

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

KARDİOPULMONER BYPASS VE
İNFLAMATUAR YANITTA
GEÇ DÖNEM UYGULANAN
HEMOFİLTRASYONUN (VVHF) ETKİSİ

Dr. Hakan Atalay

ANKARA 2000

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bana destek veren Sayın Prof. Dr. Sait Aşlamacı'ya,

Araştırmanın Başkent Üniversitesi'nde yapılmasını sağlayan Rektör Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Hasta seçiminde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Atılay Taşdelen ve Yrd. Doç.Dr. Atilla Sezgin'e

Araştırmanın uygulama aşamasında bana destek olan Nefrolog Uzm. Dr. Siren Sezer'e,

Çalışmanın yürütülme aşamasında yardım eden Kalp-Damar Yoğun Bakım ve servis hemşirelerine,

*İstatistiksel değerlendirmelerde yardımcı olan Doç. Dr. Seval Akgün'e ve Uzm. Dyt. Betül Gülşen'e
teőekkürü bir borç bilirim.*

Dr. H.Hakan Atalay

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
• Özet	3
• Giriş	2
KURAMSAL YAKLAŞIMLAR	4
• Konu ile ilgili yayın ve çalışmalar	5
• Organ disfonksiyonları	5
• Akciğer üzerine etkisi	5
• CPB' daki Lökosit dağılımı ve Etkileri	7
• Sitokinler	8
• Akut Faz Reaktanı üzerine	12
• CPB üzerine Endotokseminin etkisi	12
• Hipoterminin inflamatuvar yanıtta etkisi	12
• Heparinin inflamatuvar yanıtta etkisi	13
• Sistemik vasküler drenaj üzerine	13
• CPB' da komplemanın etkisi	14
• CPB' da Lökosit adhezyonu	14
• Diyaliz	15
• Hemodiyaliz	19
• VVHF	22
ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve HASTA SEÇİMİ	
• Araştırma yeri, zamanı ve örneklem seçimi	23
• Fiziksel parametreler	23
• Biyokimyasal ölçümler	24
• Hemofiltrasyon tekniği	25
• Anestezi tekniği	25
• CPB tekniği	26
• Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	26
BULGULAR	27
• Klinik değerlendirme	27
• Bireylerin genel özellikleri	28
• Kişisel farklılıklar	29
• Sistemik inflamatuvar yanıt	30
• Hücresel bulgular	31
• Sitokinler	33
• Biyokimyasal bulgular	35-39
• Hemofiltrasyonun Akciğere etkisi	42
TARTIŞMA	43-49
SONUÇ	50
EK 1	51
KAYNAKLAR	52-56

ÖZET

Kardiopulmoner Bypass (CPB) kullanılan açık kalp cerrahisi vakalarında, kan ile yabancı materyalin karşılaşması dışında cerrahi travma, iskemi-reperfüzyon olayı, vücut ısısındaki değişimler ve endotoksemi nedeniyle kompleks ve sistemik inflamatuvar bir olay gerçekleşmektedir.

Bu çalışmada amaç, sonuçta gelişen inflamatuvar yanıtı ortadan kaldırmak değil organizmanın tolere edebileceği seviyeye çekmek ve hemofiltrasyon (CVVHF) kullanılarak inflamatuvar ara mediatörlerin temizlenmesi ile hastanın klinik cevabının değerlendirilmesidir. İnterleukinler arasındaki ilişkinin ve adhezyon moleküllerinin HF ile miktarının değiştirilmesi, CPB nedeniyle etkilenen seçilmiş vakalarda bu yöntemin tedavide rutin kullanılması öngörülmüştür.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakımda yürütülmüştür. Çalışmaya; diyabeti, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunmayan, daha önce açık kalp ameliyatı olmamış, CPB ortalaması, kliniğimiz ortalaması üzerinde olan (35dk), açık kalp ameliyatına alınmış randomize 10 hasta seçilmiştir. Hastalar, CPB bitiminden sonraki 4-6. saatlerde hemofiltrasyona alınmış ve rutin yoğun bakım takibinde izlenmiştir. Hastaların biyokimyasal ölçümlerinden; IL-6, IL-10, albümin, CD11b, BUN, kreatinin, SGOT, LDH, CK-MB, CRP, Laktat ve kan gazı düzeylerine preoperatif, postoperatif, CPB sonrası 4.saat, 12.saat, 24.saat, 48.saat ve 72.saatlerde bakılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 53.9 ± 14.3 yıldır. Çalışmaya alınan hastaların 9'u erkek, 1'i kadındır. Hastaların 3'üne kapak replasmanı, 7'sine koroner bypass ameliyatı yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda; lökosit sayılarına bakıldığında, CD11b ile lökosit VVHF sonrası ve lökosit 12.saat sayılarında ilişkinin bozulmuş olduğu görülmüş, lökosit a-v fark HF sonrası ve 24.saat sayıları ile VVHF süreleri arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Bu sonuçlarla VVHF kullanılarak adhezyonun engellendiği saptanmıştır. Adhezyonun azalması ile interleukin 6 postoperatif düzeyi ($p < 0.01$), interleukin 6 HF sonrası 4.saat düzeyi ($p < 0.05$), interleukin 6 24. saat düzeyi ($p < 0.05$) ve interleukin 6 48.saat düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. İnterleukin 10 düzeyi ile adhezyonun ilişkisi bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bu sonuçlarla geç dönem yapılan VVHF işlemi ile CPB sebebi ile ortaya çıkan inflamasyonun ve organ hasarının azaldığı görülmüştür.

KARDİOPULMONER BYPASS VE İNFLAMATUAR YANITTA GEÇ DÖNEM UYGULANAN HEMOFİLTRASYONUN (VVHF) ETKİSİ

GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Kardiopulmoner Bypass (CPB) kullanılan açık kalp cerrahisi vakalarında, kan ile yabancı materyalin karşılaşması dışında cerrahi travma, iskemi-reperfüzyon olayı, vücut ısısındaki değişimler ve endotoksemi nedeniyle kompleks ve sistemik inflamatuvar bir olay gerçekleşmektedir (1,2). İlk defa CPB sonrası oluşan sistemik inflamatuvar yanıtta anlaşma 1991'de Society of Critical Care Medicine ve American Collage of Cheest Physicians toplantısında sağlandı. Ortaya çıkan ve tanımlanamayan ciddi klinik tabloda (hemodinamik değişiklikler ve sitokinlerin düzeylerinin yüksekliği de dahil olmak üzere) nonspesifik semptomlar çoğunluktadır. Yüksek ateş ve orta derecede taşikardi en sık rastlanan bulgulardır. Klinik, hastadan hastaya değişmekle birlikte Kirklin ve arkadaşları (1,4,5), özellikle CPB' nin kullanıldığı gruptaki tüm hastalarda hemodinamik solunumsal ve hematolojik bazı değişiklikleri tesbit etmiş ve Sistemik İnflamatuvar Response Syndrome (SIRS) tanımlanmasında kullanmıştır. Cremer ve arkadaşları (1), SIRS'ı tüm vakaların %10'unda klinik olarak belirgin olduğunu iddia etmişlerdir. (6,7,8)

Sistemik inflamatuvar yanıt kendini Sistemik Vasküler Direnç (SVR) azalması, kardiak output' un arttığı; sonucunda da sıvı yüklenmesi ve artan dozlarda pozitif inotrop (Dopamin)' inin vazokonstiktör yan etkisinin kullanıldığı bir tablo olarak kendini gösterir. Bu sendromun etkilediği hastalarda, laktik asidoz, multiorgan yetmezliği ve postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlarda artış olur. (7) Son zamanlarda inflamasyon aktivasyonu dikkat çekmektedir. İnflamasyon; CPB' nin negatif etkisinden yani hem organ disfonksiyonlarından hemde immün yanıtın sorumlu tutulmaktadır.(6,7,9,10)

Bu randomize prospektif çalışmada; sonuçta gelişen inflamatuvar yanıtı tamamen ortadan kaldırmaya çalışmadan, geç dönem venovenöz hemofiltrasyon (VVHF) kullanılarak inflamatuvar ara mediatörlerin temizlenmesi ile organizmanın tolere edebileceği seviyeye çekerek, oluşan yeni duruma hastanın klinik ve biyokimyasal cevabı değerlendirilmeye çalışılmıştır.

KONU İLE İLGİLİ YAYINLAR VE ÇALIŞMALAR

2.1. Organ Disfonksiyonları

Kalp cerrahisini takiben gerek kardiyak kökenli ,gerekse multi organ yetmezliğine neden olan birçok faktör ortaya çıkar. Bunlardan bazıları, preoperatif sadece kalp hastalığına, CPB' a aortik cross clamp süresine veya kardioterminin etkisine bağlıdır. Bunun nedeni iki mekanizmayla açıklanmıştır (11,12,13,14) . Birincisi; derin hipodilasyonun oluşturduğu doku oksijenlenmesindeki bozukluktur. Bu durum ameliyat sonrası dönemde transpulmoner oksijen gradienti, ekstrasvaze sıvı yükü ve takip eden oksijen transportunun değişen düzeylerde bozulmasıyla kendini gösterir. İkinci sebep; CPB' nin oluşturduğu önemli inflamatuvar yanıttır. Bu reaksiyon hasta Body Surface Area (BSA)'sı ile sirkulasyon alanı arasındaki oranın en yüksek olduğu çocuklarda maximumdur. İnflamatuvar yanıt basamaklarında kompleman aktivasyonu, sitokinlerin artışı, lökosit aktivasyonu, adeziv moleküllerin ortaya çıkışı, Platelet Activating Factor (PAF), serbest oksijen radikalleri, arasıdonik asit metabolitleri, endotelin gibi birçok maddenin arttığı gösterilmiştir (7,12). Sistem kendi kendini hem agreve hem de inhibe eder. Oluşan maddelerin önemleri ve birbirleri arasındaki ilişkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Klinikte septik şok tablosunu taklit eden bir durum oluşur.(8)

Tüm bu ortaya çıkan maddeler, postoperatif dönemlerde çeşitli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Solunum yetmezlikleri, böbrek ve karaciğer hastalıkları, nörolojik bozukluklar, kanama problemleri, bir veya daha çok organın hasarını içeren klinik tablolar ortaya çıkarmaktadır.

2.1.1. CPB'm Akciğer Üzerine Etkisi

A-Surfaktant ve TipII Pnömositler Üzerine

CPB'da pulmoner komplikasyonlar, küçük atelektazi ve ventilasyon-perfüzyon defektlerinden Akut Respiratuar Distress'e (ARDS) kadar uzanan bir tablo çizerler. Açık kalp cerrahisinde oluşan pulmoner disfonksiyonda önemli olan CPB ve cerrahi teknikler yanında primer akciğer hastalığı ve CPB'ın süresidir (12,15). Mukoid sekresyonun artması atelektazileri, sonuçta veno-arteriyel karışım ile oluşan alveolo-arteriyel gradientin (CPB sonrası alveolo-arteriyel oksijen farkı akciğer fonksiyon bozukluğunu ve de intra pulmoner şant miktarının) arttığını gösterir (10,16,17). Hava yolları direncinde artışa, difüzyon kapasitesinde azalmaya neden olur. Surfaktan içindeki fosfolipid kompozisyonunun bozulmasıyla protein geçirgenliği ortaya çıkar. CPB' dan iki saat sonra Tip 2 hücrelerinde surfaktan içeriği azalır, akciğer kompliansı azalır ayrıca alveola sızan plazma proteinleri özellikle fibrinojen-fibrin monomerleri, membran lipitleri ve hemoglobin, surfaktan inhibitörü olarak çalışır. Sekresyon birikimi CPB' ın oluşturduğu mukoza ödemi ve alveoler lökosit birikimi akciğer hasarından sorumlu tutulmuştur. Sonuçta, akciğerde meydana gelen patolojik değişiklikler travma şok veya ARDS'de de olur (16,17,18).

CPB mutlaka akciğerlerde bir hasar oluşturmaktadır. Erişkin kalp cerrahisinde ise %2 oranında gözlenen ARDS'a neden olmaktadır. ARDS'da akciğer hasarının doğal seyrinde pulmoner vasküler geçirgenlik artışı olduğu zaten bilinmektedir (16,17). Dikkat çeken bir noktada akciğer ödemi ile kendini gösteren kardiojenik ödemde surfaktantın anormalliği gözlenmemektedir (19,20). Olayın temelinde surfaktantın anormalliği olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yüksek riskli vakaları seçmede ipucu verecek parametreler halen araştırılmaktadır (8, 9, 17).

Akut akciğer hasarında bilinen surfaktantın akciğer mekaniğine yardım etmesini engelleyen ve gaz değişimini bozan çeşitli mekanizmalar vardır.

Alveolar surfaktant agregantları akut akciğer hasarlanmasında oran olarak değişirler. Örneğin reperfüzyon sonrası small/large agregant oranı artar (16, 20). Bu değişim süreye, ısıya, yüzey alanına ve serin proteaz aktivitesine bağlı olarak gelişir (21).

Bu sebepten dolayı, tip 2 hücrelerin hasara uğramasıyla sentezin azaldığı, aktif -inaktif surfaktant değişiminin bozulduğu, mekanik ventilasyona veya oluşan sitokinlere bağlı alveolar ödemin surfaktant fonksiyonlarını değiştirdiği, hasar oluştuktan sonra surfaktant protein-A düzeyinin düştüğü ve makrofajların aktive olduğu gözlenir (22). Granulositler akciğere migre ederler ve inflamatuvar sitokinler oksidanları ve proteazları salarak surfaktant aktivitesini daha ileri derecede bozarlar (9).Yapılan akciğer hücre kültüründe TNF alfa 'nın (bu molekülün inflamatuvar siklusa başlangıç basamaklarında rol aldığı zaten bilinmektedir) antikoru kullanılarak surfaktant protein A ve B düzeylerinin azaldığı ortaya konmuştur (8).

B-Akciğerdeki Lökosit-Trombosit Birikimi ve Parankimde Oluşan Elastaz

Organ disfonksiyonu nedenlerinden biri akciğerdeki lökosit birikimidir. Açık kalp cerahisini ilgilendiren Postpump tablosu denen ve artık ARDS ile neredeyse bir tutulan durum (23), CPB' ı takiben dokularda lökosit ve kullanıma bağlı trombosit tutulumudur. Selektif arter ve vende tesbit edilen sayısal farklar ile gösterilir. Trombositler aktive olduklarında tek başlarına lökosit sekestrasyonunu sağlayabilmektedir (14). Ancak bilinen o ki CPB kullanılması veya kullanım süresi kısa tutulamayan durumlarda, çeşitli faktörlerin farklı kuvvette rol oynadığı lökosit bağımlı reaksiyon oluşmaktadır (8,13).

Olay CPB' da ağırlıklı olarak heparin/protamin nötralizasyonundan sonra oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda tesbit edilen; lökosit elastaz seviyelerinin ameliyat sonrası erken dönemde yükseldiği ve erken dönem de düştüğüdür. Alveolo-arteryel oksijen gradienti lökosit kaynaklı doku proteazı olan elastaz seviyesi ile yakın ilişkili bulunmuştur. Akciğer hasarının temel basamağının lökositler olduğunu göstermiştir (1, 8, 24, 25).

Nötral proteaz olan elastaz, C5a ile aktive edilmiş lökositlerden salınır. Organ veya doku harabiyetinin varlığı kan/nötrofil elastaz seviyesiyle ölçülebilir. Elastine etki ederek yapısını

bozar. Kollajene ve fibrinonektine de etki eder. Elastaz ile inhibitör molekülü 1/1 oranında oldukları takdirde enzim inaktiftir. Deneysel çalışmalar ile inhibitör miktarı artırıldığında başka kollardan lökosit aktivasyonu ve aracılık ettiği harabiyetin devam ettiği görülmüştür (16,26). Dolaşımında elastaz %90 oranında inhibitör molekülüyle bulunur ve bu kompleksin artışı aktive olmuş elastaz miktarını da gösterir. Riegel ve arkadaşları (27), CPB' da hemodilüsyon nedeniyle inhibitör kompleksini belirgin olarak azalmış olarak bulmuşlardır.

Yapılan bir başka çalışmada da CPB' da elastaz seviyesi dördüncü saatte en yüksek seviyeye çıkmış ve ameliyat sonrası üçüncü güne değin yüksek seyretmiştir. İnhibitör kompleksi ise on ikinci saatte normal seviyesine varabilmiştir (16).

CPB' da akciğerde sekestre olan aktive lökositlerden kaynaklanan elastaz miktarı (doku harabiyeti) ile alveolo arteryel oksijen gradientinin artışının paralel hareket ettiği gösterilmiştir (20).

