

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARDA KROS KLEMP SÜRESİ İLE
NEOPTERİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NÜKET YOLDAŞ

DANIŞMAN: PROF. DR. AHMET ÇEKİRDEKÇİ
AFYONKARAHİSAR 2010

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

Tez Başlığı: Açık Kalp Cerrahisi Yapılan Hastalarda Kros Klemp Süresi İle Neopterin Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan: Nüket YOLDAŞ

Tez Kabul Tarihi:

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalında "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ

Üye

Prof.Dr. Yüksel ARIKAN

Üye

Yrd. Doç. Dr. Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI

ONAY

DEKAN

Prof.Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin verilerinin toplanması ve yazımı aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Kalp Damar Cerrahi Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ'ye, Tıp Fakültesi dekanımız Sayın Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU'na, bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım, ana bilim dalı başkanımız Sayın Yrd.Doç. Dr. Mustafa EMMİLER, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI'na, biyokimyasal parametrelerin çalışılıp yorumlanmasında emeği geçen biyokimya öğretim üyesi Sayın hocam Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a; tez verilerimin istatistiksel olarak yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Nurhan DOĞAN ve tüm çalışma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her döneminde benden manevi desteklerini esirgemeyen aileme, eşim Hamza YOLDAŞ'a ve prenses kızıma teşekkür ederim.

Dr. Nüket YOLDAŞ
Afyonkarahisar 2010

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iv
Tablolar ve Resimler	vi
Şekiller	vii
Kısaltmalar	vii
Özet	ix
Summary	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARDİYOPULMONER BYPASS	3
2.2. TARİHSEL BİLGİ	4
2.3. KALP – AKCİĞER MAKİNESİ	6
2.4. KARDİYOPULMONER BYPASS VE VÜCUTTA MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLER	11
2.5. KPB BYPASS'TA İNFLAMATUAR YANIT	14
2.6. KOMPLEMAN SİSTEMİ AKTİVASYONU	15
2.7. SİTOKİNLER	17
2.8. NÖTROFİL AKTİVASYONU	18
2.9. ADHEZYON MOLEKÜLLERİ	19
2.9.a SELEKTİNLER	19
2.9.b İNTEGRİNLER	20
2.9.c İMMUNOGLOBULİN SÜPER AİLESİ	21
2.10. SELLÜLER YANIT	23
2.11. WHOLE BODY İNFLAMATUAR YANIT	24
2.12. KALLİKREİN AKTİVASYONU	25
2.13. KOAGÜLASYON KASKADI	25
2.14. FİBRİNOLİTİK KASKAD	25
2.15. ARAŞİDONİK ASİT KASKADI	26
2.16. HEMOLİZ	26
2.17. NEOPTERİN	26

2.17.a. Neopterin Formasyonu	28
2.17.b. Neopterinin Klinik Önemi	29
2.17.c. Neopterin ve serbest radikaller	29
2.17.c. Neopterin ve Hematopoezis	30
2.17.d. Neopterin ve İnfeksiyöz Hastalıklar	31
2.17.e. Neopterin ve Malign Hastalıklar	32
2.17.f. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar	33
2.17.g. Neopterin ve Kardiyoloji	33
2.17.h. Neopterin ve Renal Hastalıklar	33
2.17.i. Neopterin ve Diğer Hastalıklar	34
3-2. ANESTEZİK VE CERRAHİ PROTOKOLÜ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3-3. İSTATİSTİK	39
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58

TABLolar ve RESİMLER

- Tablo-1** : Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kilometre Taşları
- Tablo 2** : Kardiyopulmoner Bypassın İstenmeyen Etkileri
- Tablo 3** : CPB'ye Nonspesifik İnflamatuvar Yanıt
- Tablo 4** : Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 5** : Saatlere göre WBC düzeyleri
- Tablo 6** : Zamana göre CRP dağılımı
- Tablo 7** : Saatlere göre neopterin düzeyleri
- Tablo 8** : Kros klemp uygulanan koroner arter hastalarında kros klemp süresi ile yandaş hastalığın eşlik etmesi arasındaki ilişki
- Tablo 9** : Yandaş hastalıkla neopterin düzeylerinin ilişkisi
- Tablo 10** : Kros klemp süresi ile Neopterin düzeylerinin karşılaştırılması
- Tablo11:** Kardiyopulmoner bypassta süre ile kros klemp ilişkisi
- Tablo 12** : Kros klemp süresi ile cinsiyet ilişkisi
- Tablo 13:** Neopterin düzeylerinin saatlerle birlikte cinsiyet dağılımına göre etkileşimi
-
- Resim 1** : Ekstrakorporeal Dolaşım
- Resim 2** : Kardiyopulmoner Bypass
- Resim 3** : Kalp AC Makinesi
- Resim 4** : Kalpte İmmünolojik Reaksiyon

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Kalpte Kros Klemp Uygulaması

Şekil 2 : Kalp –AC Pompası

Şekil 3 : İnflamatuar Proçesin Başlaması

Şekil 4 : Klasik Yol ile Properdin Yolunun Basamakları

Şekil 5 : İskemi ve Reperfüzyon Hasarında Önemli Mediatörler

Şekil 6 : İL ve Fagosit Aktivasyonu

Şekil 7 : Neopterin Kimyasal Analizi

Şekil 8 : Neopterin Biosentezi

GRAFİKLER

Grafik 1 : Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Grafik 2 : WBC 'nin zamana göre grafiksel dağılımı

Grafik 3 : CRP'nin zamana göre grafiksel dağılımı

Grafik 4 : Preop,4., 24. ve 72. saatlerde Neopterin Kan Düzeyleri

Grafik 5: Kros klemp ve cinsiyet ilişkisi

KISALTMALAR

- KPB:** Kardiyopulmoner Bypass
CO: Cardiac Output
SVR: Sistemik Vasküler Resistans
CI: Cardiac İndex
KAH: Kalp Atım Hızı
O2:Oksijen
CO2:Karbondioksit
EKG: Elektrokardiyografi
OAB: Ortalama Arter Basıncı
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
CK-MB: Kreatin kinaz isoenzim fraksiyon-2
CVP: Santral venöz basınç
CX: Sirkumfleks arter
DM: Diabetes mellitus
HR: Kalp hızı (atım/dk)
IABP: İnteraortik balon pump kontrapulsasyonu
ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü
IG: İmmünglobulin
IL: İnterlökin
İMA: İnternal mammarian arter
KABG: Koroner arter bypass greft
CAB: Off pump koroner arter bypass
PAF: Trombosit aktive edici faktör
TNF: Tümör nekrozis faktör
TXA2: Tromboksan A2
TXB2: Tromboksan B2
VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

ÖZET

AMAÇ:

Kalp cerrahisinin günümüze gelmesinde büyük rolü olan KPB, sunduğu avantajlar yanında yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle de uzun zamandır tartışılmakta ve çeşitli çalışmalara konu olmaktadır Kardiyopulmoner bypassa bağlı immünolojik fonksiyon bozuklukları hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği için kalp cerrahisinin önemli sorunlarından biridir.

Kardiyopulmoner bypass'ta kanın değişik materyaller ile teması sonucunda vücudun savunma hücreleri ve proteinleri aktive olur. Bu çalışmada on pump açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda kros klemp süresi ile neopterin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirerek, inflamasyonun erken belirteçlerinden biri olarak neopterin açık kalp cerrahisinde kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Çalışmaya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50 ve üzerinde olan kardiyopulmoner cerrahi uygulanacak olan 14 erkek ve 6 kadın hasta dahil edildi. 20 hastanın ortalama yaşı 60.2 ± 7.8 yılıdır. Bu hastalardan preop, 4, 24. ve 72. saatlerde alınan kan örneklerinde WBC, CRP ve Neopterin düzeyleri bakıldı. Yandaş hastalığı olan (DM, KBY) olgularla neopterin kan düzeyleri karşılaştırıldı. Kros klemp ve bypass süreleri arasındaki istatistiksel ilişki kıyaslandı.

BULGULAR:

Bu çalışmada erken inflamasyon göstergesi sayılabilecek WBC, CRP ve Neopterin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Yandaş hastalık varlığı ve kardiyopulmoner bypass ve kros klemp süresinin uzun olması ile immün disfonksiyon arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Çalışmamızdaki olguların %20'si kadın % 70'i erkek'tir. Çalışmamıza aldığımız olguların yaş ortalaması kadın cinsiyette $52,7 \pm 9,2$, erkek grubunda ise $63,4 \pm 5,5$ 'dir. KAB olgularında immün bozukluk açısından en riskli grubun ileri yaş (>65) grubundaki olgular olduğu ifade edilmektedir (1-16,3,7). Çalışmamızda yaşla serum neopterin düzeyi arasında ilişki

saptanmamıştır. Bunun nedeninin; hasta ve kontrol grubu yaş sınırlarını neopterin düzeylerini etkilemeyecek aralıktan seçtiğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda vaka sayısı az oranda olmakla birlikte cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p>0.05$). Kardiyopulmoner baypasta hastanın kadın ya da erkek hastalarda neopterin kan düzeylerinde istatistik olarak anlamlı bir bulunmamıştır. Operasyondan sonra 24 ve 72. saatlerde alınarak yapılan değerlendirmelerinde operasyondan önceki neopterin değerlerine göre belirgin artışı dikkati çekmekle beraber değişim farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$). Ancak her iki cinsiyette de 4. saatlerde alınan neopterin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p<0.05$) Verilerin normallik kontrolünde Shapiro-Wilk testi, grupların karşılaştırılmasında student-t testi ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 17.0 paket programından yararlanıldı. Veriler ortalama standart hata (SE) olarak ifade edildi. $P<0.05$ was predicted to be statistically significant. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇ:

Kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanımı ve kardiyoplejik arrest çeşitli istenmeyen etkilere neden olmaktadır). Kardiyopulmoner bypassta bypass ve kros klempin süresi de meydana gelecek immünolojik hasar da etkili olmakta olup süre uzadıkça hasarın derecesinin arttığına dair veriler mevcuttur. Neopterin hücrel immün sistem aktivitesini gösteren bir immünolojik bir belirteçtir. Aktif T hücrelerinden salgılanan IF-gama'nın etkisi ile monosit ve makrofajlardan salgılanır. Çalışmalarda hücrel immün sistem aktivasyonu ile seyreden otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, allograft rejeksiyonları ve malignitelerde vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

KPB hastalarında preop döneme göre serum neopterin düzeylerinde artış olmakla birlikte hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki olmaması nedeniyle, KPB hastalarda serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtmadığı sonucuna vardık. Hasta sayımızın az olması nedeniyle daha geniş hasta grupları ile yapılacak ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

SUMMARY

AIM: Cardiopulmonary bypass that has a great role in the place where cardiopulmonary surgery is today has been discussed and researched for a long time because of the complications besides the advantages it causes. Immunologic disfunction caused by cardiopulmonary bypass that affects the life quality is one of the important problems that is caused by cardiopulmonary bypass. During cardiopulmonary bypass immunologic defense cells and proteins are activated since the blood comes in contact with different materials. In this study neopterin levels are studied in on pump cardiac surgery patients by evaluation of the relation among the cross clamping time and the neopterin levels to determine its usability as an early sign of inflammation in open heart surgery.

MATERIALS AND METHOD:

14 male and 6 female patients that is going to have an open heart surgery with 50% and over left ventricle ejection fraction is taken to this study. Mean age of these 20 patients were 60.2 ± 7.8 years. WBC, CRP, and neopterin levels were measured in blood samples drawn preoperatively and in 4, 24 and 72. hours after the operation. Neopterin levels were compared with levels in patients with adherent disease (DM, CKF). Statistically significance is studied between cross clamping and bypass time.

RESULTS

WBC, CRP and neopterin levels that can be expected as early inflammation markers were found statistically significant in this study. Correlation between immunological disfunction and adherent disease presence, long survey of cardiopulmonary bypass and clamping time was not statistically significant. 20 % patients were female and 70 % were male in this study. Mean age were 52.7 ± 9.2 in female and 63.4 ± 5.5 in male group. The group with the highest risk of immunological disfunction is stated to be the elder age (>65) in patients with chronic kidney failure (1-16,3,7). Statistically significance was not found between age and neopterin levels in this study. Gender distribution was not statistically significant although the patient were few in number ($p > 0.05$). Significant difference was not found between the

neopterin levels with different gender in patients who had cardiopulmonary bypass operation. Preoperative and 24th and 72 nd hour postoperative neopterin levels were not statistically different although the neopterin levels were higher postoperatively. ($p>0.05$). Neopterin levels were higher in 4th hour after the operation in both sexes statistically significantly. ($p<0.05$) Shapiro wilk test was used for normality controls of the findings and student T test and wicoxon test were used for comparison of the groups. Findings were evaluated with SPSS 17.0 program. Results were stated as mean Standard error(SE).

CONCLUTION:

Cardiopulmonary bypass operation and cardioplegic arrest have several undesired effects. In cardiopulmonary operations, bypass and cross clamping time have an effect on immunological injury and data has shown worsening of this effect with elongation of this procedure. Neopterin is an immunological indicator showing cellular immune sistem activation. Neopterin is secreted from monocyte and macropages with the effect of IF- gamma secreted from actived T cells.. Elevation of neopterin level in body fluids has been proven in otoimmune diseases caused by cellulary immune system, infections, allograft rejection nad malignancies. In this study; although serum neopterin levels were found increased in patients postoperatively the disease activation was not found correlated. This uncorrelation might have been caused by the decrease in the number of patients, further studies with larger number of patient is needed.

1.GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass ile gerçekleştirilen açık kalp cerrahisi akut inflamatuvar yanıtı başlatmakta, bu da postop dönemde açığa çıkan bazı komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner bypass ile lökositler ve endotelial hücrelerin aktive olduğu bunun ise değişik organlarda hücre bazda fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (1-7).Kardiyopulmoner bypass sırasında yabancı yüzeyden dolayı aktive olan hücreler, iskemi-reperfüzyon ve travmatik inflamatuvar cevabı tetiklemektedir. Oluşan bu humoral ve hücre bazda akut inflamatuvar yanıtta aktive olmuş makrofajlar önemli rol oynamaktadır. Yapılan invivo ve invitro çalışmalar aktive olmuş makrofajların aşırı miktarda neopterin ürettiğini ve salgıladığını göstermiştir. Kardiyopulmoner bypassta kross klemp süreleri ile neopterin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve inflamatuvar cevabı erken dönemde saptamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Neopterin invivo olarak guanozin trifosfat(GTP) guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 (GTP CHI) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. Neopterin konjuge olmayan pteridinlerin sentez yolağında bir ara ürün olan 7-8 dihidroneopterin trifosfatın fosfatazlar tarafından hidrolizini takiben dihidroneopterin yada neopterin olarak atılmaktadır. Neopterin biyosentezi sadece insan yada primatların aktive olmuş makrofajlarında gerçekleşmektedir. Makrofajlarda diğer pteridinlerin sentezi için gerekli enzimler bulunmamaktadır. Neopterin makrofajlarda sentezini takiben plazmaya geçmektedir.

Gama interferon esas olarak aktive olmuş T-lenfositlerinde oluştuğu için bu T hücre alt populasyonlarının aktivasyonuna yol açan bir uyarı aynı zamanda makrofaj aktivasyonuna dolayısıyla da neopterin sentezine neden olmaktadır. Dolayısıyla neopterin T hücresi-makrofaj aktivasyonunun bir göstergesidir.(57-59)

Biz tez alışmamızda; Açık kalp cerrahisine giren hastalarda inflamasyonun erken göstergesi olarak neopterin düzeyini ve bunun klinik önemini irdelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOPULMONER BYPASS

Kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici bir süre ile kalp akciğer makinası adı verilen cihaz yoluyla sağlanması işine kardiyopulmoner (KPB) veya ekstrakorporeal dolaşım denir. Halen kullanılan KPB tekniğine bağlı olarak çeşitli organ ve sistemlerde gerekli boyutlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine rağmen bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin cerrahi tamirine olanak sağlayan ve çoğu zaman alternatifi olmayan bir yöntemdir. 30 yılı aşkın süredir, konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi (full sternotomi, kardiyopulmoner bypass ve kardiyoplejik arrest) çok-damar hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi (CABG) hem güvenli hem de efektiftir. Bununla beraber, kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanımı ve kardiyoplejik arrest çeşitli istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Son 7 yılda atan kalpte CABG yapılması yeniden ilgi odağı olmuştur. Off-pump koroner arter bypass cerrahisi (OPCAB) beating-heart cerrahisi olarak da adlandırılır ve amacı kardiyopulmoner bypass 'dan tamamıyla kaçınmak suretiyle onun yol açacağı yan etkilerden uzaklaşmaktır.

1960'ların başlarında kardiyopulmoner bypassın işlerlik kazanması cerrahlara kalp üzerinde kompleks rekonstrüksiyonları güvenle yapabilme imkanı sağlamıştır. O zamandan beri, cerrahi myokardial revaskülarizasyon ve koroner arter bypass cerrahisi, cerrahi tarihinde üzerinde en yoğun çalışılan operasyonlar olmuş ve yararlılıklarının dökümentasyonu ile birlikte yaygın bir şekilde başarıyla gerçekleştirilmiş ve yararlılıkları dökümente edilmiştir. Buna paralel olarak konvansiyonel CABG'nin istenmeyen etkileri de başlangıçtan itibaren farkedilmiş ve tanımlanmıştır. (tablo 2) (1)

2.2. TARİHSEL BİLGİ

Tarihsel olarak kardiyopulmoner bypass cerrahisindeki gelişmeleri gözden geçirecek olursak;

Tablo 1. Koroner arter bypass cerrahisinde kilometre taşları (1,2,3)

<p>1876: Adam Hammer, anjina ağrısı ile koroner kan akımının engellenmesi arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmış ve kalp krizlerinin en az bir koroner arterin tıkanıklığı ile meydana geldiğini ifade etmiştir.</p> <p>1910: Alexis Carell, Amerikan Cerrahi Derneği'ne koroner bypass cerrahisini tanımlayan yayın yollamıştır.</p> <p>1950: Arthur Vineberg, internal mamarian arteri yeniden kalbe doğru yönlendirmeyi başarmış ve böylece yan dalların kalp kasını kanlandırması yoluyla myokardial revaskülarizasyonu sağlamıştır (Vineberg prosedürü)</p> <p>1952: Demikhov, köpeklerde internal mamarian arter ile cerrahi myokardial revaskülarizasyona öncülük etmiştir.</p> <p>1953: John Gibbon, kardiyopulmoner bypass makinasını kullanarak ilk açık kalp cerrahisini gerçekleştirmiştir.</p> <p>1953: D.W. Gordon Murray (Kanada'lı cerrah), arterial greftlerin koroner sirkülasyonda kullanılmasını yayın haline getirmiştir. 5 hastada sol anterior inen arterin hasta segmentlerine mammarial, axiller ve karotis arter segmentlerini dikmiştir.</p> <p>1953: Sydney Smith, bacadan safen ven çıkararak bunu aortadan direk myokard içine greft olarak kullanmıştır.</p> <p>1960: Robert Goetz, anterior inen artere tekli mamarian arter bypassı yapıp stent implante etti</p>

1967: Kolessov, mini torakotomi vasıtasıyla ilk defa atan kalpte sol internal mamarian arter-sol ön inen arter anastomozunu gerçekleştirdi.

