

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

PENTOKSİFİLİN'İN KARDİOPULMONER BYPASS
SONRASINDA ORTAYA ÇIKAN İNFLAMATUAR CEVABA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğra DESTAN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. İhsan İŞKESEN

Manisa, 2005

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	
	1. Kardiopulmoner Bypass	3
	2. İnflamasyon	5
	3. Açık kalp cerrahisinde inflamasyon	11
	4. Pentoksifilin	17
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	23
IV.	BULGULAR	26
V.	TARTIŞMA	31
VI.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36
VII.	ÖZET	37
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	38
IX.	KAYNAKLAR	39

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emek sarfeden, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Hayrettin ŞİRİN başta olmak üzere, tezimin hazırlanmasında bana rehberlik eden tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. İhsan İŞKESEN'e, çok değerli hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa CERRAHOĞLU'na ve sayın Yrd. Doç. Dr. Osman SARIBÜLBÜL'e teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı'na teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım, dostluklarından ve aynı ekipte olmaktan memnun kaldığım araştırma görevlisi arkadaşlarımdan hepsine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi, bu dönemde de her zaman yanımda olan, esirgemediği yardımlarından dolayı eşim Züleyha DESTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buğra DESTAN

Manisa, 2005

I. GİRİŞ

Kalp cerrahisi ve kardiyopulmoner bypass (KPB) sistemik inflamatuvar yanıtı (SIR: Systemic Inflammatory Response) aktive eder ve bunun sonucu kardiyovasküler ve pulmoner fonksiyonlarda zararlı değişiklikler oluşur. KPB sonrası oluşan bu sistemik inflamatuvar yanıt kanın ekstrakorporeal dolaşımına teması ve lökosit aktivasyonu sebebiyle oluşur. Travma, iskemi-reperfüzyon hasarı, vücut ısı değişiklikleri sonucu bu mekanizmalar aktive olabilir ^(1,2). Sitokin ve serbest oksijen radikalleri salınımı, kompleman sisteminin aktivasyonu, lökosit aktivasyonu ile birlikte adezyon moleküllerinin ekspresyonu, araşidonik asit metabolitleri, endotelin ve trombosit aktive edici faktör SIR'da major rol oynarlar ⁽³⁾. Bu inflamatuvar sistem IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri üretir. İskemi-reperfüzyon olayı gibi birçok faktör sitokin salınımına yol açar. Sitokinlerin salınımı aynı zamanda diğer sitokinlerce de uyarılabilir.

Proinflamatuvar sitokinlerin KPB boyunca ortaya çıkması kalp ve vücutta hasar meydana getirebilir. Bu inflamatuvar cevap kanama bozuklukları, pulmoner ve renal disfonksiyon gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine yol açar. Yine de inflamatuvar cevaba rağmen hastalar KPB'tan ayrılabilirler ve önemli morbidite oluşmaz. Kalp cerrahisi sonrası organ hasarını önleyen inflamatuvar cevaba karşılık inhibitör mekanizmaların var olması gerekir. İnflamatuvar ve antiinflamatuvar cevap arasındaki denge hastanın klinik durumu ve inflamatuvar cevabın gelişmesi için önemlidir. Proinflamatuvar sitokinler multiorgan yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunurlar ⁽⁴⁾. Öte yandan antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un KPB esnasında salınımı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engellemek suretiyle inflamasyona karşı koruyucu rol oynar ⁽⁵⁾.

Rheolojik ve immünomodölatör etkisi olan metilksantin türevi pentoksifilin KPB'ın postoperatif organ fonksiyonları üzerine negatif etkisini azaltmada yararlı bir seçimdir (6). Bazı çalışmalar hastaların önceden pentoksifilin tedavisi almasının KPB esnasında gelişen SIR'ı azalttığını göstermiştir (6). KPB ile indüklenen SIR'ı azaltmak için pentoksifilin proflaktik kullanımının etkisini karşılaştırmak üzere prospektif, randomize, çift kör çalışma planladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. KARDİYOPULMONER BYPASS

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarı ile uygulanabilmesi amacı ile ameliyat sahasının kansız, hareketsiz olması istenir. Bu amaçla da ameliyat sırasında, çoğunlukla, kalbin durdurulması gerekir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinesi ile sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım; yapılan işleme ise “kardiyopulmoner bypass” adı verilmektedir.

İlk yapay kalp-akciğer makinesi Von Frey ve Gruber tarafından 1858’te yapılmış ve 1895’te Jacobi tarafından ilk defa hayvan modelinde uygulanmıştır (7,8).

Günümüz anlamında kalp akciğer makinesi kullanılarak KPB ile yapılan ilk intrakardiyak cerrahi 1951 yılında Dennis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (9). İlk başarılı açık kalp ameliyatı ise 1953 yılında Gibbon tarafından Atriyal Septal Defektin kapatılması için uygulanmıştır (10). KPB ile açık kalp ameliyatlarının yaygınlaşması ise 1960 yıllarından sonra olmuştur.

Açık kalp cerrahisi sırasında KPB’ın başlatılabilmesi amacı ile kanülasyon işlemi yapılmaktadır. Kanülasyon işlemine başlarken, perikard açıldığında, KPB esnasında pıhtılaşmayı önleme amacı ile, hastaya heparin verilmektedir.

Heparin, antitrombin III’e bağlanarak ve antitrombin III’ün aktivitesini artırarak antikoagülan etki göstermektedir. Antitrombin III, fibrinojenin fibrine dönüşümünde engelleyici rol oynayan plazma proteindir ve Faktör IXa ve Xa’yı da inhibe eder. Heparin lökosit ve trombosit aktivasyonunu etkilememektedir. Kanama zamanında hafif uzamaya neden olabilmektedir. Heparinin yarı ömrü yaklaşık olarak 90 dakikadır. Eliminasyonu böbrek ve retiküler sistem üzerinden olmaktadır. Heparinin etkinliği “aktive pıhtılaşma

zamani” (ACT) ile takip edilmektedir. ACT'nin normal değeri 80-120 saniyedir. Rutin KPB sırasında ACT değerinin en az 400 saniyenin üzerinde tutulması önerilmektedir.

Kalbin oksijen ihtiyacını azaltmak, kalbi diyastolde durdurmak, durmuş kalpte metabolik ihtiyaçları sağlayacak substratları verebilmek, iskemi ile oluşabilecek asidozu tampon etmek ve hücre sel ödemi azaltmak amacı ile kardiyopleji solüsyonu verilir. Kardiyopleji solüsyonu antegrad (aort kökünden) ve retrograd (koroner sinüsten) yollardan verilebilmektedir. Arrest için kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının içeriğinde genellikle yüksek oranda potasyum kullanılmaktadır. Potasyum elektromekanik arrest sağlar ve kalbi diyastolde durdurur. Potasyum ile beraber konulan diğer maddelerden sodyum, hücre içi kalsiyum birikimini ve ödemi önler, kalsiyum membran stabilizasyonu sağlar, bikarbonat asidozun tamponlanmasını sağlar, glikoz enerji verir ve ödemi azaltır, mannitol osmolariteyi arttırarak ödemi azaltır.

KPB sırasında en önemli problem tüm organların iskemiye karşı korunmasıdır. İskemiye en hassas organlar sırasıyla beyin, kalp, böbrek ve karaciğerdir. Uygulanan hipotermi, organların iskemiye karşı korunmasında bir güvencedir. Hipotermi hafif (32-34°C), orta (25-30°C) ve derin (20°C'nin altında) olmak üzere değişik sıcaklıklarda uygulanabilmektedir. Orta dereceli hipotermi rutin açık kalp cerrahisinde en sık uygulanmakta olan hipotermi şeklidir.

2. İNFLAMASYON

İnflamasyon, organizmada infeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı, selüler ve hümorale düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış bir fizyolojik cevaptır. Böyle reaktif bir cevabın amacı, hasarlayıcı etkeni (bakteri vs) ve ortaya çıkan ürünleri (immun kompleksler vs) ortadan kaldırmak ve zararlı olduğu yerde sınırlı tutmak; kontrol sağladıktan sonra da, hasarlanmış dokuların tamiri ile yenilenmesini mümkün kılmaktır.

İnflamasyon sırasında organizmanın reaksiyonu , genel ve yerel olmak üzere iki doğrultuda gelişir. Genel sistemik reaksiyon akut faz cevabını oluşturur. Bu erken reaktif cevap başlıca ateş, nötrofilik lökositoz, akut faz proteinlerinde belirgin artış, eritrosit sedimentasyonunda hızlanma ve vasküler permeabilite artışı ile karakterizedir. Daha geç dönemde spesifik immun tepki (antikor yapımı) gelişebilir.

Yerel olarak, inflamasyon bölgesinde, vasküler çap ve geçen kan miktarı artar (hiperemi). Kapiller damar duvarında permeabilite artışı sonucu bol miktarda sıvı kitlesi intersitisyel aralığa sızar (ödem). Oluşan kemotaktik uyarıların etkisi ile, damar duvarındaki marginasyon yığınağından lökositler diyapedes yoluyla dokulara geçerek inflamasyon alanına gelirler ⁽¹¹⁾. Böylece inflamasyonun koler (yerel ısı artışı), rubor (yerel kızarıklık), tumor (yerel şişlik) ve dolordan (yerel ağrı) oluşan dört klasik kardinal belirtisi oluşur.

İnflamasyonda, başlıca hümorale (endojen) mediatörler; kompleman sistemi ile birlikte, bazofil, makrofaj ve trombositlerden kaynaklanan histamin ve serotonin gibi aminler; lökositlerden kaynaklanan lökotrienler; makrofajlardan ve çeşitli diğer hücrelerden salınan IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler; prostaglandinler, koagülasyon faktörleri; fagositlerden salınan lizozomal enzimlerdir. Bu sistemler, sadece enflamatuvar tepkiyi şiddetlendirecek mediyatörleri değil, aynı zamanda bu tepkinin şiddet ve süresini feedback inhibitörler olarak kontrol edecek mediyatörleri de oluştururlar. Böylece inflamasyonun lokal ve sistemik etkileri ortaya çıkar.

Sellüer planda inflamasyonun ilk saatlerinde doku savunmasını mevcut doku makrofajları yüklenirler. Bunu, inflamasyon alanında salınan lökositöz yapıcı bir takım faktörlerin etkisi ile oluşan lökositöz ve nötrofillerin alana toplanmaları izler. Makrofajlardan salınan koloni stimüle edici faktörler ise, kemik iliğinde prekürsör hücrelerden granülosit ve monosit yapımını hızlandırarak lökositözün devamını sağlarlar. Bu sırada kandan dokulara geçmeye başlayan monositler de 8-10 saatlik bir süre içinde aktiveleşirler. Böylece nötrofillerden sonra, monosit ve makrofajlar da inflamasyon olayına aktif olarak katılırlar. Kronik inflamasyonda oluşan metabolitler nedeni ile, ortam pH'ı giderek düşüncü, nötrofiller bu düşük ortamda fazla yaşayamazlarken, makrofajlar yaşam ve etkinliklerini sürdürebilirler.

Enflamatuar stimulus, faktör XII'i (hageman faktör) aktive ederek koagülasyon kaskadını çalıştırabilir ve pıhtılaşma sonunda oluşan fibrin depozitleri mikroorganizmaların çevreye yayılmalarına engel oluşturur.

Aktive makrofajlardan salınan IL-1, IL-6 ve TNF, endojen pirojenler olarak, hipotalamik bölgedeki termoregülatör nöronlar üzerine, pirojen prostaglandinler aracılığı ile etki yaparak, ateş oluşturabilirler ve hepatik stimülasyonla akut faz reaktanlarının sentezine neden olurlar⁽¹²⁾.

Aktive fagositlerden salınan serbest oksijen radikalleri ve hidrolitik enzimler, konak dokusunda da yerel hasar oluşturabilirler. İnflamasyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu, hücreleri, oluşan çevresel strese ve çeşitli hasarlayıcı etkilere karşı koruyucu proteinler olan ısı şok proteinlerinin sentezlenmesini de indükler.