C-Akciğerdeki Laktat Seviyesi ve Sonuçları

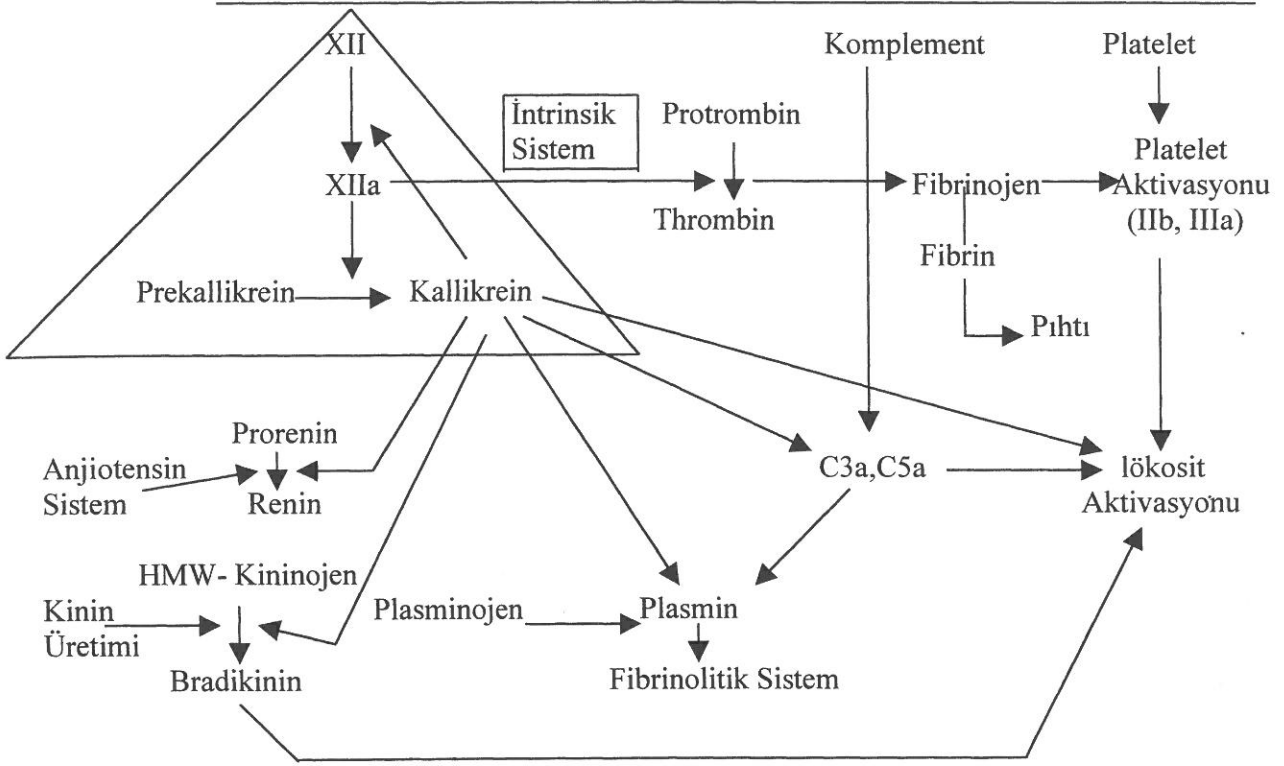
Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda multiorgan hasarı tesbit edilenlerde laktat düzeylerinde artış gözlenmiştir. Yüksek laktat seviyeli hastaların yoğun bakım çıkış sürelerini uzadığı tesbit edilmiştir. Gerek akciğer hasarını belirlemede sağ ve sol atriumlar arası farkın gösterilmesi, gerekse tek başına sağ atrial kanın laktat düzeyinin izlenmesi organ hasarlarında önemli ipuçları vermektedir (8).

2.2 CPB' daki Lökosit Bağımlı İnflamasyon ve Etkileri

Kan CPB nedeniyle yabancı yüzeyle karşılaştığında lökositlerin de içinde bulunduğu yaygın inflamatuvar bir yanıt meydana gelir. Kalp cerrahisindeki son 20-30 yıldaki gelişmelere rağmen hala postoperatif problemler önemli yer işgal etmektedir. Bir çok mediatörün aktivasyonu, humoral aktivasyon (kompleman, kinin, fibrinolitik ve koagulasyon sistemlerinin aktivasyonu) ve hücrel aktivasyonu (lökosit ve trombositler) ile kendini gösterir (1, 11, 15, 24). Extra corporal sirkülasyon, kompleman sisteminin alternatif yolunu aktive eder. Heparin, protamin nötralizasyonu ise klasik yolu aktive eder. Sonuçta nötrofiller aktive olurlar ve bunlardan salınan proteolitik enzimlerin miktarlarındaki değişim, nötrofillerin adhezyon miktarı ve reperfüzyon sonrası pulmoner vasküler yataktaki nötrofil sekestrasyonu ile kendini gösterirler (24). Aktivasyon başladığında lökositler adhezyon ile endotele yapışmaya ve dokuya geçmeye çalışırlar. Dokuda da yabancı objeyi veya kalıntı dokuyu yok etmeye çalışırlar (28). Lipooksijenaz ile de metabolize edilirler (8).

SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT

YABANCI YÜZEY



Şekil 2.1: CPB ve Oluşan Yabancı Yüze İnflamatuar Yanıt(29)

2.3 Sitokinler

Cerrahide inflamasyon oluşturan sitokinler son zamanların en önemli konularındandır.

Regülatör proteinlerin incelenmesi ile hematopoetik ve immün sistemde üretim gelişim aktivasyon ve farklılaşma açıklığa kavuşturulmaktadır. Bu düzenleyici moleküller lenfokinler ve monokinlerdir ve lenfosit ile monositlerden salınırlar. Başka hücre gurupları tarafından da üretilebilir ve üretildikleri hücrenin adını alırlar (lenfositlerden lenfokinler, monositlerden monokinler gibi). İmmünite de hücrel ilişkiden sorumludurlar.

Lökositler, hem immünitede hem de inflamasyonda çok önemli rol oynamaktadırlar. Normal sirkülasyondaki lökosit oranı %60-80' dir. Kolaylıkla Wright boyamayla tesbit edilirler. Multilobule nükleusu ile hemen dikkati çekerler. Stoplazması içinde primer ve sekonder granüller taşırlar ve bunlarla proinflamatuvar sitokinleri taşırlar (20, 32).

Bu grup hücreler protein yapıda sinyal oluştururlar. Ancak yine de bu sinyaller tek başına lenfositte veya monositte bağlı değildir. Diğer bazı hücrelerden de salınırlar ve bilgi aktarımını sağlarlar. Bunlara sitokinler denir. Sitokinler genel bir terimdir. Sitokinler çeşitli stress durumlarında üretildiğinden stresse yanıt genleri olarak da kabul edilirler.

Sitokinlerin isimlendirme ve sınıflandırması moleküller arasındaki yapısal ilişkilere dayandırılmaktadır (İL-1' den İL-18' e dek olduğu gibi). Bugüne dek yapısal olarak birbirine benzemeyen ve genetik açıdan da bağlantısız olan 100' ün üzerinde sitokin belirlenmiştir. Bunlardan en çok bilineni IL-1, IL-6 ve TNF dir (31). Lenfohematopoetik sitokinler geniş bir yelpazede yer alırlar. Bu yapılardan ilk tanımlananlar interferonlardır. Ancak bunlardan başka TNFs, CSFs ve İL' lerde vardır (4, 27, 29, 30).

Sitokinlerin canlıda sistem hasarına veya enfeksiyona karşı etkileri, direkt veya indirekt kompleks karmaşık bir şekilde olur. Çünkü etkileri lenfohematopoetik sistem sınırları ötesinde yaygın olur. Interlökinler, farklı kan hücreleri arasında bilgi transferi sağlayan moleküllerdir. İlk defa tanımlanma IL-1 ile olmuştur ve lenfohematopoetik sistem dışından bir uyarı ile tesbit edilmiştir. Sitokinlerin gerek kendi aralarında gerekse hücreler arasındaki ilişkileri çeşitli fizyolojik olayların meydana gelmesini sağlar. Bunlardan birisi de inflamasyondur (2, 31, 33).

Sitokinler oluştuğunda zincirin diğer halkalarını da a greve ettiği için cevap beklenenin çok üzerinde olur. Olay sitokin üreten diğer hücrelerin de katılmasıyla yaygınlaşır. Bu genişleme ve sonrasında olayın durdurulmasında fizyoloji tam belli değildir. Çünkü İL' leri tek tek izole etmek kolay olsa da genellikle kompleksler halinde dolaştıklarından farklı etkiler göstermektedirler (4, 29). Bu durum aynı zamanda birçok molekülün aynı seviyede olmasa da eş zamanda ortadan kaldırılması ile etkinin kontrollü bir şekilde azaltılabileceğinin göstergesidir.

İskeminin eşlik ettiği CPB' daki ultrastrüktürel değişim reversibledir. Fakat ardısıra eklenen reperfüzyon hasarı oldukça ciddi olmaktadır. Koroner bypasslarda ise kross klemp süresi ile TNF ve İL-6 seviyeleri arasında ilişki bulunamamışsa da postoperatif dönemde sol ventrikül duvar kinetiği arasında ilişki bulunmuştur. İL-6 moleküler çalışmalar sırasında aslında Beta 2 inteferon olarak bulunmuş ve antiviral etkisi incelenmiştir. B hücrelerinin farklılanmasını stimüle eder. İL-1 yoluyla monositleri aktive eder. Sitolitik T hücrelerini aktive eder. Akut faz yanıtında düzenleyici rol oynar. Megakaryosit oluşumu ve maturasyonunda rol oynar.

Başlangıçta İL-6 , B lenfositleri farklılaştırıcı faktörü olarak belirlenmişti. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, bu sitokininde diğer bir çok sitokin gibi, işlevsel pleiotropi ve fazlalık gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. İL-6' nın bilinen molekül ağırlığı 22000-30000 dalton arasında değişmektedir. Bu sitokini lökositler dışında etkilemiş T ve B lenfositleri monositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücreleri üretebilir. Hücrel etkilerini aralarında monositler lenfositler plazma hücreleri ve hepatositlerin bulunduğu çeşitli hücreler tarafından ekspresyonu yapan özel İL-6 reseptörleri üzerinden gösterir. İL-6' nın kendi reseptörü ile bağlanması sonucu oluşan uyarı temel yapıda bir protein oluşumuna neden olur. Bu yapı İL-2, İL-5, İL-15 (hematopoietin reseptörü), İL-9, İL-3, GMSF, İNF' ler ve İL-6 ailesi gibi bir çok farklı sitokininde işlev görmektedir.

Açıklaması bulunmayan bazı durumlar; sözgelimi TNF-alfa' nın tersine İL-6 NYHA sınıflandırması dışında sağ atrium basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi hemodinamik parametrelerle de bağlantısı vardır. Yapılan bir çalışmada sağ atrium basıncı ile İL-6 düzeyinin tahmininin mümkün olduğu gösterilmiştir (34). Bir diğerinde de bypass' ın bitiminden itibaren 3 saat içinde yükselmeye başladığı görülmüştür (7).

Aktive olmuş birkaç T-lenfosit, GM-CSF, IL-3 ve G-CSF' in lökosit üzerindeki kendi reseptörleri ile ilişki kurular ve lökosit aktivasyonu ve spesifik maturasyon başlamış olur. Olgunlaşan lökosit dolaşıma katılır ve soluble durumdaki mediatörlere yanıt verebilir (31).

CPB sonrası ortaya çıkan; temelde yatan inflamatuvar reaksiyon ile TNF aktivasyonunun başlamasıdır. Hücre içi CAMP artımına neden olan TNF artımı ile İL-1' e bağlı İL-6, İL-8 ve İL-10 üretimini artırmaktadır (8).

Bu inflamatuvar zinciri kırma konusunda yapılmış bir çok çalışma vardır. TNF antikorları kullanılarak yapılan çalışmalarda görülen tek başına TNF-Ab kullanımının yeterli olmadığıdır. Bu durum da bize şu anda bilmediğimiz birçok mekanizmanın varlığını göstermektedir (35).

Sitokinler iskemi reperfüzyon, compleman aktivasyonu, endotoksinler ve kendileri tarafından dolaşımdaki miktarlarını kontrol altında tutarlar. Bu kontrol mekanizmaları CPB' in süreleriyle ilişkilidir. Zincir genellikle ancak her zaman olmamakla birlikte kompleman aktivasyonu ile başlar; TNF-alfa artar (23). IL-8 ve IL-6' i artırır. (Bunlar daha önce bahsedildiği üzere kardiyak iskemi süresinden etkilenirler.) Miyokardial disfonksiyon ve hemodinamik instabilite yaratırlar. IL-8 nötrofiller üzerine etki ederek akciğer hasarında büyük rol oynarlar (1, 8, 36). Proinflamatuvar sitokinlerin miyokardial kontraktiliteyi etkilediği bilinmektedir. Tek başına önemli olan sitokinlerin dolaşıma çıkmaları değildir. Miyokard da olduğu gibi aktif TNF-alfa' nın sentezinin lokal olarak da yapılabilmesi çok önemlidir. CPB sonrası ortaya çıkan post iskemik miyokardial depresyon (Stunning)' a lokal salınan TNF' nin, kısmen de salınan nitrikoksit moleküllerince neden olduğu düşünülmektedir (13,37).

CPB da inflamatuvar sitokinler ile İL-6, İL-8 ve İL-10 da artış olur. Sitokinlerin aktive olmasında birçok neden olmasına rağmen bizim konumuz olan iskemi re-perfüzyon olayında en önemli rolü üstlenmektedir. TNF-alfa, İL-8, İL-6 düzeyleri iskemi süreleriyle ilişkilidir. Özellikle İL-6 doku hasarına akut stres yanıtı ayarlayan en önemli ara mediatördür. Lökosit sayısını artırmada, travma sonrası ortaya çıkan inflamasyonu en iyi gösteren parametredir (7).

İL-6 kardiyak ve genel inflamasyondan etkilenirken IL-8 özellikle miyokardiyal hasarlanmanın rol oynadığı (CPB süresi uzun, intraop MI., ...) durumlardan etkilenmektedir. İL-6 ve İL-8 seviyeleri özellikle kapak ameliyatlarında kros klemp ve myokardial hasar ile dolaylı olarak da CK-MB ile ilişkili bulunmuşlardır (2, 13). İL-8 lökositler için kemotaktik ve aktivatördür. C5a' dan dolaylı olarak etkilenir. İnflamatuvar yanıtta lökositlerin extravaze olmasında rol oynar (2).

Lökositlerin dokuya geçişi de çok önemlidir. C3a, C5a, PAF, LT-B4 gibi mediatörler doku hasarlanmasında lökositleri aktive ederken akciğerde ve miyokardın reperfüzyon hasarında özellikle rol oynamaktadırlar (7,24,27,31).

Akciğerde sekestre olan lökosit sayısı ve bakılabildiğinde miyokarddaki miktarı, arter ve venöz sistemdeki farkı anlam taşımaktadır. Çünkü lökositlerde olay sırasıyla aktivasyon, adhezyon ve doku migrasyonudur. Dolayısı ile sayısal etkilenim (25), öngörüü ispat etmede kullanılmıştır.

Kalpde post iskemik hasarda lökosit birikimi deneysel koroner arter oklüzyonu ve reperfüzyonu ile gösterilmiştir. İskemideki miyokardda normal kalbe göre 14-16 kat daha fazla lökositler bulunmaktadır. Miyokardial iskemi sonucunda Nötrofil kemotaktik faktör (NCF) salınmakta ve bu sayede arrest kalpte artan NCF ile reperfüzyon sonrası nötrofil birikimi açıklanmaktadır. Merak edilen bir diğer noktada bu lökosit birikimi ile ameliyat sonrası komplikasyonlar arasındaki ilişkidir (13).

Kardiak kökenli olarak, inflame miyokardda başlangıçta C3a-C5a (C5a 11kDa.,NCF 3 kDa) düzeylerinde artış olurken, (lökosit aktivasyonu sonucu doku proteazları ile etkilenmiş veya enfarkt gelişen miyokardda) aktive olmuş lökositlerden salgılanan IL-8 ve LT-B4' de (LT-B4 366Da) de artış olur. Miyokard da bu moleküller için en önemli kaynaklardan biridir. Bu olayda proinflamatuvar sitokinler kritik rol oynar. Ayrıca fibrinojen kaynaklı fibrin yıkım ürünlerinde de artış olur (3, 24, 37, 38, 39).

Miyokardda lökositler kan akımının ve re-akımın yerterli olmamasından, ventrikül aritmilerinden, kas dokusunun enzimatik harabiyetinden (Elastaz, cathepsin, collagenaz) ve oksijen radikallerinin oluşmasından sorumlu tutulmuştur (2,13). Aktive lökositlerin miyokardial fonksiyonlarını baskıladığı, yapılan çeşitli çalışmalar ile hipotermik de olsa iskemi sonrası toparlanmayı geciktirdiği gösterilmiştir (24). Lökositden temizlenmiş kan ile yapılan çalışmalarda reperfüzyon periyodunda lökosit filtresi kullanılmıştır (40,41,42). Böylece dolaşımdaki granülosit sayısını azaltmak mümkün olmuşsa da myeloperoksidaz salınımını, trombosit sayısını, kompleman aktivasyonunu, İL-6 ve 8 ' in salınımını etkilememiştir. Buna karşılık reperfüzyon hasarlanması kısmen önlenmiş ve miyokardial korunma sağlanmıştır(21). Ancak bu durum ameliyat sonrası nötrofilleri geri verme de ve filtrenin aynı zamanda trombositleri de azaltması dolayısı ile güvenle kullanamamak gibi olumsuz bir çok sorunla karşılaşmıştır. CPB için kullanılan kanların yıkanması veya radyoterapi ile lökositlerinden arındırılması hem klinik yönden hem de ekonomik yönden beklenen faydayı sağlamamıştır.

Son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri ile kardiyoplejik arrestte veya re-perfüzyon öncesinde lökotienlerin inhibisyonu ile etkileri sınırlı da olsa myokardial stunning ve ventriküler kaynaklı aritmilerin önüne geçilebilir olmuştur (2,13).

İL-10' nun CPB boyunca en önemli kaynağı Karaciğerdir ve steroidler inflamatuvar olan İL' leri azaltırken anti-inflamatuvar olan İL-10' u artırmaktadırlar (43). CPB alışıldık bir olay

olmasına karşın postoperatif mortalitede hep fazlalık vardır. Bu yönüyle bakıldığında İL-10 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin de CPB' da artıyor olması ilginçtir (36, 44).Yapılan çalışmalarda İL-10' un tek başına endotoksin kaynaklı karaciğer harabiyetinde de inhibitör rol oynadığını ortaya koymuştur. CPB' da da koruyucu rolü olan anti-inflamatuvar İL-10' nun komplikasyonlarının azalmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

İL-10 salımı ile proinflamatuvar maddelerde özellikle T helper-1 sitokinlerinde (TNF-alfa, İL-1 ve interferonlar), serbest oksijen radikallerinde ve nitrik oksit derivelerinde azalma olur. IL-10 diğer sitokinler gibi aktive olur. Tek başına aktive olması mümkün olmamıştır. Ayrıca CPB öncesi verilen steroid ile TNF-alfa ve İL-8 üretiminde azalma, İL-10 salınımında artış olduğu bilinmektedir (8). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı kliniklerde pre-CPB rutin kullanılan steroidi daha etkin kılmak için dozları, verilme zamanları ve bunların postoperatif enfeksiyon sıklığı üzerine etkileri araştırılmaktadır.