1968: Favolaro, 171 hastada koroner arterlerin çeşitli pozisyonlardaki tıkanıklıklara akımın restoeasyonunu sağladı

1973: Benetti, Calafiore, Subramanian kodlar arasında 10 cm lik insizyonlar aracılığıyla minimal invaziv girişimle sol ön inen arter internal mamarian arter anastomozu yaptı.

1995: Medikal Ürünler Endüstrisi, external perfüzyon devresi kullanmaksızın intercostal yollardan perfüzyon devresi kullanarak, median sternotomi ile atan kalpte koroner revaskülarizasyon amaçlı yeni ürünler geliştirdi.

1997-Beating-heart revaskülarizasyonu için koroner arter stabilizasyonunu sağlayan aspirasyon teknolojisini kullanan ilk doku sabitleyicisi (Octopus) , Hollanda Utrecht Üniversitesi'nden Prof. Cornelius Borst'un önderliğindeki bir takımla işbirliği halinde olan Medtronik Firması tarafından satışa sunuldu.

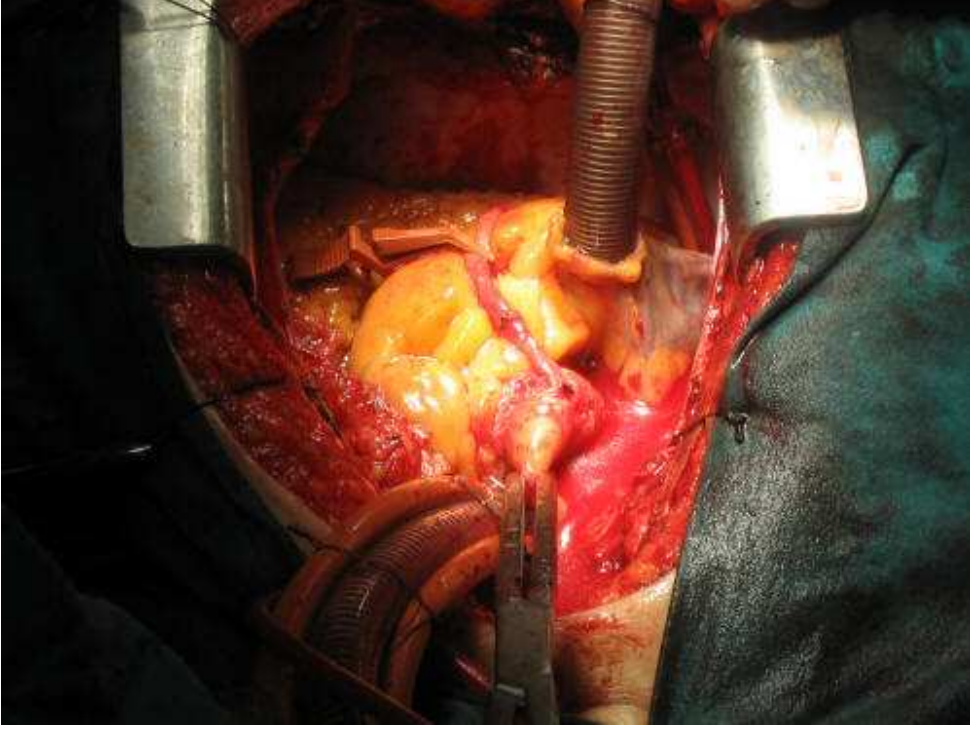
1998-Çeşitli merkezlerde torakoskopi ile internal mamarian arter başarıyla çıkarıldı.

2000-Minimal invaziv robotik kardiak cerrahinin gelişimi duyuruldu.

2001-Amerikan Heart Association 'un yayını olan Circulation 'da on-pump(konvansiyonel) ve off-pump (beating- heart) koroner bypass cerrahisini kıyaslayan ilk prospektif randomize çalışma yayınlandı. Sonuçlar her iki tip cerrahin kardiak sonuçlarının dengeli olduğunu bununla birlikte off-pump grupta daha az kan ürünü kullanılması ve myokard hasarının (CK-MB izoenzim salınımı ile belirlenen) daha az olması şeklinde bariz kazanımlar sağlandığı göstermiştir.

Kalp – akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19. yy'a dayansa da klinik uygulama ancak 20.yy'ın ortalarında gerçekleşebilmiştir. 1954 yılında C. Wolton Lillihey ve arkadaşları kardiak operasyonları için hasta anne ve babasını biyolojik akciğerini alarak ve kullanarak kontrollü kross – sürkülasyon tekniğini

geliştirmişlerdir. Ancak yüksek mortalite oranları ümit kırıcı olmuştur. Nihayet 1955'te Mayo Klinikte Dr. John Kirklin ve arkadaşları başarılı seriyi bildirmişler ve aynı yılın sonuna doğru başka guruplar onları takip etmişlerdir.

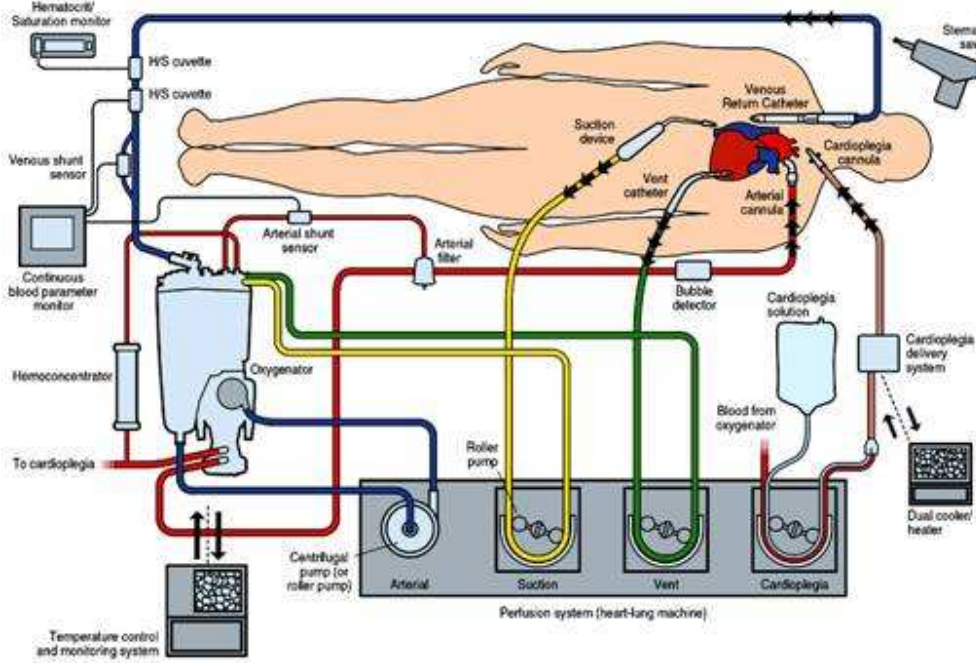


Şekil 1. Kalpte kros klemp uygulaması

2.3. KALP – AKCİĞER MAKİNESİ

Ekstrakorporeal sirkülasyon sistemi bu fonksiyonları gerçekleştirmek üzere şu bölümlerden oluşur: pompa (yapay kalp), oksijenatör (yapay akciğerler), rezervuar, ısı değiştirici, filtre, kanüller ve bağlantı tüpleri. Birçok modifikasyonu bulunmakla birlikte ana prensip santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenize edilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem vasıtasıyla vücuda geri döndürülmesidir. Sistem, kanın yabancı yüzeylere teması esnasında meydana gelen türbülans, staz, kavitasyon ve kan akışkanlığı üzerindeki olumsuz değişiklikleri kısmen azaltan

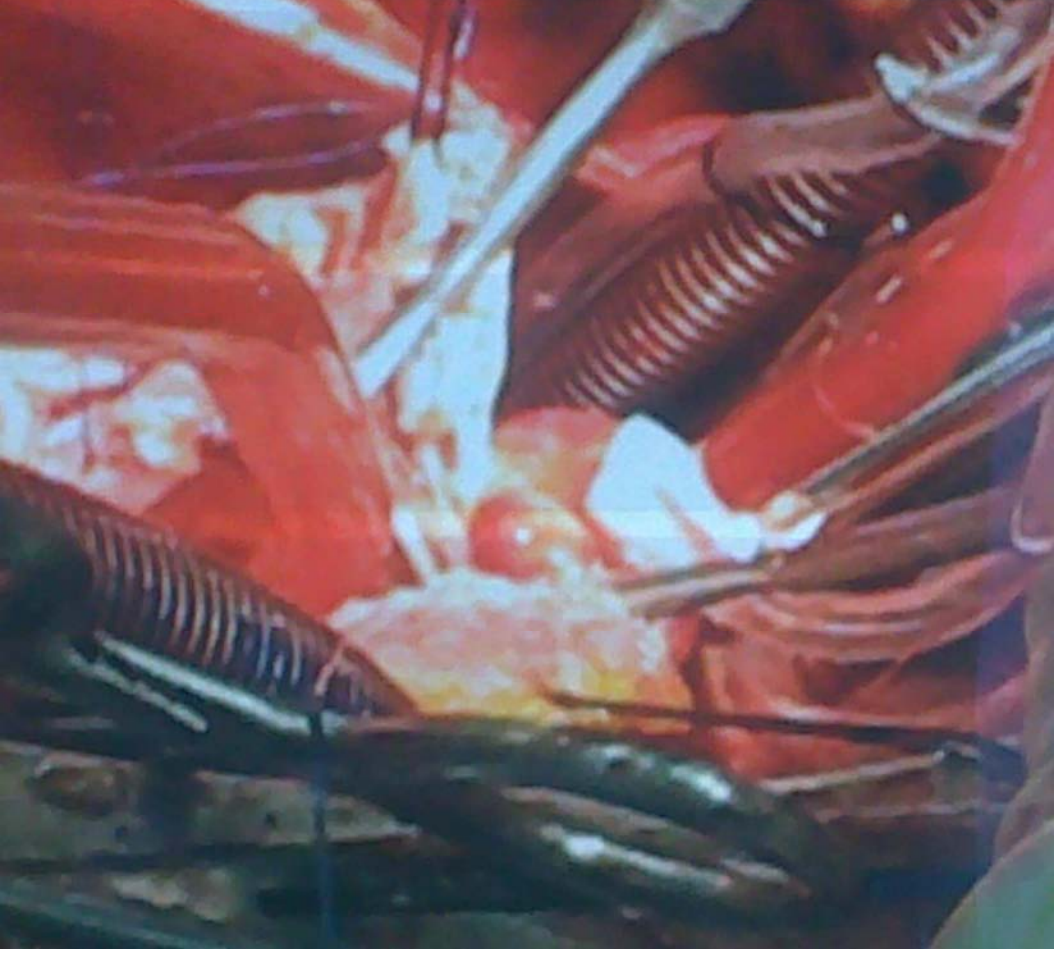
bir yapıya sahiptir. Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass'ın amacı öncelikle sistemik homeostazisi sağlamaktır. Bunu da sistemik perfüzyonu, kanın oksijenlenmesini ve aynı zamanda da karbondioksitin elimine edilmesini sağlayarak gerçekleştirir.



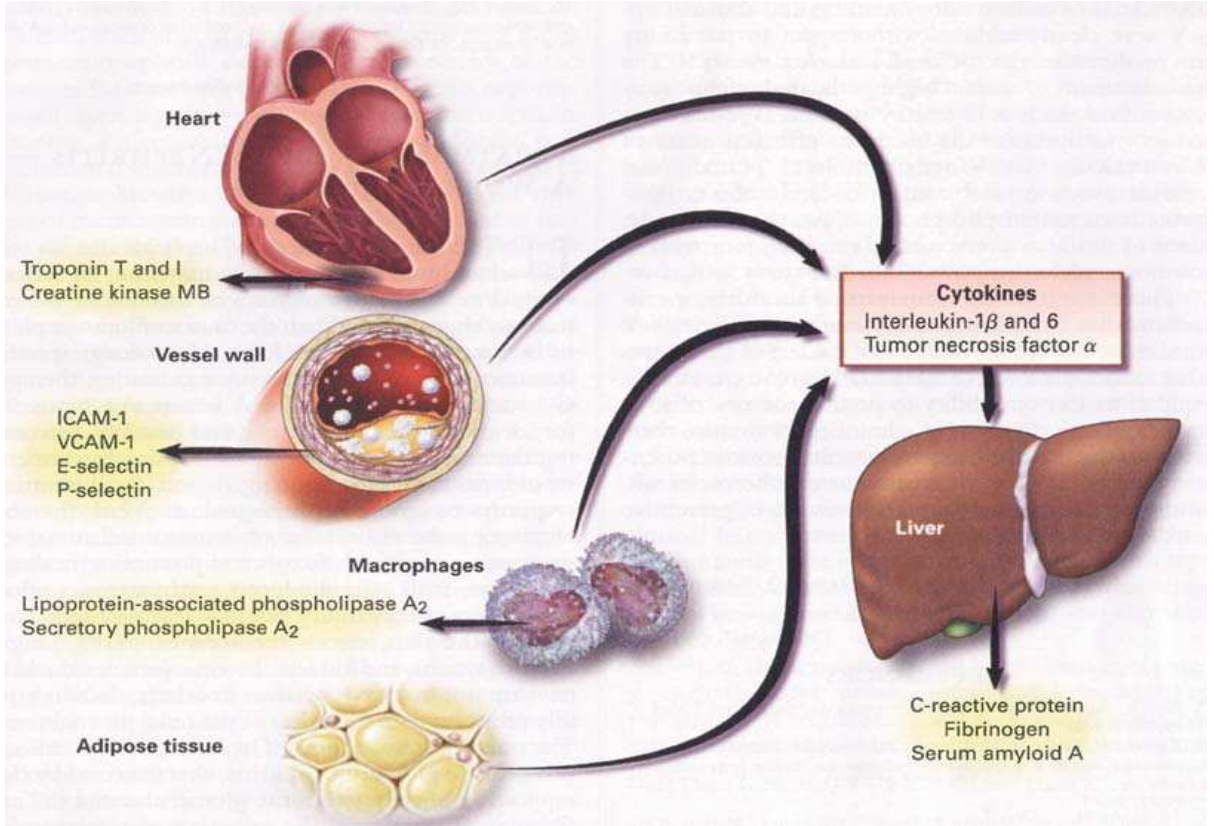
Şekil 2. Kalp –AC pompası



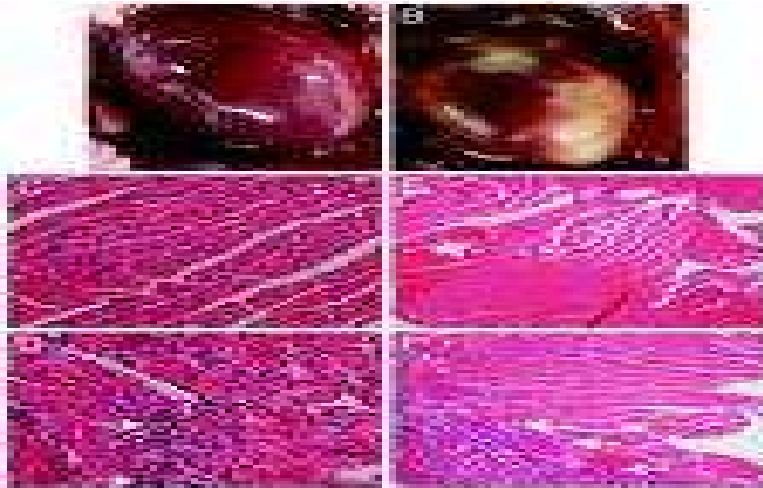
Şekil 3 . Kalp-akciğer makinesi (Afyon Kocatepe Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı)



.RESİM 4. KARDİYOPULMONERBYPASS VE KANÜLASYON



Resim 4. Kalpte immünolojik reaksiyon(41)



Resim 5: İnflamasyonun patolojik görünümü(26)

2.4. KARDİYOPULMONER BYPASS VE VÜCUTTA MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLER

KPB esnasında bu bölümlerden ve tüplerden kan akımı, gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı non-endothelial yüzey ile etkileşimi ve bunun sonucunda retikuloendothelial sistem fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler sebebiyle kısmen ya da tamamen normal insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olan bir takım yan etkiler görülür . Klinik uygulamada ise bu değişikliklere bağlı olarak başta nörolojik, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem (GIS) fonksiyonları olmak üzere birçok sistem ve organın bu işlemde etkilendiğini söyleyebiliriz (4).

Ekstrakorporeal sirkülasyon sonrası görülen morbidite ve mortalite oranlarına bakıldığında bunu belirleyen en önemli etkenin peroperatif meydana gelen miyokard hasarı olduğu söylenebilir. Kardiyopulmoner bypass süresince; anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, aortik kros-klemp, reperfüzyon hasarının bunun başlıca nedenleri olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki KPB sonrası tüm miyokard koruma yöntemlerine rağmen hemen her 10 hastada belli bir derecede miyokard hasarı görülmektedir. Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşı yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarına ait bulgular saptanmıştır. Ayrıca günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının giderek artması ve bu hastalarda koroner arter hastalığı ile birlikte konkomitant başka hastalıkların görülmesi sebebiyle normal fizyolojiyi anlamak ve miyokard hasarına karşı etkin önleyici stratejiler geliştirmek giderek önemini arttıran bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (5,6).