Gürültülü reaktif bir olay olmasına karşın, zararlı etkenleri buldukları yerde sınırlamak ve zararsızlaştırmak amacına yönelik niteliği dolayısı ile inflamasyonun, organizmada doğal savunma mekanizmaları içinde önemli yeri olduğuna bir kere daha işaret edilmelidir. İnflamasyon bazı hallerde baskılanabilir. Bu durumlarda reaktif olaylar yeterince gelişmez. Piyojenik enfeksiyon etkenlerinin başlattığı böyle bir inflamasyon olayının baskılanması halinde, mikroorganizmalar, buldukları odakta kolayca etkisizleştirilemezler ve buradan yakın ve uzak çevreye yayılarak bazen ölüme bitebilen gelişmelere (sepsis) neden olabilirler. Bununla birlikte, eğer inflamasyon, mesela immun kompleks hastalıklarında olduğu gibi, organizmanın zararına

alışıyor, doku ve organ hasarlanmasına yol aıyorsa veya bir enfeksiyöz hastalıkta, mikroorganizmaya rağmen, inflamasyon mediatörlerinin abartılı sentezi sonucu yaşamsal önemde bir takım toksik etkiler (mesela TNF ve diğer inflamasyon mediatörlerinin etkisiyle şok gelişmesi...) söz konusu ise, bu reaktif olayların baskılanmasına gerek duyulabilir ve burada glukokortikoidler, yerine göre diğer immunosupresifler veya antibiyotikler ile birlikte tedavide yer alabilirler.

A.İNFLAMASYONDA AKUT FAZ CEVABI

Karaciğer, inflamatuvar mediatörlerin başlıca hedeflerinden biridir, fakat aynı zamanda doku hasarının olduğu yerde, acil savunma için gerekli komponentlerin sağlandığı yerdir. İnflamasyon sırasında, konağın sistemik cevabı olarak, çoğunlukla ateşle birlikte, bazı sitokinlerin (IL-6, IL-1, TNF-α, IFN-γ, IL-11...) karaciğer parankim hücrelerini stimüle etmeleri, akut faz reaktanları denen bazı serum proteinlerinin süratle sentezlenmesine neden olur. IL-6 akut faz proteinlerinin sentezlenmesinde en önemli sitokindir.

Akut faz cevabını, muhtemelen, mast hücrelerinde depolanmış, hazır TNF-α'nın stromal hücreleri harekete geçirmesi sonucunda oluşan sitokin yapımı izler⁽¹³⁾. Makrofajlardan sitokin salınımı hipotalamik bölgeye ulaşınca, hipofizer-hipotalamik-adrenal ekseninde etkili olur. Böylece ACTH indüksiyonu üzerinden kortizol yapımı indüklenir ve sitokin genlerinin ekspansiyonunu frenleyen bir negatif feedback oluşur. Bu, organizmanın, aşırı inflamasyon mediatörü sentezlenmesinden doğabilecek doku hasarının kontrolü amacı ile, homeostazı yeniden tesis etme çabasının bir işaretidir.

İnflamasyonun Akut Faz Cevabı ile izlenmesi: C-Reaktif protein (CRP)

Pratikte akut faz cevabını belirleyen reaktan olarak, CRP ölçümüne sık olarak başvurulur. CRP hepatositler tarafından yapılan ve 5 subüniteden oluşmuş 105 kDa mol ağırlığında bir polipeptid'dir. TNF, IL-1, IL-6 ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle ederler.

B.İNFLAMASYONDA ENDOTEL

Endotel erişkin bir insanda 1.5-2 kg ağırlığında, 700 m²'lik alanı dolduracak sayıda (yaklaşık 10¹³) hücreden oluşan bir büyüklüğe sahiptir. Endotelyum, organların ve damarsal yerlerin fonksiyon özelliklerine göre morfolojik ve fizyolojik farklılıklar gösteren heterojen bir yapı özelliği taşır.. Hücrelerin kana bakan yüzeyleri, heparan sülfat ve heparin içeren ve endotel tarafından sentezlenerek ona antitrombotik özellik kazandıran, 50 Å kalınlığında bir peptidoglikan tabaka ile kaplıdır.

Endotel hücrelerinin başlıca fonksiyonları:

- 1) Kan ile dokular arasında selektif geçirgen bariyer oluşturma;
- 2) Vasküler tonusun regülasyonu;
- 3) Tromborezistansın korunması ve sürdürülmesi;
- 4) Metabolik fonksiyon;
 - a) aktivasyon: anjiotensin I'in anjiotensin II'e çevrilmesi
 - b) inaktivasyon: bradikinin, serotonin, prostaglandinler, norepinefrin ve trombinin inaktif komponentlere çevrilmesi;
 - c) lipoliz: lipoproteinlerin trigliserid ve kolesterole yıkılması:
- 5) Lökosit aktivasyonuna katılan solubl faktör ve yüzey moleküllerin sentezi;
- 6) İnflamatuar ve immun reaksiyonların regülasyonu.

Lökositlerden sonra, damarlar ve endoteli, inflamasyonda en önemli rolü oynar. İnflamasyon, endotelyumun bu dinamik yapısı göz ardı edilerek açıklanamaz. Çünkü endotelyum, hem inflamasyona katılan birçok mediatörün sentezlendiği yerdir; hem de inflamasyon sırasında değişik hücrelerden sentezlenip salınan birçok mediatörün etkilediği yerdir.

Endotelyum stimüle edildiğinde, enflamatuar cevaba katılmasına yol açan bir dizi değişikliğe uğrar. Buna endotel hücre aktivasyonu denir. Endotel aktivasyonu iki farklı tipte gelişir. Birinci tipte, stimulusa maruz kalan hücrelerde önce denovo protein sentezi gerekmeksizin, endotel hücrelerinin retraksiyonu ve vonWillebrand faktörünün salınması vardır. İkinci tipte, aktivasyonunda yer alan çeşitli mediatörlerin sentezi ile ilgili genlerin transkripsiyonunu endükler. Bu olayları tetikleyen faktörler farklı olmalarına rağmen endotel aktivasyonu için ortak mekanizmayı kullanırlar. Bu

aktivasyon, lokal permeabilite artışından, sistemik enflamatuar cevap sendromunda görüldüğü gibi, yaygın endotel kontraksiyonu ile, geniş bir subendotelyum alanının açılmasına kadar gidebilen değişik boyutlarda ortaya çıkabilir. IL-1, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-13, IL-17 endotel hücrelerini etkileyebilirler. IL-6 ve IL-6R tek başlarına endotel hücrelerini etkilemezler; birlikte etkileşim gösterirler.

Sistemik inflamasyonda önemli endotel sentez ürünleri :

- 1) Adezyon molekülleri (E-selektin, P-selektin, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1, fibronektin);
- 2) Proinflammatuar sitokinler ve diğer moleküller (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PAF, PDGF, LTB₄, GM-CSF, TGF- β , p55);
- 3) Süperoksit anyon;
- 4) Antiinflammatuar moleküller (NO, ADP, PGI₂, PGE₂);
- 5) Endotelin-1
- 6) Prokoagulan faktörler (vWF, TF, PAI, Faktör V);
- 7) Antikoagulan faktörler (trombomodülin, protein S, heparan sülfat);
- 8) Aspirinle kombine olduğunda nötrofil adezyonu üzerinde inhibitör etkileri olan lipoksinlerin sentezi;
- 9) Uzun pentraksin (PTX3 veya TSG14) sentezi

Bu karmaşık etkilere bağlı olarak, sistemik inflamasyonda kapiller yatakta ve postkapiller venüllerde temel değişiklikler olur;

- 1) Vasküler tonisite değişir;
- 2) Lökositlerin endotele aderansı artar;
- 3) Vasküler permeabilite artar;
- 4) Mikrovasküler trombus oluşumuna eğilim artar.

İnflamasyonda en erken ortaya çıkan olaylardan biri, lökositlerin endotele adere olmalarıdır. Çünkü lökositlerin inflamasyon bölgesine göç etmeleri, önce endotelyumla ilişki kurmalarını gerektirir. Nötrofillerin ekstravazasyonu hem enfeksiyon etkenine karşı enflamatuar cevabın oluşmasında; hem de inflamasyon sırasında ortaya çıkan doku hasarının

oluşmasında temel olaydır. İnflamasyon bölgesinde lökosit akümülyasyonu, aslında birbirini izleyen evrelerden oluşan dinamik bir işlemdir ve lökosit migrasyonunun ve transmigrasyonunun asıl yeri postkapiller venüllerdir. Sıvı ve protein kaçıışının da en fazla olduğu yer burasıdır.

Bir enflamatuvar stimulustan sonra nötrofiller, venül duvarı boyunca yuvarlanmaya başlarlar. Endotel hücrelerinin uyarana tepkisi hızlı olup, yeni protein sentezlerini gerektirmez. Bu evrede endotel yüzeyinde yer alan adezyon molekülleri (E-Selektin, P-Selektin) lökosit yüzeyindeki ligandları ile zayıf bir bağlantı oluşturmuş bulunurlar. Lökosit yüzeyinde eksprese edilen L-Selektin de bu adezyona katılır, bunu aktivasyon evresi izler. Bu ve daha sonraki evreler yeni protein sentezlerini gerektirirler. Aktivasyon evresinde, endotel yüzeyine yuvarlanarak tutunmakta olan lökositlerde integrin aktivasyonu, endotel yüzeyindeki peptidoglikana bağlanmış kemokinler ve diğer kemoatraktan moleküller (C5a, LTB4, PAF) aracılığı ile sağlanır. Aktivasyonu sıkı bağlanma evresi takip eder. Bu evrede inflamasyon yerindeki hücrelerin endotele yapışma kapasiteleri artar. Lökosit yüzeyinde eksprese edilen integrinler, endotel yüzeyindeki immunglobülin familyasına ait ligandlar ile, damar içindeki ayırıcı güçlere karşı koyabilecek sıkı bir adezyon oluştururlar. Bunu transmigrasyon evresi izler. Endotel hücreleri kontraksiyona ve bunu takiben retraksiyona uğrarlar; hücrelerin morfolojileri kısmen değişir ve böylece hücreler arasında, lökosit transmigrasyonunu kolaylaştıran gedikler oluşur.

İnflamasyon bölgesine lökosit akışına paralel olarak, vasküler permeabilite artışı ile, vasküler yataktaki sıvı içinde plazma proteinlerinin ekstravazasyonu, hümoral savunma faktörlerinin de inflamasyon bölgesinde birikmesine katkıda bulunur.

Sistemik inflamasyon sırasında ortaya çıkan endotel hasarının, esas itibariyle, endotele yapışmış nötrofillerin non-selektif zorlu aktivasyonundan ve endotel hücrelerinde süperoksid anyonların oluşmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

3. AÇIK KALP CERRAHİSİNDE İNFLAMASYON

Enflamatuar yanıt vücudun yabancı olarak algıladığı şeylere karşı koruyucu mekanizmadır. İmmunolojik olarak yabancı materyellerin bu cevabı başlatması multipl inflamatuvar kaskadın aktivasyonuna yol açar ve bunun sonucunda da humoral mediatörler ortaya çıkar⁽¹⁴⁾. İnflamatuar beyaz hücreler özellikle nötrofiller humoral mediatörlerin üretildiği bölgelere çekilir. Aktive olmuş olan bu nötrofillerin endotel hücrelerine aderansı nötrofil ve endotel hücrelerinin üzerinde açığa çıkan spesifik reseptörler sayesinde kolaylaşır. Nötrofillerin ekstravasküler migrasyonu , intrasellüler granüllerden proteazların salınımını ve toksik oksijen radikallerin oluşumunu izler. Bu yabancı materyellerin eliminasyonu humoral ve selüler inflamatuvar mediatörleri içeren kaskad yoluyla kolaylaşır.