2.4 Akut Faz Reaktanı Üzerine

Vücutta CPB ile oluşan inflamatuvar yanıtta İL-6 ile inflamasyonun geç basamaklarında rol oynayan akut faz reaktanı olan CRP arasında pozitif ilişki vardır. Dolayısı ile geç dönemde (IL 'lerin düzeyleri ile takibin anlamlı olmadığı 2-3. günlerde) inflamasyonun takibinde kullanılmıştır.(38)

2.5 CPB Üzerine Endotokseminin Etkisi

Açık Kalp Cerrahisi uygulamaları başladığı günlerden beri prensipte çok çeşitli sistemler denenmiştir. Bu denemeler sonucu bu gün ulaşılan noktada bile yabancı materyal ve aracı parçalardan vazgeçilememiştir. Sonuçta gelişen endotoksemi de istatistiksel sıklığı farklılık gösterse de kullandığımız birçok yabancı materyalden kaynaklanmaktadır (8, 45). Tüm çalışmalarda kanıtlanmamışsa da yabancı materyalin TNF düzeyini ve oksijen kullanımını artırdığı bilinmektedir (3, 4).

Endotoksin verilerek inflamatuvar yanıtın incelendiği hastalarda sitokinlerin ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu gösterilmiştir. CPB' a giren hastalarda durum biraz farklılık gösterir. Kullanılan pompa sisteminden kaynaklanan endotoksemi dışında bu dönemdeki iskemi-Gastrointestinal Sistem reperfüzyonundan kaynaklanan bariyer bozulması nedeniyle de endotoksemi mevcuttur. Enteresan olan bu durumun her hastada tesbit edilememiş olmasıdır. Oluşan endotoksemi ile sepsis benzeri hiper dinamik değişim, hemen her zaman myokard performansında bozulma ile kendini gösterir (8, 45).

2.6 Hipoterminin İnflamatuvar Yanıtta Etkisi

Myokardial korunma ve bu durumun tüm vücut için kontrollü olarak devam ettirilmesini sağlamada kullanılan hipotermi, sitokinlerin oluşumunu azaltır. Normotermi düşük Sistemik Vasküler Direnç ile sık birliktelik gösterir. Yapılan klinik çalışmalarda Normotermik CPB' da hipoterminin kullanıldığı durumlara göre TNF-alfa , IL-1beta ve IL-6 düzeylerinde belirgin artış tesbit edilmiş. IL-10 için ise belirgin bir kanıya varılamamıştır (1, 8, 13, 24).

2.7 Heparinin İnflamatuvar Yanıtta Etkisi

Açık kalp cerrahisinde kullanılan pompa ve ara kademe parçaların trombojenik etkisinden uzaklaşmak için gerek heparinin doğrudan kendisinden gerekse heparin kaplı materyal kullanımında dikkat çeken nokta bu gurup hastalarda İL-6 ve İL-8 seviyelerinde belirgin azalma vardır. Yapılan klinik çalışmalarda Heparinle kaplı sentetik materyal (silikon tüpler-ara bağlantılar) (46, 47) ve membran oksijenatör kullanımı ile lökosit aktivasyonu azaltılmıştır (48) . Aktive olmuş kompleman düzeylerinde belirgin düşme sağlanmıştır. Tüm bunlara rağmen zararlı etkiler tamamen ortadan kaldırılamamıştır.

2.8 Sistemik Vasküler Direnç Üzerine

Klinik çalışmalar sırasında görülen diğer bir nokta da sayıları artık düzineler ile ifade edilen proinflamatuvar sitokinlerin periferik dolaşımında da oldukça etkili olduğu ve vasküler tonusu azalttığı gösterilmiştir. Bu durum klinikte Sistemik Vasküler Direncin azalmasına bağlı tansiyon düşüklüğü, taşikardi (olur veya olmaz), giderek artan Dopamin gibi pozitif inotrop ihtiyacı ile kendini gösterir. İnfüzyon dozlarının artırılması ile aslında istenmeyen bu durum Dopamin' in periferik vazokonstriksiyon etkisi ile ortadan kaldırılmaya çalışılır. Çoğu kez de farkına varılmadan uygulandığı bilinmektedir.

Normal histopatolojik yapıya sahip miyokard bazen CPB' dan çıkamaz. Sebeplerden biri Pulmoner Vasküler Direnç' teki ciddi artıştır. Akciğerde yapılan histopatolojik çalışmalar intravasküler lökosit agregasyonunu ve belirgin vazokonstrüksiyonu göstermiştir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda bu hastalarda Pulmoner Vasküler Direncin artmasında rol oynayabilecek Endotelin-1(ET-1) ve Tromboksan B2 (TX B2)' nin CPB' dan etkilendiği tesbit edilmiştir (10, 49).

CPB' a girmiş çocuklarda yapılan bir çalışmada ET-1 seviyesinin CPB sonrası 3-6. saatlerde sıçrama yaptığı ve 12 saate dek düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç dolaylı olarak pulmoner endotelin ve trombosit fonksiyonunu gösterdiğinden hasarı göstermesi açısından da önem taşımaktadır (10).

Tromboksan tek başına ele alındığında; genellikle periferik iskemi olaylarında arttığı bilinmektedir. Akciğerde de hasarı tetikleyen maddelerin başında gelir. Total CPB' da LT-B4 seviyesi sabit kalmışken Tromboksan seviyesi artar. Parsiyel bypass' da izlenen ise bunun tam tersidir. Tromboksan seviyesinde artış gözlenmemektedir.

Lökositler akciğerden geçerken ekstra corporal dolaşımın neden olduğu alternatif yolla aktive olurlar. PAF oluşur, hücre gruplarından TxA2 sekresyonu olur ve pulmoner kan akımı yavaşlar. Bu da lökositlerin adhezyonunu kolaylaştırır. Lökosit ve trombosit sayısı kullanıma bağlı azalır. Her iki atrium arasındaki sayısal farkında harcanıma bağlı olduğu inflamasyonu açıklamada kullanılabileceği gösterilmiştir (8).

Belirgin şekilde akciğer tarafından tutulan lökositlerin pulmoner hipertansiyon oluşturduğu trans pulmoner Tx A2 farkı ile gösterilmiştir. Sülfonpirazon (siklooksijenaz inhibitörü) verilen hayvan deneylerinde Tx seviyesinin azaldığı gösterilmiş ancak lökositaz (trans pulmoner lökopeni ile) önlenememiştir (50).

Tartışılan bir diğer nokta da parsiyel CPB' da akciğerlerin bronşial arterler sayesinde kan almaları (ventilasyon ve pulmoner kan akımı ile) ve oksijen ihtiyacını gidermesidir. Bu durum total CPB' da geçici iskemi halini alır. Ve kendini total ile parsiyel bypass arasındaki Tx A2 düzeylerinde ki farklılıkla gösterir. Yapılan bir çalışmada LT-B4 ve Bronkoalveolar Lavaj' daki değişiklikler Parsiyel bypassda gözlenmemiştir (46).

Dolaşımdaki lökositler aktivasyona hazır sessiz hücrelerdir. Ancak onları aktive etmek çok kolaydır. Bu ajanlar kendilerine uygun reseptör içeren lökositleri uyarırlar. Bu olayın hücre içi mekanizmasını G proteini olarak bilinen bir madde ayarlar. Guanosin tri fosfat' ın guanosin di fosfat' a hidrolize olmasında rol oynar. Ayrıca fosfolipaz C' nin aktivatörü, kalsiyum' a geçirgenliğin artırılmasını ve membran depolarizasyonunu da sağlar (29).

2.9 CPB' da Komplemanın Etkisi

CPB' da compleman aktivasyonu; trombosit disfonksiyonuna ve kullanıma bağlı sayısının azalmasına, lökosit aktivasyonuna prostanooidlerin salınımına ve kan hücrelerinin travmasına neden olmaktadır. Bununla kanın yabancı yüzeyle karşılaşmasının neden olduğu düşünülür. Alternatif yolla compleman sisteminin aktivasyonu sonucunda lökositler C5a ile aktive olurlar ve tek tip uyarı ile lökositler üzerindeki reseptörleri etkileyerek hücrelerin aktive olmasına neden olurlar. C5a bağımlı aktivasyon sonunda hücresel cevap ortaya çıkar (kemotaksi, lipozomal enzim salınımı, süperoksitlerin oluşumu, artan adherens yeteneği) (8, 11, 28, 37, 51).

Total inflamatuvar yanıt kompleman aktivasyonu ve ardından kanın yabancı yüzey ile karşılaşmasından kaynaklanan lökosit aktivasyonundan kaynaklanır. Bu durum postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir (15).

Kompleman aktivasyonu ile anormal postoperatif kanama, kalbe, böbreğe ve akciğere ait problemler ortaya çıkar. CPB' da serum konsantrasyonu C3,4,5 ve C1 inhibitörü indüksiyon döneminde başlangıçta azalır, cerrahi sırasında minimal etkilenir ve sonrasında artar. CPB sırasında alternatif compleman yolu aktive olur. CPB' a girecek hastalarda steroid verilmesi lipozomal membranların etkili ve kısa yoldan stabilizasyonunu sağlar (8, 51). Ancak yine de organ hasarının önüne tam olarak geçilememektedir.

2.10 CPB' da Lökosit Adhezyonu

Aktive olmuş lökositlerin oluşan inflamasyona katılabilmeleri için kandan ayrılarak dokuya geçiş yapmaları gereklidir. Başlangıç noktası endoteldir. Lökosit adherensi iki aşamalıdır. İlki selektin olarak bilinen ve hücreye spesifik proteinler grubu sayesinde endotele yapışma aşamasıdır. Bu grup maddeler üçe ayrılır:

- 1-L-Selektin, (Tüm lökositlerde vardır.)
- 2-E-Selektin, (Aktive olmuş endotel hücrelerinde bulunur.)
- 3-P-Selektin. (Endotelde ve trombositlerde bulunur.)

Selektinlerin fonksiyonu yapışan hücrelerin karbonhidrat yapısındaki bağlantısını yakalamaktır.

Lenfositler ve nötrofiller uyarılara ya hücresele direkt yanıt yada eriyebilen sitokinler yoluyla verirler. T lenfositler ve nötrofiller gibi B lenfositler, makrofajlar, monositler ve endotel hücreleri de yanıt verir. Hücreler sitokin sekresyonu şeklinde de yanıt verebilirler. T hücreleri hem hücresele direkt ilişkilerde hem de sitokinlerin üretiminde ve sonuçta immün cevabın oluşturulmasında merkezi rol oynar. İlk olarak T hücrelerinde bulunan ancak incelemelerin ilerlemesiyle nötrofillerde de bu sistemden farklı olarak yüzey proteinleri bulunmaktadır. Bunlara Cluster of diferantiation assignment (CD) denir.

Adherensteki ikinci aşama ise sıkı bağlanma aşamasıdır ve bu basamak İNTEGRİN denilen maddelerce oluşturulur. Lökositlerin integrinleri oldukça geniş bir grubu temsil eder. İntegrinler, hücreler arası ilişkilerden sorumlu oldukları gibi hücre dışı matriks ile hücre arası ilişkileri de sağlarlar.

Lökosit integrinleri LFA-1(CD18/CD11a), Mac-1 (CD18/CD11b) ve p150,95 (CD18/CD11c) dir. Alfa ve beta zincirden oluşmuşlardır. Beta zinciri ortaklığından dolayı ortak hareket edebilirler ve benzer sonuçlar oluşturabilirler. Dolayısı ile derecesi değişik olmakla beraber benzer etkiler oluşturabilmektedirler. Tek bir gurubun incelenmesi ile kümülatif toplam hakkında veya spesifik bir gurupla da tek bir klonun etkisi incelenebilir(CD18 ve CD11b gibi). Bu integrinler hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki ilişkiyi düzenlerler. Anti-LFA-1 Ab.' ları kullanılarak yapılan çalışmalarda konjugat formasyonu önlenmiş oldu. Fakat çok kollu olan reaksiyon zincirinin kırılması mümkün olamamıştır (31).

Sonuçta önerilen ve karşımıza getirilen önerilerin tamamındaki sorunda budur. Hiç bir şekilde tek basamağa yönelik tedavilerin sonuç getirmemesinin nedeni de budur. Lökosit sayısını CPB' da steroid vererek azaltmak mümkün olmamıştır ve sonundaki rebound verilmeyenlere göre daha fazla olmuş ancak lizozomal membranlarda stabilizasyon sağlanabilmiştir (1). Bu etki ile elimizde bulunan en çok kullanılan medikal silahta budur. Steroid kullanımının yaygınlaşması ve etki spektrumunun artırılmaya çalışılmasının nedeni de budur.

Mac-1(CD18/CD11b) hücre içerisindeki sekonder granüllerde bulunur. T hücrelerinden ve kısmen de diğer hematopoetik hücrelerden salınır. Aktive olduğunda hücre yüzeyine taşınır. Aktive olan nötrofillerde yüzey Mac-1 proteininin artığını gösterilmiştir. Bu da adhezyonu artırmaktadır.(4, 29) Adherense spesifik moleküllerdir. Bu maddenin en önemli bileşenleri fibrinojen, C3bi, İCAM-1 dir.

Kompleman aktivasyonu ile lökosit aktivasyonu çok yakın ilişkili çalışır. Anaflatoksin C 3a ve C5a potent kemoatraktant, nötrofil aktivatörüdürler. C3bi' de Mac-1 (CD18/CD11b) için bağlayıcıdır. CPB sırasında lökosit aktivasyonuna nötropeni, Mac-1 artışı, lökostazda artış ve dolaşan granüle enzim miktarlarında (elastaz, laktoferin, myeloperoksidaz) ve serbest oksijen radikallerinde artış eşlik eder. Sonuçta tüm dokularda olduğu gibi pulmoner fonksiyonda da bozukluk yaratmaktadır. Olayın boyutlarını organa spesifik arter ve venöz kandaki sayısal farklar ile dolaylı yoldan da olsa göstermek, incelemek mümkün olmuştur (25).

Lökosit aktive olduğunda, yüzeyinde örneğin Mac-1(CD11b/CD18) artar dolayısıyla da adhezivlik artar. Vasküler endotelde lökositin adherensi lökosit aracılı harabiyette ilk basamaktır (8, 25, 29, 41, 52). Sonuçta CPB' da C3 akciğerde biriktiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nötrofillerden Mac-1 artımını sağlar. Bunu da nötrofillerin adhezyonu izler. Mac-1 fagositoya ve kemotaksise katılır. Ancak dikkat edilmesi gereken bir konuda lökosit adhezyonu tek bir şarta bağlı değildir. Bu yollardan sadece biridir. Mac-1 Ab ile yapılan çalışmalarda adhezyonunun dolayısı ile hasarın azaltılmadığı görülmüştür (8,25). Diğer integrinlerle de (Selektin, ELAM-1, İCAM-1...) adhezyonu tek başına başlatılmaktadır.

İntercellüler Adhezyon molekülü (İCAM-1) endotel hücrelerinde yüzey proteini olarak bulunmuştur. İCAM-1 Mac-1 için spesifik bağlayıcı proteindir. Dolaylı olarak birbirlerinin belirleyicisidirler. Mac-1' in dolaylı yoldan işlevini ortaya koymada yapılan çalışmalar (hayvan deneyleriyle) da lökositlerin ortadan kalkması ile akciğerde oluşan serbest radikaller azaldığı bildirilmiştir. Bir çalışmada da sternotomi ve heparin verilmesinin lökopeniye yol açmamış olduğu ancak tek başına heparin verilmesinin az miktarda Mac-1 artışına neden olduğu görülmüştür. İCAM artışını ile multiorgan yetmezlikleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur (45).

Sonuçta adhezivliğin artması ile akciğerde lökosit birikimi ve lökosit kaynaklı hasar ortaya çıkmaktadır. Bu olay aynı zamanda hücrel harcanımı da açıklamaktadır. Çalışmamızda da kullandığımız CD11b, adhezyonu göstermesi ve vücutta yaygın olarak bulunabilmesi dolayısı ile ölçüm hatalarını en aza indirme düşüncesiyle seçilmiştir.

C3 eksikliği olan köpeklerde yapılan deneysel çalışmalar nötrofillerden CD18 salınımını azalttığını göstermişlerdir. Bunu da akciğer hasarı oluşturmadan ve lökosit sayısını azaltmadan sağlamıştır. CPB' da kompleman sisteminin etkisini göstermesi bakımından önem taşıyan en değerli çalışmalardan birisidir. Ancak yine de CPB' dan kaynaklanan organ hasarını azaltmak için inflamasyonun diğer basamaklarının da önüne geçmek gerekliliği aşılması gereken bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Lökositlerin inflamasyonda son basamak olduğunun kabul edilmesine rağmen bir kısmının da yukarıda anlatılmaya çalışıldığı gibi birçok çalışmada lökositlerin biyosentez kapasitesinin de olduğu gösterilmiştir.