Tablo 2. Kardiyopulmoner bypassın istenmeyen etkileri

- 1-Kompleman ve nötrofil aktivasyonu Vazokonstiksiyon ve kapiller permeabilite artışı interstisyel alana sıvı şiftine sebep olur; mikroemboli riski artar
- 2-Platelet hasarı ve vasoaktif elemanların salınımı. Plazmada apiller maddelerin artışı ile birlikte interstisyel kompartımana daha fazla sıvı geçişi ; hemostazın engellenmesi
- 3-İntravasküler kolloid ozmotik basıncın azalması ile interstisyel ödeme sebep olan hemodilüsyon (pulmoner ödem dahil)
- 4-Sıvı dengesi, idrar outputunda değişiklik, interstisyel renal perfüzyon volumunda azalma, idrar outputunda azalma veya artma, intravasküler volumda artma ya da azalma
- 5-Koagülopatiler; uygunsuz heparine bağlı hemoliz ve kanama, reversal heparin reboundu, pıhtılaşma faktörleri ve plateletlerin tüketimi, platelet disfonksiyonu
- 6-Katekolamin salınımında artış, hipertansiyon (sütür hattında stres ve kanama)
- 7-Renin, angiotensin, sodyum ve aldesteron artışı, antidiüretik hormon retansiyonu
- 8-Serum dilüsyonu; intrasellüler-extrasellüler elektrolit bozuklukları , sıvı şiftleri, asit-baz dengesinde değişiklikler; (örn;hipokalemi, endokrin fonksiyonunda değişiklikler, hipernatremi, hiperkloremi)
- 9-Metabolik bozukluklar; karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler, epinefrin sekresyonunda artışa paralel olarak glikojenolizin uyarılması ve insülin salınımı ve hipergliseminin supresyonu
- 10-Hipotermi; vazokonstriksüyona bağlı olarak sistemik vasküler direnç artışı; myokard kontraktilitesinde ve kalp hızında düşüş ve bunun sonucunda kardiak output ve perfüzyon basıncının düşmesi (renal perfüzyonda da düşme ve sonucunda idrar outputunda azalma) ; pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımının engellenmesi ve dolayısıyla hiperglisemi ve hücre membranından glukoz transportunun değişmesi

11-Kardiak fonksiyonun değişmesi; kardiak output'un azalması, kardiak aritmiler (60 dakika üzerinde kardioplejik arrest uzamış iskemik periodlara ve doku hipoksisi , asidoz, subendokardial nekroz, myokardial enzimlerin salınımı ile kardiak performansın tükenmesi)

12-Santral sinir sisteminde değişiklikler; embolik (gaz, aortadan ateromatöz debriser, yağ) ya da iskemik olaylara bağlı serebral disfonksiyon

13- Pulmoner fonksiyonda değişiklikler , pulmoner ödem ; akut respiratuar distress sendromu(ARDS), atelektazi (alveolar kollaps ve sekresyonların retansiyonu; mikrotrombüse eğilim ve bunun sonucunda pulmoner şantta artma, interstisyel pulmoner ödem ve anokside artma)

14-Gastrointerstisyel fonksiyonda değişiklikler; bağırsak iskemisine neden olabilen splanknik vazokonstriksiyon ve kanama

30 yıllık cerrahi ve teknik açıdan sağlanan gelişmelere rağmen koroner arter cerrahisine yaklaşım temel hatlarıyla aynı kalmıştır. (1)Dünya genelinde yılda yaklaşık 800000 hasta median sternotomi, full heparinizasyon, aortaya kross-klemple KPB, kardiak arrest (soğutmalı ya da soğutmasız) , safen ven greft hazırlanması ve aortaya side klemple , on pump CABG'ye uygun anestezi tekniği kullanılarak opere edilmektedir. CABG' ye aday olan hastalar daha yaşı, daha fazla komorbiditesi olan ve geçmişteki seleflerine göre öngörülen mortalite riskleri daha yüksek olan hastalardır. Tüm bu eğilimlere rağmen, CABG'nin klinik sonuçları iyiye doğru gelişimini sürdürmektedir (6.7)

1995 öncesinde, CABG prosedürü çoğunlukla midline sternotomi insizyonu, CPB ve total kardioplejik arrest kullanılmaktaydı. Kardiyopulmoner bypass'ın pek çok organ sistemi üzerinde yan etkileri mevcut olup ayrıca sistemik inflamatuvar cevaba yolaçmaktadır. Bazıları CABG'nin invazivliğini minimale indirmek için CPB'nin eliminasyonu, daha küçük insizyon ya da herikisi birden tercih edilmektedir.

2.5. KPB BYPASS'TA İNFLAMATUAR YANIT

KPB rahat ve güvenilir anastomoz sağlamasına rağmen sistemik bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkarmaktadır. Bu yanıtta kompleman ve sitokin benzeri proinflamatuvar mediatörler rol alır . Özellikle tümör nekrotizan faktör (TNF – a) gibi stokinler açık kalp cerrahisi sonrası gelişen organ disfonksiyonlarından primer olarak sorumludur.

KPB'de kullanılan sentetik materyaller ile kanın teması araşidonik asit metabolikleri, serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin üretimini artırarak bu yanıtta katkıda bulunmaktadır. KPB'nin sebep olduğu sistemik inflamatuvar yanıtla birlikte aortik kros klemlemeyi takiben gelişen reperfüzyon hasarı hemodinamik bozulmayla karakterize postoperatif miyokardiyal hasara yol açar. (10) Günümüzde KPB'nin bu zararlı etkilerinden korunmak için değişik farmakolojik ajanlar denenmiş;heparin kaplı sistem kullanımı ve lökosit azaltılması gibi teknikler geliştirilmiştir.

Pompaya girmeksizin çalışan kalpte koroner arter cerrahisi uygulamaları da KPB'nin etkilerinden uzak kalmaya yönelik çabalardan birisidir.

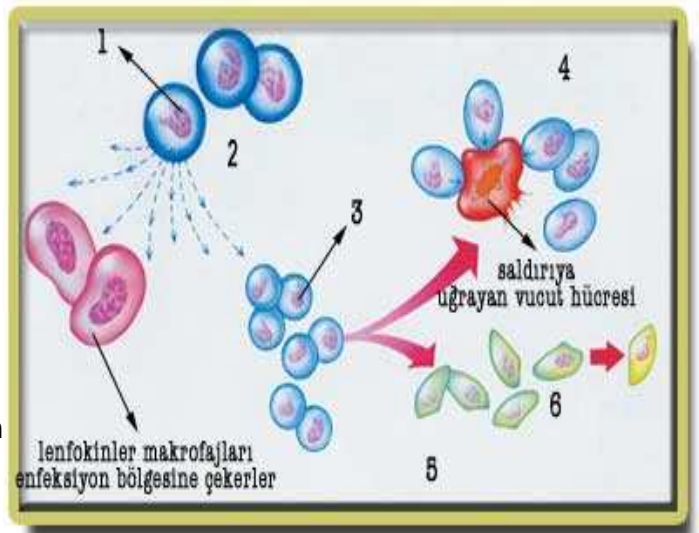
Kalp cerrahisi sistemik enflamatuvar yanıt sendromunu (SIRS) güncel olarak karşılaştığı bir disiplindir.

Tablo 3. CPB'ye nonspesifik inflamatuvar yanıt

SELLÜLER YANIT	HUMORAL YANIT
- Nötrofiller	- Kompleman aktivasyonu
- Plateletler	- Kallikrein aktivasyonu
- Endotelyal hücreler	- Koagülasyon kaskadı
	- Fibrinolitik kaskadı
	-Araşidonik kaskadı

Kompleman , bradikinin, kallikrein ve sitokinlerin rol aldığı bu kompleks süreçte KPB sırasında heparinize kanın doğal olmayan yüzeylere temasıyla başlar. (11,12,13,14,15)

Şekil 3: İnflamatuar sürecin başlaması

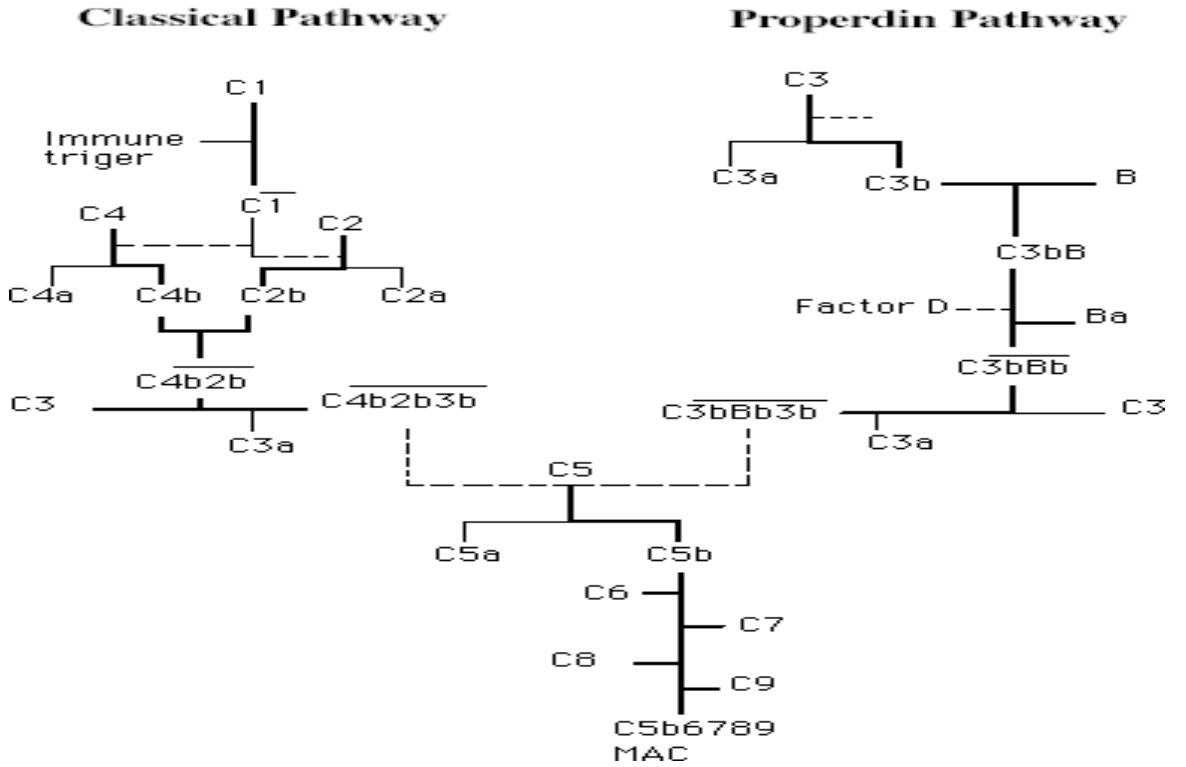


2.6. KOMPLEMAN SİSTEMİ AKTİVASYONU

Kompleman aktivasyonu, Hageman faktörü, plazmin ve trombin gibi maddelerle oluşur. CPB'ye giren hastaların %50'sinden fazlasında C3a seviyeleri 1000 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır . CPB esnasında kompleman aktivasyonu alternatif yoldan olmaktadır . Protamin verilmesiyle klasik yol da devreye girer. Hastanın metil prednizolon veya diğer steroidlerle tedavisi kompleman aktivasyonunu azaltabilir. Kompleman aktivasyonu ile C5a ve C3a üretilir ve PNL'lerin pulmoner sekestrasyonları ile nötropeni oluşur. Kompleman aktivasyonu pulmoner ödem oluşmasında direkt olarak sorumludur

Kompleman sistemi 30 kadar plazma proteininden oluşmaktadır. Bu proteinler anafilaksi yaratma yeteneğindeki güçlü anafilaksi toksinler olan C3a, C4a, C5a ve stotoksik kompleks olan C5b-g'un oluşumunu sağlar. Kompleman sisteminin aktivasyonu 3 yolla olabilmektedir.

- klasik yol
- alternatif yol (Properdin)
- lektin yolu

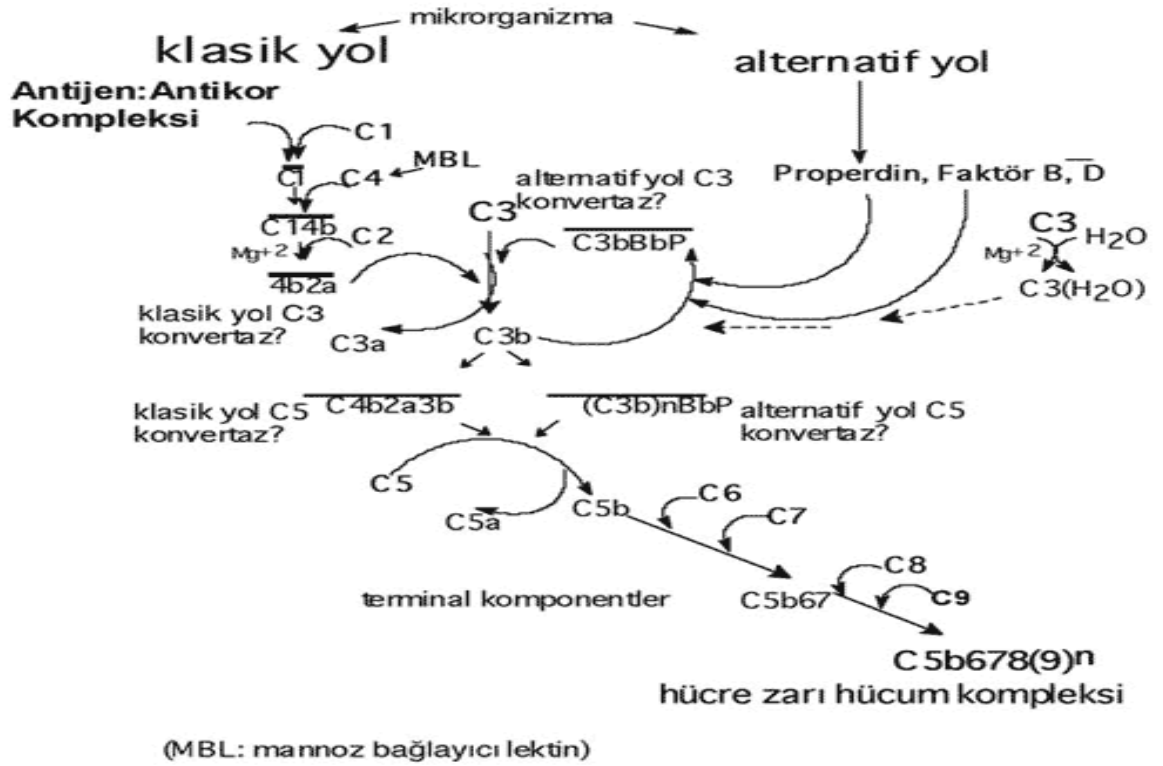


Şekil 4. Klasik yol ile Properdin yolunun basamakları(18)

Kardiyopulmoner Bypass ile kompleman sistemi aktivasyonu 3 farklı zamanda olmaktadır:

- Kanın nonendotelial yüzeylere teması sonrasında
- Protamin verilmesinden sonra (heparin – protamin kompleksi)
- İskemik durmuş kalbin reperfüzyonundan sonra anafлотoksinler devreye girer. Bunlar C3a ve C4a ve C5a CC3 ve C5'in biyoaktif protein fragmanlarıdır. Bahsi geçen fragmanlar proenflamatuar ve immünoregülatör fonksiyonlar üstlenir. Sonuçta pulmonervasküler rezistans artışı, ödem ve nötrofil sekestrasyonu, ekstrasellüler sıvı artışına neden olurlar. Hemen tüm C5a nötrofillere bağlanır. Dolaşımda

serbest olarak C3a gözlenir. C3a ve C5a iskeminin ve reperfüzyon hasarında önemli mediatörlerdir. (16-18)



Şekil 5. İskemi ve reperfüzyon hasarında önemli mediatörler(19)

2.7. SİTOKİNLER

Sitokinler, hücreye sinyal verme görevi olan küçük peptitlerdir. Kana veya extravasküller bölgeye kan elemanları ve doku hücreleri tarafından salınırlar. Lökosit ve endotelial hücrelerin yanı sıra fibroblast -düz kas hücreleri ve kardiyomiyositler , kondrosit, hepatosit, mikroglial hücreler, astrositler endometrial hücreler ve epitelial hücreler tarafından üretilmektedir. (19,20)

TNF – alfa ve interlökin – 1-beta (IL1) proenflamatuar sitokinler olarak değerlendirilirler ve hasar yerinde bulunan makrofajlar tarafından erken dönemde salınırlar. TNF-alfa, interlökin-1-beta, IL-6, IL-8 ve MCP-1 monosit

kemototik protein, akut faz proteinleri olan CRP ve alfa-2 makroglobulin karaciğerden üretilmesini regüle eder. (21)

Başlıca anti-enflamatuar sitokin IL-10'dur. IL-1 reseptör antagonist üretimini stimüle eder.

2.8. NÖTROFİL AKTİVASYONU

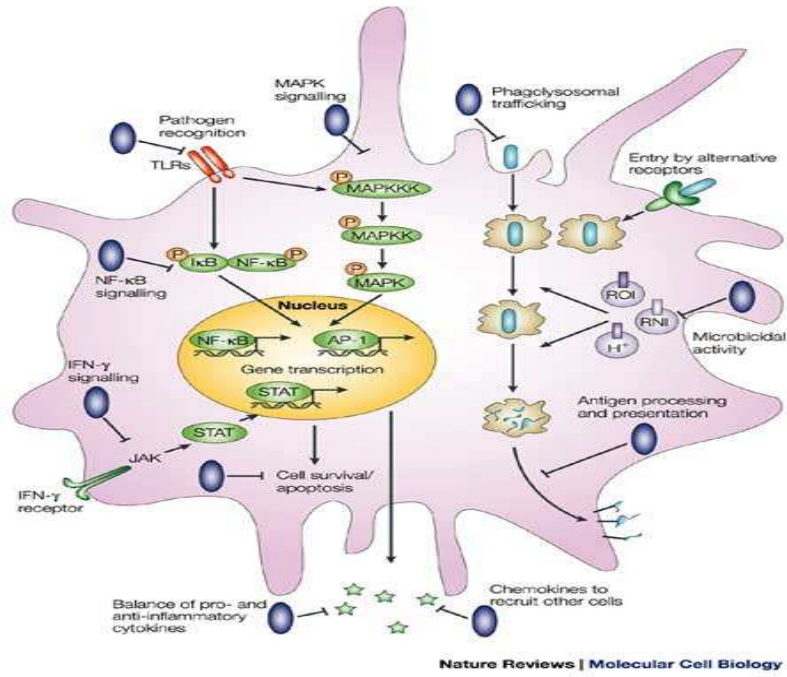
Kardiyopulmoner bypass sırasında lökosit sayısı hemodiffüzyona bağlı olarak azalır, ancak operasyon sonrasında lökosit sayısı artar. KPB esnasında nötrofil aktivasyonu önemli boyutlardadır .(22,23)

Nötrofil agonistleri

- a. Kallikrein
- b. C5a
- c. İnterlökin 1-Beta (IL – 1B)
- d. TNF – alfa
- e. IL-8
- f. C5b – 9
- g. Faktör XIIa
- h. Heparin
- i. Histamin
- j. Hipoklorik asitler
- k. Araşidonik asit metabolizma ürünleri (LTB4, PAF, TXA2)
- l. IL-6 olarak özetlenebilir.

Akut enflamatuar yanıtta, nötrofillerin fizyolojik yanıtı aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir .(24)

- a. Marginasyon
- b. Adhezyon
- c. Migrasyon
- d. Kemotaksis
- e. Fagositoz ve degranilasyon.



Şekil 6:İL ve Fagosit Aktivasyonu(31)

2. 9.ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

- a. Selektinler
- b. İntegrinler
- c. İmmunoglobulin süper ailesi.

2.9.a SELEKTİNLER

Geçici transmembran bağlayıcı glikoproteinlerdir. İlki 1989'da tanımlanan selektin ailesinde günümüzde 3 sınıf selektin bulunmaktadır. Bunlar nötrofil, lenfosit ve monosit yüzeyinde bulunurlar ve lökositlerin aktive olmuş endotele adhezyonunda başlangıçta önemli rol oynarlar :(25,26)

- ✓ Divalan katyon bağımlı glikoproteinlerdir. Kalsiyum varlığında hücrelerin spesifik oligosakkaritlerini tanıyarak onları başka bir hücreye

bağlarlar.Heterofilik adezyon yaparlar. Karbonhidrat bağlayan moleküllerdir. Ligandları genellikle sialik glikanlardır.