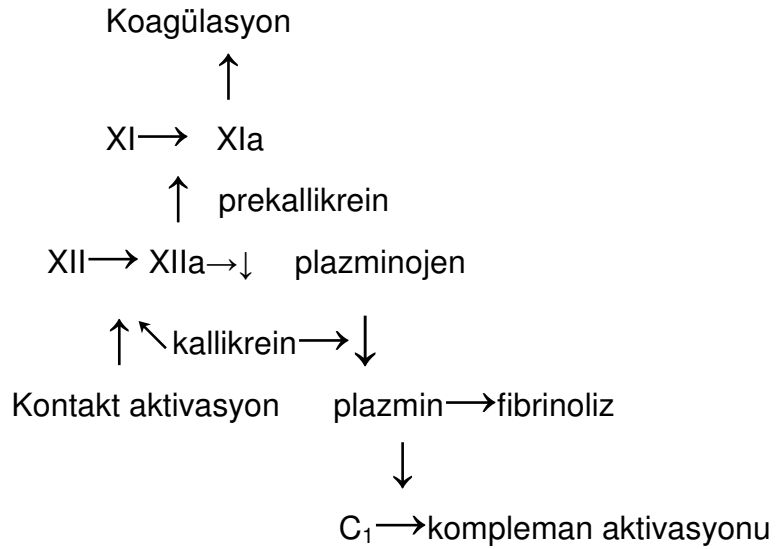
Bu inflamatuvar cevabın non-immunolojik olarak aktivasyonu kanın kardiyopulmoner bypass'ta (KPB) olduğu gibi yabancı yüzeyle temasında oluşur. Oluşan inflamasyon multipl organ yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner ve renal disfonksiyon, kanama diatezi, nörolojik değişiklikler, non-infektif orijinli ateş meydana gelebilir ve bunlar 'postperfüzyon sendromu' olarak adlandırılır^(15,16). Bu klinik sendromun büyüklüğü KPB boyunca oluşan inflamatuvar yanıtın boyutuyla ilişkilidir⁽¹⁷⁾. KPB'ta inflamasyonun aktivasyonu özellikle genç hastalarda sadece morbidite ile değil mortalite ile de ilişkilidir⁽¹⁸⁾. Bu yüzden KPB esnasında oluşan humoral inflamatuvar mediatörler ve onların yarattığı sonuçları bilmek, oluşan inflamatuvar cevabı azaltmak yönünden oldukça önemlidir.

KPB'da ORTAYA ÇIKAN HUMORAL İNFLAMATUAR MEDIATÖRLER:

a - Kontakt Aktivasyon

İnflamasyon humoral ve selüler komponentlerin katılımı ile oluşur. İnflamatuar cevabın humoral mediatörlerinin oluşumu ekstrakorporeal devrenin nonfizyolojik yüzeylerine kanın teması sonucu kontakt protein kaskadının aktivasyonu ile olur. Kontakt aktivasyon kaskadında 4 protein görev

alır. Faktör XII (hegaman faktör), faktör XI, prekallikrein ve HMWK (high molecular weight kininogen). Kan ekstrakorporeal devreye temas edince prekallikrein ve HMWK varlığında F XII aktif formuna döner (XIIa). F XIIa, F XI'i aktive eder, intrinsek koagülasyon kaskadı propage olur ve trombin oluşumu gerçekleşir, prekallikrein de kallikreine dönüşür. Kallikrein F XII'nin aktivasyonu arttırır, HMWK'dan bradikinin oluşumunu arttırır ve plazminojenin plazmine dönmesini sağlar (¹⁹).



b - Kompleman Aktivasyonu:

C3a seviyeleri KPB'nin ilk 10 dakikasında artar ve KPB'nin sonuna doğru peak yapar. C5a da KPB esnasında üretilir ancak nötrofil reseptörlerine bağlandığı için seviyeleri tam olarak gösterilemez (^{15,20,21,22}). Endotoksinler KPB esnasında komplemanı alternatif yoldan aktive ederler (^{23,24}). Endotoksinler Gram (-) bakterilerin hücre duvarlarından çıkar ve KPB esnasında ekstrakorporeal devrenin, pulmoner arter kateterinin, intravenöz sıvıların, banka kanı ürünlerinin veya splanknik hipoperfüzyonun neticesinde interstisyel traktan absorpsiyonla dolaşıma geçebilirler (^{25,26,27}). Kompleman aktivasyonunun yaygınlığı KPB süresi ile ve hastanın yaşının ileri olması ile bağlantılıdır (¹⁷). C3a ve C5a monositleri uyararak mRNA transkripsiyonunu

başlatır bu da TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını uyarır.^(21,23,28,29,30,31). Bu sitokinler inflamasyonda ciddi rol oynarlar.

c - Sitokinler:

İmmun sistem hücreleri arasında birçok kritik etkileşim sitokin adı verilen çözünebilir mediatörlerle kontrol edilir. Sitokinler hücreler arası sinyal proteinleridir. Lokal ve sistemik immün ve enflamatuar cevap yanında yara iyileşmesi, hematopoez ve diğer biyolojik olayları regüle eder. Günümüze kadar 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır. Çoğu peptid ve glikoprotein yapıdadır. Molekül ağırlıkları 6.000 ila 60.000 arasında değişir. 10^{-9} - 10^{-15} molar konsantrasyonda aktivite gösterecek potansiyele sahiptirler ve hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Endokrin hormonlardan farklı olarak özelleşmiş bezler tarafından salgılanmazlar. Etkileri hormonlara benzer. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderler ve oradaki hücrelere etki ederler⁽³²⁾. Hormonlardan farklı olarak etkileri daha geniştir ve eksternal stimulusa cevaben oluşurlar. TNF ve diğer birçok interlökin vücutta inflamasyonda ciddi rol alırlar⁽³³⁾. Lenfositlerden salınanlar lenfokin; monosit ve makrofajlardan salınanlar monokin adını alır. TGF- β , eritropoetin, stem cell faktör, monosit koloni stimüle edici faktör (MCSF) gibi bir kısım sitokinler sadece kanda saptanabilir ve uzak hedef hücrelerine etki edebilirler. Bunun dışında çoğu parakrin ve otokrin etki şeklinde lokal olarak yakın bölgelere etki yaparlar^(34,35).

Her sitokin belirli hücre grubundan stimülasyona cevap olarak salınır. Hedef hücrelerin fonksiyonu, diferansiasyonu, motilitesi ve büyümesi üzerine etki yapar. Sitokin ya tek başına ya da diğer sitokinlerle koordine olarak salınır. Sitokinler diğer sitokin ve mediatörlerin sekresyonunu indükleyebilir ve biyolojik etki kaskadını başlatabilir.

Sitokinlerin bir kısmı interlökin olarak adlandırılır, bir kısmı ise tarihi isimleriyle anılmaktadır. Fazla miktarda olmaları ve kompleks etkileşimleri olmasından dolayı invitro çalışmalardan elde edilen verilerle organizmadaki rollerini tahmin etmek zordur.

Sitokinlerin Gruplandırılması

1. Tümör Nekroz Faktör (TNF)

TNF- α ve lenfotoksin- α (diğer adıyla TNF β) olmak üzere 2 formu mevcuttur. TNF- α öncelikli olarak aktive makrofajlardan salınır. TNF- β ise primer olarak aktive T lenfositlerin ürünüdür. TNF α ve TNF β aynı reseptörlere bağlanır. TNF α ve TNF β 'nin etkileri birbirlerinden farklıdır (³⁶).

2. IL-1 ailesi

2 molekül formu vardır. IL-1 α ve IL-1 β . Peptid yapıda olan bu iki subgrup 159 ve 153 aminoasite sahiptir. IL-1 üretimi sitokinlerin üretiminin modeli olarak düşünülmektedir.. Deride, amniotik sıvıda, terde, idrarda önemli miktarda bulunur. Makrofajlar ve diğer hücre tipleri ise bakteriyel lipopolisakkarit, urat ve silikat partikülleri gibi eksternal stimulusa cevaben IL-1 salgırlar. Antijen sunumu işlemi boyunca IL-1 üretimi hücre teması ile tetiklenir ve TNF'e cevaben daha da yükselir (³⁷).

IL-1 ve Tümör nekroz faktör (TNF) yapısal olarak farklıdırlar ve değişik hücresele reseptörlere bağlanırlar. Ancak biyolojik etkileri birbirlerine benzerdir. T helper ve antijen sunucu hücrelerin (APC) aktivasyonlarını azaltırlar. IL-1 ve TNF, APC'lerin T_H hücre ve antijen ile karşılaşmalarının sonucunda APC'ler tarafından sentezlenir ve T hücre aktivasyonunu arttırıcı sinyaller üretirler. IL-1 ve TNF, T_H hücreleri üzerine parakrin etki yapar, IL-2 sekresyonu ve IL-2 ile INF- γ yüzey reseptörü ekspresyonu yapar. IL-1 ve TNF humoral ve hücresele immun cevabı arttırırlar. Bu iki sitokin ayrıca IL-6 ile birlikte sinerjistik etki göstererek etkilerini belirgin arttırırlar. IL-1 ve TNF birçok immun ve inflamatuvar hücre tiplerinin üzerine etki yapar. B hücre farklılaşmasını sağlar, nötrofil ve makrofajları aktive ederler, hematopoezi stimule ederler.

IL-1 ve TNF α 'nın inflamatuvar etkileri

TNF α ve IL-1 akut faz cevabının en önemli komponentleridir; bunlar endotel hücrelerini aktive edebilir ve nötrofillerin inflamasyon sahasına göç etmesine neden olur. Endotel büyüme faktörünün yapımını indüklerler ve angiogenik etkileri vardır. Hipotalamustan yapılan endojen pirojenlerin

yapımını indüklerler. ACTH yapımını ve böylece adrenal bezden glukokortikoid yapımını artırır. Bu aktivasyon antienflamatuar etkilidir, böylece glukokortikoidler IL-1 ve TNF α üretimini süprese eder.

LPS (lipopolisakkarit) makrofajlardan TNF- α salınımına neden olur ve TNF- α da endotel hücrelerini stimüle ederek IL-6, prostaglandinler, prokoagulasyon faktörlerinin ortaya çıkmasına ve pıhtılaşma kaskadının başlamasına yol açar. Lokal pıhtılaşma ve enflamatuar etki de kan akımını bloke eder, böylece TNF- α 'nın en önemli etkisi olan doku nekrozu oluşur. Eğer lipopolisakkarit verilirse dissemine intravasküler koagulasyon tablosu oluşur. Bu sistemik etki ciddi bakteriyel sepsisi taklit eder ve büyük çoğunlukla TNF- α mediatörlüğünde gerçekleşir.

TNF α alkalen fosfataz aktivitesini artırır, kemik rezorpsiyonu, kartilaj turnoveri artar. IL-1 ve TNF α seviyelerinin enflame eklem sıvısında bulunması artritlik eklemden kalınlaşma ve fibrozise yol açar.

3. IL-6

Birçok hücre üzerine etki gösteren bir sitokindir. Majör etkisi IL-1 ve TNF α ile sinerji içinde çalışarak T hücrelerini stimüle etmek, akut faz cevabı başlatmak, hipotalamik ateş merkezini indüklemek, B hücre replikasyonunu, diferansiasyonunu arttırmak, hematopoez ve trombopoezi desteklemektir.

IL-6 geni 7. kromozomda lokalizedir. Moleküler Ağırlığı 22000 ile 30000 arasında değişir. T ve B lenfositler, monositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi bir çok hücre tarafından salınabilir. Ekspresyonu TNF, IL-1, platelet derived growth faktör (PDGF) ve T ve B lenfositlerini aktive eden ajanlarca indüklenir.

IL-6 hepatik akut faz cevabının en önemli indükleyicisidir. IL-6; IL-1 ve TNF ile T helper üzerine sinerjistik etki göstererek mitojenik etkilerini artırır. IL-6 TNF tarafından indüklenmiş kaşeksi ve glukokortikoid sentezini artırır ve osteoklast aktivitesi, keratinosit büyümesini stimüle eder.