Lökositler üzerine yapılan çalışmalarda işlem öncesi lökositleri uzaklaştırma, medikasyon ile fonksiyolarını yavaşlatma veya üretilen materyallerin kısır döngüsünü spesifik Antikorlar ile kırmaya çalışma, tamamını temizleme yada üretiminin azaltılması üzerine kuruludur (Temizleme

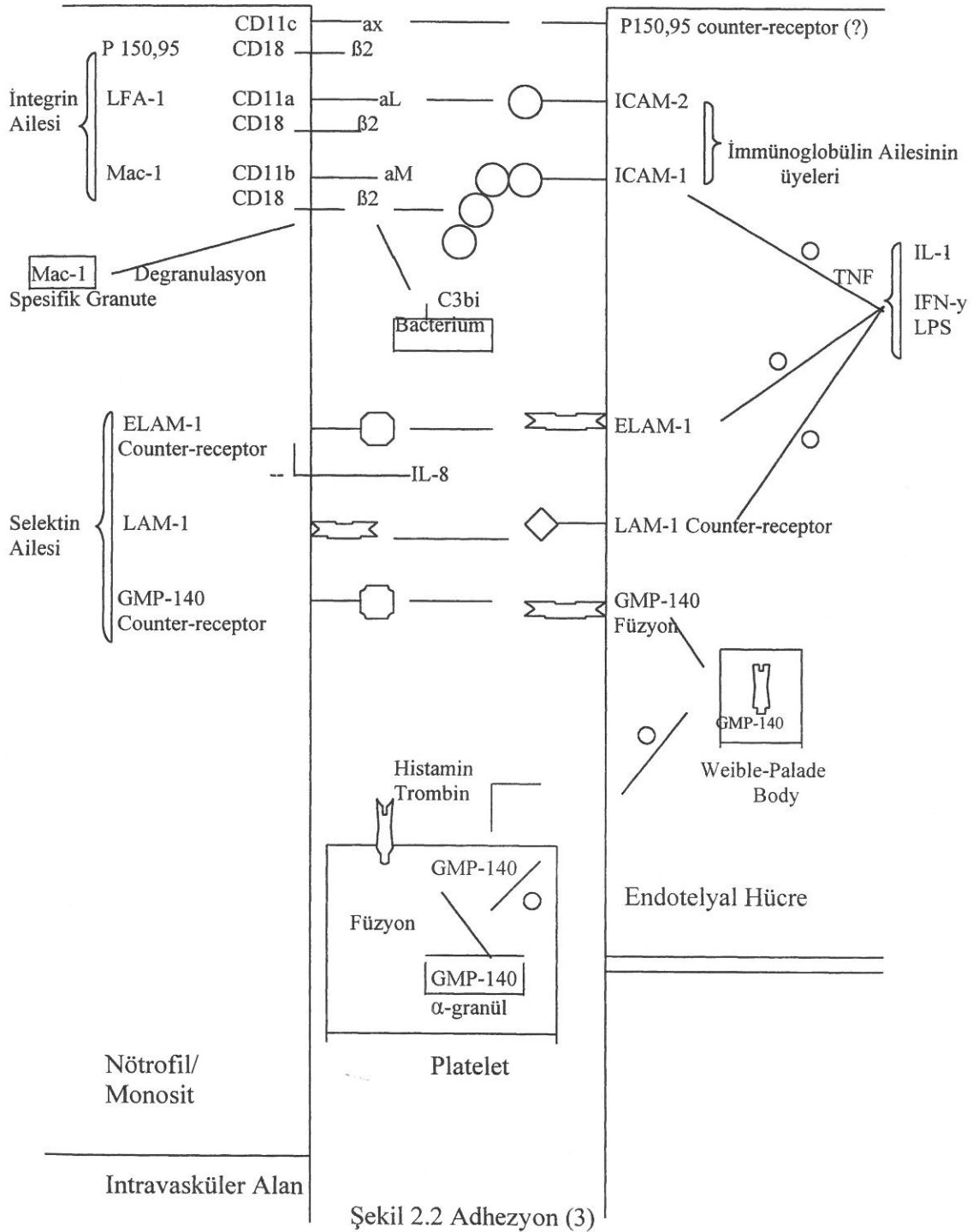
olayının zamanlaması ve işlemin devamlılık süresi molekül ağırlığına göre ayrılması ile ilgili ayrıntılar henüz bilinmiyor).

İlk defa Kalp Cerrahisinde çıkan sorunlar nedeniyle hemodialize bir alternatif olarak 90' lı yıllarda VVHF (venövenöz hemofiltrasyon) kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle akut renal yetmezlik durumlarında oluşan sıvı yükünün azaltılması ile hemodinamiyi iyi yönde etki etmiştir. Başlangıçta HF(hemofiltrasyon) ekstretravaze olmuş olan sıvıdan kurtulmak için veya cerrahiden hemen sonra daha iyi status elde etmek için tercih edilmiştir. Bu arada fark edilen yan etkilerden biri de drenaj miktarında ve postoperatif medikasyon ihtiyacında azalma olmuştur (53, 54, 55, 56).

Kronik böbrek yetmezlikli ve/veya renal fonksiyonları nedeniyle sıvı/beslenme dengesi problemi oluşan hastalar ile sepsis, crash tarzı travma sonrası dializ fikrinin rutin dışında kullanılmaya başlanması ile farklı amaçlar güdülmeye başlanmıştır. Temelde sepsiste gözlenen inflamatuvar tablonun, diyaliz kullanılarak gerilemesinin sağlandığı fark edilmiştir. Bugün için hala daha bilinmeyen bir çok unsur olmasına karşın hastanın kliniği de göz önüne alınarak Diyaliz fikrinin kullanılmaya başlamasına neden olmuştur. Tablo kısır bir döngüdür. Başlangıç multi faktöriyeldir. Bilinenin aksine bugün tartışılan diyaliz ile elde edilmeye çalışılanın aslında anti inflamatuvar aktiviteyi de (ki elimizdeki en kuvvetli araç budur) erken dönemde engellediğidir. Dikkat edilmesi gereken nokta hastanın bu dönem zarfında zaman kazandığıdır.

Çalışmamızda da Interlökinler arasındaki ilişkinin ve adhezyon moleküllerinin geç dönem VVHF ile miktarının değiştirilmesi planlanmıştır. Sonuçta hem ekonomik (sonuçta morbidite asıl maliyeti artıran unsurdur), hem güvenle uygulanabilen, hem de yan etkisi olmayan bu yöntemin yoğun bakımda CPB nedeniyle etkilenen vakalarda kolaylıkla kullanılması öngörülmüştür.

Adhezyon ve Fagositoz



2.11.DİYALİZ

CPB başlar başlamaz oluşturulan hemodilüsyon büyük miktarlarda sıvının dokuya kaçışına neden olur. Oluşan üçüncü boşluğa kaçış pompaya kan veya sıvı eklemeyi gerektirirken pompadan ayrılma sırasında hemodinamik unstabilite yaratmaktadır. Bu da kullanılan diüretik ve pozitif inotrop (periferik vazokonstriktör etkisini fark etmeden kullanmış oluruz) dozunun artırılmasına, mannitol miktarının değiştirilmesine, rezervuardaki kanın geri kazanılamamasına, düşük hematokrit (%30' un altı) seviyesi ve hipervolemi ile pompadan çıkılmasına neden olur. Açık kalp cerrahisi sonrası total vücut sıvısının azaltılmasının morbiditeyi ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Bu iş için masif diürez, periton dializi, CPB sırasında UF(ultrafiltrasyona) ile veya hemodiaminin izin verdiği ölçüde yoğun bakım şartlarında uygun dializ yöntemi kullanılmaktadır. Örneğin bu amaçla bebeklerde periton dializinin kullanılması, ekonomik vede en güvenli yöntemken, erişkinlerde VVHF, UF veya HD(hemodiyaliz) hastanın genel durumuna ve fizik şartlara bağlı olarak kullanılmaktadır (56).

2.11.1. Hemodiyaliz

Diyaliz Endikasyonları

Genel kurallar:

Akut diyaliz; akut diyalizin en sık endikasyonları üremik sendrom, hiperkalemi, asidoz ve sıvı yüklenmesidir. Akut böbrek yetmezliğine ek olarak kompanze böbrek yetmezlikli hastalarda plazma üre azotu 100 mg/dl düzeyine ulaşınca veya kreatin klirensi 7-10 ml/dk/1.73 m² ye düşünce çoğu kez profilaktik olarak dializ başlanır. Üreminin klinik belirtilerinin bulunmaması ve plazma potasyum ve bikarbonat düzeylerinde de kabul edilebilir sınırlarda olması durumunda plazma üre azotu veya kreatinin klirensi, bu değeri aşsa da akut diyalizin mutlak yapılma endikasyonu yoktur. Öte yandan beslenme yetersizliğine veya karaciğer hastalığına bağlı olarak üre oluşumu azalmış hastalarda plazma üre azotu düzeyi 100 mg/dl altında olsa bile üremik sendromun belirtileri ortaya çıkabilir. Benzer şekilde plazma üre azotu düzeyi kısmen düşük olan veya kreatinin klirensi değerleri kısmen iyi korunmuş olan pek çok hastaya sıvı yüklenmesinden veya hiperkalemiden dolayı diyaliz yapılması zorunlu olabilir.

Tüm bu sorunlar Kalp cerrahisi açısından ele alındığında cerrahi uygulanan merkezlerde azımsanmayacak oranda gözlenen farklı seviyelerde akut böbrek yetmezliği önceden beri bilinen, mortalite ve morbiditeyi etkileyen bir durumdur. Akut tübüler nekroz sonucunda genellikle oligüri ve ilerleyen saatlerde anüri ile karşımıza çıkan klinik tablo; hipertonic sıvı replasmanı, 2-4 mikro gr./kg./dk. Dopamin ve Furosemid ile giderilmeye çalışılır. Genellikle ameliyatta ve/veya sonrasındaki hemodinamiden kaynaklandığı zannedilen bu durum zaman zaman planlanan ekonomik tablonun yüksek seviyelere çıkmasına neden olabilmektedir.

Ancak cerrahi sonrası akut böbrek yetmezliği (ABY) her zaman karşımıza anüri veya oligüri ile çıkmaz. Subklinik böbrek yetmezliği serum kreatinin düzeyinin ameliyat çıkış değerinin giriş değerinden %50' den fazla olmasıyla da kendini gösterebilir.

Bugün için kesin olan CPB sonrası böbreklerin az veya çok etkilendiğidir. Tablo dört dörtlük böbrek yetmezliği olmazsa da subakut böbrek yetmezlikleri aslında oldukça sık rastlanılan klinik bir durumdur. Bu hastalarda postoperatif uygulanan tedavi; konservatiftir ve çözüm rejenerasyon zamanını kazanmak şeklindedir. Alınan cevap ve klinik durumlarına göre hasta dialize alınır. Amaç, mevcut hemodinamiyi koruyarak cerrahi sonrası karşımıza çıkan problemlerden (ki bunlar; damar içi volem yükü, hiperpotasemi, veya vücut ödemi azaltmak olabilir) hastayı kurtarmaktır.

Diyaliz tedavisi için mutlak kontrendikasyon yoktur. Mevcut problemlerinin ağırlığına bakılmaksızın her türlü şartta, o şarta uygun bir yöntem ile uygulanabilir. Hastanın yüksek pozitif inotrop kullanıyor olması, hemodinaminin stabil olmaması, yatağa bağımlı, oral beslenemeyen, non oligürik ARDS' de, myoglobürik ABY' de, Karaciğer Transplantasyonu sırasında aşırı volem yükünde, kritik durumdaki multi organ yetmezliği durumlarında ve benzerleri gibi bilinen durumlarda diyaliz kullanılabilir. Bu konuda önemli olan hastanın ve tedavi şeklinin zamanında seçimidir.

Diyaliz yöntemlerinden en sık kullanılan ve bilinenleri hemodiyaliz ve periton diyalizidir.

Hemodiyaliz, Periton diyalizinden ve yavaş sürekli işlemlerin herhangi birinden daha hızlı bir şekilde plazma solut kompozisyonunu değiştirir. Fazla miktardaki vücut sıvısını daha hızlı çekmeye imkan verir.

Klinik duruma göre (bilinen tüm klinik durumlar için önemli olan hemodinamidir.) değişmek üzere, yüksek etkinliktir hemodiyaliz seçimi bir avantaj veya dezavantaja dönüşebilir. Hemodiyaliz aralıklı uygulandığı için günlük sıvı çekilmesi ve solutlerin düzeltilmesi işlemi kısa bir süreye sığdırılmak zorundadır. Elektrolit dengesizliklerinin hızla düzeltilmesi kardiyak aritmiye zemin hazırlayabilir ve yoğun bakım şartlarında genel durumu bozuk hastalar da hızlı sıvı çekilmesini çoğu kez tolere edemez. Öte yandan, hiperkatabolik hastalarda ve elektrolit dengesizliklerinin hızla düzeltilmesini gerektiren durumlarda hemodiyaliz seçkin bir tedavi olabilir.

Periton diyalizi, hemodiyalize göre kan solut kompozisyonunu değiştirmek açısından yaklaşık dörtte bir oranda etkilidir. Ancak, akut periton diyalizi 24 saat boyunca uygulanabilirken hemodiyaliz çoğu kez günde 4 saat kadar uygulanabilir. Böylece tüm gün göz önüne alındığında solut ve sıvı durumundaki değişimleri sağlamak açısından etkinlik yönünden anlamlı fark yoktur. Periton diyalizinin sürekli olması, kan solut ve vücut sıvısındaki değişikliklerin daha yavaş gerçekleşmesi ile sonuçlanır., bu da periton diyalizinin hemodinamik yönden daha seçkin bir tedavi olmasına yol açar. Bazı hastalarda karnın durumuna bağlı olarak periton diyalizi uygulanamaz. Daha önceki cerrahi girişimlere bağlı olarak karında ileri derecede yapışıklıklar olması katater yerleştirilmesini veya diyalizatın drenajını imkansız hale getirebilir. Bir barsak

anastomozunun yapıldığı veya karın duvarında açık drenlerin bulunmasını gerekli kılan geçirilmiş bir abdominal girişimde periton diyalizi kontrendikedir, çünkü diyaliz materyaline bağlı gelişebilecek peritonit graft materyaline yayılabilir.

Periton diyalizi dışında benzer amaca yönelik diyaliz girişimleri araştırılmış ve diğer bazı yavaş sürekli hemodiyaliz yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri de hemofiltrasyondur. Bu tip diyaliz; plazma solut kompozisyonunda istendiği ölçüde daha yavaş değişikliklere yol açar ve periton diyalizine benzer şekilde sıvının daha yavaş olarak çekilmesine imkan sağlar. Asıl avantajı hemodinamik stabilitenin hemodiyalize göre daha kolay sağlanabilmesidir. En önemli dezavantajı ise bir arteriovenöz şantın yerleştirilmesine veya büyük bir damara idame tedavisi sağlayacak kataterin konulmasına ihtiyaç göstermesidir. Kliniğimizde ameliyat öncesi ameliyathanede steril şartlarda Anesteziyoloji ABD tarafından rutin iki veya üç lümenli santral nitelikli katater kullanıldığı için istendiğinde kullanım sorun teşkil etmemektedir. Heparinsiz protokoller de bulunmasına karşın yavaş sürekli işlemler bir miktar heparine ihtiyaç gösterirler. Çalışmamızda kullanmakta olduğumuz diyaliz yöntemi ameliyattan yeni çıkan hastada uygulandığından heparin ihtiyacı da beklenenin daha altında olmuştur. Uygulanan benzer yavaş sürekli işlemlerde olduğu gibi çalışmamızda da eğitimli bir hemşirenin de bulunması gerekmiştir. Bu konuda da hastanemiz Nefroloji ABD' na bağlı Diyaliz Ünitesi'nce desteklendik.

Diyalizde Fizyolojik Prensipler:

Diyaliz, bir A solusyonunun solüt (çözünmüş madde) içeriğini, bu solusyonu yarı geçirgen (semipermeable) bir membran vasıtasıyla bir B solusyonu ile karşılaştırarak değiştiren bir işlemdir. Yarı geçirgen membran porları veya delikleri olan bir kağıda benzetilebilir. Her iki solusyonda bulunan su molekülleri ile düşük molekül ağırlıklı solutlar, yarı geçirgen membranın porlarından geçerek birbirlerine karışırken, büyük solütler (proteinler gibi) membrandan geçemedikleri için, membranın her iki yanında başlangıçtaki konsantrasyonlarında kalırlar.

Membranın porlarından geçebilen solutlar iki farklı mekanizma ile taşınırlar:

1-Diffüzyon ile solut hareketi rastgele molekül hareketlerinin sonucudur. Eğer molekül yeterli zaman içinde yeterli büyüklükte bir membran poru ile karşılaşırsa zarın diğer tarafına geçer. Aynı durum zarın diğer tarafı içinde geçerlidir. Burada ayrıca molekülün konsantrasyon farkı, molekül ağırlığı (ortamdaki hareket hızını ve por çapına ve büyüklüğüne göre geçişi etkiler) rol oynamaktadır.

2-Membran direnci; diye açıklanan solut transportuna karşı membranın kalın porların sayısının az, yada porları dar olması durumudur. Diyaliz membranları özellikle incedir, geniş porları vardır ve bu nedenle dirençleri çok düşüktür. Ayrıca membrana komşu bölgelerdeki durgun sıvı tabakalarına bağlı membran direncide ortaya çıkmaktadır. Bu bölgede durgun yavaş akan sıvı membran yüzeyindeki efektif konsantrasyon gradientini azaltarak difüzyonu engeller. Bu durgun tabakaların kalınlığı, diyalizer dizaynına, diyaliz solusyonuna ve kan akım hızına bağlı olarak değişir.