- 3 tipi vardır :
- Endotelyal (E) selektin
 - Lökosit (L) selektin
 - Platelet (P) selektin

L selektin ve P selektin birlikte çalışarak dolaşımdaki lökositlerin endotel hücreleri ile etkileşimine aracılık ederler ve bu sayede lökositlerin endotelde karakteristik “ rolling ” hareketi meydana gelir.

Sonunda damar duvarından lenfoid dokulara ve inflamasyon bölgelerine ekstrasvazasyon gerçekleşir. Bu olaya “ diapedezis “ denir.

E selektin → DM, vaskülitler, sepsis

L selektin → Sepsis, HIV enfeksiyonu

P selektin → HÜS, TTP özellikle tanımlanmıştır.

P – Selektin: Glikoprotein olan P-selektin intrasellüler olarak trombositlerin alfa granüllerinde ve endotelial hücrelerde weibel – palade cisimciklerinde bulunur ve aktivasyonla hücre yüzeyine hızla yönelir.

E – Selektin (ELAM 1) :Endotelial hücre yüzeyinde bulunur ve adhezyonda görev alır.

2.9.b İNTEGRİNLER

Adhezyon reseptörleri olarak tanımlanan integrinler lökositleride içeren birçok hücre gurubunda bulunmaktadır. Hem hücre–hücre, hem de hücre–

matriks bağlanmasını meydana getiren transmembran hücre yüzey proteinleridir. Sinyal gelmesi ile spesifik ligandlara bağlanırlar .(27)

Lökosit aktivasyonu ve selektin ekspresyonu sayesinde endotel üzerinde Rolling olayının gerçekleşmesini, integrinlerin endotelial ligandlara bağlanmasını izler. Bu sayede lökosit ve endotel arasında sıkı adhezyon, dokulara migrasyon, degranülasyon ve fagositoz gerçekleşir.(28) Tüm integrinlerde alfa ve beta zincirleri mevcuttur ve subgruplara beta zincirlerine göre sınıflandırılmıştır. (Beta-2 veya CA18, Beta-1 gibi).

.Çeşitli hastalıklarda bu immün modülatörlerde sorun tanımlanmıştır;

“ Lökosit adhesion deficiency “ denilen genetik hastalıkta β_2 subünit sentezi yapılamamaktadır. Böylece lökositler bağlanamayacak ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar olacaktır. Plateletlerde de β_3 subünite sahip integrinler bulunur ve kanama sırasında fibrinojene bağlanır. Glanzmann's hastalığında β_3 içeren integrinlerin genetik eksikliği mevcuttur.

2.9. c İMMUNOGLOBULİN SÜPER AİLESİ

Hücre içindeki iskelet sistemine bağlanan single pass transmembran glikoproteinlerdir.

Bağlanmaları kalsiyum bağımlı değildir.

Üyelerden bazıları :

İntrasellüler adezyon molekülleri → ICAM

Vasküler adezyon molekülleri → VCAM

Platelet-endotel adezyon molekülleri → PECAM

Nöral hücre adezyon molekülleri → NCAM

Ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler domain içerir.

İntrasellüler domain hücre iskeleti ile etkileşime girer.

Homofilik ve heterofilik bağlanma yapabilirler.

NCAM'lar homofilik bağlanma yaparlar.

ICAM'lar aktive endotel hücrelerinde eksprese edilirler. Bunlar, beyaz kan hücrelerinde eksprese edilen integrinlerin hedef ligandlarıdır ve heterofilik bağlanma yaparlar. Tipik olarak, integrinlerle veya diğer IgCAM'larla bağlanma yaparlar. Myelinizasyonda ve lökositlerin sıkı adezyon yapmasında önemlidirler.(29,30). Beyaz kan hücrelerinin dokulara over-migrasyonu doku hasarına ve kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bu işlemlere immün ve inflamatuvar hücrelerde ve kan damarlarındaki endotel hücrelerde eksprese edilen hücre adezyon molekülleri aracılık etmektedir.

Lökositler, dolaşımı terk edebilmek için, öncelikle damar duvar yüzeyine yapışmalı ve sonra endotel hücre junctionları arasından dokulara geçebilmelidir. Bu, birbirini izleyen 3 adımdan oluşur.

1. Lökositlerin, damar duvarı boyunca " rolling " hareketi
2. Damar duvarına yapışması
3. Transendotelial migrasyonu

" Rolling " hareketi selektinler, yapışma ve migrasyon ise integrinler ve immünglobulin süperailisi üyeleri aracılığıyla gerçekleşir.

ICAM-1 ; endotelial hücrelerde, antijen prezente eden hücrelerde vb. eksprese edilen bir Ig süperailisi üyesidir. Lökositlerin yapışmasında migrasyonunda ve immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli role sahiptir.

ICAM-1'in bloklanması veya down-regülasyonu ile, immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve bu hücrelerin inflamasyon bölgesine geçişlerinin engellenebileceği düşünülmüştür. Hayvan çalışmalarında; kardiyak allogreft rejeksiyonu, ülseratif kolit ve endotoksin aracılı akciğer inflamasyonu modellerinde ICAM-1 inhibitörü maddeler anlamlı aktivite göstermiştir.

VCAM-1; primer olarak lenfositlerde, eosinofillerde ve bazofillerde eksprese edilen bir moleküldür. VCAM-1 için geliştirilecek ilaçlar da astım ve allerjik rinit gibi allerjik hastalıklarda kullanıma girebilecektir.

2.10. SELLÜLER YANIT

Nötrofiller CPB'ye yanıtta önemli rol oynar. Nötrofiller kompleman ve diğer inflamatuvar mediatörler tarafından aktive edilirler. Aktive olan nötrofiller, kompleman konsantrasyonunun yüksek olduğu yerlere göç ederler ve şekilleri değişir, daha adhezif olurlar ve serbest oksijen radikallerini de kapsayan sitotoksik maddeler salgırlar.

Fakat diğer yandan kompleman, nötrofilleri desensitize de ederek nötrofillerin inflamatuvar reaksiyon yaratma eğilimlerini azaltabilir. Bu da birçok hastanın problemsiz seyretmesini açıklamaktadır.

Nötrofiller aynı zamanda kallikrein, TNF ve platelet activating factor (PAF) gibi diğer humoral ajanlar tarafından uyarılabilirler. Tüm bu ajanlar da CPB'nin başlamasından sonra 1 dakika içerisinde aktive olurlar. Plateletlerin aktive olmasında muhtemel rol oynayan nedenler direk yüzey teması, anormal shea stres, mekanik lizis, adenosin difosfattır.

Endotelial hücreler; anormal basınç, shea stres ve lokalize iskemi sonucu tetiklenirler ve lipoksinler gibi inflamasyon mediatörleri salgırlar. Bunun sonucunda da endotelial hücreler arasındaki mesafe ve membranlarında genişleme görülür. (32-34)

2.11. WHOLE BODY İNFLAMATUAR YANIT

Nötrofil aktivasyonu; CPB başlangıcında lökositlerin vasküler sistem dışına çıkmasıyla lökopeni olur. Ancak CPB'den sonra lökositoz oluşur ve bunda en önemli etken birçoğu aktive olmuş nötrofillerin kemik iliğinden salınmasıdır. Lökosit sayısı 24-48 saat içinde 12-14000'e çıkar; T ve B lenfositleri sayıca azalmış, T-Cell fonksiyonları azalmıştır.

CPB esnasında nötrofillerin pulmoner sekestrasyonu olur. Nötrofillerden proteolitik ve vasoaktif maddelerle birlikte güçlü lizozomal enzimlerde (elastaz ,peroksidaz) salgılanırlar ve vasküler permeabilite artar. Ayrıca C3a ve C5a tarafından aktive edilen nötrofiller SOR açığa çıkarılırlar. Nifedipin, nötrofil aktivasyonunu inhibe eder .(35)

Platelet yanıtı; CPB başlangıcından 2 dakika sonra platelet sayısı prebypass seviyesinin %80'ine kadar düşer. 8. dakikada %70'e düşer ve daha sonra bu seviyede kalır. Hemodilüsyonla bu sayı daha da düşer. Fakat bunlardan çok daha önemlisi plateletlerde kalitatif bazı değişimlerin olmasıdır. Plateletler kesik damar uçlarına ve subendotelial alanlara yapışır ;ancak CPB sırasında tüm yabancı (nonendotelial) yüzeyler yapışır. Daha sonra buralarda agregasyon başlar. Oluşan bu agregatlar parçalanıp embolizasyona yol açabilmektedir. Bu adhezyon ve agregasyon sonucu plateletler aktive olur. Aktivasyon sonucu platelet granüllerinden ;

1. Serotonin, ADP, ATP, pirofosfat, kalsiyum.
2. Alfa1 antitripsin, tromboglobulin, PDGF (Platelet derived growth factor) ve
3. Lizozomlar salınır.

CPB'den sonra hem geçici trombositopeni gelişir hem de platelet aggreabilitesi %60 azalmıştır ve sonuçta kanama zamanı uzamıştır.

Aprotinin platelet bozukluklarını azaltmaktadır. Ayrıca gerçek silastik membran oksijenatörlerde platelet ve eritrosit hasarı bubble oksijenatörlere oranla daha azdır. (36)

2.12. KALLİKREİN AKTİVASYONU

CPB → bradikinin ↑
 Hipotermi → bradikinin ↑ vasodilatör etki eder.

Pulmoner sirkülasyonun devre dışı kalması bradikinin eliminasyonunu azaltır. Aprotinin, bradikinin -kallikrein sistemini nötralize eder.(37-39)

2.13. KOAGÜLASYON KASKADI

Kontakt faz → interensek faz → ekstrensek faz
 ↓
 Protrombin → trombin
 ↓
 Fibrinojen → fibrin

Heparin verilmesine rağmen bu kaskad devam eder ve koagülasyon faktörleri giderek azalır. Bunun sonucunda CPB sonrası kanamaya eğilim artar. (40-42)

2.14. FİBRİNOLİTİK KASKAD

Plasminojen → plasmin → kompleman, prekallikrein ve Hageman faktörlerini aktive eder.

Faktör XII → kallikrein endotelial hücrelerden salınan ekstrensek plasminojen aktivatör.

Plazmin fibrini yıkarak, fibrin yıkım ürünlerinin pulmoner disfonksiyon yapmasına yol açar Ayrıca fibrinolitik kaskadın aktive olması postop kanama problemlerine yol açar. Bir diğer yönden plazminin platelet agregasyonunu engeller.(43-45)

2.15. ARAŞIDONİK ASİT KASKADI

İnjury sonrası makrofajlardan major olarak PGE2 üretilir. PGE2; lenfositlerin IL 2 üretimi ve T hücre aktivasyonu üzerine inhibitör etkiye sahiptir ve IL 6 üzerinde de inhibitör özelliği vardır. Hastanın plazmasında on pump işlemi sonrasında ve enfeksiyon varlığında TXB2 düzeyleri de yükselir. LTB4 yine injury sonrası üretilen güçlü bir kemotaktindir. (46-48)

2.16. HEMOLİZ

Antikoagülan olarak heparinin kullanıldığı KPB'ta hipotermi, kanın yabancı yüzeylerle teması ve değişik kan akımı hızları uygulanması, pıhtılaşma mekanizması üzerinde aşırı kanamalara varan farklı sonuçlara yol açabilir.

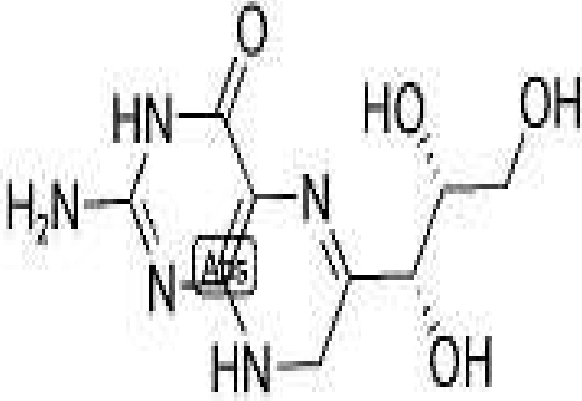
KPB sonrası kanamalardan sadece trombosit sayısındaki düşüş değil, trombositlereki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler de sorumludur. Burada yaygın olarak aktive olan trombositlerde degranülasyon meydana gelmekte; aktive trombositler subendotelial dokuya, KPB hatlarına, dolaşımdaki monosit ve nötrofillere bağlanmakta, şekil değişikliğine uğramaktadır (67,68). KPB süresinin uzaması bu sürecin daha da olumsuzseyretmesine neden olur.

2.17. NEOPTERİN

Neopterin (NP) yaklaşık 20 yıldır çalışılmaktadır. Hücre aracılıklı immüntenin bir markırı olarak kabul edilmektedir. (49) Pirazino-(2,3- d)-pirimidine bileşiği canlı hücrelerde yaygın olarak bulunur. Pteridin ilk olarak 1889'da biyolojik bir materyalden elde edilmiştir.

Başlangıçta böceklerde ve aşağı omurgalılarda pigment olarak tanımlanmış daha sonra birçok farklı pteridin saptanmıştır. Bunlar aromatik pteridinler, 7,8 dihidropteridinler, 5,6,7,8-tetrahidropteridinler, lumazinler ve

misellanöz pteridinlerdir. NP aromatik pteridinler grubundandır (50,55-57).



Şekil 7:Neopterin kimyasal analizi

NP monosit/makrofaj aktivitesiyle ilişkili bir markerdir ve monosit/makrofolardan üretilerek hücre sıvılarına salınır. Bu hücrelerin NP üretim miktarı ve hidrojen peroksid salma kapasiteleri arasında yakın bir ilişki vardır. NP konsantrasyonları immun sistem aktivasyonu nedeniyle oluşan oksidatif stres düzeylerini yansıtır (51,58).

NP başlıca böbreklerden değışmeden atılır. Klerensi inülin klerensinden daha yüksektir. Sadece glomerular filtrasyonla değil tübüler sekresyonla da ekskrete edilir (52,59). Üriner NP düzeyleri kreatinin düzeyleri ile ilişkilidir (60).

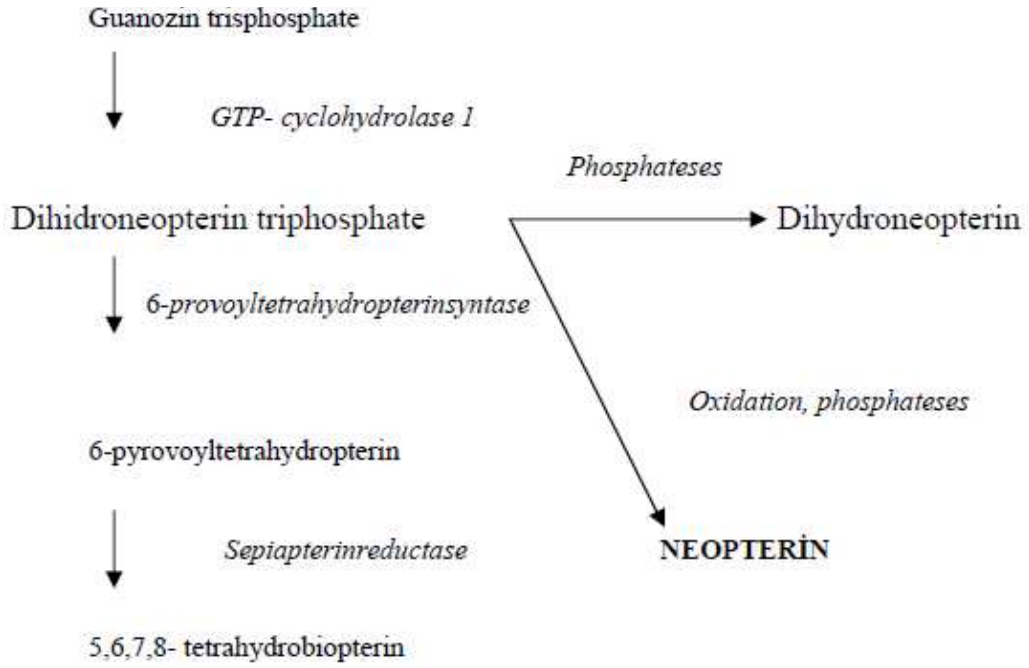
Kan NP konsantrasyonları yaşa bağlıdır, yaşlı ve çocuklarda daha yüksektir, fakat cinsiyetle ilişkili değildir (53,61-63).NP düzeyleri gestasyonel yaş ile birlikte artar ve 3. trimester geç döneminde pik yapar. Yeni doğanların NP konsantrasyonları maternal düzeye göre 3 kat daha yüksektir. Bu gestasyon karşısında artan monosit/makrofaj aktivasyonunu gösterir. Normal gebelerde yapılan bir çalışmada maternal serum NP düzeylerinde küçük bir artış saptanmış fakat bu artış fütal değerlere ulaşmamıştır. Çünkü fütal kompartman maternal NP metabolizmasından izoledir. Maternal NP konsantrasyonları doğumdan sonra 6-12 ayda normal değere gelir (64).

2.17.a. Neopterin Formasyonu:

NP düşük molekül ağırlıklı 2-amino-4-hidroksi-(1'2'3'-trihidroksipropil)-pteridindir. Aktive monosit/makrofajlar tarafından GTP siklohidrolaz I aracılığıyla GTP'den üretilir. Bu enzim aktivitesi en çok IFN- γ , daha az derecede de IFN- α , diğer sitokinler ve endotoksinler tarafından arttırılır. IFN- γ aktive Th1'lerden, natural killer hücrelerden salınır. IFN- γ en potent NP üreticisidir ve NP konsantrasyonları vücut sıvılarındaki IFN- γ varlığını gösterir. NP hücre aracılı immüitenin sensitif belirteçidir.

GTP, GTP siklohidrolaz I aracılığıyla 7,8 dihidroneopterin trifosfata dönüştürülür. Bundan NP ve 5,6,7,8- tetrahidrobiopterin sentez edilebilir. 7,8 dihidroneopterin trifosfat magnezyum bağımlı 6-piruvoyltetrahidropterin sentetaz vasıtasıyla unstabil bir bileşik olan 6-piruvoyltetrahidropterin'e çevrilir.

NP üretimi lipopolisakkaridler ve TNF- α ile de uyarılır. Diğer taraftan NP, TNF- α sentezini arttıran TNF gen ekspresyonunu stimüle eder (60,65).



Şekil 8. Neopterin Biosentezi

2.17.b. Neopterinin Klinik Önemi

Neopterinin Klinik Önemi artmış NP konsantrasyonları yoğun monosit/makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda izlenir. Vücut sıvılarında NP ölçümü hücrel immün yanıtın mevcut durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın progresyonunu öngörmeye yardımcı olur. NP salınımı T hücre proliferasyonunun maksimuma erişmesinden 3 gün önce başlar ve spesifik antikörlerin ortaya çıkmasından 1 hafta kadar önce NP üretiminde bir artış izlenebilir. Bu yüzden NP bir erken dönem inflamasyon belirteci olarak klinik uygulamaya sahiptir (66).