4. IL-8

Bu kemoatraktan sitokinler kemokin olarak adlandırılırlar. MW'ları 8000 ila 16.000 arasında değişir ve 10^{-8} ve 10^{-11} molarda aktiftirler. Kemokinler hedef hücrelerin büyümesinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku hasarı ve inflamasyonun olduğu bölgeye spesifik hücreleri çekerler. Çok çeşitli hücrelerce üretilirler (daha çok aktive monosit, makrofaj ve endotel hücrelerince) ve çeşitli hücrelere etkiler.

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

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

5. IL-10

IL-10 18.000 MW olan bir proteindir. $T_H 2$, CD8 T hücresi, monositler, keratinositler ve aktive B hücrelerince üretilir. "Sitokin sentezi inhibitör faktörü" olarak adlandırılmaktadır (³⁸). Aktive T lenfositlerce sitokin üretimini inhibe eder. IL-10, IL-2 ve IFN- γ 'nın $T_H 1$ hücrelerince yapımını inhibe eder ve immun dengeyi $T_H 2$ lehine kaydırır (³⁹). NK ve makrofajlarca oluşan sitokin yapımını inhibe eder. IL-10 makrofajları deaktive ederek reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksit ve adezyon moleküllerinin yapımını baskılar. Diğer taraftan IL-10 mast hücreleri, T hücreleri, B hücreleri üzerine mitojenik etki gösterir ve antikor üretimini arttırır.

4. PENTOKSİFİLİN

Pentoksifilin, 20 yıldan daha uzun süreden beri kullanılan, hücre membran akışkanlığının sağlanması, immun modülasyon, fibrinolizisin uyarılması, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri bulunan, metil ksantin türevi ve fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır (^{40,41}).

Pentoksifilin kimyasal ismi 1-(5'-oxohexyl)-3,7-dimetilksantindir. Terapötik kullanımda olan 6 adet ksantin türevi vardır. "Kafein" santral stimülan, "teofilin" bronkodilatör, "theobromine" zayıf vazodilatör, "protheobromine" kardiotonik ve bronkodilatör, "pentifyllin" vazodilatör ve "pentoksifilin" hemoreolojik olarak etki eder.

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri:

- a) Pentoksifilin sistemik arter basıncında belirgin değişikliğe neden olmaz.
- b) Pentoksifilin primer kardiyak output artışına neden olur sonuçta da refleksijenik sistemik vazodilatasyon ve total sistemik vasküler rezistansta azalma yapar.

Pentoksifilin hakkında yapılmış bazı hemoreolojik çalışmalar:

Muller 1981'de yayınladığı makalede iskemik ekstremitelerde artmış kan akımının pentoksifilin hemoreolojik etkisinden kaynaklandığını bildirmiştir (⁴²). Eritrosit fleksibilitesindeki artış total kan viskozitesinde azalma yaparak kan akımına olan rezistansta düşüşe yol açar.

İnvitro olarak klodikasyonu olanlarda ilaç ilave edilmiş kanda çalışma yapılmış ve eritrosit fleksibilitesinde artış saptanmıştır (^{43,44,45,46}). İnteraeritrositer ATP seviyesinde artış olur (^{47,48,49}), potasyum girişi azalır, ve eritrosit agregasyonu önlenir (⁵⁰). Eritrosit fleksibilitesindeki artış bir membran fenomenidir. Eritrosit fleksibilitesindeki artış kapillerden eritrosit geçişini kolaylaştırır.

Pentoksifilin trombosit agregasyonunu azaltır, bu muhtemelen prostasiklin sentez ve salınımının artışına bağlıdır (^{51,52}). Prostrasiklin uygulamasına benzer etki gösterir fakat jeneralize vazodilatasyon ve sistemik kan basıncında belirgin düşüş yapmaz.

Pentoksifilin diğer bir hemoreolojik etkisi fibrinojen seviyesinde azalma yapmasıdır (^{42,53,54}). Bunun saptanan etkisi tüm kanın viskozitesinde azalma olmasıdır (⁵⁴). Fibrinojen seviyesinde azalma reversibldir ve tedavi olan hastalarda kontrolü güç kanamalara yol açmaz.

Pentoksifilin farmakokinetiği:

Günümüzde pentoksifilin önerilen dozu 400 mg tabletten günde 2 veya 3 kez'dir. Çalışmalar oral tedavinin başlangıcından 2 ila 3 hafta sonra etkinin başladığını göstermiştir. Bu süreç pato-hemoreolojik anormalliğin rekompansasyonu için ve yeni oluşmakta olan eritrositlerin fleksibilitesi üzerine pentoksifilin etkisinin belirmesi için gereklidir. Yapılan araştırmalar ilacın yeni oluşan eritrositler üzerine terapötik etkisinin matür eritrositlerden daha fazla olduğunu göstermiştir.

Pentoksifilin verilen insanlarda alımdan sonra 4 ila 8 saatte peak seviye 100 ng/ml ve plato değeri 60 ng/ml olarak ölçülmüştür (⁵⁵). Yiyeceğin ilaç absorpsiyon hızını yavaşlattığı görülmüşken, absorpsiyon miktarını değiştirmedığı görülmüştür (⁵⁶).

Pentoksifilin plazma seviyeleri ile dozu arasında direk ilişki vardır. Pentoksifilin ilk olarak oluşan metaboliti olan Metabolit I ile ilacın değişmeyen formu aynı anda kanda bulunur. Bu major metabolit potansiyel olarak ana ilaç gibi etkir, bu yüzden pentoksifilin etkinliği her iki ilacın plazma seviyelerine bağlıdır. Pentoksifilin ana metaboliti olan Metabolit I kanda saptanırken diğer 6 metabolit idrarda görülür. İlk 5 metabolit (I-V) ksantin nükleusun 1. pozisyonundaki oxohexyl'in oksidasyon ve redüksiyonu ile oluşur. Pentoksifilin ve Metabolit I'in demetilasyonu ile Metabolit VI ve VII oluşur. İn vitro son çalışmalarda Pentoksifilin major metabolitlerinin hemoreolojik etki yaptığı görülmüştür. Bu infleksibl olan eritrositlerde fleksibilitenin ölçümü ile gösterilmiştir. Eritrositlerde ATP oranı artmış ve ATP/ADP oranı yükselmiştir. Bu da pentoksifilin ile başlayan sürecin

metabolitlerin böbrekten atılımına kadar sürdüğünü göstermiştir. Değişime uğramamış pentoksifilin idrarda ancak eser miktarda çıkmakta; bu da hemen hemen tümünün metabolize edildiğini göstermektedir (55).

Christ ve ekibi (57) karbon-14 işaretli pentoksifilin kullanarak yaptıkları çalışmada oral alımdan 24 saat sonrasında %96.1'inin atıldığını göstermiştir.

İlacın klinik kullanımı:

Hemoreolojik ajan olan pentoksifilin intermittan klodikasyon tedavisi için geliştirilmiş ve dolaşım şokunda da yararı olabileceği kanıtlanmış ve hemoreolojik ajanların ekstremitte iskemisinin tedavisinde kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir.

Başlangıçta intermittan klodikasyonlu olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere pazarlanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar pentoksifilin (PTX) ve onun metabolitlerinin, nötrofillerin göçünü arttırdığını ve hayvan modellerinde oluşturulan gram (-) sepsis, peritonit ve menenjit gibi enfeksiyonlarda koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir (58,59,60). İlacın immun sistem üzerinde, lökosit deformabilitesinde ve kemotaksisinde artış, endotel lökosit adezyonunda, nötrofil degranülasyonu ve süperoksidad salınımında azalma, monosit kaynaklı tümör nekrozis faktör üretiminde azalma, IL-1 ve TNF'ye karşı azalmış lökosit cevabı, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma ve T ve B lenfosit aktivasyonunda inhibisyon gibi etkileri bulunmakdadır (40,41). Ayrıca PTX'in trombosit agregasyonunu engellediği, kan viskozitesini ve eritrositlerin fleksibilitesini artırdığı ve periferik dolaşımı düzelttiği kaydedilmiştir (61). PTX'in eritrosit fizyolojisi üzerinde yaptığı değişikliklerin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, eritrosit membranında ATP miktarını artırarak membran elastikitesini düzelttiği, diğer taraftan yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda, PTX alan kişilerin eritrositlerinin artmış ve restore edilmiş elastikiteye sahip olduğu gösterilmiştir (58,62). Hipoksi, asidoz, hiperosmolarite ve üremi gibi durumlarda eritrosit ATP seviyesi azalmakta, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artmakta ve sonuçta hücre membranı sertleşmektedir (60, 62,63). Periferik vasküler hastalıklar, diyabet, üremi, serebrovasküler hastalıklar, Raynaud sendromu,

hemoglobinopati ve miyeloid metaplazi gibi birçok hastalıklarda da eritrosit elastikiyeti bozulmuştur.

İmmün kompetan hücreler ile vasküler endotel arasındaki ilişkinin sepsise bağlı multipl organ yetersizliği gelişiminde primer önemi bulunmaktadır (64). PTX'in hücre kaynaklı endojen regülasyonlarının artması ile enflamatuvar reaksiyonların yayılmasını sınırladığına ilişkin in-vitro şartlarda yapılmış çalışmalar mevcuttur (64). PTX, intrasellüler siklik AMP üzerinde sinerjistik etki gösterdiğinden dolayı adenozin, prostasiklin ve prostaglandin E serisinin antiinflamatuvar etkilerini artırmaktadır. Bu mekanizmayla, polimorfonükleer lökositlerin oksijen radikali üretimini, trombositlerin agregasyonunu, yaygın damar içi pıhtılaşmasını ve sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir. Sonuçta PTX hem mikrosirkülasyonda, hem de doku oksijenasyonunda perfüzyonu düzeltmektedir (64). PTX, sitokin salınımının farmakolojik modifikasyonu yoluyla çeşitli hastalıkların tedavisinde etkili olabilmektedir (65).

Pentoksifilin ile inflamatuvar markerların etkileşimi:

TNF'nin sepsis ve septik şok patogeneğinde önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (66). Periferik lökositler E. coli polisakkariti veya S. aureus ile uyarıldığında PTX'nin, TNF üretimini inhibe ettiği, fakat IL-6'nın indüksiyonunda orta derecede inhibitör etki gösterdiği belirtilmektedir. PTX sadece monositlerin ürettiği TNF'yi değil, granülositlerin ürettiği TNF sekresyonunu da inhibe etmektedir. Solubl intersellüler adezyon molekül 1 seviyesi PTX tedavisinden önce septik hastalarda daha yüksek bulunmuş, fakat PTX tedavisini takiben azaldığı kaydedilmiştir. TNF üretimi üzerinde süpresif etki gösterdiğinden dolayı, PTX'in septik sendromların tedavisinde klinik önemi ileri sürülmektedir.

TNF'nin hemopoetik hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (67). Orak hücreli anemide gözlenen akut oklusiv kriz tedavisinde, PTX ile hastaların % 75 ile 100'ünde semptomların gerilediği tespit edilmiştir (60,68,69). Diğer bir çalışmada, orak hücreli anemisi olan 16 hastada beş ay süreyle PTX verilmesiyle, tam kan sayımı, serum biyokimya değerleri, eritrosit dansite gradiyenti, hücre içi pH, tam kan viskozitesi ve eritrosit kalınlıklarının dağılımı

gibi parametrelerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir (⁷⁰). Segbena ve ark.'nın bir çalışmasında, PTX 'in orak hücreli anemide gözlenen depresyonun tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (⁷¹).

PTX mitojen ve antijenle uyarılmış lenfosit kültürlerinde ve multipl sklerozlu hastalarda kullanıldığında, TNF- α ve IL-12 seviyelerini önemli miktarda azalttığı, buna karşılık IL-4 ve IL-10 üretimlerini artırdığı saptanmıştır. Ayrıca PTX, CD-25 (IL-2 reseptör alfa zinciri) ve CD-54, intersellüler adezyon molekül-1; (ICAM-1) ekspresyonunda belirgin derecede azalma ile birlikte hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Artan dozlarda kullanılan PTX 'in, mononükleer hücrelerin TNF- α ve IL-12-mRNA ekspresyonunda anlamlı derecede azalma oluşturduğu, fakat relaps ve remisyon gösteren multipl sklerozlu hastalarda IL-4 ve IL-10 ekspresyonunu artırdığı kaydedilmiştir. Bu bulgular PTX 'nin tercihan T helper tip 2 benzeri immun cevap reaksiyonlarını düzenlediğini ve dominant olarak tip 1 benzeri T hücre cevaplı Otoimmun hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (⁷²).