Yarı geçirgen membranlardan ikinci solut transport mekanizması Ultrafiltrasyon' dur (konvektif transport). Su molekülleri çok küçüktür ve tüm yarı geçirgen membranlardan geçebilir. Su hidrostatik veya ozmotik bir kuvvetle membranın içine doğru itildiğinde ultrafiltrasyon gerçekleşir. Membran porlarından kolaylıkla geçebilen su molekülleri beraberinde diğer bazı maddeleri de sürüklerler. Bu şekilde çözücü içinde sürüklenen solütler membrandan itilen suya kendi orjinal konsantrasyonlarına yakın bir konsantrasyon da eşlik ederler. Diğer taraftan büyük moleküllerin özellikle membran porlarından daha geniş olanların geçişi membran tarafından engellenmiş olur.

Diyalizin tipinden kaynaklanan avantaj hemodinamisi bozulan kesin tanısının sıvı ve/veya solut fazlalığı olduğu bilinen hastalarda oldukça efektiftir. Fazla sıvının membranda yaratılan basınç farkı ve porların genişliği ölçüsünde hastadan uzaklaşmasını sağlarlar. Bu uzaklaştırma elektrolit ve bazı büyük moleküller için non selektiftir ve yapılan işlemin dikkatle izlenmesi gereklidir. Su çok hızlı kompartman değiştirir. Kontrol altına almak için ise parametreleri kan ile uygun ayarlanmış replasman mayisi kullanılır. Fakat bu seferde aşırı replasman mayi verilmesi durumu ortaya çıkar ki bir çok problemleri de beraberinde getirir. Kalp cerrahisinde elektif olarak planlanmış kullanımı; genellikle uzun süreli dekompanze ve aşikar ödemi olduğu düşünülen edilen hastalarda, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda pompa sırasında kullanılagelen rutinlerdendir.

2.11.2. VVHF(Venovenöz hemofiltrasyon):

Prensipier:

Hemofiltrasyon ilk tanımlanan ve tamamen konveksiyona dayalı büyük bir venöz yolun kullanıldığı bir kan temizleme yöntemidir.

Kan hemofiltreden geçerken , kan kompartmanı ile ultrafiltrat kompartmanı arasında bir eksternal pompa vasıtasıyla oluşturulan transmembran basınç (TMP) gradienti, plazma suyunun hemofiltrenin çok geçirgen olan zarından filtre olmasını sağlar. Su membrandan geçerken küçük ve büyük molekülleri de beraberinde sürükler ve böylece kan temizlenmiş olur. Ultrafiltrat hemofiltreye giren yada hemofiltreden çıkan diyalizat setine infüze edilen dengeli bir elektrolit solusyonu ile replase edilir. Sürekli hemofiltrasyon ile plazma ultrafiltratı hem düşük hem orta molekül ağırlıklı solutlerle hemen hemen saturedir. Çok miktarda su vücuttan çekilmesi beklenirken (40 lt./ gün) sürekli hemofiltrasyonun teorik avantajı pratikte (14 lt./ gün) gerçekleşemez. Hemofiltrasyon su yanında küçük ve orta büyüklükteki molekülleri kandan uzaklaştırırken BUN ve kreatinin gibi büyük molekülleri uzaklaştırmada başarılı değildir. İşlemin süresinin uzatılması ve/ veya kan akım hızının artırılması ile bu soruna çözüm getirilebilmektedir. Bu avantajından dolayı hemodiyaliz işleminden daha kullanışlıdır. Kronik uygulanacak hastalar ile açık kalp cerrahisinde uygulama alanları arasında fark vardır. Cerrahi sonrası gelişen Akut Tübüler Nekroz(ATN)' da; volum yükü sınırlıdır, elektrolit bozukluğu kısa sürede toparlanır, aşırıya kaçılmadığı sürece sıvı çekmek hemodinamiyi bozmadı aksine giderek düzeltir, hastayı ilk birkaç gün beslemek gerekli değildir bu sebeple ek önlem gerektirmemektedir ve CPB nedeniyle oluşmuş inflamatuvar olayında şiddetini azaltır (Yapılan çalışmalarda TNF ve IL-1 beta' nın ortamdan uzaklaştırılabildiği gösterilmiştir) (29).

Hemofiltrasyon hemen daima sıvı çekmek amacıyla modifiye edilmiş ve kullanılmakta olan bir yöntemken çalışmamızdaki asıl kullanım alanı; sekonder faydası olan molekül ağırlıkları değişken maddelerin bir kısmının temizlenmesini sağlamasıdır (sitokinler ve compleman sistemini uzaklaştırırken IL-10 seviyesini etkilememektir). Randomize ardısıra seçilen vakalarda böbrekler tarafından atılan, kalitesi, kantitesi kısmen bozuk idrarın başlangıçta yeterli olduğu ve ameliyat sırasında doku ödemi şeklinde kaçan sıvının vücuttan böbrekler tarafından yeteri kadar atıldığına kanaat getirdiğimizden dolayı işlemi sıvı çekmeden uyguladık. Replasman mayisi ile CPB sonrası etkilenmiş olan elektrolit ve dolayısı ile su dengesinin 3-4 saat boyunca hızlı ve stabil şekilde düzeltilmesi amaçlandı.

Genellikle ikinci planda kalarak dikkati çekmeyen inflamatuvar yanıtın azaltılmasını sağlamak için morbiditemizi bazen de mortalitemizi önemli ölçüde etkilediğine inandığımız bu subklinik durumu en ekonomik, en kolay ve en güvenli şekilde ortadan kaldırmayı amaçladık. Zamanında tanı konamamış sebebi bulunamayan KCFT yüksekliği ve buna sekonder ABY gelişimi, postoperatif nedensiz girilen ATN' lar veya değişken nöropsişik semptomlar, anlamsız yükselen kardiak enzimler ve/veya pompadan çıkma güçlüğü, dirençli aritmiler (atrial fibrilasyon gibi) de etioloji; son on yıl içinde yavaş yavaş yerini cerrahi travma kadar nötrofil bağımlı inflamatuvar yanıtı bırakmaya başlamıştır.

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ VE HASTA SEÇİMİ

3.1 Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi' nin Bilimsel ve Etik Kurulu incelemeleri sonrası alınan onay ile başlanılan çalışma; Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı tarafından Kardiyopulmoner Bypass tekniği kullanılarak ameliyat edilen randomize seçilmiş 10 hastada yapılmıştır. Araştırma kapsamına; erişkin yaşta olan , daha önce açık kalp ameliyatı geçirmemiş, diabeti, kompanze veya dekompanze böbrek yetmezliği, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olmayan hastalar seçilmiştir. Çalışma grubuna alınmadan önce her bir hastaya araştırma hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olanlar seçilmiştir.

3.2 Fiziksel Parametreler

Klinik olarak hastanın hemodinamisinin takibi, yoğun bakımda kaldığı süre içinde tansiyon arteriel, ateş, idrar miktarı ameliyattan sonraki servis izleminde ateş, tansiyon ve nabız ile aldığı- çıkardığı takibine yoğun bakım ekibi tarafından devam edilmiştir. Kullanılan santral kataterlerden venöz kateter göğüs tüplerinin tahliyesi sonrası, sol atriuma yerleştirilen damar yolu ise güvenlik açısından tahliye öncesi servis sorumlusu hekimler tarafından kanama, aritmi ve tamponad kontrolü yapılarak çıkarılmışlardır.

3.3 Biyokimyasal Ölçümler

Araştırmada yer alan tüm laboratuvar ölçümleri, Başkent Üniversite Hastanesinin Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır. Biyokimyasal tetkikler ve zamanlamaları aşağıda sunulmuştur. Biyokimyasal bulguların değerlendirilmesinde Başkent Üniversite Hastanesinin standart olarak kabul ettiği değerler kullanılmıştır.(ek 1)

	CPB sonrası 4. saat							
	Preop.	Postop.	(Post HF)	12.saat	24.saat	48.saat	72.saat	
IL-6	1	1	1	1	1	1	0	
IL-10	1	1	1	1	1	1	0	
Albümin	1	1	1	0	1	1	0	
CD11b	1	1	1	1	1	1	0	
CBC	1	2	2	2	2	2	1	
BUN	1	1	1	0	1	1	1	
Kreatinin	1	1	1	0	1	1	1	
SGOT	1	1	1	0	1	1	0	
LDH	1	1	1	1	1	1	0	
CK-MB	1	1	1	1	1	0	0	
Kan Gazı	1	1	1	1	1	1	1	
CRP	1	1	1	0	1	1	1	
Laktat	1	1	1	0	1	0	0	
Kreatinin Klirensi	1	0	0	0	1	0	0	

Alınan kan örneklerinden; biyokimyasal tetkikler (fiber silikon tüpe alındı) SGOT GOT(ASAT) LiquiUV HUMAN(Human GmbH Max Planck Ring 21 ile, LDH ve CK MB incelemeleri OLYMPUS (Hamburg, Germany) cat.No: 0dr2029 ve 0dr2035 numaralı kitlerle, Albuminde Stanbio, Colorimetrk (Texas, USA) çalışılmıştır. Tam kan sayımları (EDTA' lı tüpe alındı) STKS, Coulter ile bekletilmeden ve laktat (KODAK, EKTACHEM DT60 II kullanılarak) kumulatif toplamın bakılması açısından santral venöz kataterden heparinize enjektöre toplanarak hemen çalışılmıştır. CD11b için sol atriyal kan standart EDTA' lı tüpe alınmıştır ve ELİZA yöntemi ile CD 11b-FITC; Monoklonal Antibody, Cod 0530 (İmmunotech Marseille, France) standart kiti kullanılarak 4-5 saat içinde çalışılmıştır. İnterleukin' ler için ise biyokimya tüpüne alınan venöz kanın santrifüj işlemi ardından serumu ayrılarak -20 C' de saklanmıştır. Çalışmanın sonunda (bu dönem 13 gün olarak tesbit edildi.) standart EU-İL 10 ve EU-İL 6 (Human ELİZA Woburn-MA, USA) kitleri ELİZA yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Kan gazları; saturasyon, gaz değişimleri, sodyum, potasyum,kalsiyum ve kan asiditesi heparinize alınan 0.5-1.0 ml.'lik arteryel kanda 1-2 dakika içinde Blood Gas/Electrolyte Analyzer (GEM.Premier)' de çalışılmıştır.

3.4 Hemofiltrasyon Tekniği

Çalışmaya alınan tüm hastalara CPB' in sonlandırılmasından 4 saat sonra hemofiltrasyon uygulanmıştır. Maksimum zararın başladığı dönemdir. İl-6, Elastaz yani büyük bir venöz yolun kullanıldığı aktivitesinin en yüksek seviyede olduğu dönemin başlangıcıdır.

Kliniğimizde hemofiltrasyon amaçıyla kullanılan sentetik poliamid yapıda kompleman aktivasyonu oluşmayan VVHF filtresidir. GAMBRO firmasınınca üretilmektedir. (GAMBRO Dialysatoren GmbH & Co. KG 72373 Hechingen, Germany)

Membranın yüzey alanı 1.4 m² ve fiber ölçüleri; duvar kalınlığı 60 ve iç çapı 215 mikro metredir. VVHF sırasında kan akımı 250 ml./dk., 2 torba (toplam 9 lt. lik)' lı diyaliz uygulanmıştır. Çalışma sırasında 0.3 ml.' lik düşük molekül ağırlıklı, tek doz heparin (Fraxiparin) kullanılmıştır.

Replasman Sıvısı:

Hemofiltrazol 22 (GAMBRO) 4.5 lt' lik torbalardan iki adet kullanıldı.

Her 1000 ml.' de:	
Sodyum	140 mmol.
Kalsiyum	1.6 mmol.
Magnezyum	0.75 mmol.
Klor	100 mmol.
Laktat	45 mmol.
Asidite	5.5
Osmolarite	298 mOsm/ lt.

3.5 Anestezi tekniği:

Çalışmaya alınan hastalara bir gece önce, premedikasyon için 5-10 mg. Diazepam ve 40 mg. Famotidin verilmiştir ve ameliyat öncesi 8 saat oral almamaları önerilmiştir. Hastalara ameliyathaneye inmeden 1-2 saat önce 5-10 mg. Diazepam ve 0.1 mg./kg. Morfin İ.M. ek olarak verilmiştir. Anesteziye başlangıç 1-3 micro gr./kg. Fentanyl, Sodyum Pentotal 7 mg./kg. ve 0.1 micro gr./kg. Vecronium Bromür ile yapılmıştır. Hastaların tidal volümü 10-15 cm³/kg. olarak ayarlanmıştır. Tüm kanülasyonları tamamlanıncaya kadar %100 oksijen ile solutuldu. Ekspire edilen havada karbondioksit düzeyi %35-40 olması sağlanmıştır. Ameliyat rectal ısının kontrolü ile yapılmıştır. İndüksiyonda 500-1000 ml. İsoosmolar bir sıvı ile volum genişletici olarak Gelofusine (Braun, Germany) 500 ml. İhtiyaca göre verildi.

3.6 Kardiyopulmoner Bypass Tekniği:

Kardiyopulmoner bypass Cobe (Lakewood, co. 80215 USA. cat no: 043600-004) marka roler pompa, uygun kalınlıkta ara parçaları standart bulunan Cobe (optima-Arvada. co 80004, USA) marka membran oksijenatör ve Tubing set (Cobe-Sorin Biomedikal U.K. Ltd.) kullanılarak sağlanmıştır. Sıvı dengesini ayarlama da Gelofusine 500 ml., 1000 ml. Ringer Laktat, taze donmuş plazma ve/veya tam taze kan kullanıldı. Hasta 3-5 mgr./kg. dozda heparinize edildi. ACT düzeyi 450 sn. üzerinde tutulacak şekilde idame edildi.

ACT ölçümünde; silisli(diatom) toprağı kullanılır, buda pıhtılaşmayı hızlandırır . APTT' de ise düşük heparin düzeylerin de daha doğru sonuç verir. Bununla birlikte daha çabuk bakılabilmesi avantajı nedeniyle ve yüksek dozlarla uğraşıldığı için tercih edilmektedir. İlk ACT heparinin yükleme dozundan 3-10 dk. sonra alındı ve istenen rakama ulaşmada artırılması plalanlanan kadar heparin eklenmiştir. Heparin nötralizasyonunda ise; CPB çıkışı bakılan ACT değeri referans kabul edilmişdir. Bu değer üzerinden Hemochron' nun Protamine Dose Assay Worksheet cetveli kullanılarak protamin uygulanmıştır. Myokardiyal koruma soğuk kristaloid kardiyopleji (Strad Edward' s) ile sağlandı.(10-15 cm³/kg.)

Pompa flow' u 2.4 lt./m² ve 37 C ile 1.7 lt./m² ve 26 C arasında tutulmuştur. Hastaların tamamına orta derecede hipotermi uygulanmıştır. CPB sonrası heparin 1/ 1.2-1.5 oranında Protamin ile nötralize edilmiştir. Isınma ameliyat masasının üzerindeki blanketle, solunum havası ile vede oksijenatör ısıtıcısı ile sağlanmıştır. İhtiyacına göre nitro ve/veya dopamin ile hasta pompa desteğinden çıkarılmıştır.

3.7. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatiksel değerlendirmeler, SPSS for Windows. Release 8.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

4.1.Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların 9' u erkek , 1'i kadındır. Oluşturulan randomize hasta grubunun 3' üne kapak replasmanı, 7' sine koroner bypass ameliyatı yapılmıştır (Çizelge 1).

Çizelge 4.1: Hastaların Ameliyat Türlerine ve Cinsiyetlerine Göre Dağılımları

Vaka No	Cinsiyet	Yapılan
1	E	4x CABG
2	E	4x CABG
3	E	AVRMVRTK
4	E	4x CABG
5	E	2x CABG
6	E	3x CABG
7	E	3x CABG
8	K	AVR
9	E	7x CABG
10	E	AVR

Çalışmaya alınan toplam 10 hastanın yaş ortalaması 53.9 ± 14.5 yıl olarak hesaplandı. En genç hasta 32 yaşında, en yaşlı hasta 74 yaşındadır (Çizelge 4.2)

- Çalışma hastalarının üç gün süren takiplerinde hemodimik bir problem ile karşılaşılmamıştır.
- Üç hasta da VVHF işlemi sırasında en fazla (-8) olarak tesbit edilen baz açığı oluşmuş, 12 saat içinde normal seviyelerine geri dönmüşlerdir.
- Dörtlü bypass yapılan bir hasta post-operatif yedinci gününde kısa süren supraventriküler taşikardi atağı geçirmiştir. Spontan düzelmiştir.
- Hiçbir hastanın ameliyat günü ve VVHF sırasında ateşi 37.4°C geçmemiştir.
- Dört hastanın ameliyatı takip eden üç gün içinde en az iki kez 37.4°C yi geçen ateşleri olmuştur.
- Dopamin ihtiyacı ile kan laktat seviyeleri arasında istatistiksel anlam bulunamamıştır ($p > 0.05$).
- Ameliyatların koroner bypass ve kapak replasmanları olması kendi aralarında incelendiğinde ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- Ameliyat türleri ile İL 6/10 seviyeleri arasında pre-post operatif anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- Ateş ile hastaların hastaneden çıkış süreleri arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- Ameliyat sonrası saturasyonlar incelendiğinde, hastaneden ayrılma süresini anlamlı etkileyen bir parametrenin de Sat. 4 (alveol-arteryel oksijen saturasyon farkı) olduğu ($p < 0.05$) belirlenmiştir.
- Sadece ameliyat sonu alınan laktat 2'de hastaların hastaneden ayrılma süreleri ile istatistiksel zayıf ilişki bulunmuştur ($p = 0.05$).