2.17.c. Neopterin ve serbest radikaller

Sitokinlerin uyarısıyla makrofajlar hidrojen peroksid, superoksid ve hidroksil radikallergibi reaktif oksijen metabolitleri üretirler. Hidrojen peroksid

ekstrasellüler sitoliziste yer alır. Bundan başka monositler ve makrofajlar myeloperoksidazı üretir. Myeloperoksidaz hipoklorik asit ve kloromin oluşturmak için hidrojen peroksit ve kloridi etkiler. Hipoklorik asit ve kloromin mikroorganizmalar için oldukça toksik bileşiklerdir. İnsan makrofajları IFN- γ ile uyarıldığında reaktif oksijen formlarına ek olarak, serbest radikaller tarafından etkilenen reaksiyonlarda rol oynayan, iki pteridin derivativesini salgılar. Bunlar indirgenmemiş NP ve indirgenmiş 7,8-dihidroneopterin'dir. 7,8- dihidroneopterin daha stabil bir bileşiktir.

Oksijene duyarlıdır ve yüksek konsantrasyonlarda apoptozisi indükler (67).

Oettl ve arkadaşlarının gösterdiği gibi dihidroneopterin özellikle iyonik demir varlığında oksijen radikallerinin oluşmasını potansiyalize eder (68).

NP ksantin oksidazın kompetitif inhibitörü olarak rol oynar. Ksantin oksidaz da superoksit serbest radikallerinin bir kaynağıdır (7). Diğer yandan NP hidrojen peroksit ve klorominin etkilerini ve onların mikroorganizmalara karşı olan toksisitelerini artırır (69).

NP, sadece indirekt olarak serbest radikallerin oluşumunu engeller, ancak sitotoksisitelerini artırır. NP ile birlikte makrofajlardan salınan dihidroneopterin serbest oksijen radikallerini etkisizleştirir.

2.17.c.Neopterin ve Hematopoezis

Demir immunokompetan hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Diğer yandan son derece toksik hidroksil radikallerin oluşumunu katalize etmektedir. İmmun yanıt süresince daha çok demir hücre içine geçer, böylece kullanılabilir demir miktarı azalır. Bu süreç makrofajları sitokinlere ve özellikle IFN- γ 'ya duyarlı kılar. TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler bir intrasellüler demir taşıyıcısı olan ferritinin üretimini artırır. Yani monosit ve makrofajların aktivasyonu serum demir miktarındaki

bir düşüşle ilişkilidir. Ekstrasellüler demir eksikliği ek olarak NP'in salınımını uyarır (70).

Pagel ve arkadaşlarının izole sıçan böbreklerinde gösterdiği gibi NP'in eritropoezis üzerinde indirekt inhibisyon etkisi vardır. Bir perfüzyon sıvısına eklendiğinde NP eritropoetin mRNA seviyelerinde azalmaya neden olur. Böbrek dokusundaki in vivo yüksek NP konsantrasyonları muhtemelen inflamasyona eşlik eden anemiye derinleştirir (71). Fare kemik iliği kültürlerine eklenen NP'in monosit/makrofaj serisinin progenitörlerini aktive ettiği de bulunmuştur (72).

Birçok kronik hastalığa özellikle son dönemlerinde anemi eşlik eder. Aneminin varlığı maligniteler ve kronik infeksiyonlarda sıklıkla kötü prognoz anlamına gelir. Anemi romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda da gelişebilir. Bütün bu durumlarda Th1/Th2 oranında Th1 lehine bir dengesizlik vardır. Kronik hastalığı olan hastalarda serum NP seviyeleri ile demir transferi ve hemoglobin arasında ters, ferritin ile doğru bir ilişki bulunmuştur (73).

NP konsantrasyonları akciğer kanseri, uterus ve serviks kanseri ve multipl miyelom gibi aneminin eşlik ettiği malignitelerde daha yüksektir (74-76).

NP üretimindeki artış hücre içi demir miktarındaki azalış ile birlikte (75). Birçok hastalıkta görülen anemi ile NP arasında direkt bir ilişki kurulamamışsa da NP'in anemi gelişimini eritropoetin üretiminin inhibisyonu yoluyla etkilediği düşünülmektedir.

2.17.d. Neopterin ve İnfeksiyöz Hastalıklar

Artmış NP seviyeleri bakterilerin yol açtığı infeksiyonlarda olduğu kadar HIV, sitomegalovirüs, hepatit-B ve hepatit-C gibi virüslerin de yol açtığı infeksiyonlarda da görülebilir (76-83). Ancak en yüksek NP konsantrasyonları septik şokta saptanır (84). Pulmoner tüberkülozda NP konsantrasyonları hem serum, hem de idrarda artmıştır ve hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olarak kullanılabilir (85-89).

Benzer olarak aktif lepralı hastalarda yüksek serum NP seviyeleri izlenirken immunsupresif tedavi süresince bu seviyeler düşer (90). Santral sinir sistemi veya periferik infeksiyonu olan çocuklarda Millner ve arkadaşları serebrospinal sıvı NP değerlerinin merkezi sinir sistemi infeksiyonları için yüksek oranda duyarlı ve özgül, serum NP seviyelerinin periferik infeksiyonlar için özgül olduğunu göstermişlerdir (91). Serum NP konsantrasyonları malarya ve leişmanyazis gibi protozoal infeksiyonlarda da artmıştır. İlginç olarak bu seviyeler viseral leişmanyaziste artmışken, kutanöz leişmanyaziste normal sınırlar içinde bulunmuştur (92).

2.17.e.Neopterin ve Malign Hastalıklar

Birçok değişik tip malignitede artmış NP konsantrasyonları bulunmuş, tümör evresi ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (86,93).

Yüksek serum ve/veya idrar NP seviyeleri akciğer kanserinde, over kanserinde, uterin, serviks karsinomunda, meme kanserinde, tiroid bezi karsinomunda, pankreas adenokarsinomunda, kolon adenokarsinomunda, multipl miyelomda ve kaposi sarkomunda (HIV infeksiyonu olmasa da) tespit edilmiştir (89-91, 94-102). Over karsinomu, meme kanseri, kolon adenokarsinomu ve IL-2 ile tedavi edilen metastatik renal kanserli hastalarda artmış serum veya idrar NP seviyelerinin daha kısa sürvi ile ilişkili olduğu görülmüştür (97,99, 100, 103). Akciğer kanserinde artmış idrar NP konsantrasyonları morfolojik tümör tipi, evre ve metastazlar ile ilişkili değildir; ancak prognoz her zaman daha kötüdür.

Uyarılmış makrofajlar malign hastalıklarda ikili bir rol oynarlar. Sitokin salarak tümör büyümesini engeller ve bunun tersine tümör içinde angiogenezi tetikleyen büyümefaktörlerinin sitümülasyonu yoluyla tümör büyümesini artırır. Bu faktörler fibroblast büyüme faktörü (FGF), IL-8 ve vasküler epitelyal büyüme faktörüdür (VEGF) .Dolayısıyla NP maligniteli hastaların serum ve/veya idrarında mevcut sayısız sitokin gibi immün hücreleri aktive eder. Ancak tümör

hücreleri tarafından tespit edilebilir seviyelerde üretilmediğinden tipik bir tümör belirteci olarak görülemez (94,104).

2.17.f. Neopterin ve Otoimmün Hastalıklar

Artmış serum ve/veya idrar NP düzeyleri romatoid artrit, glomerulonefrit, Sjögren sendromu ve Graves hastalığında da izlenmiştir (95-99,105).

Otoimmün hastalıklarda NP makrofaj infiltrasyonu olan bölgelerde üretilir (58). Romatoid artritte serum ve idrar NP düzeyleri hastalığın aktivitesiyle artış gösterir ve IgM-romatoid faktör düzeyleri ile ilişkilidir (86,87,106). Grave's hastalığında Wagner ve arkadaşları NP ve tiroglobulin antikorlarıyla pozitif bir korelasyon bulurken, tiroid hormon düzeyleri ile bir ilişki saptamamışlardır (100,107-110).

2.17.g. Neopterin ve Kardiyoloji

Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir süreçtir. Akut klinik semptomlar ateromatöz plak rüptürü sonucu meydana gelir. Erişkinlerde serum NP konsantrasyonları ile karotid ateroskleroz arasında bir korelasyon vardır (91,111,114). Schumacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da akut miyokard enfarktüsünde yükselmiş serum NP düzeyleri gösterilmiştir. NP seviyelerinde trombolitik tedaviden 4 saat sonra belirgin bir düşme izlenmiştir. Bu düşüş makrofaj supresyonuna bağlıdır. Akut serebral iskeminin ilk yılında kronik inflamasyona bağlı olarak NP konsantrasyonlarında artış izlenir. Endotelin-1 ve NP arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Bu herikisinde aktif makrofajlardan salındığını düşündürmektedir (92,93,112).

2.17.h. Neopterin ve Renal Hastalıklar

Artmış serum ve/veya idrar NP konsantrasyonları böbrek yetmezliği,

diabetik nefropati, glomerulonefrit, hepatit-B'ye bağlı nefropati ve renal transplant reddinde saptanmıştır.

Böbrek hastalıklarında iki mekanizma artmış NP konsantrasyonlarından sorumludur:

1.NP itrahında bozukluk, 2. İnflamasyona bağlı olarak NP üretiminde artış. Hemodiyalize giren hastalarda serum NP düzeyleri düşer. Steroid bağımlı hastalarda idrar düzeyleri belirgin olarak düşüktür (85,94-97,113).

2.17.1. Neopterin ve Diğer Hastalıklar

Yenidoğanların serumunda NP düzeylerinde belirgin bir artış olur. Bu perinatal inflamatuvar proçese bağlıdır. Gebelerde NP artışı intrauterin bir infeksiyonla ve preeklampsi ile bağlantılıdır. Anne kanındaki NP düzeyleri erken doğumlarda da yüksek bulunmuştur (60).

Steroid tedavisi gerektiren, örneğin ekstrapulmoner sarkoidoz veya solunum fonksiyon testleri bozulmuş sarkoidozlu hastalarda serum NP düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Ancak serum NP ve TNF- α düzeyleri ile bronkoalveoler lavajdaki NP ve TNF- α düzeyleri arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Bu da NP'in salınımının alveoler makrofajlardan değil periferik makrofajlardan olduğunu gösterir (88).

Tip II diabette NP düzeylerinde artış saptanmamasına rağmen sağlıklı kişilerde hiperinsülinemi olduğunda, makrofaj aktivasyonuna bağlı olarak serum NP düzeyleri artar (89). Akut pankreatitte yüksek NP düzeyleri kötü prognoz gösterir ve CRP'den daha spesifiktir (90).

3-2. ANESTEZİK VE CERRAHİ PROTOKOLÜ

Premedikasyon amacıyla, tüm olgulara operasyondan 12 saat önce ağızdan 0,15mg/kg dozunda diazepam verildi.Olgular operasyon odasına

alındıktan sonra, yaş, boy, ağırlık gibi demografik verileri kaydedildi. Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce EKG elektrotları takılarak D2-V5 derivasyonlarının ve pulse oksimetri takibi için monitöre bağlandı. (Lohmeier M2 11) Sol sefalik veya brakial ven 16 veya 18 gauge kateter (B Braun Melsungen Germany, vazofix branüle) ile kanüle edildi. Sağ radial arter 20 gauge kateter ile kanüle edilerek monitörizasyonu sağlandı. (Radial arter kullanılmayacaksa dominant olmayan taraftan, Allen testi takiben) veya femoral arter kanülasyonu yapıldı. 14-16 G iv kateter ile 2 periferik damar yolu açılır (radial arter alınmasına göre). Mesane kateterizasyonu yapıldı ve nazogastrik sonda takıldı. Hastalar %100 O₂ ile ventile edildi Anestezi indüksiyonu standardize edilerek tüm hastalar 5 mcg/kg fentanil sitrat, 0.2 -0.3mg/kg etomidat veya 2mg /kg ketamin +fentanil 5mcg/kg +midazolam 2 mg intra venöz uygulanarak yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra uygun boyda endotrekeal tüp ile entübe edilerek volüm respiratöre bağlandı. Respiratör IPPV modunda, FiO₂ =%100 TV=10 ml/kg, solunum sayısı=12/dakika, Ti/Te = 1 2, PEEP=0 mBar olarak ayarlandı (Drager- Julian).

Anestezi indüksiyonu ve solunumun sağlanmasını takiben nazofarenks ve rektuma birer termal alıcı konarak vücut sıcaklığı monitörize edildi 1 gr İV sulbaktam+ampisillin uygulamasından sonra steril şartlar altında, sağ internal juguler ven, seldinger yöntemiyle kanüle edilerek, intradücer (Biosensors International 7 F TD 1703 HX) takıldı ve Lohmeier M211 ile monitörize edildi.

Anestezi idamesinde, 0.03 mg/kg/saat midazolam ,3-5mcg/kg/saat dozunda fentanil, pankuronyum, vekuronyum veya rokuronyum kullanıldı. %50 O₂ +%50 hava +%0.5-1MAC sevofluran, izofluran veya desfluran uygulandı.

KPB için heparinizasyon (sol internal mammarian arter disseksiyonu tamamlanırken / perikardiyotomiden sonra) 350 İÜ/Kg(santral yoldan) aspirasyonla kan geldiği görüldükten sonra işlemi yapıldı. ACT 5 dak. sonra kontrol edildi. ACT kontrolü saat başı tekrarlandı. KPB' a tam debi olarak girildikten sonra iv sıvılar kesilip, kalp atımları tam kaybolduktan sonra ventilasyon durduruldu. (Aortik kross klemp konduğunda).

KPB öncesi bazal değerler(t0) olarak kaydedildi. KPB sırasındaki her 15 dakikada bir alınan arteriyel kan gazındaki(Stat profile M, Nova Niomedikal) değerlerin ortalaması t(2) olarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm olguların operasyonları standart cerrahi teknik ile gerçekleştirildi Mediastinum median sternotomi ile açıldı Santral yol kullanılarak, başlangıç ACT değerine göre 3-4 mg /kg dozunda heparin verilir, takiben 3 dakika sonra bakılan ACT değeri 400-650 saniye arasında, asendan aorta ve sağ atrium apendikslerine kese ağzı dikişleri konularak kanülasyon yapıldı. Venöz drenajı sağlamak için two stage hastanın BSA 'na uygun french de venöz kanül ile arteriyel dönüş kanülü kullanıldı Sağ atrium apendiksine yakın, venöz kanül trasesinin üzerinde kalacak şekilde konulan ayrı bir kese ağzı dikişle 14 F kateter kullanılarak koroner sinüs kanüle edildi Aort kökünden vent ve antegrad kardiyopleji vermek amacıyla, 14 F kateter U sütürler yardımıyla asendan aortaya yerleştirildi.

Tüm olgularda oksijenatör (Dideco-EVO-FLO Stokert Adult Membran), roller pompa (Dideco –EVO-FLO Stokert Roller Pump S3) ile non-pulsatil akımla, 40 q arteriyel filtre (Dideco, 40 mikro Adult Membran) kullanılarak, debi normotermide ortalama 2.4 lt/m² olacak şekilde kullanıldı KPB sırasında ortalama arteriyel basınç 50- 90 mmhg arasında tutuldu ve bunun için gerektikçe efedrin veya nitrogliserin kullanıldı.Olgularda prime solüsyonu olarak 1000cc kristaloid +500 cc kolloid solüsyonu ,%20 mannitol 150 cc, sodyum bikarbonat 10 cc, heparin 2cc (100mg) ve magnezyum sülfat 10cc (1 amp) kullanıldı. KPB sırasında her 45 dakikada bir arteriyel kan gazı kontrolü yapıldı.Prime solüsyonuna 1 gr antibiyotik+prednizolon 250mg ilave edildi.

Tüm olgularda KPB sırasında hematokrit 22-26 arasında tutuldu ve sistemik hipotermi (28-32 'c) sağlandı. Tüm ameliyat boyunca idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat altına düştüğünde diüretik ilaçlar (furosemid) kullanıldı.

Miyokardiyal koruma için tüm olgularda kros klemp konduktan sonra kan kardiyoplejisi için başlangıçta plegisol solüsyonu (ABD,Abbott) (yüksek potasyum içerikli) kristaloid kardiyopleji antegrad olarak kullanıldı.(250-300

mmhg basınçla)verildi. Retrograd kan kardiyoplejisi düşük potasyum içeriği (10 meq/lt) ile 20-30mmhg basınçla devamlı verildi(10 derece) Plegisol soğuk uygulandı.(2-4 derece) Plegisol içeriğinde her 100ml de 643 mg sodyum klorür ,17.6mg kalsiyum klorür,325.3 mg magnezyum klorür heksahidrat ve 119.3 mgpotasyum klorür mevcut.Ph ayarından dolayı HCL ve NaHOH içerebilir.

Kros klemp alınmadan önce sıcak kan kardiyoplejisi 5 dak. Süreyle 36 derece verildi. Kros klemp alındıktan sonra lidokain 100mg,10cc magnezyum, 250mg teofillin , 1amp L-carnitine kullanıldı.

Kross alındıktan sonra ventriküler fibrilasyon görülen olgular 20 jul ile defibrile edildi. Olgunun rectal ısı 36,5°C, ösafagus ısı 37°C olunca KPB sonlandırıldı. KPB sonrasında heparin nötralizasyonu için heparin/protamin oranı 1/1.2 olacak şekilde protamin en az üç dakikada verildi.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ağustos 2009 ve Ocak 2010 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalpve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirilerek koroner arter bypass ameliyatı geçiren 14 erkek ve 6 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya elektif koroner revaskülarizasyon ameliyatı uygulanacak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50 ve üzerinde olan kardiyopulmoner cerrahi uygulanacak hastalar dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 60.2 ± 7.8 yıl 'dir. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri şunlardı: 15 yılı aşan Diabetes mellitus varlığı, 80 yaş üzeri ve 20 yaş altı,karaciğer hastalığı, ciddi böbrek hastalığı (kreatinin>2,5 mg/dl), anemi (hemoglobin<10 mg/dl), kanama-pıhtılaşma bozuklukları, tiroid fonksiyon bozukluklar, kronik inflamatuvar hastalıklardan bir ya da daha fazlası olanlar, malignite, nörolojik hastalıklar,yüksek ya da düşük vücut ağırlığı ($35 < \text{vücut kitle indeksi} < 18$), geçirilmiş kalp ameliyatı, metabolik hastalık varlığı. Ayrıca çalışmaya yukarıda sayılan risk grubundaki hastalar alınmaması yanı sıra,

ameliyat sırasında ya da sonrasında bu sistemleri ilgilendiren bir hastalık ya da komplikasyon gelişmemiştir.