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda tedavi rejimine PTX ilave edilmesiyle akut tubuler nekroz insidansında, immunolojik ve enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesinde ve siklosporin A toksisitesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı ve ayrıca hasta ve greft yaşam sürelerinin etkilenmediği rapor edilmiştir (⁷³).

Bianco ve ark. (⁷⁴) allojenik ve otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda PTX 'in etkisini araştırdıklarında PTX verilen grupta mukozit ve hepatik venookluziv hastalığın daha az görüldüğünü, kontrol grubuna nazaran hastaneden daha erken taburcu edildiklerini ve ayrıca greft versus host hastalığı insidansının kontrol grubunda % 68 iken, PTX verilen grupta % 35 olduğunu tespit etmişlerdir.

PTX yeni başlayan tip I diyabette, diyabetik periferik nöropati ve nefropatide de kullanılmıştır (^{75,76,77}). Diğer taraftan yine diyabetli hastalarda retinal kapiller kan akım hızını artırdığı ve insüline bağımlı olan ve olmayan diyabetik hastalarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (^{78,79}). Bir çalışmada PTX alınmasıyla ateroskleroz pozitif 17 hastadan 7'sinde anormal derecede yüksek beta-tromboglobulin ve trombosit faktor 4 seviyelerinin normal seviyeye düştüğü, normal beta-tromboglobulin ve trombosit faktor 4 seviyeleri

olan 10 hastada ise daha fazla bir azalma olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma diabetes mellitusta aterosklerozun ilerlemesinin in-vivo trombosit aktivasyonu ile birlikte seyrettiğini, karotis aterosklerozu olmayan diyabetiklerde trombosit aktivasyonu olmadığını ve trombosit aktivasyonu ile hızlandırılan kısır döngünün PTX ile engellenebileceğini göstermektedir ⁽⁸⁰⁾. PTX, yukarıda sıralanan hastalıklar dışında hiperkoagülobiliteli hastalarda ⁽⁶⁰⁾, Behçet hastalığında ⁽⁸¹⁾, prematürelerin Gram-negatif sepsisinde ^(82,83) yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonunda ⁽⁸⁴⁾ başarıyla kullanılmıştır. Bunlardan başka Crohn hastalığında ⁽⁸⁵⁾, dermatomyozitte ⁽⁸⁶⁾, idiyopatik fasiyal paralizde ⁽⁸⁷⁾, toksik epidermal nekroliziste ⁽⁸⁸⁾; Kasabach-Merrit sendromunda ⁽⁸⁹⁾, talesemide ⁽⁹⁰⁾ ve beta-talesemi intermediada bacak ülserlerinin tedavisinde ⁽⁹¹⁾ kullanılmıştır.

Sonuç olarak, başlangıçta sadece intermittent kladikasyonlu hastaların tedavisinde kullanılan bir ilaç olan PTX, son zamanlarda immun hücre fonksiyonları üzerinde, sitokin üretiminde ve hücre seviyesinde çeşitli fizyolojik etkilerinin keşfedilmesiyle, klinikte konvansiyonel tedaviye ilave olarak çeşitli hastalıkların rutin tedavisinde kullanılır hale gelmiştir. İlacın gerek hayvan çalışmalarında ve gerekse insanlarda her geçen gün yeni bir hastalığın tedavisinde kullanılması, Ely'nin ⁽⁹²⁾ ifadesiyle "PTX son dekadın ilacı mı? sorusunu akla getirmektedir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Metodlar :

Elektif koroner bypass operasyonu yapılan 30 erişkin hasta randomize olarak çalışıldı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı. Tüm hastalara rıza belgesi imzalatıldı. Çalışmaya almama kriterleri; ciddi sol ventrikül disfonksiyonu (EF < %30 veya LVEDP> 16 mHg), acil veya redo operasyonlar, yakın dönemde geçirilmiş MI (< 6 hafta), pulmoner hastalık, renal veya hepatik disfonksiyon, insülin bağımlı diabetes mellitus, yaşın 80 üzerinde olması, lökosit sayısı >10.000/mm³, operasyondan önceki hafta enfeksiyon olması, preoperatif antibiyotik, kortikosteroidler, non-steroid antienflamatuar ilaç ve aspirin kullanımı ve son ay içinde sigara kullanımı idi.

Preoperatif olarak hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştı : (1) çalışma grubuna (grup P) anestezi öncesinden başlanıp kardiyopulmoner bypass'ın bitimine kadar 1.5 mg/kg/h devamlı pentoksifilin infüzyonu verildi, (2) kontrol grubuna (grup C) ise herhangi bir medikasyon verilmedi. Çalışma grubunda üç hasta ve kontrol grubunda iki hasta altı haftadan daha öncesinde preoperatif myokard infarktüsü geçirmişti. Her iki grupta da hastane mortalitesi olmadı. İstatistiksel olarak çalışma ve kontrol grubunda klinik özellikler açısından fark yoktu (p>0.05)

Tablo 1: Grupların Özellikleri.

Hastaların Karakteristikleri	Group C	Group P*
Hastaların Sayısı	15	15
Yaş (yıl)	62±7.4	60±8.2
Ağırlık (kg)	80.3±10.9	81.2±11.2
KPB (dk)	79.1±18.5	73.9±19.7
Greftlerin sayısı	2,8±0,2	3,0±0,1
KPB Süresi (dk)	87,1±5	70,2±6
Kross-klemp Süresi (dk)	50,5±2	41,5±3
Kullanılan Kan Sayısı (ünite)	2,8±0,2	3,1±0,9
Drenaj Miktarı (ml)	507,5±33	650,0±31

KPB=Kardiopulmoner bypass. *P>0.05 kontrol grubuna göre

Her hasta radial arter ve pulmoner arter kateteri ile monitorize edildi. Anestezik olarak sufentanil kullanıldı. Median sternotomi yapıldı ve greft olarak internal mammarian arter ve safen ven kullanıldı. Kardiopulmoner bypass membran oksijenatör ve roller pompa kullanılarak yapıldı. Aort kanülasyonu öncesi hastalar heparinize edildi (3 mg/kg). Tüm hastalarda ACT değeri 400 saniye üzerinde idi. Hastaların vücut ısıları 30–32°C'e düşürüldü. Ortalama akım hızı 2.4 l/dak/m² idi. Antegrad olarak tüm hastalara 1.000 ml kan kardiyoplejisi verildi ve 20 dakika aralarla tekrarlandı.

TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10 ölçümü için arteriyel hattan 5 farklı zamanda kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alınma zamanları anestezisi indüksiyonu öncesi (T0), kross klemp konulduktan 10 dakika sonra (T1), kardiyopulmoner bypass bitiminden 10 dakika sonra (T2), cilt kapatılmasından 4 saat sonra (T3), ve operasyondan 24 saat sonra (T4) idi.

Kan örnekleri toplandıktan hemen sonra 1.000 g'de santrifüj edildi ve plazmalar testler çalışılana kadar -70°C'de saklandı. TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10'un plazma seviyeleri standart ELISA kitleri (BioSource Europe SA, Nivelles, Belgium) kullanılarak hesaplandı. IL-10 için duyarlılık sınırı < 1 pg/ml idi.

Hemodinamik ölçümler :

Preoperatif olarak hastalara santral venöz kateter, radial arter kateteri ve Swan-Ganz kateteri takıldı. Hemodinamik parametreler operasyon öncesi

(H0), KPB'tan hemen sonra (H1), KPB'tan 1 (H2) ve 16 saat sonra (H3) Datascope-Ohmeda (New Jersey, USA) kardiyak monitörler ile termodilüsyon metodu kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analizler:

Sonuçlar ortalamanın ortalama±standart sapması olarak ifade edildi. İki grubun sonuçları arasındaki fark unpaired student-t test kullanılarak hesaplandı. $P < 0.05$ ise fark istatistiksel bakımdan anlamlı olarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR:

Sonuçlar:

KPB uygulanan 30 hastanın klinik ve demografik özellikleri tablo 1' de özetlenmiştir. Hastalar arasında yaş, ağırlık, KPB süresi, aortik kross klemp süresi, greft sayısı, drenaj miktarları ve kullanılan kan miktarları arasında anlamlı farklılık yoktu. İnflamatuvar markerlarda ve hemodinamik verilerde bazal düzeylerde anlamlı farklılık yoktu. Klinik sonuçlar açısından pentoksifilin alan ve almayan grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Her iki gruptan pompa önesi ve sonrası kan örnekleri alındı ve TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri ölçüldü. Pompa sonrası dönemde TNF- α , IL-6 ve IL-8 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kan sitokin seviyeleri tablo 2'de gösterildi.

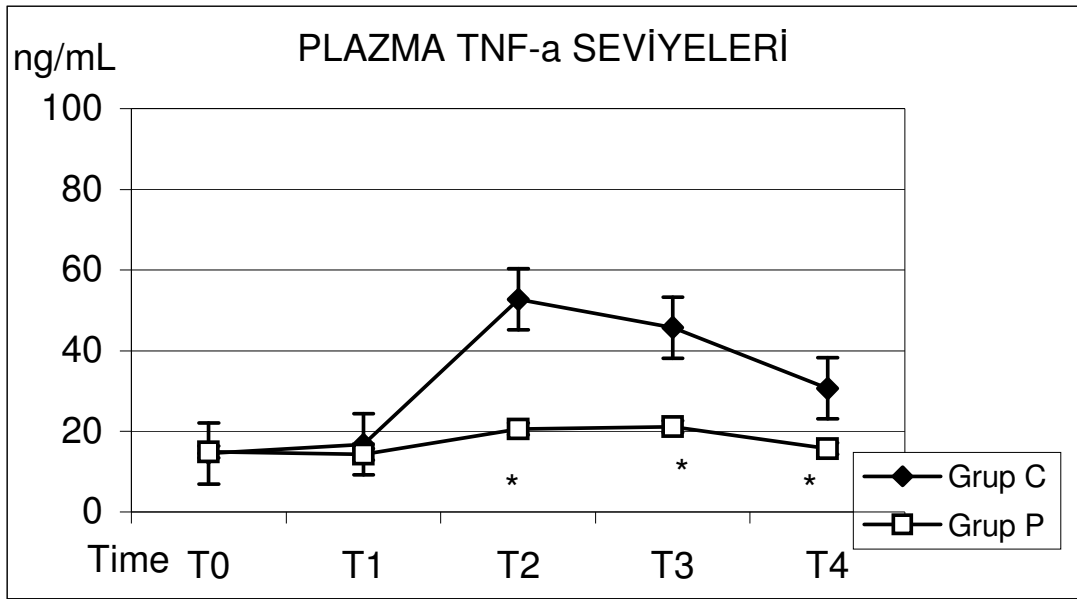
Tablo 2

	Grup C					Grup P				
Ölçüm/Zaman	T0	T1	T2	T3	T4	T0	T1	T2	T3	T4
TNF α	14,53 \pm 1,6	16,79 \pm 2,6	52,79 \pm 10	45,73 \pm 8,3	30,68 \pm 4,5	14,90 \pm 1,6	14,30 \pm 1,3	20,61 \pm 6,0*	21,15 \pm 5,5*	15,76 \pm 2,5*
IL-6	5,15 \pm 1,3	9,18 \pm 3,0	356,80 \pm 5,1	256,80 \pm 5,1	216,35 \pm 10,1	5,95 \pm 1,9	5,33 \pm 2,3	281,70 \pm 11,4*	190,45 \pm 17,3*	168,96 \pm 17,2*
IL-8	33,30 \pm 10,6	30,38 \pm 10,1	164,0 \pm 16,6	115,79 \pm 14,0	71,92 \pm 13,3	24,62 \pm 5,0	33,76 \pm 13,1	101,74 \pm 13,3*	59,05 \pm 6,2*	42,35 \pm 6,7
IL-10	Anlamsız değerler bulundu									
Hemodinamik değerler	H0	H1	H2	H3		H0	H1	H2	H3	
CI	1,5 \pm 0,1	2,3 \pm 0,2	2,5 \pm 0,1	2,6 \pm 0,2		1,6 \pm 0,1	2,2 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1	