Çizelge 4.2. Bireylerin Genel Özellikleri

Genel Özellikler (n=10)	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş (yıl)	32,0	74,0	53,9	14,5
BSA (m ²)	1,49	2,04	1,72	0,16
Klemp süresi (dk)	16,0	99,0	50,6	23,05
CPB süresi (dk)	36,0	124,0	72,7	27,85
Ameliyat Süresi (sa)	2,75	5,0	4,07	0,71
HF'de idrar (ml)	500,0	1400,0	880,0	265,83
HF süresi (dk)	90,0	150,0	118,0	19,32
Extubasyon Süresi (sa)	6,0	17,0	12,0	3,3
Dekoneksiyon Süresi (sa)	1,0	4,0	1,9	0,99
Toplam Drenaj (ml)	825,0	3575,0	1988,0	893,29
Göğüs Tüpü Süresi (gün)	4,0	7,0	5,4	1,07
Pre-postop. Klirens farkı	-33,0	14,0	-9,4	14,96
Yatış süresi (gün)	7,0	14,0	8,9	2,23

4.2 Kişisel Farklılıklar

4.2.1 Vücut Yüzey Alanı (BSA)

- BSA ile Saturasyon 2, 4 ve Respiratuar endeks 2 arasında,
- BSA ile kan laktat 1, 2, 5 düzeyleri arasında,
- BSA ile lökosit 1, 2, 3 ($p<0.05$), 4 ile zayıf, 5, 6 ($p<0.05$) arasında,
- BSA ile lökosit arter ven farkı 1, 2, 4, 5, 6 arasında $p<0.05$ gibi anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- BSA ile VVHF süresi, drenaj miktarları, trombosit sayılarındaki değişimlerle, klirens ve klirens farkları arasında, İL ve CD11b düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- BSA ile laktat arasında 1, 2, 4 (zayıf), 5 arasında ($p=0.05$) ilişki bulunmuştur.

4.2.2 Dekonneksiyon

- Dekonneksiyon ile albümin 2 arası ilişki vardır ($p=0.05$).
- Dekonneksiyon ile taburculuk süreleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Dekonneksiyon yaş ile ilgisiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- Dekonneksiyon ile Saturasyon ve ekstübasyon süreleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Dekonneksiyon ile CPB sonu verilen kan miktarı arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Dekonneksiyon ile VVHF süreleri ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- Dekonneksiyon ile SGOT, CPB süresi, respiratuar endeks arası ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

4.2.3. Drenaj ve Tüplerin Çıkarılma Süreleri

- Drenaj ile ameliyat türleri VVHF süresi, BSA, CRP, İL-6/10 arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Drenaj ile trombosit 2 ($p<0.01$) ve 3 zayıf ilişki vardır.
- Drenaj ile ameliyattan bir gün sonra alınan kan lökosit ven 5. sayısı arasında pozitif yönde, lökosit ven 6 sayısı arasında da negatif yönde ilişki tesbit edilmiştir ($p<0.05$).
- Drenaj ile ameliyat sonu ameliyathanede verilen kan miktarı arasında zayıf ilişki bulunmuştur.

4.2.4 Aortik klemp ve CPB Süreleri

- CPB süresi ile dekonneksiyon süreleri, kreatin ve kre.klirensleri, Respiratuar indeks arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- CPB süresi ile sadece saturasyon 2 sıkı ($p<0.01$) ilişkili bulunmuştur.
- CPB süresi ile LDH 2, SGOT 2, CK-MB 2 ve 4 ($p<0.01$) arasında ilişki bulunmuştur.
- CPB süresi ile trombosit sayıları arasında anlamlı ($p<0.01$) ilişki bulunmuştur.
- CPB süresi ile İL-6 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- CPB süreleri ile İL-10 2 ($p<0.01$), 3, 4, 5 ($p<0.01$) arasında ilişki bulunmuştur.
- Klemp süresi ile saturasyon 2 arasında güçlü ilişki bulunmuştur ($p<0.01$).

- Klemp süresi ile Respiratuar indeks, kre.klirensi ve klirens farkı, dekonneksiyon, İL-10 düzeyleri ile ilgisi bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Klemp süresi ile İL-6 2 ($p<0.05$), 3 ($p<0.05$), 4 (zayıf) arasında ilişki saptanmıştır.
- Klemp süresi ile trombosit sayıları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Ancak trombosit arter-ven farkı anlamlı değildir ($p>0.05$).
- Klemp süresi ile SGOT 2, LDH 2 ve CK-MB' in tümü arasında sıkı ilişki ($p<0.01$) bulunmuştur.

4.3.Sistemik İnflamatuar Yanıt

Çizelge 4.3. Bireylerin Klinik Bulguları

Vaka No	Yapılan	Ek kan*	Ek prot.	HF ateş	Ateş***	Hemodinami	Dop**
1	4x CABG	2	-	-	-	N	-
2	4x CABG	1	+	-	-	N	-
3	AVRMVRTK	2	+	-	-	N	+
4	4x CABG	3	+	-	+	N	+
5	2x CABG	1	-	-	+	N	-
6	3x CABG	2	+	-	+	N	-
7	3x CABG	1	-	-	+	N	-
8	AVR	2	-	-	-	N	+
9	7x CABG	2	+	-	+	N	-
10	AVR	2	-	-	-	N	-

* CPB sonu verilen kan

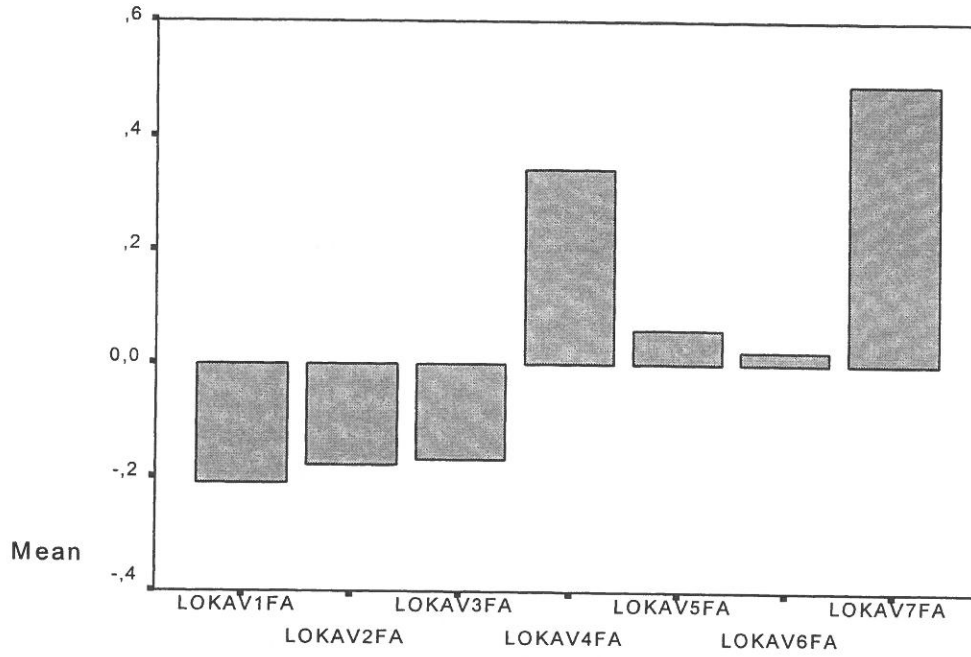
** Dop., Dopamin ihtiyacı

*** Ateş, ameliyat sonrası en az iki gün ateş varlığı ($> 37,5^{\circ}\text{C}$)

4.4 Hücresel Bulgular

4.4.1 Lökositler ve Trombositler

Şekil 4.1 Lökosit arter-ven farkı



Lokav1fa=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 4=12.saat, 5=24.saat, 6=48.saat, 7=72.saat

Çizelge 4.4. Lökosit a-v ve Trombosit a-v Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
LOKAV1FA	10	-0,50	0,0	-0,21	0,19
LOKAV2FA	10	-3,20	1,9	-0,18	1,40
LOKAV3FA	10	-7,00	8,3	-0,17	3,63
LOKAV4FA	10	-3,60	4,6	0,34	2,10
LOKAV5FA	10	-3,20	1,9	6,000E-02	1,34
LOKAV6FA	10	-0,90	2,3	2,000E-02	0,90
LOKAV7FA	10	-0,60	2,7	0,49	1,03
TROAV1FA	10	-7,00	43,0	9,10	14,19
TROAV2FA	10	-14,00	19,0	-1,50	9,83
TROAV3FA	10	-44,00	2,0	-9,90	15,81
TROAV4FA	10	-11,00	114,0	17,60	36,09
TROAV5FA	10	-14,00	114,0	18,80	38,72
TROAV6FA	10	-4,00	17,0	3,50	5,94
TROAV7FA	10	-6,00	25,0	7,91	10,13

- BSA ile dolaşımdaki lökosit sayıları ilişkili bulundu ($p<0.05$).
- Lökosit ven 4 sayısı ile VVHF süreleri arasında ilişki bulundu ($p<0.05$).
- Lökosit a-v fark ile VVHF süreleri arasında 3. ve 5. zamanlarda ($p<0.01$) güçlü bir negatif ilişki bulundu.
- Lökosit sayısı ile SGOT, LDH seviyeleri ve Respiratuar indeks, İL-10, kre.klirensi ve klirens fark ile arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).
- Lökosit ven 5. ve Lökosit ven 6 ile drenaj arasında ilişki bulundu ($p<0.05$).
- Lökosit 5 ile Saturasyon 6 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Lökosit sayılarına bakıldığında; CD11b ile Lökosit 1 ,2 ,5 ,6 ,7 arasında ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Lökosit 2 ve 5 ile CD11b 2 arasında ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Lökosit sayıları ile CRP düzeyleri 3 no.' lu incelemeler dışında uyumlu olarak bulunmuştur. İlerleyen incelemelerde bu durum daha da belirginleşmiştir.
- Lökosit 2 ve İL-6 2 ($p<0.05$),
Lökosit 3 ve İL-6 3 ($p>0.05$),
Lökosit 4 ve İL-6 4 (zayıf),
Lökosit 5 ve İL-6 5($p<0.05$),
Lökosit 6 ve İL-6 6 ($p<0.01$) olarak ilişkili bulundu.
- Trombosit sayısı ven örnekleri ve a-v farklar kendi aralarında anlamlı iken ($p<0.05$), arter örnekleri kendi içlerinde anlamlı bulunmamışlardır ($p>0.05$).
- Trombosit arter 2 ile klemp süresi ve CPB süresiyle tüm arteryel trombosit sayıları ilişkili iken ($p<0.05$), trombosit a-v farkları anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Trombosit venöz sayısı ile LDH ilişkili ($p<0.05$) , a-v trombosit farklar ve CK-MB düzeyleri ilişkisiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- Trombosit arter ve a-v fark sayıları ile LDH arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Trombosit a-v fark 2 ($p<0.01$), 4 ,5 ,6 ,7 ($p<0.01$) ile dekonneksiyon süreleri ilişkili bulunmuştur. Trombosit a-v fark 3 ile ilişkisizdir ($p>0.05$).
- Trombosit venöz ve a-v farklar (3, 4, 5, 6) ile VVHF süreleri ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- Drenaj ile Trombosit venöz 2 sayısı ile ($p<0.01$) güçlü, 3 ile zayıf bir ilişki saptanmıştır.
- Trombosit venöz 5 ile Laktat 5 arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır ($p<0.01$).
- Trombosit a-v fark 5 ile saturasyon 4 arasında ($p<0.01$) güçlü bir ilişki bulunmuştur.

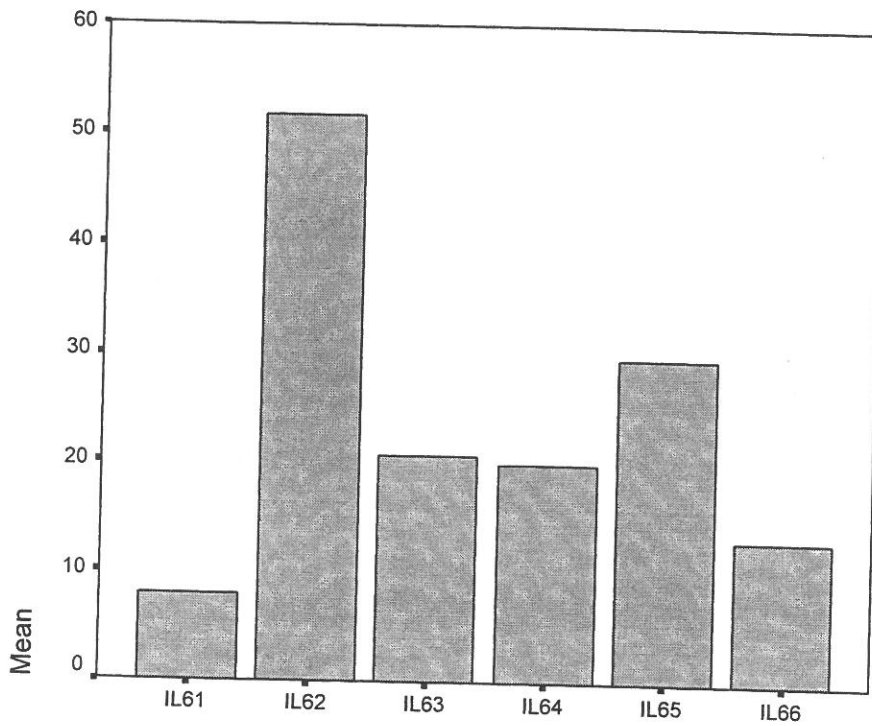
4.4.2 Sitokinler

Çizelge 4.5. IL10 ve IL6 Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
IL101	9	0,68	43,00	6,42	13,8315
IL102	9	39,93	136,23	60,40	31,3542
IL103	9	6,00	76,91	33,61	23,0889
IL104	9	3,50	14,74	8,52	3,8131
IL105	9	1,00	9,14	5,24	2,3227
IL106	9	1,01	50,00	10,66	15,2381

	n	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
IL61	9	0,00	38,00	7,96	14,4750
IL62	9	7,50	91,38	51,64	26,7085
IL63	9	4,59	38,10	20,71	11,4853
IL64	9	7,17	51,00	19,86	13,4861
IL65	9	8,47	53,72	29,61	15,3342
IL66	9	1,10	29,45	13,04	10,3432

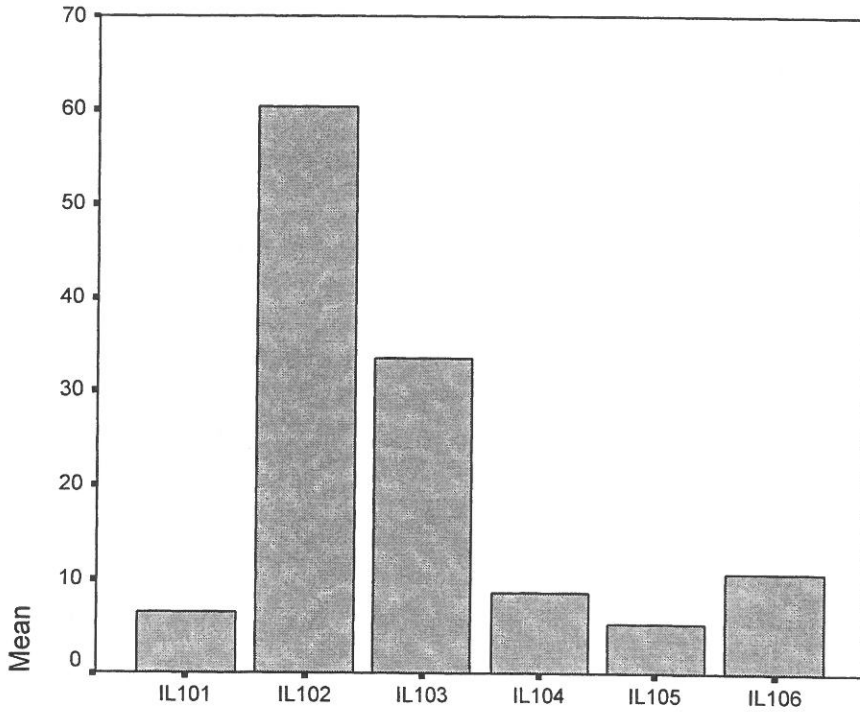
Şekil 4.2. İnterleukin 6



IL61=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 4=12.saat, 5=24.saat, 6=48.saat

- İL-6 ile CRP, CD11b, LDH, SGOT, kre.klirens ve klirens farkla, VVHF süresi, drenaj, dekonneksiyon, BSA, Aortik klemp süresi ile ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- İL-6 3 ile CK-MB 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
- İL-6 2., 3. ($p<0.05$) ve 4. (zayıf) ile Aortik klemp süresi arasında ilişki bulunmuştur.
- İL-6 ile CPB süreleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- İL-6 ile Lökosit arasında ilişki bulunmuştur ($p>0.05$) (3 no.'lu inceleme hariç).
- İL-6 ile Respiratuar indeks.ve Saturasyon 3, 4 (pozitif yönde), 7 (negatif yönde) ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- İL-6 1 ile Laktat 5 arasında ve İL-6 4 ile Laktat 4 arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$).
- İL-6 düzeyleri kendi aralarında, IL-10 düzeyleri kendi aralarında ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).

Şekil 4.3 İnterleukin 10



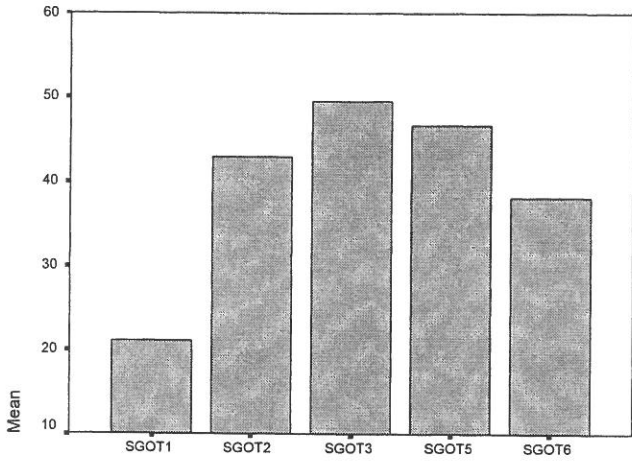
IL101=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 4=12.saat, 5=24.saat, 6=48.saat

- IL-10 ile SGOT, saturasyon, kre.klirens/klirens fark, drenaj, arteriyel lökosit sayısı, CK-MB, CRP ile ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
- İL-10 4 ile LDH 5 arasında ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
- İL-10 5 ile VVHF süreleri ile negatif ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- İL-10 2 ile CD11b 5 arasında pozitif ($p<0.05$) ilişki vardır.
- İL-10 2 ile Respiratuar indeks negatif ($p<0.05$), 4 ile pozitif ($p<0.01$) ve 5 ile negatif ($p<0.05$) ilişki vardır.
- İL-10 3 ile laktat 4 arasında negatif ($p<0.01$),
İL-10 4 ile laktat 5 arasında negatif ($p<0.05$) ilişki bulunmuştur.