Hastaların kimlik bilgileri, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi, klinik gidiş ve sonuç bulguları hasta izlem formuna kaydedildi. 20 hastanın preoperatif ve postoperatif dönemlerinde kan örnekleri için preop bir kez ve postop. 4., 24. ve 72. saatlerde alınan serum örneklerinde WBC,neopterin ve serumda CRP düzeyleri bakıldı. Hasta grubunu oluşturan olgulardan sabah saatlerinde 12 saatlik açlığı takiben periferik bir venden, 19 gauge iğne ile hemolizden kaçınarak, edtalı tüplere kan örneği/edta oranı 9/1 olacak şekilde kan alındı.Kanlar 1500 devirde santrifüj edilerek serumları -80°C'de saklandı Hastalara genel anestezi altında median sternotomi ile aortokoroner bypass cerrahisi uygulandı Bütün hastalara genel anestezi altında median sternotomi ile aortokoroner bypass cerrahisi uygulandı. Cerrahi işlem sırasında aynı anestezi protokolü ve kalp ve akciğer pompası(Dideco-EVO-FLO Stokert Roller Pump S3) kullanıldı. Ortalama greft sayısı 2,7 idi. Tüm hastalara internal mammarian arter kullanıldı. Ven grefti olarak safen ven kullanıldı. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi.

Değerlendirme yöntemleri.

3-1-Biyokimyasal inceleme

Laboratuvar testleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Lökosit sayısı, EDTA'lı tüpe alınan kanda otomatik cihazla EL-808 IU cihazında ölçüldü. . CRP, Dade Behring kiti kullanılarak (ProsPec, Dade Behring, USA) nefelometrik yöntemle ölçüldü. Kitin normal CRP değeri < 3.2 mg/L idi. Serum neopterini,DRG Neopterin Enzim İmmunoassay (ELISA) kiti ile, Bio-Tek firmasının EL-808 IU cihazında ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kitin normal değer aralığı 0.3-3 ng/ml idi.

Hasta grubunu oluşturan olgulardan sabah saatlerinde 12 saatlik açlığı takiben periferik bir venden, 19 gauge iğne ile hemolizden kaçınarak, edtalı tüplere kan örneği/edta oranı 9/1 olacak şekilde kan alındı. Örnekler alındıktan sonra ivedilikle 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifügasyon için “Elektro-mag®M615M Laboratory Centrifuge İstanbul/Türkiye” marka ve model numaralı santrifüj aleti kullanıldı. Ayrılan plazma örnekleri pipetleme yöntemi ile 1 ml plastik kaplara konarak -80 °C’de derin dondurucuda saklandı (Angelontoni Industrie S.P.A biomedical division Massa Montana P.G. Italy).

3-3. İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17. 0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama Standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin yaş, cins, pompa süresi, cross süresi, 0., 4., 24. ve 72. saatlerde alınan serum örneklerinde WBC, neopterin ve serumda CRP düzeyleri alınarak ölçümlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi; grup içi karşılaştırmalarında ise paired sample t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen SMTİ, SMTG, Stroop 1 ve 2 ölçümleri ve değişim farklarının gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test; grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret test kullanıldı. Niteliksel veri olan cinsiyetin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4- BULGULAR

Çalışma Ağustos 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim dalında koroner

arter hastalığı nedeniyle KPB altında CABG yapılan yaşları 35 ile 68 arasında değişmekte olan 6'si (% 30) kadın ve 14'si (%70) erkek olmak üzere toplam 20 olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya elektif koroner revaskülarizasyon ameliyatı uygulanacak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50 ve üzerinde olan kardiyopulmoner cerrahi uygulanacak hastalar dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 60.2 ± 7.8 yıl 'dir. Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri şunlardı :15 yılı aşan Diabetes mellitus varlığı, 80 yaş üzeri ve 20 yaş altı,karaciğer hastalığı, ciddi böbrek hastalığı (kreatinin>2,5 mg/dl), anemi (hemoglobin<10 mg/dl),kanama-pıhtılaşma bozuklukları, tiroid fonksiyon bozukluklarkronik inflamatuvar hastalıklardan bir yada daha fazlası olanlar,malignite,nörolojik hastalıklar,yüksek yada düşük vücut ağırlığı(35< inflamatuvar.hastalıklardan bir ya da daha fazlası olanlar, malignite, nörolojik hastalıklar,yüksek yada düşük vücut ağırlığı (35<vücut kitleindeksi>18), geçirilmiş kalp ameliyatı, metabolik hastalık varlığı. Ayrıca çalışmaya yukarıda sayılan risk grubundaki hastalar alınmaması yanı sıra, ameliyat sırasında ya da sonrasında bu sistemleri ilgilendiren bir hastalık ya da komplikasyon gelişmemiştir.

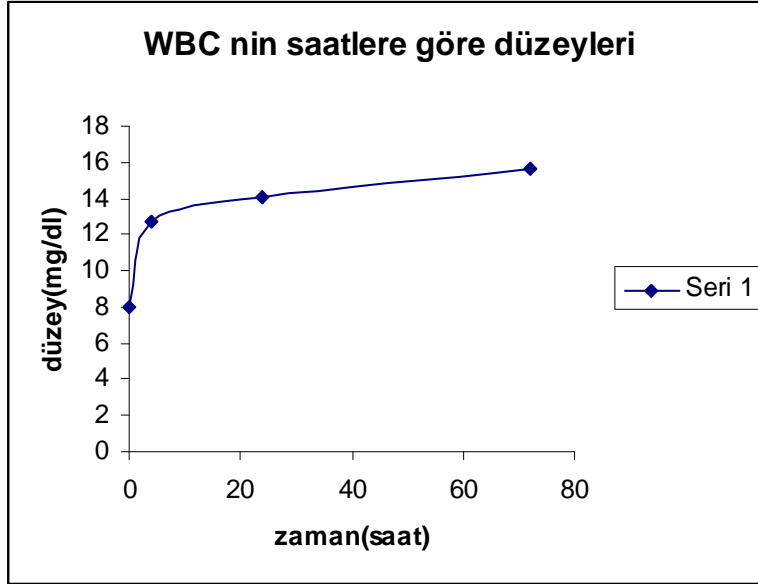
	Kadın	Erkek
Olgu sayısı (n:20)	6	14
Yaş ortalaması(yıl)	52.7 ± 9.2	63.4 ± 5.5

Tablo 4: Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

WBC	8.02± 0.69	12.70±1.20	14.80±0.61	15.64±0.99
-----	------------	------------	------------	------------

Tablo 5.

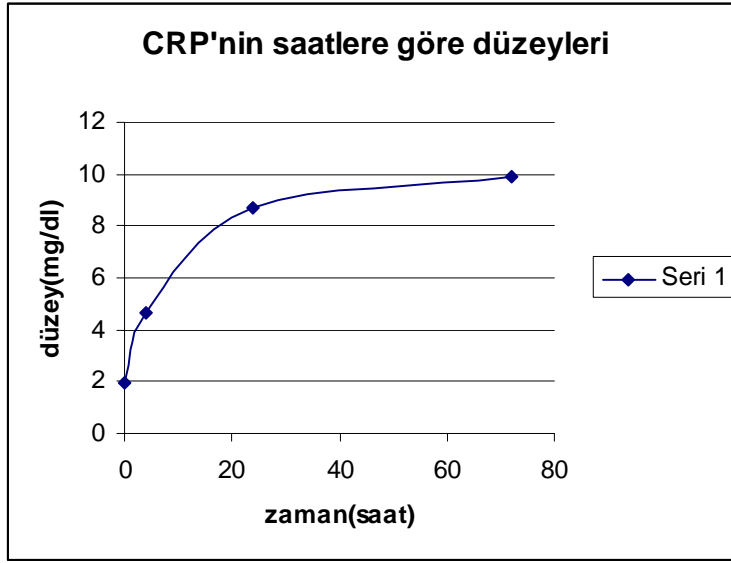


(Tablo 5, Grafik 2)Saatlere göre WBC düzeyleri

Hastaların preop(0.saat) WBC değerleri ile 4.,24. ve 72. saat değerleri karşılaştırıldığında; zaman arttıkça WBC değerlerinin istatiksels olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı.($p<0.05$)

Saat	0.	4.	24.	72.
CRP	8.02± 0.69	12.70±1.20	14.80±0.61	15.64±0.99

Tablo 6.Zamana göre CRP dağılımı



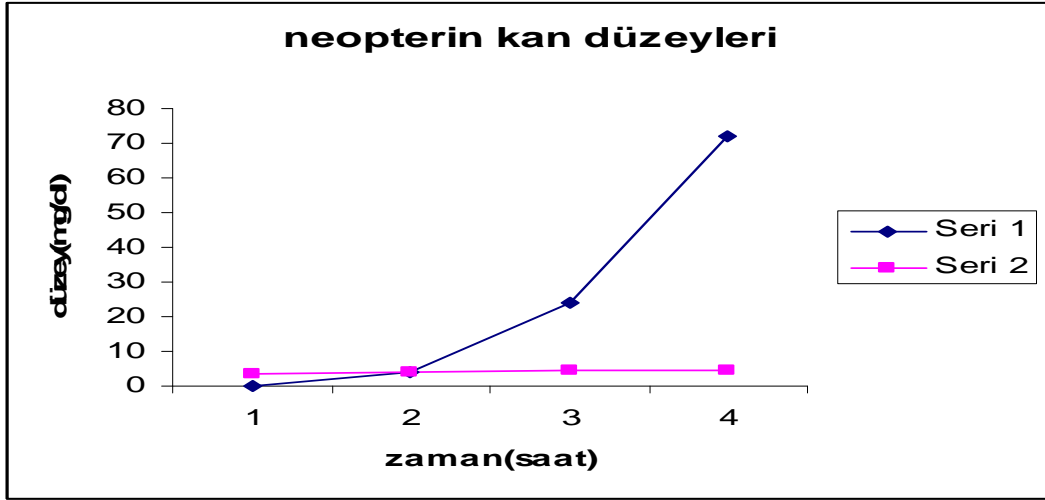
(Tablo 6:;Grafik 3):CRP'nin zamana göre grafiksel dağılımı

Hastaların preop(0.saat) CRP değerleri ile 4.,24. ve 72. saat değerleri karşılaştırıldığında zaman arttıkça CRP değerlerinin arttığı ve bu artışın anlamlı olduğu saptandı.($p<0.05$)

20 hastanın preop neopterin düzeyi preop 3.39 ± 0.26 mg/dl,postop 4.saatte 4.05 ± 0.47 mg/dl,postop 24.saatte 4.70 ± 0.38 mg/dl, ve 72.saatte 4.69 ± 0.40 mg/dl saptandı.

Saat	0.	4.	24.	72.
Neopterin düzeyi	3.39 ± 0.26	4.05 ± 0.47	4.70 ± 0.38	4.69 ± 0.40

Tablo 7. Saatlere göre neopterin düzeyleri



(Tablo 7, Grafik 4:)Preop,4.,24. ve 72. saatlerde Neopterin Kan Düzeyleri

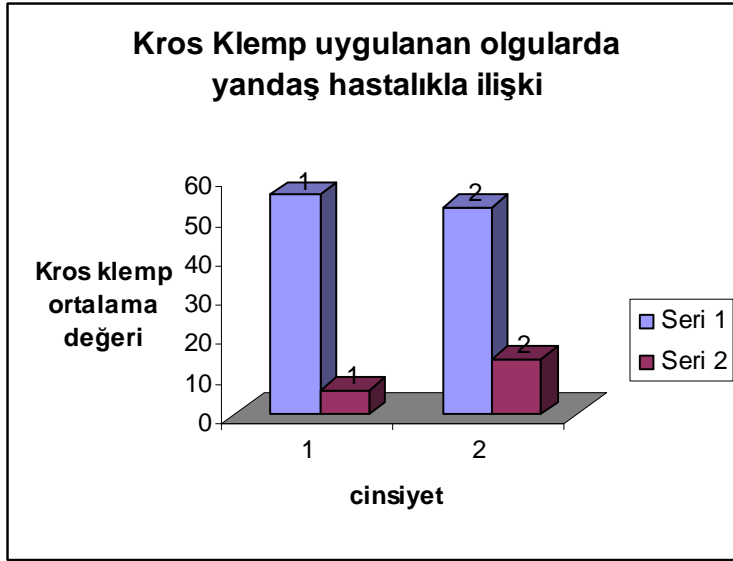
Hastaların preop(0.saat) neopterin değerleri ile 4.,24. ve 72. saat değerleri karşılaştırıldığında zaman arttıkça neopterin değerlerinin arttığı görülmekte olup; bu artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Yandaş hastalığı olan 6 hasta mevcuttu. Bunlardan 2'si kronik böbrek yetmezliği olan hastalardı (ortalama hastalık süreleri 36 ± 0.40 ay ve keatinin klirensleri 1.5 mg/dl altında) .Diğer 4 hastada DM mevcut olup ortalama hastalık süresi 60 ± 3.20 ay idi.

	Hasta	Ort	p
Kros klemp uygulanan			
yandaş hastalığı olanlar	6	55.71 ± 34.75	0.82
yandaş hastalığı olmayanlar			
yandaş hastalığı olmayanlar	14	52.33 ± 21.70	0.79

Tablo 8. Kros klemp uygulanan koroner arter hastalarında kros klemp süresi ile yandaş hastalığın eşlik etmesi arasındaki ilişki

Gruplara göre olgularda yandaş hastalık görülme oranları ile kros klemp uygulanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$)



Grafik 5.Kros klemp ve cinsiyet ilişkisi

Neopterin düzeyleri	N	0	4	24	72
yandaş hastalığı olanlar	6	3.95±1.13	3.39±1.45	5.52±2.30	5.01±1.22
yandaş hastalığı olmayanlar	14	3.15 ±1.18	5.58±2.79.	4.35±1.34	4.56±2.04
P		0.81	0.81	0.29	0.20

Tablo 9. Yandaş hastalıkla neopterin düzeylerinin ilişkisi

Gruplara göre olgularda yandaş hastalık görülme oranları ile neopterin düzeylerinin etkileşimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$)

)

Neopterin Düzeyleri					
Kros klemp süresi	N	0	4	24	72

60 dk altı	12	2.99±0.70	3.36±1.03	4.19±1.09	4.26±1.59
60 dk üstü	8	3.99±1.56	5.06±2.94	5.46±2.23	5.35 ±2.05

Tablo 10. Kros klemp süresi ile Neopterin düzeylerinin karşılaştırılması

Kros klemp süresi 60 dk altında üstü olguların 60 dk altı olanlara göre 24 ve 72 saat neopterin düzeyleri, daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa çok yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) Ancak 4.saatdeki neopterin düzeyi kros klemp süresi 60 dk üstü olanlarda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$)

	N	Kros Klemp
Kardiyopulmoner bypass		
60 dk altı	14	40.07±17.36
60 dk üstü	6	88.83±28.96

Tablo11. Kardiyopulmoner bypassta süre ile kros klemp ilişkisi

Kardiyopulmoner bypassta kros klemp uygulanan olgularda bypass süresi ile Kros klemp arasındaki ilişki süre uzadıkça istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$)

	N	ORT
Kros Klemp E	14	62.78 ±32.23
B	6	35.83 ±17.57
P=0.17		

Tablo 12 . Kros klemp süresi ile cinsiyet ilişkisi

Kros klemp süreleri ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktur. ($p>0.05$)

		ORT			
N					
NEOPTERİN		0	4	24	72
E	14	3.52±1.58	4.24±2.50	4.95±1.96	4.92±2.02
B	6	3.08±0.56	3.60±0.86	4.12±0.76	4.17±1.23

Tablo 13. Neopterin düzeylerinin saatlerle birlikte cinsiyet dağılımına göre

Neopterin kan düzeylerinin hastanın bayan ya da erkek olması ile ve preop, 24 ve 72. saatlerde alınarak yapılan değerlendirmelerinde ise; preop değerlere göre belirgin bir artış dikkati çekmekle beraber değişim farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Ancak her iki cinsiyet ile 4. saatlerde alınan neopterin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. ($p<0.05$)

5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinin günümüze gelmesinde büyük rolü olan KPB, sunduğu avantajlar yanında yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle de uzun zamandır tartışılmakta ve çeşitli çalışmalara konu olmaktadır (1-2)

Kardiyopulmoner bypassa bağlı immünolojik fonksiyon bozuklukları hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği için kalp cerrahisinin önemli sorunlarından biridir. Kardiyopulmoner bypass'ta kanın değişik materyaller ile teması sonucunda vücudun savunma hücreleri ve proteinleri aktive olur. Bunun sonucunda da istenmeyen bazı durumlar ortaya çıkabilir. (5-7).

Arteriyel filtrelerin geliştirilmesi, monitörizasyonda ilerlemeler ve

kardiyopulmoner bypass teknolojisindeki düzelmelere rağmen, kardiyopulmoner bypass'ın immünolojik komplikasyonlarıyla ilgili alanda fazla bir gelişme olmamıştır. Ameliyat mortalitesindeki belirgin azalmaya karşılık immünolojik komplikasyonlara bağlı ölüm oranı %7.2'den %19.6'ya kadar yükselmiştir (8).

Kalp cerrahisindeki ilerlemeler sayesinde daha yaşlı hastalar ve daha önceki yıllarda ameliyat edilemez kabul edilen olgular da ameliyat edilebilmektedir. Bu da, immünolojik komplikasyonların daha fazla görülmesine zemin hazırlamaktadır. Kanın yabancı yüzeylerle teması kompleman, trombositler, nötrofiller ve proinflamatuvar kininlerin aktivasyonuna sebep olur.

KPB sonunda beyin, böbrek, akciğer ve kalp de dahil iskemik doku ve organların reperfüzyonu ile kompleman sistemiyle beraber fibrinolitik ve koagülasyon sistemlerini de içeren abartılı sistemik bir immünolojik cevap oluşur. Kompleman aktivasyonu, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımı, hücre lizisi, düz kas kontraksiyonu, vasküler geçirgenlik artışı ve fagositik hücre aktivasyonu gerçekleşir. Kompleman sisteminin klasik yoldan aktivasyonu, antijen-antikor kompleksi ile karşılaşma sonucu C1, C4 ve C2 aracılığı ile başlar. Alternatif yoldan aktivasyonu ise kompleks polisakkaridlerin, lipopolisakkaridlerin, IgA ya da IgD'nin veya kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu C3'ün aktive olması ile başlar. Her iki yol da C5-C9 arası diğer komponentlerin aktifleşmesi ile sonuçlanır.

C3a ve C5a fragmanları anafatoksin olarak bilinir. KPB'ta bu sistemin alternatif yoldan aktive olduğu düşünülmektedir (9-14).

Kan yabancı yüzeylerle temasa geçince, koagülasyon sistemi faktör XII (Hageman faktör) aracılığıyla tetiklenmektedir; fakat heparin varlığından dolayı koagülasyon tamamlanamaz, plazmin oluşumu gerçekleşir, olay hem klasik hem de alternatif yoldan kompleman sistemine ek olarak kallikrein/kinin sisteminin de aktivasyonu yönünde gelişir. Bunun sonucunda kompleman alt üniteleri direk membran hasarına neden olur, nötrofilleri aktive eder, fagositlerin uyarılması ve

lizozomal enzimlerin salınımına yol açar.