CI: Kardiak indeks

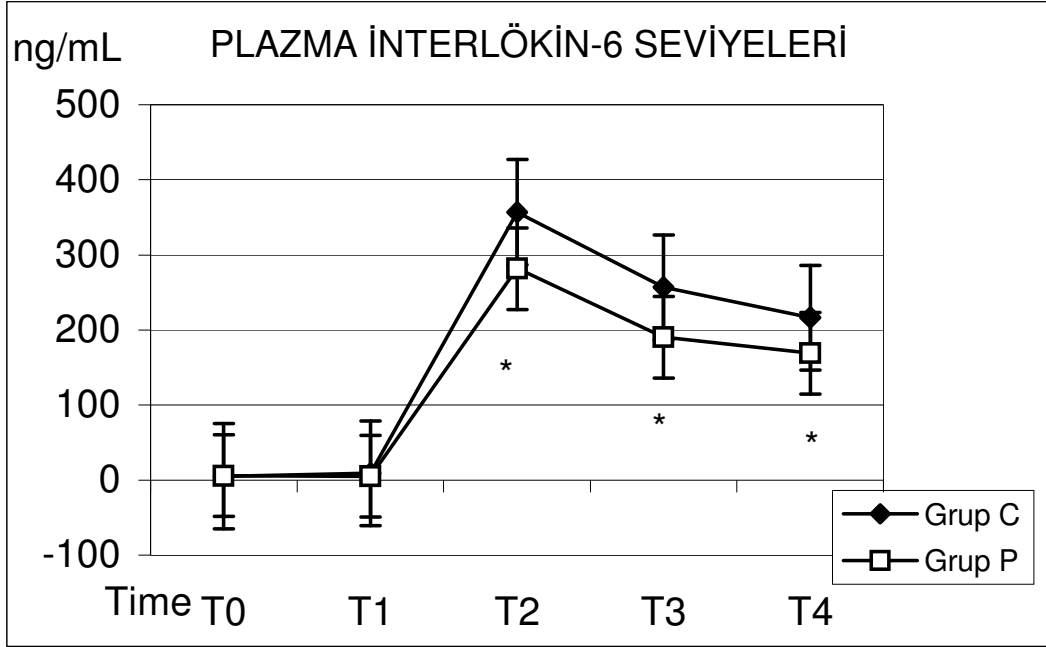
*P<0.05 kontrol grubuna göre

1- Tümör nekroz faktör- α plazma seviyeleri Grup C'de KPB sonrasında peak seviyesine ulaştı. Operasyondan 24 saat sonra Grup P'de TNF- α düzeyi bazal seviyeye düştü, yine de Grup C'de seviye daha yüksek idi. (şekil 1)



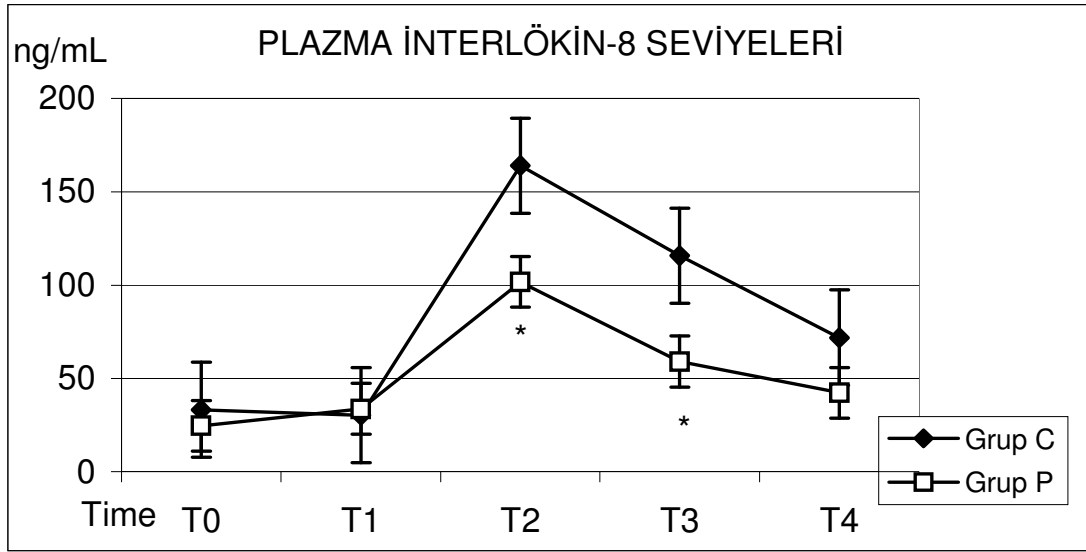
şekil 1. Plazma TNF- α seviyeleri

2- IL-6 düzeyleri operasyondan hemen sonra peak düzeyine ulaştı. Grup C'deki peak düzeyi Grup P'dekinden daha yüksekti ($p < 0.05$). IL-6 seviyeleri operasyondan 6 saat sonra kontrol grubunda ($256,80 \pm 5,1$ pg/mL) pentoksifilin grubundan ($190,70 \pm 17,3$ pg/mL) daha yüksek olmak üzere, artmış olarak saptandı ($p < 0.05$). KPB bitiminden 24 saat sonra IL-6 seviyeleri kontrol grubunda hâlâ yüksekti ($216,35 \pm 10,1$). (Şekil 2)



Şekil 2. Plazma İnterlökin-6 seviyeleri

3- IL-8 seviyeleri bazal olarak normal düzeylerde iken cerrahi sonrası postoperatif birinci güne kadar yükseldi. Bu artış pentoksifilin grubuna göre ($24,62 \pm 5,0$ bazal seviyeden $101,74 \pm 13,3$ pg/ml'e yükseldi) kontrol grubunda ($33,30 \pm 10,6$ bazal düzeyden $164,4 \pm 16,6$ pg/ml'e çıktı) daha yüksekti. (Şekil 3)



Şekil 3. Plazma İnterlökin-8 seviyeleri

- 4- Çalışmamızda IL-10 seviyeleri tüm hastalarda ölçülebilir sınırların altında idi. Bu yüzden çalışmada IL-10 hakkında yorum yapılamamıştır.
- 5- Ne preoperatif ne de postoperatif dönemde gruplar arasında PAP, PAWP, CI ölçümlerinde fark bulunamamıştır.

V. TARTIŞMA:

Kardiyopulmoner bypass bazen zararlı etkilerden sorumlu olan inflamatuvar yanıtı yol açar. Bu yanıtın nedeni kanın ekstrakorporeal devre ve yabancı yüzeylere temasındandır. Kanın bu teması inflamatuvar cevap denilen reaksiyonu başlatır. KPB lökositöze ve kompleman aktivasyonuna yol açar. Sitokinler ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımına yol açar ve serbest oksijen radikallerinin salınımını artırır⁽⁹³⁾. Bu inflamatuvar kaskad postoperatif myokardial ve diğer organ disfonksiyonları, respiratuvar yetmezlik, kanama bozuklukları, renal ve nörolojik disfonksiyon, karaciğer fonksiyonlarında değişiklik, ve multipl organ yetmezliği gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Sitokinlerin salınımı kalp ve diğer organlar üzerinde zararlı etkilere neden olur. Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), ve interleukin-8 (IL-8)) myokardial fonksiyonları etkileyebilir ve bazı organlara zarar verebilir⁽⁹⁴⁾.

KPB'ya bağılı olarak vücudun gelişen inflamatuvar cevabı birçok organ sisteminde disfonksiyon oluşturur, buna "postperfüzyon sendromu" denir. Bu sendrom klinik olarak en sık akciğerlerde görülür. Bunun nedeni KPB esnasında sirkülasyon dışında kaldıklarından dolayı oluşan iskemik hasardan akciğer endotel hücrelerinin zarar görmesidir. Bununla beraber kalp, böbrekler ve koagülasyon sistemi de KPB esnasında inflamatuvar süreçten zarar görürler. Çoğu hastanın fonksiyonel rezervleri bu olayın üstesinden gelir ancak ciddi rahatsızlığı olan ve ileri yaşlı olgularda yıkıcı sonuçlar oluşur⁽¹⁷⁾. 3 aydan küçük infantlarda postoperatif solunum yetmezliği ölüm nedenlerinin başında gelir⁽¹⁸⁾.

Birçok araştırmacı KPB sonrasında akciğerlerde oluşan anatomik ve fizyolojik değişiklikleri değerlendirmişlerdir. KPB sonunda reperfüzyon aşamasında akciğerlerde nötrofil sekestrasyonu olduğu görülmüş^(95,96) ve bu sekestrasyon C3a, C5a seviyesinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Endotel

hücreleri şişer, sıvı ve plazma proteinleri interstisyel dokulara sızar, pulmoner damarlarda staz oluşur, nötrofil enzimleri alveoler pnömositleri yıkıma uğratar ve alveoller inflamatuvar debris ve eritrositlerle dolar (^{97,98}). Bunun sonucunda arteryel hipoksemi oluşur ve ventilasyon-perfüzyon anormalliği oluşur (^{16,99}). KPB'in bu sekeli ılımlı klinik bozulmadan, letal solunum yetmezliğine kadar değişir ve C3a seviyeleriyle korelasyon gösterir (¹⁷). Benzer şekilde düşük kardiyak debi, renal yetmezlik, koagülasyon sistemi bozukluğu görülür; bu olaylar da C3a ve TNF α seviyeleri ile ilişkilidir (^{17,100,101}). Bu yüzden KPB'da oluşan organ sistem disfonksiyonlarının inflamasyonun humoral mediatörlerinin aktivasyonu ile ilişkili oldukları düşünülmektedir.

Kardiyak cerrahide inflamatuvar süreç kompleks ve multifaktöryeldir. KPB'a cevap olarak birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar maddeler üretilir. İnflamatuvar reaksiyonda proinflamatuvar sitokinlerin salınımı önemli bir faktördür. İnflamatuvar yanıt hasarlanmış bölgelerin iyileşme ve tamirini başlatır. TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 KPB'in erken fazında hızlı şekilde yükselir. Hasara yanıt olarak nötrofiller, makrofajlar, ve endotelial hücreler sitokin salgırlar (¹⁰²). TNF- α , IL-6, ve IL-8'in major kaynağı myokarddır, IL-10 ise karaciğerden ortaya çıkar (¹⁰³). Bazı çalışmalarda bu proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri KPB esnasındaki kardiyak iskemi süresi ile ilişkili bulunmuştur (¹⁰³). Fakat biz bu markerların seviyeleri ile KPB süresi arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmadık.

Proinflamatuvar sitokinler aortik kross klemp kaldırılmasından sonra artmıştır. Pentoksifilin uygulanması TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltır ve antiinflamatuvar olan IL-10 seviyesini artırır, ama sitokin yanıtını tamamen yok etmez. Bu yararlı etkiler hastanın postoperatif derlenmesine katkıda bulunur. Çünkü TNF- α düzeyinde artış multiorgan yetmezliği için sebep olan faktörlerdendir. IL-10, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederler. Bundan dolayı sistemik reaksiyon hafiflemiş olur.

TNF- α seviyeleri grup P'de cerrahi sonrası ilk dört saatte artmış olarak bulundu ama 24 saat sonra da anlamlı olarak düşük bulundu. IL-6 seviyeleri KPB boyunca yükselir ve operasyondan 4 saat sonra yüksek seviyeye ulaşır.

Diğer bazı çalışmalarda da IL-6 ve TNF- α için bizim bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir (⁶).