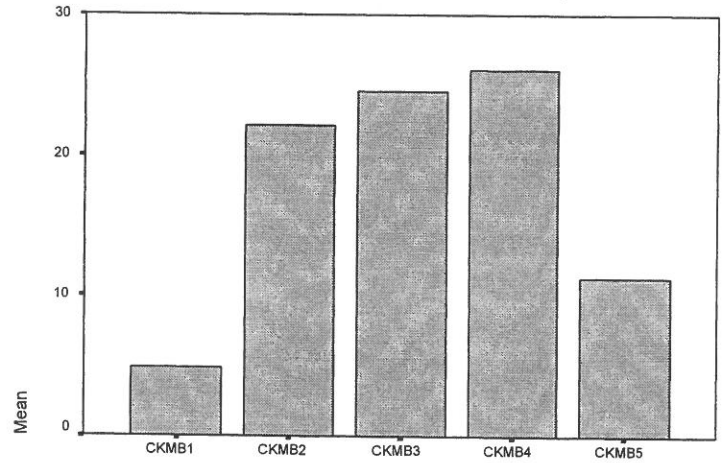
4.5. Biyokimyasal Bulgular

4.5.1 SGOT-LDH-CK-MB

Şekil 4.4 SGOT

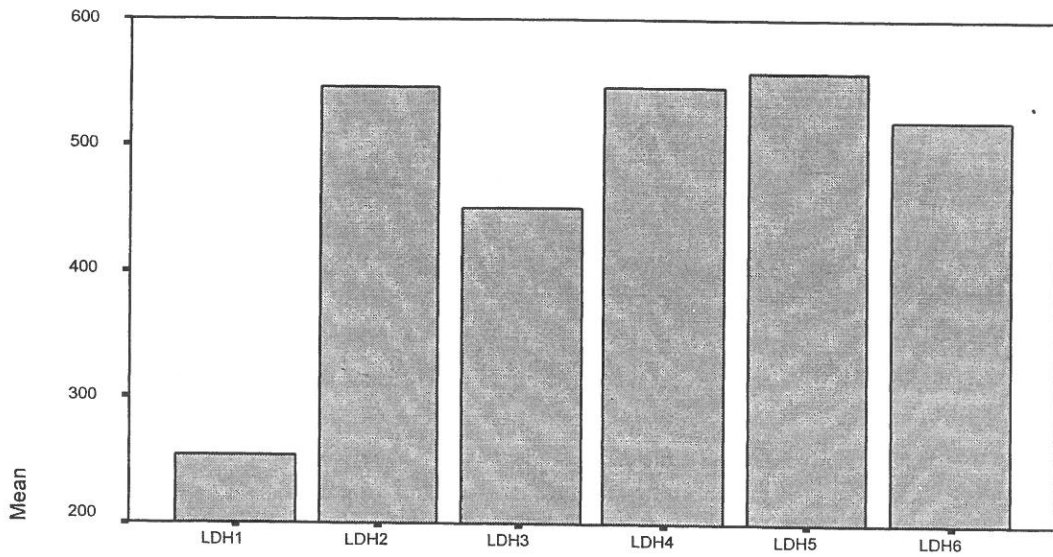


Şekil 4.5 CK-MB



SGOT1=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 5=48.saat, 6=72.saat CKMB1=Preop,2=4.saat,3=PostHF,4=12.saat,5=24.saat,

Şekil 4.6 LDH



LDH1=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 4=12.saat, 5=24.saat, 6=48.saat

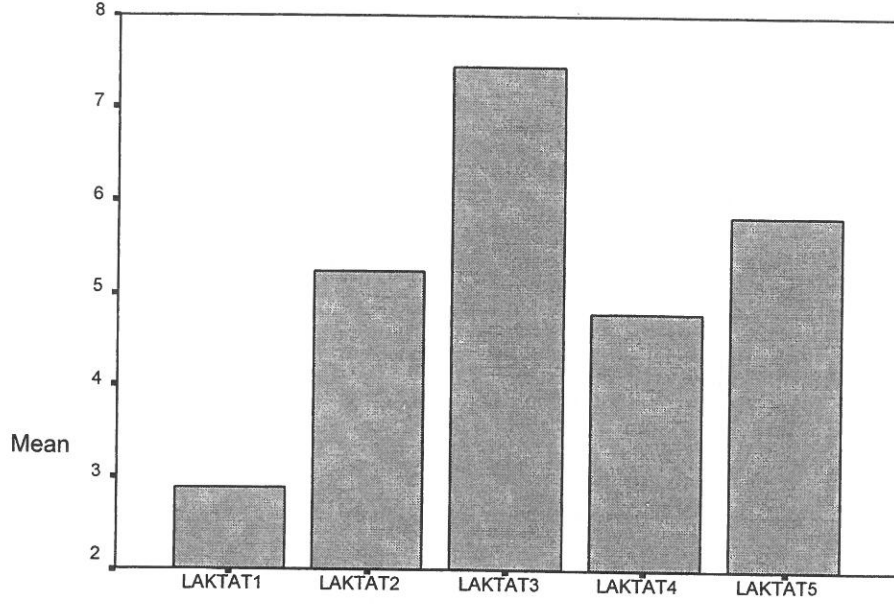
Çizelge 4.6. CKMB, LDH ve SGOT Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CKMB1	10	0,3	16,7	4,84	6,2536
CKMB2	10	6,0	99,5	22,08	27,8415
CKMB3	10	2,7	144,0	24,51	42,8914
CKMB4	10	5,8	103,0	26,09	28,5113
CKMB5	10	4,5	38,7	11,28	10,4666
LDH1	10	189,0	410,0	253,4	64,1841
LDH2	10	396,0	1388,0	545,9	301,1354
LDH3	10	250,0	562,0	450,0	100,4567
LDH4	10	367,0	869,0	546,6	140,6850
LDH5	10	437,0	937,0	558,3	143,8850
LDH6	10	378,0	754,0	519,3	114,2483
SGOT1	10	12,0	34,0	21,1	7,1717
SGOT2	10	25,0	87,0	42,9	16,9473
SGOT3	10	29,0	105,0	49,5	22,3917
SGOT5	10	25,0	84,0	46,7	18,6848
SGOT6	10	14,0	73,0	38,2	16,0472

- SGOT ile lökosit sayıları, trombosit sayıları, dekonneksiyon süreleri ve İL' ler ile ilişkisi bulunmamıştır ($P>0.05$).
- SGOT 2 ile Aortik klemp süresi arasında ilişki vardır ($p<0.01$).
- SGOT ile LDH zayıf ilişkili bulunmuştur ($p>0.05$).
- LDH ile lökosit sayıları ve İL-6 arasında ilişki kurulamamıştır ($p>0.05$).
- LDH 3 ile CD11b 3 arasında güçlü ilişki ($p<0.01$) bulunmuştur.
- CD11b 2-LDH 4,5 arasında ilişki bulunmuştur ($p<0.05$)
CD11b 3-LDH 3 arasında ilişki bulunmuştur ($p<0.01$)
CD11b 4-LDH 4 arasında ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
CD11b 5-LDH 5 arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
CD11b 6-LDH 6 arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- LDH 2 ile Aortik klemp süresi arasında ilişki tesbit edilmiştir ($p<0.01$).
- LDH (2, 3, 4, 5) ile dekonneksiyon süreleri arasında tamamında ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- LDH ile saturasyon (alveolarteriyel fark) 1, 2' de pozitif yönde ($p<0.05$), 3' de negatif yönde ($p<0.05$) ve diğerlerinde ilişkisiz ($p>0.05$) bağlantı bulunmuştur.
- CK-MB ile dekonneksiyon süreleri ile trombosit, lökosit sayıları, CD11b, İL-6/10 düzeyleri ve ameliyat türleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

4.5.2 Laktat Düzeyleri

Şekil 4.7 Laktat



Laktat 1=Preop, 2=4.saad, 3=PostHF, 4=24.saad, 5=48.saad

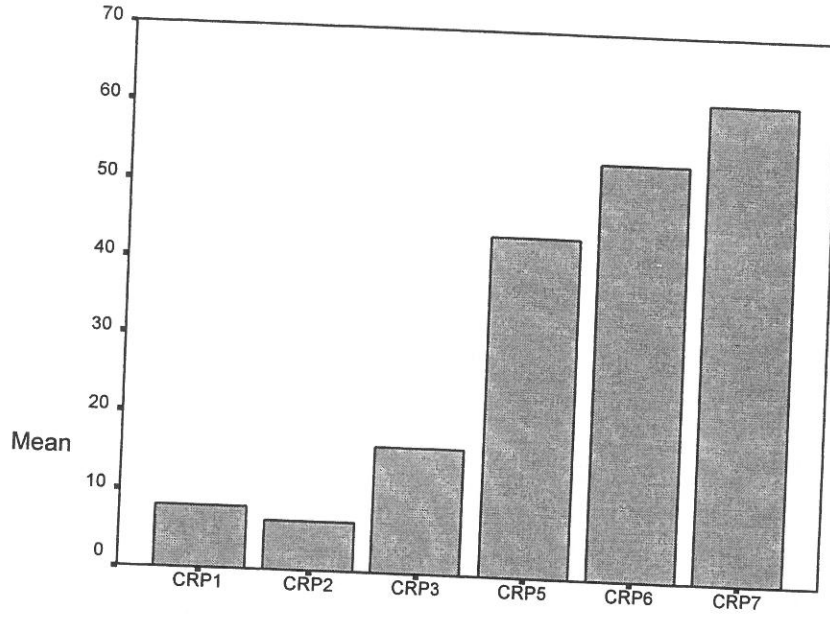
Çizelge 4.7. Laktat Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
LAKTAT1	10	0,40	8,50	2,88	2,64
LAKTAT2	10	2,40	8,40	5,24	2,16
LAKTAT3	10	3,20	11,8	7,44	2,69
LAKTAT4	10	1,00	8,00	4,78	2,40
LAKTAT5	10	0,60	28,0	5,82	7,94

- VVHF süresi, taburculuk süresi, dekonneksiyon süresi ve CD11b ile laktat arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Laktat ile SGOT/LDH' in 2 no.' lu değerleri ile ameliyat sonu tüm değerler VVHF' e ait olan 3 no.' değer dışında anlamlı ($p<0.01$) bulunmuştur.
- Laktat ile venöz kandan yapılan trombosit sayılarında 5 ve 6 no.' numuneler laktat 5 ile anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
- Laktat 3 ile lökosit 2 ($p<0.01$), 3, 6 ve 7 ($p<0.05$) sayıları arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.
- Laktat 5 ile İL-6 no 4 arasında pozitif ($p<0.01$), Laktat 4 ile İL-10 no 3 ile arasında negatif ($p<0.01$) bir ilişki vardır.

4.5.3CRP

Şekil 4.8 CRP



CRP 1=Preop, 2=4.saad, 3=PostHF, 5=24.saad, 6=48.saad, 7=72.saad

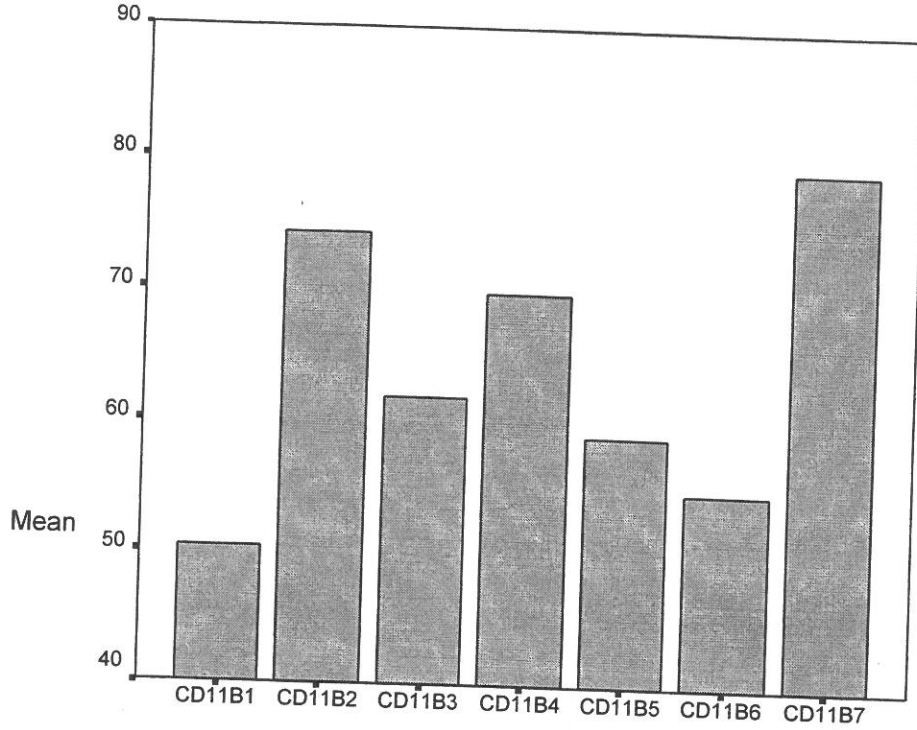
Çizelge 4.8. CRP Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CRP1	10	0,40	26,0	7,93	8,19
CRP2	10	0,30	25,0	6,32	6,78
CRP3	10	1,20	62,4	16,19	19,65
CRP5	10	7,0	110,0	43,66	31,95
CRP6	10	12,8	102,0	53,43	30,79
CRP7	10	33,1	106,0	61,51	25,44

- Kendi içinde hepsi anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
- CRP ile VVHF süreleri arasında C2 ve C3 ile anlamlı olduğu ($p<0.05$) diğerlerinin ilişkili olmadığı tesbit edilmiştir ($p>0.05$).
- CRP ile drenaj, dekonneksiyon süreleri, İL6 seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- CRP ile lökosit sayıları arasında güçlü ilişki tesbit edilmiştir ($p<0.01$).

4.5.4 CD11b

Şekil 4.9 CD11b



CD11B 1=Preop, 2=4.saad, 3=PostHF, 4=12.saad, 5=24.saad, 6=48.saad, 7=72.saad

Çizelge 4.9. Cd11b Düzeylerinin Ortalama Değerleri

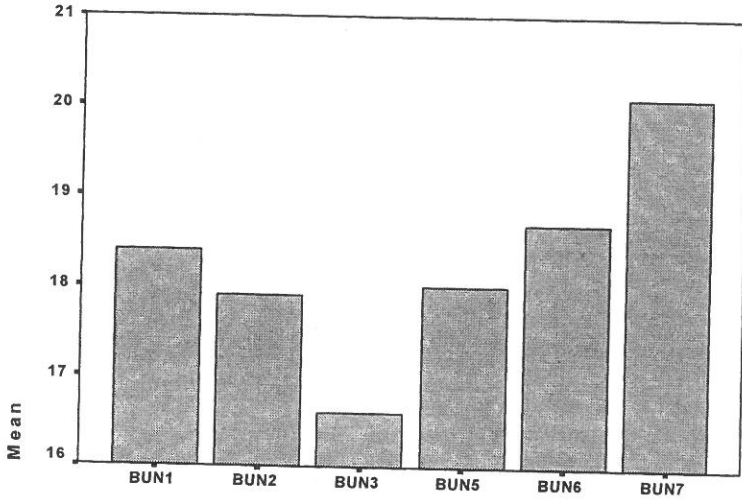
	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
CD11B1	9	10,10	89,2	50,33	27,55
CD11B2	9	30,0	97,3	74,21	27,74
CD11B3	9	12,0	99,4	61,90	31,41
CD11B4	9	9,57	99,3	69,76	35,65
CD11B5	9	2,30	99,1	58,95	33,38
CD11B6	9	26,30	84,4	54,75	23,07
CD11B7	9	43,10	99,7	79,35	21,30

- CD11b' ler kendi aralarında ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$). Cd11b; laktat ile, İL-6/10 ile, CK-MB ile ve Ri. arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).
- CD11b (2 ,3 ,4) ile lökosit a-v fark (2 ,3 ,5 ,6) arasında ($p<0.05$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
- CD11b ile lökosit venöz sayı 2, 3, 4.' de, arter sayıları da 1,2,5,6' daki incelemelerde ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- CD11b 2 ve 4 ile dekonksiyon süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- CD11b ile Lökosit a-v farklar karşılaştırıldığında; Lökosit a-v 1 ,2 ,4 ,5 ile Cd11b arasında ($p<0.05$) anlamlı ilişkili bulunmuştur.