Kompleman aktivasyonu nötrofillerin migrasyon, adhezyon ve sekresyon fonksiyonlarını başlatır. Aktive olmuş nötrofiller endotel hücrelerin fagositlerin uyarılması ve lizozomal enzimlerin salınımına yol açar ,endoteli hasara uğratarak platelet aktive edici faktör (PAF) salınımına yol açar ki, bu da adhezyon ve aktivasyonu daha da artırır. Nötrofiller interstisyel alana geçer, serbest radikaller oluşur. Bütün bunlar kardiyak cerrahide görülen reperfüzyon hasarına katkıda bulunur. Küçük protein yapıtaşlarından oluşan sitokinler immün cevapta rol alan diğer maddelerdir. Etkileri; vücut sıcaklığında değişimler, hipotansiyon, mental durum değişiklikleri, akut faz proteinlerinde yükselme olarak sıralanabilir. T ve B lenfositleri immünglobulinlerin yapımı ve farklılaşması, nötrofil kemotaksisi ve transendoteliyal migrasyon gibi birçok olayda görev alırlar. Antijen komplekslerinin makrofajlara bağlanması ile yapımı tetiklenen tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin 1,6,8 (IL) gibi diğer bazı maddelerin yapımını ve salınımını tetikler. IL-2, hücre aracılı immün cevapta, T-helper hücre yapımında etkilidir. Kalp cerrahisi sonrası değişken hücresel immün yanıtta IL-2 yapımındaki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (15). IL-10 inflamatuvar cevabı negatif feedback etkisiyle sınırlama etkisine sahiptir.

Oksijenatör tipleri üzerinde yapılan değişik çalışmalarda immün yanıtla ilgili değişik sonuçlar alındığı, heparin kaplı ekstrakorporeal hatların klasik sistemlere göre nötrofil aktivasyonuna daha az neden olduğu belirtilmiştir (16-20).KPB ve sonrasında uygulanan hemofiltrasyonun dolaşım sistemindeki inflamatuvar mediyatörleri azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (21,25).

Kortikosteroid ve proteaz inhibitörlerinin immün yanıtı belli derecelerde azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (26).

Ameliyat sonrası immün disfonksiyon riskini artıran hastaya ait kişisel özellikler; serebrovasküler hastalık öyküsü, tespit edilemeyen kognitif

bozukluk veya demans olması, hipertansiyon, diyabet veya periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörleridir .(3) Ameliyata ait risk faktörleri ise; cerrahi teknik (kardiyopulmoner bypass ve aortik kros klemp süresi),hipotansiyon, hastalıklı aortanın manipülasyonu , genel anestezinin etkileri ve hipotermidir. (4) Aterotromboembolik olaylar (mikroemboli), hipoperfüzyona sekonder akım alanındaki hipoksi olası etyolojik mekanizmalardandır (5-7). Kalp cerrahisi geçiren hastaların yarısından fazlasında bu fonksiyonlar etkilenir (8). Bununla birlikte bunların %20'sinde belirtiler çok hafif, sadece %5'inde ise daha ciddidir.(9) Birçok disfonksiyon değişikliği iyileşebildiği gibi aylar veya yıllarca da kalıcı olabilirler. Ameliyattan altı ay ile beş yıl sonra, hastaların %80'inden fazlası, normal fonksiyonlara sahip bulunurlar. Bu fonksiyonlardaki bozulmanın nedeni olarak, embolizasyon, hipoperfüzyon ve bunun sonucundaki iskemi gösterilmektedir (10-13). İmmünolojik bozukluklar mortaliteyi yaklaşık %10 kadar artırır ve bunun sonucunda hastanede kalış süresi, rehabilitasyon süresi artar ve normal yaşama dönüş süresi uzar (14). Çalışmalar, koroner arter hastalığı olan bağışıklık sistemi çeşitli nedenlerle etkilenmiş hastalarda mortalite için riskin artmış olduğunu göstermektedir (15-17). Bağışıklık sistemindeki etkilenmenin cinsiyetle ilgili olmadığı pek çok yayında belirtilmiştir. (18-21) Çalışmamızdaki olguların %20'si kadın%70'i erkek'dir. Bizim çalışmamızda vaka sayısı az oranda olmakla birlikte cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır

($p>0.05$). KPB yol açtığı sistemik inflamasyon, ameliyat sonrası organ disfonksiyonu gelişiminde bir etkendir. S100 proteinindeki artışın inflamatuvar yanıtın yol açtığı kan beyin bariyerindeki hasarın güçlü bir göstergesi olduğu bilinmektedir (22) Bizim çalışmamızda gruplara göre olgularda CRP değerlerinde artış görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p<0.01$). CRP'nin sistemik inflamasyonu gösterdiği düşünülürse istatistiksel anlamlılığı daha da belirginleşmektedir. Ancak S100 protein değerleri atan kalpte bypass yapılan olgularda daha düşük bulunmuştur

(23,32). Atan kalpte koroner arter cerrahisinde sistemik inflamasyonundaha az olduğu kanıtlanmıştır .(24,33,35) Bu azalmanın kardiyak fonksiyonların korunmasında önemli olduğu belirtilmektedir (37-39) Vücut dışı dolaşım sistemlerinin olumsuz etkilerini en aza indirmek ve maliyetleri azaltmak için daha az invaziv olan atan kalpte koroner cerrahisi uygulanmaya başlamıştır. Ancak, atan kalpte koroner cerrahisi sırasında kalp debisinde azalmaya bağlı hemodinamik bozukluklar ve kalbin manipülasyonuna bağlı ritim bozuklukları oluşabilir. Atan kalpte koroner arter cerrahisinde kardiyak manipülasyonlarla santral venöz basınç ve kafa içi basıncının artması, ortalama arter basıncının düşmesi serebral perfüzyon basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Bu nedenle, ameliyat sırasında hemodinamik stabilitenin sürdürülmesi özellikle beyin perfüzyonu açısından önemlidir. Hipotansif dönemlerin mümkün olduğunca kısa tutulması gerekmektedir (41) .Biz yaptığımız bu çalışmada atan kalpte koroner cerrahisi yapılan olguları çalışmaya dahil etmedik. KAB sonrasında immünolojik komplikasyonların görülme ihtimali, 65 yaşından büyük olanlarda daha genç olanlara oranla çok fazla artmaktadır (50). Bizim çalışmamıza aldığımız olguların yaş ortalaması kadıncinsiyette $52,7 \pm 9,2$, erkek grubunda ise $63,4 \pm 5,5$ 'dir. KAB olgularında immün bozukluk açısından en riskli grubun ileri yaş (>65) grubundaki olgular olduğu ifade edilmektedir (1-16,3,7). Çalışmamızda yaşla serum neopterin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin; hasta ve kontrol grubu yaş sınırlarını neopterin düzeylerini etkilemeyecek aralıktan seçtiğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizde cinsiyet arasındaki farklılık olmaması vaka sayısının az olması ile ilgili olabilir. Van Dijk ve arkadaşlarının yapmış olduğu multisentrik çalışmada(48), postoperatif 7. günde yaptıkları immün fonksiyon değerlendirmesinde immün fonksiyonlardaki bozulmanın artan yaşla korele olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Kirklin JK ve arkadaşlarında yaptıkları çalışmada 50 yaşın altındaki olgularda birinci haftada immün bozukluk

insidansının 70 yaşın üstündeki olgulara göre daha düşük olarak saptamışlardır(51). Bu verilere rağmen artan yaşın immün fonksiyonlarda bozulma görülme riskini arttırmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Van S ve arkadaşlarının çalışmasında (61), bağışıklık sistem fonksiyonlarındaki değişimin artan yaş ile birlikte olmadığı belirtilmektedir. Ancak Van S'in çalışmasında, olguların yaş ortalamasının 63 olması, bu çalışmanın bu tip bir yorumla sonuçlanmasını kısıtlayan çok önemli bir faktördür. Aynı şekilde bizim çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 60.2 yıl olması artan yaş ve immün fonksiyonlardaki bozulma arasında bir değerlendirme yapmamızı engellemiştir.

Yine cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır($p>0.05$). İmmün bozulmada olguların cinsiyetinin önemli olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Klinikte akut inflamasyonu belirlemek için en sık WBC ve CRP kullanılmaktadır. WBC ve CRP hastalık şiddeti ve progresyon ile yakından bağlantılıdır. Ancak CRP hızlı yükselmesi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle daha spesifik aktivite belirleyicisidir. CRP'nin ısrarla yüksek kalması kardiyak hasardaki hızlanmayı belirler (113). Çalışmamızda KPB girmiş hastaların WBC ve CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda KPB sırasında WBC düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p<0.01$). Bizim çalışmamızda ki olgularda preop WBC düzeyi 8.02 ± 0.69 mg/dl düzeyindedir (Tablo10).

KPB'de pompanın tek başına WBC oranını arttırdığı konusu hala tartışmalı bir konudur Kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan kardiyak operasyonlarda postoperatif enfeksiyon riski yüksektir. Bu artış da, ekstrakorporeal sirkülasyonun bakteriyel invazyona karşı konağın gösterdiği rezistans üzerindeki etkisi rol oynar. Ekstrakorporeal sirkülasyona giren hastalarda postoperatif dönemde hücresel immün disfonksiyonun günlerce devam ettiği gösterilmiştir [69]. Ayrıca açık kalp cerrahisi sırasında kullanılan nispeten fazla orandaki kan ve kan ürünleri de immün sistemi

baskılabilmektedir (70). Kardiyopulmoner bypassta bypass ve kros klempin süresi de meydana gelecek immünolojik hasar da etkili olmakta olup süre uzadıkça hasarın derecesinin arttığına dair veriler mevcuttur. (8-12) Bizim çalışmamızda da kardiyopulmoner bypassta kros klemp süresi ile bypass süresi arasındaki ilişki süre uzadıkça istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur Bypass süresi çalışmamızda 100dk altı ve üstü ;kros klemp süresi 60 dk altı ve üstü olarak değerlendirilmiştir ($p<0.01$) Literatürde her iki işlem için belirli bir süre ifade eden çalışmalara rastlanmadı.Ancak bypassta 3-4 saati aşma ve kros klempede 1-2 saatten uzun kalmanın immünolojik hasar dahil pek çok komplikasyona zemin hazırladığı ve süre konusunda titiz olunması gerektiği klasik yayınlarda belirtilmiştir.(18-22)

Kardiyak operasyon geçiren hastalarda mortalite ve morbidite oldukça yüksektir. Enfeksiyon en sık görülen komplikasyondur ve hastane ölümlerinin en sık nedenidir. Enfeksiyon oranı bu tür hastalarda %7-23 arasında değişebilmektedir. Elektif açık kalp cerrahisi operasyonlarından sonra bu oran %1.6-8.6'dır. Diabet ya da kronik hastalığı olan hastalarda postoperatif akciğer enfeksiyonu riski %11.5, elektif vakalarda bu oran %1-5 arasında değişmektedir. Akciğer enfeksiyonu, bu tip hastalarda daha sıklıkla görülen bir enfeksiyon tipi olmasına rağmen, diğer elektif olgularda yara yeri ve üriner enfeksiyon olasılığı daha sıktır. Sternal enfeksiyon riski %3.8'e karşılık %0.8-2 civarındadır (73). Enfeksiyonu olan hastalarda absolu nötrofil sayılarında enfeksiyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı ölçüde düşüş olmaktadır. Gamma globülin değerleri enfekte hastalarda olmayanlara göre daha düşük, lökosit ve lenfosit sayıları ise enfekte hastalarda daha yüksek olmaktadır (75). Gama globülin seviyesi düşük bu grup hastalar herhangi bir cerrahi işlem geçirmeseler bile bakteriyel enfeksiyon olasılığı daha yüksektir (76). Bu sebeple preoperatif evrede gamaglobülin seviyelerinin bakılması enfeksiyon yönünden klinisyeni uyaracak bir bulgudur. Ancak çalışmamızda hastaların tamamı düşük risk grubuna dahil olduklarından, gamaglobülin değerlerine bakılmamıştır.Pompa ve kros klemp süresinin postoperatif

enfeksiyon gelişim üzerine bir etkisi olup olmadığına dair veriler bulunmamaktadır ..Bizim çalışmamızda da pompada kalış süresi ile kros klemp süreleri açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) Bu tip hastalarda en önemli ölüm nedeni enfeksiyon olduğu için pompa ve kardiyopulmoner bypassta kalış süresinin mortalite ve morbiditeyle ilişkisi olduğunu dolaylı yoldan söylemek mümkündür. Enfeksiyon riski yüksek olan bu hasta popülasyonunda, cerrahi profilaksi de ayrı bir sorun olmaktadır. Herhangibir risk grubunda olmayan hasta gruplarında cerrahi profilaksi diğer hasta gruplarından pek farklı değildir. Ancak riskli olan DM, Kronik böbrek yetmezliği gibi hasta grubunda daha dikkatli olunmalıdır ve gerektiğinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi önerilmektedir (77,78,82).

Yine DM'lu kişilerde akım/metabolizma ilişkisinin bozulduğu söylenebilir (16,89). Bizim çalışmamızda gruplara göre olgularda diabetes ve kronik böbrek hastalığı olan olgularda kros klemp süresi ile eşlik eden hastalıklarda immün komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ancak çalışmamızda DM'li olgularda DM süresi komplikasyon gelişiminin minimal olması açısından kısa süreli olan 2 olgu ve kronik böbrek yetmezliği olan ancak dializ gerektirmeyen kreatin değerleri normale yakın hastalar alınmıştır.

Çalışmalar, koroner arter hastalığı olan DM, KBY'si olan hastalarda mortalite için riskin artmış olduğunu göstermektedir (90,91).

Neopterin, hücre sel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN- γ stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca üretilen bir pteridin derivativesidir .(55,57). Pteridinler ilk kez 1889 yılında bir biyolojik materyalden izole edilmiştir (58). Başlangıçta böceklerin ve küçük vertebralıların bir pigmenti olarak tanımlanmıştır (60). 1967 yılında insanda ilk defa Sakurai ve Goto tarafından 500 lt idrardan 25mg neopterin elde edilmiştir (62,63). 1979'da malign hastalıklı ve viral enfeksiyonu olan hastalarda neopterin üretiminin arttığı bildirilmiştir (64,65). 1982 ve 1983 yıllarında antijenik uyarı altında kültüre

edilmiş insan periferik kan mononükleer hücrelerinde neopterin biriktiği gözlenmiştir (70). Bunu takiben IFN- γ ' nın monosit/makrofajlarda neopterin büyük miktarının üretimini ve salınımını indüklediği bulunmuştur (82,83).

Neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (59,66). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada infeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda, malignensilerde, allograft rejeksiyonlarında, kardiyak ve renal yetmezlikte, koroner arter hastalıklarında ve miyokard infarktüsünde vücut sıvılarında neopterin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Neopterin fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, sadece TH-1 aracılı hücrel immün sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarının akışında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (94). Vücut sıvılarında neopterin ölçümü, hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalık progresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olur (99). Neopterin salınımı T lenfosit proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlar ve spesifik antikolar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce neopterin üretiminde yükselme gözlenir. Bu yüzden neopterin erken inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir (100). Hücrel immün sistem göstergesi olan neopterin pek çok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında çalışılmış ve hücrel immün sistemin aktif durumda olduğu bu hastaların neredeyse tümünde kan ve idrarda yükselmiş neopterin seviyeleri tespit edilmiştir. Neopterin düzeylerinin yükseldiği, mevcut hastalığın kliniği ve prognozu hakkında yol gösterici olduğu bildirilmiştir (74,85,108,109). Neopterin kan düzeylerinin hastanın bayan ya da erkek olması ile ve preop,24 ve 72.saatlerde alınarak yapılan değerlendirmelerinde ise; preop değerlere göre belirgin bir artış dikkati çekmekle beraber değişim farkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Ancak her iki

cinsiyet ile 4. saatlerde alınan neopterin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. ($p<0.05$) Samsonov ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada koroner arter hastası /DM'li 12 kadın 32 erkek 44 hastada serum neopterin, TNF-R, IL-2R ve WBC düzeylerine bakılmış, sonuç olarak serum neopterin ortalama değerleri cinsiyet farkı olmaksızın kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. (125) Yine bir başka çalışmada serum neopterin ile TNF-R, IL-2R ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (110). Monosit ve makrofaj aktivitesinin şiddetini arttıran hastalıklarda neopterin konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir. Vücut sıvılarında neopterin ölçümleri hücrel immun cevabının durumunu ve hastalığın progresyonunun tahmini açısından bilgi sahibi olabileceğimiz ileri sürülmektedir. (111-114). Bizim çalışmamızda da hastaların preop(0.saat) neopterin değerleri ile 4.,24. ve 72. saat değerleri karşılaştırıldığında zaman arttıkça neopterin değerlerinin arttığı görülmekte olup; bu artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Neopterin konsantrasyonlarının artmış olduğunu gösteren pek çok çalışmada ilginç olarak serum neopterin konsantrasyonunun hastalık aktivitesi ve şiddeti ile çok güçlü korele olduğu belirtilmiştir. (115-117). Ayrıca IL-2R ve TNF- α 'ya kıyasla serum neopterininin özellikle CRP ve WBC ile de korele olduğu sonucuna varmışlardır (111). Lokal immun reaksiyon ile üretilen neopterin lokal T hücre aktivasyonunun bir markırı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (112).

Diğer hastalıklarda yapılan çalışmalardan yola çıkarak bizim çalışmamızda da Berdowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu olarak preop ve 4.,24. ve 72.saat düzeyleri arasında serum neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(127). Fakat onlardan farklı olarak serum neopterin yüksekliğiyle hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon bulunamadı. Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçların standart bir skorlama kullanılmamasından kaynaklanmış

olabileceğini de düşünmekteyiz. Hasta sayımızın az olması da diğer bir neden olabilir.

Çalışmamızda yaşla serum neopterin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin; hasta ve kontrol grubu yaş sınırlarını neopterin düzeylerini etkilemeyecek aralıktan seçtiğimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 47 RA'li hastada Serum CRP düzeylerinin kronik inflamasyon yanında akut inflamasyon durumlarında da neopterin düzeyleriyle birlikte yükseldiği gözlenmiştir (128). CRP hepatositler tarafından IL-1, IL-6 ve TNF etkisi ile üretilir ve sağlıklı bireylerin %99'unda serum düzeylerinin 10 mg/dl'nin altında olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyon ve canlı virus aşılamalarından sonra CRP'nin kısa sürede pozitifleştiği, neopterin ise enfeksiyon ya da aşılama yapıldıktan 9-10 gün arası sürede pik değere ulaştığı bildirilmiştir. Serum neopterin ve CRP düzeylerinin pik değere ulaştığı süre farklılık gösterdiği için özellikle akut durumlarda serum neopterin ve CRP düzeylerinin korele olmadığı görülmüştür (128). Çalışmamızda serum neopterin ile CRP düzeyleri arasında ilişki bulunmamasının nedeni bu durum olabilir.