IL-6 düzeyleri KPB'a inflamatuvar yanıtı bağlı morbiditeyle ilişkili bulunmuştur (¹⁰⁴). KPB başlangıcından 2 saat sonra yükselmeye başlar, 4 saatte peak yapar ve bizim çalışmamızda görüldüğü gibi KPB bitiminden 24 saat sonra hâlâ yüksek kalır. IL-6 myokardial kontraktilitede depresyona yol açar ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma yapar; bu markerin seviyesi myokardial hasar için hassas bir göstergedir (⁴).

IL-6'nın maksimum seviyeleri Grup P'de anlamlı olarak azalmış saptandı. Bu TNF- α salınımının inhibisyonu sonucunda olabilir. Çünkü TNF- α , IL-6 salınımında kuvvetli etkiye sahiptir. Grup P'de IL-6 peak değeri daha düşük idi. Bu olay pentoksifilin TNF- α üzerine olan etkisine bağlandı. KPB sonrasında IL-6 salınımının inhibisyonu IL-6'nın pentoksifilin ile blokajı ile açıklanabilir. IL-6 salınımının inhibisyonu aynı zamanda IL-10 seviyesindeki artışla da açıklanabilir (⁵). Çalışmamızdaki IL-6 sonuçları diğer bazı çalışmalarda benzer bulunmuştur (⁶).

IL-8 inflamasyonun humoral ve selüler mediatörleri arasında bağlantıda major rol oynar (¹⁰⁴). TNF- α myokardial iskemi reperfüzyon hasarında da rol alan önemli bir mediatördür. Myokardial kontraktiliteyi ve ejeksiyon fraksiyonunu azaltır ve hipotansiyona yol açar (¹⁰⁵). IL-8 nötrofil aktivasyonu üzerine etki yaparak da iskemi reperfüzyon hasarına etki yapar (¹⁰⁶). IL-10, IL-8'in güçlü inhibitörüdür (⁴).

IL-10 aynı zamanda diğer sitokinlerin de sentez inhibitörüdür ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α üretimini inhibe eder, böylece inflamatuvar süreci baskılar. İskemik ve reperfüze myokardiumu infiltre eden lenfositler IL-10 salgılayarak bu bölgelerin iyileşmesinde önemli rol oynarlar. Akut inflamatuvar süreci baskılayarak myokardial iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu rol oynar. Çalışmamızda da bu markerin inflamasyondaki rolünü araştırmak için bu markerin plazma düzeyi çalışıldı fakat elde edilen sonuçlardaki marker düzeyleri çok düşük olduğundan markerin önemi hakkında bir fikir elde edilememiştir.

Kalbin ve akciğerlerin reperfüzyonu SIR gelişimi için ana faktördür. Akciğerlerde sekestre olan ve proinflamatuvar sitokinleri salgılayan nötrofiller

inflamatuvar reaksiyona yol açar (¹⁰⁷). Sitokin inhibisyonu myokardı iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumada önemli bir metoddur (¹⁰⁸).

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge tüm vücuttaki inflamatuvar cevabın derecesini etkiler. Kortikosteroid uygulaması gibi birçok değişik strateji inflamatuvar reaksiyonu azaltmak için uygulanmıştır.

Çalışmamızın amacı kardiyopulmoner bypass'ın inflamatuvar etkisine karşı pentoksifilin koruyucu etkisini değerlendirmektir. Biz KPB boyunca pentoksifilin infüzyonunun proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengeye etkisini araştırmaya çalıştık. Pentoksifilin kullanımı KPB'ın inflamatuvar etkisini azaltmıştır. Pentoksifilin etkisinin mekanizması proinflamatuvar sitokinlerin salınımının blokajına bağlıdır (^{109,110}).

Proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeyleri CABG yapılan hastalarda ölçüldü. Kardiyak cerrahi boyunca pentoksifilin infüzyonunun kontrol grubuna göre daha düşük proinflamatuvar sitokin (IL-6,IL-8) seviyeleri ile sonuçlanması bizim çalışmamızın elde edilen en önemli sonucudur.

Pentoksifilin bir fosfodiesteraz ve lökosit aktivasyonunun inhibitörüdür. Kardiyak cerrahi boyunca pentoksifilin kullanımı KPB'ın zararlı etkilerini azaltmak için yararlı bir yaklaşımdır. Pentoksifilin KPB boyunca inflamatuvar sistem üzerinde önemli koruyucu etkiye sahiptir. Pentoksifilin antioksidan özelliğinin olması da kardiyak cerrahideki yararlı etkilerinin diğer bir açıklaması olabilir (¹¹¹).

Operasyon esnasında her hastaya 1.5 mg/kg/h dozunda pentoksifilin uygulanmıştır. Bazı otörler de hemen hemen aynı dozda pentoksifilini cerrahi boyunca infüze etmişlerdir (^{6,112}). Pentoksifilin uygulamasında zamanlama bazı çalışmalara göre önemlidir. Pentoksifilin proflaktik ve devamlı infüzyonu inflamasyon hasarını önlemek için yararlıdır. Pentoksifilin erken kullanımı KPB esnasında endotelial hasarı ve permeabiliteyi azaltır (¹¹³). Pentoksifilin uygulamasının zamanlamasının tüm operasyon süresine yayılmasının uygun olacağı kanaatine vardık.

Bu çalışmanın asıl amacı pentoksifilin sitokin dengesi üzerine olan etkisini araştırmaktır. Kardiyak cerrahi esnasında pentoksifilin infüzyonu sitokin seviyesinde değişiklik yapar ve bu yüzden pentoksifilin infüzyonu

antiinflamatuvar cevabı arttırır. Bu ilaç uygulaması sistemik inflamatuvar cevapta inhibisyon yaptığından postoperatif izlemde düzelme yapar. Bu kontrollü, çift kör, randomize çalışma kardiak cerrahi esnasında pentoksifilin infüzyonunun birçok inflamatuvar markerların salınımında anlamlı etkileri olduğunu göstermiştir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

KPB uygulanan hastalarda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap pentoksifilin infüzyonu ile belirli bir düzeye kadar azaltılabilir. Bu yüzden KPB esnasında oluşan inflamasyonun zararlı etkilerinden vücudu korumak için operasyon esnasında pentoksifilin infüzyonu yapılmasının yararlı olduğunu ve operasyon protokolünde yer alabileceğini düşünüyoruz.

VII. ÖZET

Amaçlar:

Kalp cerrahisi inflamatuvar yanıtla ilişkilidir ve bu reaksiyon KPB sonrasında myokardial disfonksiyona yol açar. Kalp operasyonu esnasında kardiyopulmoner bypass'a bağlı inflamatuvar cevabı azaltmak için pentoksifilin etkisini inceledik.

Metodlar:

Prospektif, randomize çalışmada, pentoksifilin alan (grup P, n=15) (operasyon boyunca 1.5 mg/kg/saat sürekli infüzyon) ve almayan (grup C (kontrol) , n=15) koroner bypass yapılmış toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Her iki grup için TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 ölçümleri için 5 farklı zamanda arteriyel hattan kan örnekleri alındı.

Sonuçlar:

Her iki grupta da TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek oranda arttığı saptandı ($p<0.05$).

Karar:

Sonuçlarımız KPB boyunca pentoksifilin infüzyonunun proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe ederek KPB boyunca oluşan inflamatuvar reaksiyonu azalttığını göstermiştir.

VIII. SUMMARY

PENTOXIFYLLINE REDUCES INFLAMMATORY REACTION IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

Objectives:

Cardiac surgery is associated with an inflammatory response and this reaction may cause myocardial dysfunction after CPB. We examined the efficacy of pentoxifylline to attenuate the “cardiopulmonary bypass induced inflammatory response” during heart operations.

Methods:

In a prospective, randomized study, thirty patients undergoing coronary artery bypass graft surgery, received either pentoxifylline (group P, n=15) (continuous infusion of 1.5 mg/kg/h during operation) or not (group C (control), n= 15). Blood samples for measurement of TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 were taken from the arterial line in both groups at 5 different time points.

Results:

TNF- α , IL-6 and IL-8 increased in both groups with higher increase in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions:

Our results indicate that pentoxifylline infusion during cardiac surgery reduces the inflammatory reaction during CPB, by inhibition of proinflammatory cytokine release.

IX. KAYNAKLAR

¹ Samankatiwat P, Samartzis I, Lertsithichai P, et al. Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies. *Perfusion*. 2003;18:95-105.

² Gol MK, Nisanoglu V, Iscan Z, et al. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery *Journal of Cardiovascular Surgery*. 2002;43:803-9

³ Schmartz D, Tabardel Y, Preiser JC, et al. Does aprotinin influence the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:184-90

⁴ ElAzab SR, Rosseel PMJ, de Lange JJ, et al. Dexamethazone decreases the pro to anti inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;88:496-501

⁵ Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:117-23.

⁶ Boldt J, Brosch C, Lehmann A, et al. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1524-9

⁷ Von Frey M, Gruber M. Untersuchungen über den stoffwechsel isolierter organe. Ein respirations-apparat für isolierte organe. *Virchow's Arch Physiol* 1885;9:519-532

⁸ Jacoby C. Ein Beitrag zur technik der kunstlichen durchblutung überlebender organe. *Arch Pathol Pharmacol* 1895;36:330-348

-
- ⁹ Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE. Development of pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 1951;134:709-721
- ¹⁰ Gibbon JH. Application of mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:17
- ¹¹ Adams DH, Show S. Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994;343:831-836.
- ¹² Luheshi GN. Cytokines and fever. Mechanisms and sites of action. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:83-89
- ¹³ Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454
- ¹⁴ Levy JH, Kelly AB. Inflammation and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 40:1009-1015,1993
- ¹⁵ Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 304:497-503. 1981
- ¹⁶ Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 13:89-95, 1987
- ¹⁷ Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845-857, 1983
- ¹⁸ Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. Intracardiac surgery in infants under age 3 months: Incremental risk factors for hospital mortality. *Am J Cardiol* 48:500-506, 1981
- ¹⁹ Levy JH. Complement and contact activation, in Levy JH: *Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care*. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, 1992, pp 51-62
- ²⁰ Moore FD, Warner KG, Assousa S, et al. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass: Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 208:95-103,1988

-
- ²¹ Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 1008- 1016, 1993
- ²² Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 :252-258, 1986
- ²³ Okusawa S, Dinarello CA, Yancey KB, et al. C5a induction of human interleukin 1: Synergistic effect with endotoxin or interferon-gamma. *J Immunol*139:2635-2640, 1987
- ²⁴ Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, et al. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54:744-748, 1992
- ²⁵ Roche DA, Gaffin SL, Wells MT, et al. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:832-837, 1987
- ²⁶ Andersen LW, Baek L, Degn H, et al. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:115-119,1987
- ²⁷ Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, et al. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:777-780, 1990
- ²⁸ Schindler R, Gelfand JA, Dinarello CA. Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL- 1) and tumor necrosis factor: Translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. *Blood* 76: 1631-1638, 1990
- ²⁹ Cavillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavillon N. Recombinant C5a enhances interleukin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. *Eur J Immunol* 20:253-257, 1990
- ³⁰ Haeffner-Cavillon N, Cavillon JM, Laude M, et al. C3a (C3adesArg) induces production and release of interleukin 1 by cultured human monocytes. *J Immunol* 139:794-799, 1987
- ³¹ Scholz W, McClurg MR, Cardenas GJ, et al. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 57:297-307,1990

-
- ³² Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 269:1829-1835, 1993
- ³³ Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55:552-559, 1993
- ³⁴ Nicola NA (editor). *Guidebook to Cytokines and their Receptors*. Oxford Univ Pres, 1994
- ³⁵ Oppenheim JJ (editors). *Clinical Applications of Cytokines*. Oxford Univ Pres, 1993
- ³⁶ Aggarwal B, Vilcek J (editors). *Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action*. Marcel Dekker, 1992, pp 1-624
- ³⁷ Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood* 1991; 77:1627
- ³⁸ Moore KW. IL 10. *Ann Rev Immunol* 1993;11:165
- ³⁹ Mosmann TR, Moore KW. The role of IL 10 in cross-regulation of T_{H1} and T_{H2} responses. *Immunol Today* 1991;12:A49.
- ⁴⁰ Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 30: 603-21, 1994
- ⁴¹ Paradowski PT, Zeman K. Pentoxifylline. *Post Hig Med Doswiad* 49: 201-20, 1995.
- ⁴² Muller R. Hemorheology and peripheral vascular diseases: A new therapeutic approach. *J Med* 12: 209-236. 1981
- ⁴³ Ehrly AM. the effect of pentoxifylline on the deformability of erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease. *J Med* 10: 331-338. 1979
- ⁴⁴ Leonhardt H, Grigoleit HG. Effects of pentoxifylline on red blood cell deformability and blood viscosity under hiperosmolar conditions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 299: 197-200. 1977.
- ⁴⁵ Angelkort B, Maurin N, Boateng K. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 6:255-258. 1979.
- ⁴⁶ Aviado DM. Peripheral vasodilators versus pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication *Ric Clin Supplement* 1.

