gon S, Yoshida H, Hata I. Leukocyte-depleted continuous blood cardioplegia for coronary artery bypass grafting. *Jpn Heart J* 2000; 41: 425-33
121. Suzuki I, Ogoshi N, Chiba M, Komatsu T, Moizumi Y. Clinical evaluation of a leukocyte-depleting blood cardioplegia filter (BC1B) for elective open-heart surgery. *Perfusion* 1998; 13: 205-10
122. Browning PG, Jackson M, Rashid A. Leucocyte-depleted cardioplegia does not reduce reperfusion injury in hypothermic coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999; 14: 371-7
123. Sawa Y, Taniguchi K, Kadoba K, Nishimura M, Ichikawa H, Amemiya A, Kuratani T, Matsuda H. Leukocyte depletion attenuates reperfusion injury in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1996; 93: 1640-6

137. Thurlow PJ, Doolan L, Sharp R, Sullivan M, Smith B, Andersen LW. Laboratory studies of the effect of Pall extracorporeal leucocyte filters LG-6 and AV6 on patients undergoing coronary bypass grafts. *Perfusion* 1996; 11: 29-37
138. Ortolano GA, Aldea GS, Lilly K, O'Gara P, Alkon JD, Madera F, Murad T, Altenbern CP, Tritt CS, Capetandes A, Gikakis NS, Wenz B, Shemin RJ, Downey FX. A review of leukofiltration in cardiac surgery: the time course of reperfusion injury may facilitate study design of anti-inflammatory effects. *Perfusion* 2002; 17: 53-62
139. Patel JS, Alexiou C, Sheppard SV, Ohri SK, Livesey SA. The effect of leucocyte depletion on coronary sinus leucocyte count during CPB. *Perfusion* 2001; 16 (Suppl): 87-8
140. Chiba Y, Morioka K, Muraoka R, Ihaya A, Kimura T, Uesaka T, Tsuda T, Matsuyama K. Effects of depletion of leukocytes and platelets on cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 107-14