Çalışmamızda KPB hastalarında serum neopterin düzeyi ortalamasının preop değerlerden yüksek bulunması, inflamasyonda T hücrelerinin rolünü desteklemektedir. Fakat birçok kronik inflamasyonla seyreden hastalıkta serum neopterin düzeylerinin yüksek bulunması, neopterin akut inflamasyona spesifik bir belirteç olmadığını göstermektedir. Ayrıca hastalık aktivitesiyle serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadığımız için bu sonuç, serum neopterin düzeyinin hastalık aktivasyon belirteci olarak kullanılamayacağını ve hastalık aktivitesinde hücrel immünite dışında başka faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. KPB'lı hastaların serum neopterin düzeylerinin ortalaması preop değerlerden İstatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. KPB'lı hastaların serum postop WBC değerleri preop değerlerden İstatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
3. KPB'lı hastaların postop serum CRP değerleri preop değerlerden İstatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu; hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu.
4. Cinsiyet ve yaş grubunda hastalık aktivitesi ile serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon yoktu
5. Kros klemp süreleri ile bypassta kalış süreleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon yoktu.
6. Koroner arter hastalığı olan olguların yandaş hastalıkları ile kros klemp süresi, neopterin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak KPB uygulanan hastalarda serum neopterin düzeyleri yükselmekle birlikte, serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini tam olarak yansıtmadığını düşünmekteyiz. Ancak erken dönemde inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir.

Serum neopterin ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için geniş hasta grupları ile ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Stamou SC, Corso PJ: Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high-risk patients: A route to the future. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1056.

2. Westaby S. Landmarks in cardiac surgery. Isis Medical Media, Oxford. 1997:187192

3. Connolly JE. The development of coronary artery surgery. Personal recollections. *Texas Heart Inst J* 2001;29:10-14.

4. Buttler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonarybypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-559.

5. Ricci M, Karamanukian HL, Abraham R, et al: Stroke in octogenariansundergoingcoronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*2000;69:1471.

6. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. In: Kaplan JA ed. *Cardiac anesthesia*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999:1061-110.

7. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003;75:306-13.

8. Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30-year journey. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1B-63B

- 9.** Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995
- 10.** Mariani MA, Gu YJ, Boonstra P, Grandjean JG, van Oeveren W, Ebels T. Procoagulant activity after off-pump coronary operation: is the current anticoagulation adequate? *Ann Thorac Surg* 199;67:1370-5.
- 11.** Ellis JE, Shah MN, Britler JE, Roizen MF, Roizen MF, Aronson F, Feinstein SB. A comparison of methods for detection of myocardial ischemia during non-cardiac surgery: automated ST segment analysis systems, electrocardiography and transoesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1992;75:764-72.
- 12.** Pearson KS, Gomez MN, Moyers JR, Carter JG, Tinker JH. A cost/benefit analysis of randomized invasive monitoring for patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1989;69:336-41.
- 13.** Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin KW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
- 14.** Edmunds LH. Inflammatory response to CPB. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12-16. 15-Brasil LA, Gomes WJ, Salomo R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
- 16.** Gillinov A. M., De Valeria P., et al: Complement inhibition with soluble complement receptor type 1 in cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac Surg.* 1993;55:619-24.

17. Kirklin JK. The postperfusion syndrome: inflammation and effects of cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies. Philadelphia: Saunders 1989:131.
18. Vestaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by extracorporeal circuit. Intensive Care Med. 1987;13:89-95.
19. Cillino AM, Redmond JM, Winkelstein JA, et al: Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: A study in the complement-deficient dog. Ann Thorac Surg. 1994;57:345-52.
20. Hugli TE. Complement anaphylotoxins as plasma mediators, spasmogens and chemotaxins. In: Reisfeld RA, Mandy WJ. eds. Current topics in molecular immunology. New York. Plenum Press. 1979,255-79
21. O'Flaherty JT, Krewtzer DL, Ward PW. Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. J Immunol 1977;199:232-9
22. Buttler J, Rocker GM, Vestaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993;55:552-
23. Moore FD, Wamer KG, Assousa S, et al. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Ann Surg 1988;208:95-103.
24. Kirklin JK, Vestaby S, Blackstone EH et al. Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;66:845-57.

- 25.** Nilsson L, Storm KE, Thelin S, et al: Heparin-coated equipment reduces complement activation during cardiopulmonary bypass in the pig. *Artif Organs* 1990;14:46-8.
- 26.** Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *C Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:252-8
- 27.** Miyamoto Y, Hirose H, Marsuda H, et al: Analysis of complement activation profile during cardiopulmonary bypass and its inhibition by FUT-175. *ASAIO J* 1983;29:210-3.
- 28.** Jansen NJG, van Oeveren W, van der broek L, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515-25.
- 29.** Semb AG, Forsdahl K, Vaage J. Granulocyte and eicosanoid gradients across the coronary circulation during myocardial reperfusion in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:543-8.
- 30.** O'Flaherty JT, Krewtzer DL, Ward PW. Neutrophil aggregation and swelling induced by chemotactic agents. *J Immunol* 1977;199:232-9
- 31.** Bando K, Pilisi R, Cameron DE, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;99:873-7.
- 32.** Gu YJ, van Oeveren W, Boonstra PW, et al. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*

1992;53:839-43.

33. Akeney JL. To use or not to use the pump oxygenator in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;19:108-9.

34. Jansen EWL, Borst C, Lahpor JR, Grundeman PF, Eefting FD, Nierich A, Robles de Medina EO, Bredee JJ. Coronary artery bypass grafting without the cardiopulmonary bypass using the Octopus method: results in the first one hundred patients. *J Cardiovasc Thorac Surg* 1998;116:60-7.

34. Lancey RA, Soller BR, Vander Salm TJ. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a case-matched comparison of clinical outcomes and costs. *Heart Surg Forum* 2000;3:277-281.

36. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin KW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.

37. Edmunds LH. Inflammatory response to CPB. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12-16.

38. Brasil LA, Gomes WJ, Salomo R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.

39. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-6.

- 40.** Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;102:III95-100.
- 41.** Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:420-4.
- 42.** Kilger E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Morstedt K, Vetter HO, Godje D, Schmitz C, Lamm P, Engelschalk E, Muehlbeyer D, Frey L. Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:130-3.
- 43.** Zamvar V, Williams D, Hall J, Payne N, Cann C, Young K, Karthikeyan S, Dunne J. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1268-71.
- 44.** Laco AL, Contini M, Teodori G, Di Mauro M. Off or on-bypass: what is the safety threshold? *Ann Thorac Surg* 1999;68:1486-89.
- 45.** Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-1204.
- 46.** Hernandez F, Cohn W, Baribeau Y, Tryzelaar JF, Charlesworth DC, Clough RA. In-hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: a multicentre experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1528-34.

- 47.** Anadolu Kardiyol Derg 2006: 6 Özel Sayı 1; 35-41 Anatol J Cardiol 2006: 6 Suppl 1; 35-41 Azmi Özler
- 48.** Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al, for the Octopus Study Group. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-6.
- 49.** Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International Archives of Allergy and Immunology* 1993;101:1-6.
- 50.** Haavik J. From butterflies to neurobiology and the diagnosis of AIDS. The 100th anniversary of the discovery of pteridines. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening* (1989), 109, 1986-1989 (Abstract).
- 51.** Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin KW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
- 52.** Müller MM, Curtius HCh, Herold M, Huber ChH. Neopterin in clinical practice. *Clinica Chimica Acta* (1991), 201, 1-16.
- 53.** Oettl K, Reibnegger G. Pteridines as inhibitors of xantine oxidase: structural requirements. *Biochimica et Biophysica Acta* (1999), 1430, 387-395.
- 54.** Anwaar I, Gottsäter A, Hedblad B, Palqvist B, Mattiasson I, Lindgärde F. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with asymptomatic atherosclerosis. *Angiology* 1998; 49: 957-966.
- 55.** Vrecko K, Steadtler P, Mischak I, et al. Periodontitis and concentrations of cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clinica Chimica Acta* 1997; 268:31-40

- 56.** Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clinical Chemistry* 1987;33:62-66.
- 57.** Diamondstone L, Tollerud DJ, Fuchs D, et al. Factors influencing serum neopterin and β 2-microglobulin levels in a healthy diverse population. *Journal of Clinical Immunology* 1994;14:368-374.
- 58.** Oettl K, Reibnegger G. Pteridines as inhibitors of xantine oxidase: structural requirements. *Biochimica et Biophysica Acta* (1999), 1430, 387-395.
- 59.** Radunovic N, Kuczynski E, Rebarber A, Nastic D, Lockwood CJ. Neopterin concentrations in fetal and maternal blood: a marker of cell mediated immune activation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999
- 60.** Werner ER, Werner – Felmayer G, Fuchs D, et al. Biochemistry and function of pteridine synthesis in human and murine macrophages. *Pathobiology* 1991; 59: 276-279.
- 61.** Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-6.
- 62.** Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clinical Chemistry* 1998;44:161-167.
- 63.** Weiss G, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Letters* 1993; 321: 89-92.
- 64.** Oettl K, Wirleitner B, Baier-Bitterlich G et al. Formation of oxygen radicals in solutions of 7,8-dihydroneopterin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 264: 262-267.
- 65.** Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a

marker for cellular immune reactions. *International Archives of Allergy and Immunology* 1993;101:1-6.

66. Pagel H, Fandrey j, Schobesberger W, Fuchs D, Jelkmann W. Effectsof neopterin and 7,8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythrpoietin production. *European Journal of Haematological Oncology* 1999; 62: 341-345.

67. Aizava S, Hiramoto M, Araki S, et al. Stimulatory effects of neopterin on hema topoiesis in vitro are mediated by activation of stromal cell function. *Hematological Oncology* 1998;16:57-67.

68. L Henry Edmunds Jr. Blood conversation. In: Brian Buxton, OH Frazier, Stephen Westaby als. *Ischemic Heart Disease Surgical Management*. Mosby International Ltd. 1999;11:121-8.

69. Ottino G, De Paulis R, Pansini S, et al. Major sternal wound infection after open heart surgery: A multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987;44:173-9.

69. Weiss G, Widner B, Zoller H, Schobersberger W, Fuchs D. Immune response and iron metabolism. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81: 6-9.

70. Kronberger P, Weiss G, Tschmelitsch J, et al. Predictive value of urinary neopterin in patients with lung cancer. *Europian Journal Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1995;33:831-837.

71. Reibnegger GJ, Bichler AH, Dapunt O, et al. Neopterin as a prognostic indicator in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Research* 1986; 46:950- 955.

72. Reibnegger G, Kranier M, Herold M, et al. Predictive value of interleukin-6 and neopterin in patients with multiple myeloma. *Cancer Research* 1991; 51: 6250- 6253.

72. Grüngreiff K, Reinhold D, Ansorge S. Serum concentrations of sIL-2R, IL-

6, TGF- β 1, neopterin and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Cytokine* 1999;11:1076-1080.

73. Zangerle R, Scarletti M, Gallati H, et al. Correlation of body mass index with urinary neopterin in individuals infected with human immunodeficiency virus. *International Archives of Allergy and Immunology* 1994;104:150-154.

74. Ruokonen E, Nousianen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1999;18:283-285.

75. Aziz N, Nishanian P, Taylor JM, et al. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 1999;179:843-848.

76. Almassi GH, Werner PH, Flemma RJ. Coronary artery bypass grafting in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Thorac Surg* 1987;43:574.

77. Stein DS, Lyles RH, Graham NM, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and β 2-microglobulin. *Journal of Infectious Diseases* (1997), 176, 1161-1167.

78. Gisslen M, Hagberg L, Fuchs D, Norkrans G, Svennerholm B. Cerebrospinal fluid viral load in HIV-1-infected patients without antiretroviral treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* (1998), 17, 291-295.

79. Gisslen M, Fuchs D, Svennerholm B, et al. Cerebrospinal fluid viral load, intrathecal immunoactivation, and cerebrospinal fluid monocytic cell count in HIV-1 infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1999; 21: 271-276.

- 80.** Zeuzem S, Hopf U, Carreno V, et al. A phase I / II study of recombinant human interleukin -12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* (1999), 29, 1280- 1287.
- 81.** Pascual C, Karzai W, Meier-Hellman A, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Critical Care Medicine* (1998), 26, 705-709.
- 82.** Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, et al. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases* (1997), 1, 175-180.
- 83.** Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung* (1984), 162, 337-346.
- 84.** Horak E, Gassner I, Sölder B, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung* (1998), 176, 337-344.
- 85.** Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, Al-Rashed M, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis Lung Diseases* (2003), 7, 771-776.
- 86.** Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, Light RW. BAL neopterin : A novel marker for cellmediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Chest* (Mar-2001), 119(3):776-780.
- 87.** Hamerlinck FF, Klatser PR, Walsh DS, Bos JD, Wlsh GP, Faber WR. Serum neopterin as a marker for reactional states in leprosy. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* (1999), 24, 405-409.

- 88.** Murr Ch, Bergant A, Widschwendter M, Heim K, Schröcksnadel H, Fuchs D. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clinical Chemistry* (1999), 45, 1998-2004.
- 89.** Manes G, Spada OA, Rabitti PG, et all. Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma. *International Journal of Pancreatology* (1999), 25,31-37.
- 90** Aşlamacı S, Sezgin A, Taşdelen A, Gültekin B, İkizler C. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kalp cerrahisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1995;3:253-8.
- 91.** Akalın E: CDC Hastane enfeksiyon kriterleri: Akalın E ed. Hastane enfeksiyonları, Ankara, Güneş kitabevi, 1994;117.
- 92.** Zeimet AG, Widschwendter M, Knabbe C, et al. Ascitic interleukin-12 is an independent prognostic factor in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* (1998), 16, 1861-1868.
- 93.** Weiss G, Kronberger P, Conrad F, Bodner E, Wachter H, Reibnegger G. Neopterin and prognosis in patients with adenocarcinoma of the colon *Cancer Research* (1993), 53, 260-265.
- 94.** Birk D, Gansauge S, Schwarz A, Berger HG. Levels of serum neopterin are increased in pancreatic cancer patients and correlate with the prognosis. *European Journal of Medical Research* (1999), 4, 156-160.
- 95.** Touloumi G, Hatzakis A, Potouridou I, et al. The role of immunosuppression and immune-activation in classic Kaposi's sarcoma. *International Journal of Cancer* (1999), 82, 817-821.
- 96.** Fumagalli L, Lissoni P, Di Felice G, et al. Pretreatment serum markers and lymphocyte response to interleukin-2 therapy. *British Journal of Cancer* (1999), 80, 407-411.
- 97.** Ono M, Torisu H, Fukuski J, Nishie A, Kuwano M. Biological implications of

macrophage infiltration in human tumor angiogenesis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (1999), 43, S69-S71.

98. Anwaar I, Gottsäter A, Hedblad B, Palqvist B, Mattiasson I, Lindgärde F.

Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with asymptomatic atherosclerosis. *Angiology* 1998; 49: 957-966.

99. Nadorov EL, Samsonov M yu, Chichasova NV, et al. Neopterin: Laboratornyi marker aktivatsii kletchnogo immuniteta pri revmatoidnom artride. *Terapevticheskii Arkhiv* (1998), 70, 28-31.

100. Altındag ZZ, Sahin G, Inanici F, Hascelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* (1998), 18, 107-111.

101. Godai K, Uemasu J, Kawasaki H. Clinical significance of serum neopterins in patients with chronic renal disease. *Clinical Nephrology* (1991),36, 141- 146.

102. Andrys C, Krejsek J, Slezak R, Drahosova M, Kopecky O. Serum soluble adhesion molekules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin)and neopterin in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Medica (Hradec Klarove)* (1999), 42, 97-101.

103. Wagner R, Hayatghebi S, Rosenkranc M, Reinwein D. Increased serum neopterin levels in patients with Graves disease. *Experimental and Clinical Endocrinology* (1993), 101, 249-254.

104. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, et al. increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* (1994), 106, 263-271.

105. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *Journal of the American Collage of Cardiology* (1997), 30, 703-707.

- 106.** Anwaar I, Gottsäter A, Lindgärde F, Mattiasson I. Increasing plasma neopterin and persistent plasma endothelin during follow-up after acute cerebral ischemia. *Angiology* (1999), 50,1-8.
- 107.** Reibnegger G, Aichberger C, Fuchs D, et al. Posttransplant neopterin excretion in renal allograft recipients- a reliable diagnostic aid for acute rejection and a predictive marker of long-term graft survival. *Transplantation* (1991), 52, 58-63.
- 108.** Weiss MF, Rodby RA, Justice AC, Hricik DE. Free pentosidine and neopterin as marker of progression rate in diabetic nephropathy. *Kidney International* (1998), 54, 193-202.
- 109.** Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, et al. Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. *Transplantation* (1983), 36, 650-653.
- 110.** Hacini D, Guerin C, Berthoux P, Ville G, Berthoux F. Monitoring of the serum neopterin creatinine ratio in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* (1987), 19, 2185-2186.
- 111.** Gottsäter A, Rendell M, Anwaar I, Lindgärde f, Hulthén UL, Mattiasson I. Increasing neopterin and decreasing endothelin-1 in plasma during insulin infusion in women. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* (1999), 59, 417-424.
- 112.** Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Uernheim Neopterin 1998:62,41-45
- 113.** Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (1997), 156, 1586-1592.

- 114.** Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin KW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
- 115.** Edmunds LH. Inflammatory response to CPB. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12-16.
- 116.** Brasil LA, Gomes WJ, Salomo R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
- 117.** Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-6.
- 118.** Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6 Özel Sayı 1; 35-41 Anatol J Cardiol 2006; 6 Suppl 1;35-41 Azmi Özler
- 119.** Metin K, Oto Ö. Minimal invaziv kalp cerrahisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*. 2003;16(4):361-8.
- 120.** Suat Canbaz. Koroner arter cerrahisi sonrası AF gelişimindeki belirleyicilerin irdelenmesi. *TKDC Dergisi*; Ekim, 2000, cilt 8, sayı 4, 767-770.
- 121.** Esener Z. Klinik anestezi. Ed. Esener Z. *Kardiyopulmoner bypass, ekstrakorporeal dolaşım*. 2. baskı İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997. s. 293.
- 122.** Erdoğan HB, Eren E, Yakut C: *Kardiyopulmoner bypass ve idamesi*. *Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahisi, Ekstrakorporeal Dolaşım Özel Sayısı-2*, 2004; 5:158

- 123.** Koçak T: Pulsatil perfüzyon. Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahisi, Ekstrakorporeal Dolaşım Özel Sayısı-1, 2004; 5:75
- 124.** Kadioğlu HK Açık kalp ameliyatlarının nörolojik komplikasyonları In: Paç M, Akçevin A, Aykut Aka S, Büket S, Saro ğlu T editörler Kalp ve damar cerrahisi Ankara: Medikal & Nobel; 2004 s 900-1
- 125.** Samsonov MY, Tilz GP, Pisklakov VP, et al. Serum soluble receptors for tumor necrosis factor-alpha and interleukin 2 and neopterin in acute rheumatic fever. Ter Arkh 64:69-72, 1992.
- 126.** Fuchs d, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. Int Arch All Immunol 101: 1-6, 1993.
- 127.** Berdowska A, Zwirski-Korczała K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Phar Ther 26: 319-329, 2001.
- 128.** Yıldırım K, Karatay S, Melikoğlu MA, Güreser G, Uğur M, Şenel K. Associations between acute phase reactant levels and Disease Activity Score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. Ann Clin Lab Sci 34: 423-426, 2004.