-
- ⁴⁷ Guillot M, Marcel GA, Stoltz FF. Influence of pentoxifylline on erythrocyte filtrability and microrheology. A pharmacological study. 3rd Int Congr Biorheology. La Jolla. CA. 1978.
- ⁴⁸ Buchanan N, Moodly GP. The effect of pentoxifylline on human erythrocyte adenosine triphosphate. IRCS Med Sci 5:43. 1977
- ⁴⁹ Stefanovic V. Effect of pentoxifylline on energy rich phosphates in rat's erythrocytes. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 10: 747-750. 1975
- ⁵⁰ Seiffge D: Effect of pentoxifylline on red cell aggregation. IRCS Med Sci 8:727. 1982
- ⁵¹ Matzky R, Darius R, Sohrör K. The release of prostacyclin (PGI₂) by pentoxifylline from human vascular tissue. Arzneimittelforsch 32: 1315-1318, 1982
- ⁵² Weitmann KU. Reduced platelet aggregation by pentoxifylline stimulated prostacyclin release. VASA 10:249-252. 1981.
- ⁵³ Angelkort B. Kiesewetter H. Influence of risk factors and coagulation on the fluidity of blood in chronic arterial occlusive disease. Scand J Clin Lab Invest 41. Suppl 156:185-188. 1981.
- ⁵⁴ Perego MA, Sergio G, Artale F. Haemorheological aspect of the pathophysiology and clinical features of peripheral occlusive arterial disease. Pharmatherapeutica 3 Suppl 1:91-101. 1983.
- ⁵⁵ Hinze HJ, Grigoleit HG, Rethy B. Bioavailability and pharmacokinetics of pentoxifylline from Trental 400 in man. Pharmatherapeutica 1: 160-171. 1976.
- ⁵⁶ Wills RJ, Waller ES, Puri SK, et al. Influence of food on the bioavailability of trental (pentoxifylline) in man. Drug R Dev Ind Pharm 7: 385-396. 1981
- ⁵⁷ Christ O, Gleixner K, Kellner HM, et al. Pharmakokinetische Untersuchungen nach oraler Verabreichung von 3.7-dimethyl-1-xanthin . Hunde und Menschen. Arzneimittelforsch 22: 1933-1937, 1972.
- ⁵⁸ Ely H. Pentoxifylline therapy in dermatology: A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. Dermatol Clin 6:585-608,1988.
- ⁵⁹ Zabel P, Schönharting MM, Wolter DT, et al. Oxipentifylline in endotoxaemia. Lancet 23: 1474-7, 1989

-
- ⁶⁰ Ward A, Clissod SP: Pentoxifylline: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 50-97, 987.
- ⁶¹ Sulkowski S, Ejsmont-Pietrow G, Musiatowicz B, et al. Role of pentoxifylline in prevention and treatment of adult respiratory distress syndrome. *Pneumonol Alergol Pols* 61: 574-8, 1993
- ⁶² Porsche E, Stefenovich V. The influence of pentoxifylline on ATPase activity of human erythrocyte membranes. *IRCS J Med Sci* 6: 285, 1978.
- ⁶³ Ehrly AM. Improvements of the flow properties of blood: A new therapeutical approach in occlusive arterial disease. *Angiology* 27: 188-92, 1976.
- ⁶⁴ Thiel M, Bardenheuer HJ. Drug therapy of sepsis. An indication for pentoxifylline. *Anaesthesist* 43: 249-56, 1994.
- ⁶⁵ Eugene-Jolchine I, Milpied N. Prevention studies with pentoxifylline: New clinical project. *J Cardiovas Pharm* 25 (Suppl 2): S143-6, 1995.
- ⁶⁶ Mandi Y, Farkas G, Ocsosvzky I, et al. Inhibition of tumor necrosis factor production and ICAM-1 expression by pentoxifylline: Beneficial effects in sepsis syndrome. *Res Exper Med* 195: 297-303, 1995.
- ⁶⁷ Nemuneitis J, Rosenfeld C, Getty L, et al. Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndrome. A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 18: 189-93, 1995.
- ⁶⁸ Heilmann E, Laage HM, Zimmermann E, et al. Therapeutic influence on flexibility of erythrocytes in sickle cell anemia. *Inn Med* 9: 277-80, 1982.
- ⁶⁹ Keller F, Leonhardt H. Amelioration of blood viscosity in sickle cell anemia by pentoxifylline: A case report. *J Med* 10: 429-33, 1979.
- ⁷⁰ Billett HH, Daul DK, Connel MM, et al. Pentoxifylline (Trental) has no significant effect on laboratory parameters in sickle cell disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 31: 403-7, 1989.
- ⁷¹ Segbena A, Buguet A, Sangare A. Sickle cell disease and depression: Preliminary study using the Hamilton rating scale for depression. *Med Trop* 54: 47-52, 1994.

-
- ⁷² Rieckmann P, Weber F, Gunther A, et al. Pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, induces immune deviation in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 64: 193-200, 1996.
- ⁷³ Konigsrainer A, Aichberfer C, Riedman B, et al. Pentoxifylline as an adjunct to cyclosporine-based immunosuppression does not improve the outcome of renal transplantation. *Transplant Proceed* 27: 1062-3, 1995.
- ⁷⁴ Bianco JA, Appelbaum FR, Numunaitis J, et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 78: 1205-11, 1991.
- ⁷⁵ Mac Donald MJ, Shahidi NT, Allen DB, et al. Pentoxifylline in the treatment of children with new-onset type I diabetes mellitus. *JAMA* 271: 27-8, 1994.
- ⁷⁶ Kayal A. Diabetic peripheral neuropathy. *J Assoc Physic India* 40: 638, 1992.
- ⁷⁷ Tripathy K, Parakash L, Appahia D, et al. Pentoxifylline in management of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron* 64: 641-2, 1993.
- ⁷⁸ Sonkin PL, Kelly LW, Sinclair SH, et al. Pentoxifyllinc increases retinal capillary blood flow velocity in patients with diabetes. *Arch Ophthal* 111: 1647-52, 1993.
- ⁷⁹ Guerreo-Romero F, Rodriguez-Moran M, Paniagua-Sierra JR, et al. Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol* 13: 11621, 1995.
- ⁸⁰ Kawamori R, Imano E, Watarai T, et al. Platelet activation in diabetic patients with asymptomatic atherosclerosis. *Dia Res Clin Pract* 24: 89-95, 1994.
- ⁸¹ Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, et al. Successful treatment of Behçet disease with pentoxifylline. *Ann Int Med* 124: 891-3, 1996.
- ⁸² Lauterbach R, Zembala M. Pentoxifylline reduced plasma tumor necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis. *Eur J Pediatr* 155: 404.9,1996.
- ⁸³ Lauterbach R, Pawlik D, Tornaszoyk B, et al. Pentoxifylline treatment of sepsis of premature infants: Preliminary clinical observations. *Eur J Pediatr* 153: 672-4, 1994.

-
- ⁸⁴ Lauterbach R. Pentoxifylline treatment of persistent pulmonary hypertension of newborn. *Eur J Pediatr* 152: 460, 1003.
- ⁸⁵ Bauditz J, Ruckert Y, Raedler A, et al. Tumor necrosis factor inhibition by oxpentifylline and intestinal inflammation in Crohn's disease. *Lancet* 345: 1445, 1995.
- ⁸⁶ Person JR. Dermatomyositis responding to pentoxifylline. *Br J Dermatol* 134: 593, 1996
- ⁸⁷ Wolf SR, Heininger U, Schneider W, Wenzel D. Current aspects in diagnosis and therapy of pediatric facial paralysis. *HNO* 42: 624-8, 1994.
- ⁸⁸ Redondo P, Ruiz de Erenchun F, Iglesias ME, et al. Toxic epidermal necrolysis. Treatment with pentoxifylline. *Br J Dermatol* 130: 688-9, 1994.
- ⁸⁹ Teillac-Hamel D, Andry P, Bodemer C, et al. Kassabach-Merritt syndrome in children. *Ann pediatr* 39: 435-41, 1992.
- ⁹⁰ Miniero R, Vassallo E, Busca A, et al. Bone marrow transplantation for children with thalassemia: Two years, experience with low-dose busulfan, citoxan and GM-CSF. *Bone Marrow Trans* 12 (Suppl1): 51-3. 1993.
- ⁹¹ Tercedor J, Herranz MT, Rodenas JM, et al. Pentoxifylline treatment for beta-thalassemia intermedia leg ulcer. *Int J Dermatol* 31: 747-8, 1992.
- ⁹² Elly H: Editorial. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad dermatol* 30: 639-42, 1994.
- ⁹³ Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:425-38.
- ⁹⁴ Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215-52.
- ⁹⁵ Royston D, Fleming IS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:759-766, 1986
- ⁹⁶ Quiroga MM, Miyagishima R, Haendschen LC, et al. The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:91-96, 1985

-
- ⁹⁷ Ratliff NB, Young WG Jr, Hackel DB, et al. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation: An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 65:425-432. 1973
- ⁹⁸ Wilson JW. The pulmonary cellular and subcellular alterations of extracorporeal circulation. *Surg Clin North Am* 54: 1203-1221, 1974
- ⁹⁹ Yong NK, Eiseman B, Spencer FC, et al. Increased pulmonary vascular resistance following prolonged pump oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49:580-587. 1965
- ¹⁰⁰ Seghaye MC, Duchateau J, Grahirz RO, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children: Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:978-987, 1993
- ¹⁰¹ te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, et al. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1663-1669, 1995
- ¹⁰² Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 2002;53;31-47
- ¹⁰³ Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997;112:676-93
- ¹⁰⁴ Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:355-66
- ¹⁰⁵ Edmunds NJ, Lal H, Woodward B. Effects of tumour necrosis factor-alpha on left ventricular function in the rat isolated perfused heart: possible mechanisms for a decline in cardiac function. *Br J Pharmacol.* 1999;126:189-96.
- ¹⁰⁶ Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, et al. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:718-25.
- ¹⁰⁷ Ritter LS, Copeland JG, Mcdonagh PF. Fucoidin reduces coronary microvascular leukocyte accumulation early in reperfusion, *Ann Thorac Surg* 1998;66;2063-2072

-
- ¹⁰⁸ Aleshin A, Sawa Y, Ono M, et al. Myocardial protective effect of FR167653; a novel cytokine inhibitor in ischemic-reperfused rat heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:974-80
- ¹⁰⁹ Ji Q, Zhang L, Jia H, et al. Pentoxifylline inhibits endotoxin-induced NF-kappa B activation and associated production of proinflammatory cytokines. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34:427-36.
- ¹¹⁰ Demir S, Inal-Erden M. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Chim Acta.* 1998;275:127-35.
- ¹¹¹ Durgut K, Hosgor K, Gormus N, et al. The cerebroprotective effects of pentoxifylline and aprotinin during cardiopulmonary bypass in dogs. *Perfusion.* 2004;19:101-6.
- ¹¹² Ege T, Arar C, Canbaz S, et al. The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamine at the end of cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;52:10-5
- ¹¹³ Tsang GM, Allen S, Pagano D, et al. Pentoxifylline preloading reduces endothelial injury and permeability in cardiopulmonary bypass. *ASAIO J.* 1996;42:429-34