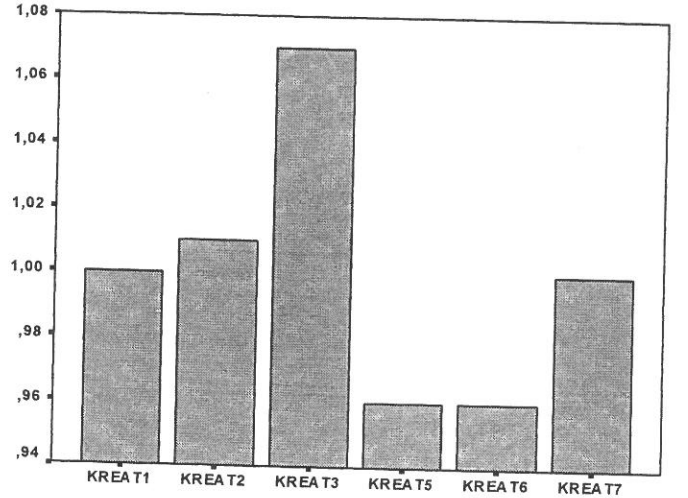
- CD11b ile trombosit venöz sayıları (2 ,4 ,5 ,6) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.05).
- LDH 3 ile CD11b 3 arasında sıkı ilişki (p< 0.01) bulunmuştur.
 CD11b 2-LDH 4,5 (p<0.05)
 CD11b 3-LDH 3 (p<0.01)
 CD11b 4-LDH 4 (p<0.05)
 CD11b 5-LDH 5 (p>0.05)
 CD11b 6-LDH 6 (p>0.05)
- CD11b ile Sat. 1, 2 (p<0.05), 5(p<0.05), 6 (p<0.01) aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Cd11b ile Sat. 3 (p>0.05) ve 4 (p>0.05) ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0.05).

4.5.5 BUN/Kreatinin Düzeyleri ve kre.klirens fark (Preop.-Postop.1. gün)

Şekil 4.10 BUN



Şekil 4.11 KREATİNİN



BUN/Kreatinin 1=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 5=24.saat, 6=48.saat, 7=72.saat

Çizelge 4.10. BUN ve Kreatinin Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
BUN1	10	14,0	27,00	18,40	3,5653
BUN2	10	16,0	24,00	17,90	2,4244
BUN3	10	14,0	18,00	16,60	1,1738
BUN5	10	16,0	22,00	18,00	2,3570
BUN6	10	15,0	24,00	18,70	3,1990
BUN7	10	16,0	32,00	20,10	4,9092

	n	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
KREAT1	10	0,60	1,30	1,0	0,2449
KREAT2	10	0,80	1,40	1,01	0,2183
KREAT3	10	0,70	1,40	1,07	0,2214
KREAT5	10	0,60	1,50	0,96	0,2633
KREAT6	10	0,60	1,20	0,96	0,1897
KREAT7	10	0,60	1,30	1,0	0,2211

- BUN ve VVHF süresi arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$), Cre 5 ile pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Kre. Klirensi ve klirens fark ile VVHF süresi ilişkisiz bulunmuştur ($p>0.05$).
- Kre.Klirensi ile BSA, lökosit sayıları, İL-10/6, Aortik klemp süreleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- Kre.Klirens farkı ile 5 ve 6 no.'lu lökosit sayıları arasında ilişki tesbit edilmiştir ($p<0.05$).

4.5.6 Albumin

Çizelge 4.11. Albümin Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ALB1	10	3,20	4,50	3,91	0,35
ALB2	10	3,70	4,10	3,90	0,16
ALB3	10	3,40	4,30	3,93	0,28
ALB5	10	3,60	4,20	3,90	0,18
ALB6	10	3,30	4,00	3,74	0,20

- Albumin değerleri kendi aralarında ve taburculuk süreleri ile ilişkili bulunmadı ($p>0.05$)
- Albuminin 2 no' lu değeri ile dekonneksiyon süreleri arasında ilişki tesbit edildi ($p=0.05$).

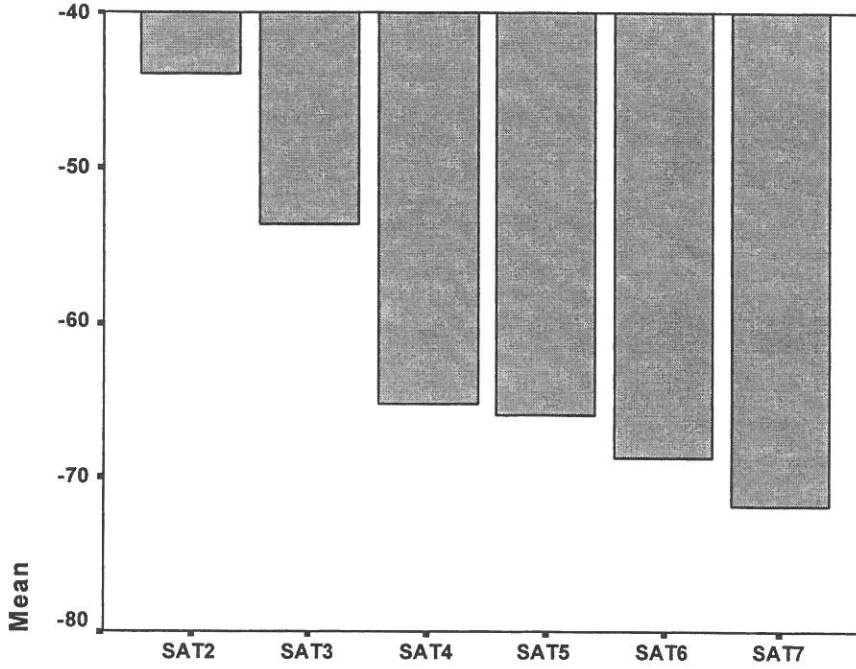
4.6 Hemofiltrasyonun Etkisi

- VVHF süresi ile BUN, kre.klirensi ve klirens fark, drenaj, İL-6 seviyeleri, laktat, saturasyon, BSA, dekonneksiyon aralarında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
- VVHF süresi ile kreatinin 5. arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$).
- VVHF süresi ile CRP 2 ile ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- VVHF süresi ile İL-10 5 ($p<0.05$) aralarında ilişki saptanmıştır.
- VVHF süresi ile lökosit a-v fark 3,4,5 ile negatif yönde ($p<0.01$) ilişki saptanmıştır.
- VVHF süresi ile lökosit ven 4 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).
- VVHF süresi ile Ri. 3 ile pozitif ($p<0.01$), 4 ile zayıf, 5,6,7 ile negatif ($p<0.01$) ilişkiler saptanmıştır.
- VVHF süresi ile trombosit a-v farkın tamamı ve trombosit arter sayısı (3, 6, 7) ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).

4.7. Hemofiltrasyonun Akciğere Etkisi

4.7.1 Saturasyon (Alveoloarteryel saturasyon farkı) / Respiratuar İndeks

Şekil 4.11 .Saturasyon



SAT2=CPB sonrası 4.saat, 3=PostHF, 4=12.saat, 5=24.saat, 6=48.saat, 7=72.saat

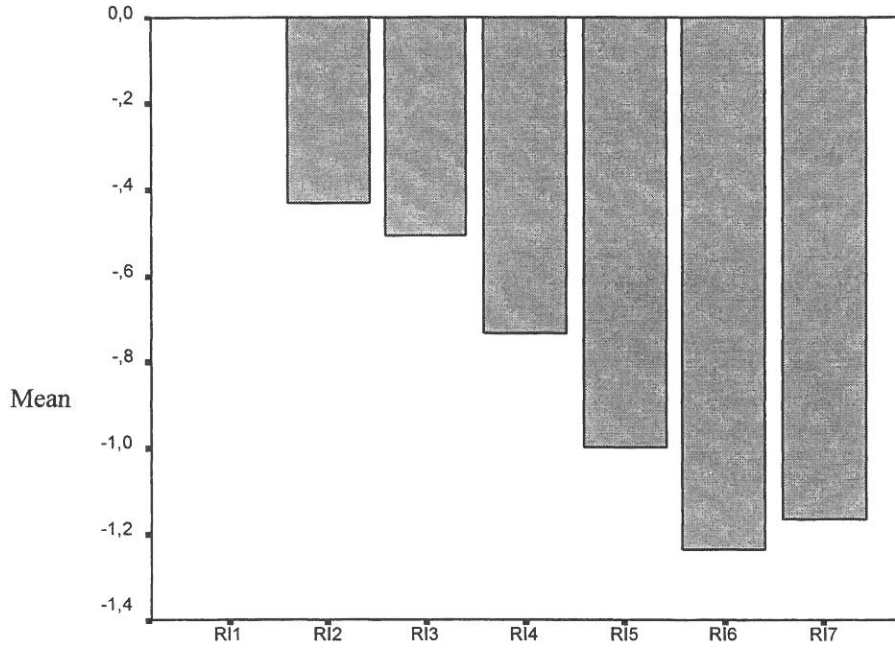
Çizelge 4.12. Respiratuar İndeks ve Saturasyon Düzeylerinin Ortalama Değerleri

	n	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
RI1	10	0,00	0,00	0,00	0,00
RI2	10	-1,22	-,25	-0,43	0,28
RI3	10	-,96	-,32	-0,50	0,19
RI4	10	-1,00	-,45	-0,73	0,22
RI5	10	-1,36	-,68	-0,99	0,21
RI6	10	-1,40	-,98	-1,23	0,14
RI7	10	-1,42	-1,00	-1,16	0,12
SAT1	10	0,00	2,00	0,40	0,69
SAT2	10	-70,00	-37,00	-44,00	11,34
SAT3	10	-69,00	-38,00	-53,70	14,04
SAT4	10	-75,00	-34,00	-65,30	11,76
SAT5	10	-74,00	-54,00	-66,00	6,09
SAT6	10	-75,00	-57,00	-68,70	5,22
SAT7	10	-74,00	-68,00	-71,80	2,09

- Saturasyon 2 ile CPB ve Aortik klemp süresi arasında sıkı ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$).
- Saturasyon ile BSA arasında güçlü bir ilişki vardır ($p < 0.01$).

- Saturasyon ile VVHF süresi ve İL-10 düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
- İL-6 ile Saturasyon 3,4 (pozitif yönde),7(negatif yönde) ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Saturasyon 3 ile A-V trombosit fark 4 ve ven trombosit 4 sayıları arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Saturasyon 3 ve 7 ile yaş arasında yakın ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Şekil 4.12 Respiratuar İndeks:



RI 1=Preop, 2=4.saat, 3=PostHF, 4=12.saat, 5=24.saat, 6=48.saat, 7=72.saat

- Respiratuar indeks 2 ile CPB süreleri arasındaki ilişki zayıf ama bulunmaktadır.
- İL-6 ile Respiratuar indeks 3, 4 (pozitif yönde), 7 (negatif yönde) ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).
- Respiratuar indeks İle VVHF süreleri arasındaki ilişki Respiratuar indeks 2 ve 3 ile pozitif ($p<0.01$), 4 ile zayıf, 5, 6, 7 ile negatiftir ($p<0.01$).
- Respiratuar indeks 3, 5, 6 ile İL-10 2; Respiratuar indeks 6 ile de İL-10 4 ($p<0.01$) arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur.
- Respiratuar indeks ile CD11b 2,3 ilişkili iken ($p<0.05$), 4,5,6,7 de bu ilişki bozulmuştur ($p>0.05$).
- Respiratuar indeks ile BSA sıkı ilişkili bulunmuştur ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Cremer ve arkadaşları (1), SIRS'ı tüm vakaların %10'unda klinik olarak belirgin olduğunu iddia etmişlerdir. (55) Kalp cerrahisinde inflamatuvar yanıtın organizmayı en çok zorladığı dönemi en iyi bir şekilde geçirmiş olmak, hastanede yatış süresini kısaltacak ve erken taburculuk döneminde de (ilk bir aylık sürede) sorunsuz takip sağlayacaktır.

İnflamasyonda temel patolojinin nötrofil aktivasyonu olduğu eskiden beri bilinen bir konudur. CPB sonucu oluşan kompleks inflamatuvar olay, temelde tüm organizmada olduğu gibi akciğerde de lökositlerin ve trombositlerin birikimi ile kendini gösterir (12).

İnflamatuvar yanıt basamaklarında; kompleman aktivasyonu, sitokinlerin artışı, lökosit aktivasyonu, adeziv moleküllerin ortaya çıkışı, Platelet Activating Factor (PAF), serbest oksijen radikalleri, arazişik asit metabolitleri, endotelin gibi birçok maddenin arttığı gösterilmiştir (55,62,64,65).

Aktive olmuş lökositlerin oluşan inflamasyona katılabilmeleri için kandan ayrılarak dokuya geçiş yapmaları gereklidir. Başlangıç noktası endoteldir. Lökosit adherensi iki aşamalıdır. İlki spesifik proteinler (selektinler) ile endotele yapışmaya başlamasıdır. Adherensteki ikinci aşama ise sıkı bağlanma aşamasıdır ve bu basamak integrin denilen maddelerce oluşturulur. İntegrin ile aktive olan lökositler bizimde üzerinde durduğumuz CD11b/CD18+İCAM-1 reseptör bağlantısını yaparak endotele yapışırlar.

Çalışmada amaçlanan da, kilit nokta olarak görülen lökositlerin adhezyonunu bu noktada azaltarak doku hasarlanmasını sınırlandırmaktır. Eriyebilen adhezyon moleküllerinin ve diğer bazı ara mediatörlerin diyaliz ile ortamdan güvenli ve kolay bir şekilde uzaklaştırılması hedeflendi.

VVHF kullanma esası; kanın yıkanarak mekanik temizliğinin sağlanması üzerine kurulmuştur. Açık kalp ameliyatı sonrası hastaların en problemleri dönemi normal şartlar altında ilk 6 saattir. Elektrolit bozuklukları, kanama, ritm problemleri, düşük debi...gibi bir çok sorun gözlenebilir. İdeal ölçülerde hazırlanmış replasman mayisi ile kanı yıkama; inflamasyon da dahil olmak üzere tüm sorunların tedavisi olarak planlanmıştır. VVHF işlemi 90-150 dk. sürmüştür. Prensip olarak da kanın solut yükü alındıktan sonra replasman mayisi eklenerek istenen sınırlarda hastaya geri verilmiştir. İşlem İL-6'nın en yüksek olduğu 3.-6. saatlerde (CPB sonrası 4. saatte) yapılmıştır. Görülen 3 saatlik aralık VVHF süresi ile uyumlu olduğundan süreyi uzun tutmadık. Böylece fazla miktarlarda replasman mayisi kullanarak eser elementlerdeki bozulmanın hasta için oluşturacağı olumsuz etkilerden kaçınmış olduk.

VVHF kullanım endikasyonu asıl olarak düşük tansiyona sahip hastalarda hemodinamiyi etkilemeden doku ödemi azaltmaktır. Çalışmamızda ise amacımız ara mediatörleri yıkamak olduğundan sıvı çekmedik. Böylece maddelerin kan konsantrasyonlarının etkilenmesine engel olduk. Ayrıca sıvı yükünü böbreklerin atabileceğinden daha hızlı uzaklaştırmaya kalkışmak damar içi kan miktarının daha visköz, akışkanlığının daha az olmasına neden olurdu ve sonuçta hemodinamik instabiliteye neden olabilirdi. Çalışmamızda sıvı yükünün böbreklere yüklenmiş olması sorun teşkil etmedi. Ayrıca yapılan bir çalışmada proinflamatuvar ajanların atımında tek başına böbreklerin etkili olduğu gösterilmiştir (63). Sonuçta böbreklerinde hem sıvı atımında hem

de inflamatuvar maddelerin atımında desteği alınmış oldu.

Diyalizin CPB sırasında ve hemen sonrasında yapıldığı olgularda mediatörlerin düzeylerinin düşük olması nedeniyle doku ödemi azaltmak dışında pek de başarılı olmadığı görüşündeyiz. Benzer şekilde sıvı çekme işlemi yapılmamış bir çalışmada da, bizim sonuçlarımızın tersine hastalarda ameliyat sonrası birtakım iyi belirtiler tesbit edilmesine karşın (Zero-balans UF kullanımında) klinik açıdan fazla faydalı gözlenmemiştir (63,38). Claus P. ve arkadaşları (61), UF (ultra filtrasyon) uygulanmasına rağmen TxA₂, LT-B₄ ve ET-1 seviyelerinde belirgin değişim olmadığı ifade edilmiştir. Bu yüzden UF ile kaydedilen başarının, sitokinlerin ortamdan uzaklaştırılmasıyla ilgili olmadığı düşünülmüştür (58,62,64).

Lökositlerin endotele yapışmasını sağlayan soluble adheziv maddeleri azaltarak adhezyonu önleme amacını güttüğümüz çalışmamızda VVHF kullanılan dönemde elde ettiğimiz arteryel lökosit ve lökosit arter-ven fark sayımlarında ($p<0.05$) azalma, trombosit sayısında da minimal düşme tesbit edilmesi, VVHF ile lökositazı engellenmiş/geciktirmiş olduğumuzu kanıtladı. Bu spesifik CD-Ab' ları ile tek başına sağlayamadığımız bir etkidir (25).

Tesbit ettiğimiz lökositlerin CD 11b ekspresyonunda kişisel farklılıklar saptanmış olmasına karşın her hastada normalin üzerine çıkmış ve genel dalga şekli bozulmamıştır. CD11b seviyeleri VVHF sonrası 12' nci saatte yaklaşık VVHF öncesi rakamlara geri döndü. Çalışmamızda lökosit a-v fark 3' ün (kısmen de lökosit arter 4 ve 5 sayımlarında da dikkat çeken) ve adhezyon molekülü olarak incelediğimiz CD11b düzeylerinin 3. ($p<0.01$), kısmen 4. ve 5. parametrelerde belirlenen lökosit sayısı ile gösterdiği ters orantının kaybolmasıyla adhezyonu azalttığımızı tesbit ettik. Ayrıca adhezyon aktivasyonu da VVHF' nin süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Lökosit kaynaklı inflamasyonu azaltmayı amaçlayan bir çalışmada da lökositler CPB sırasında filtre kullanılarak uzaklaştırılmış (41) ve bakılan İL-6 seviyesi daha önce yapılanlarda olduğu gibi birinci saate artmaya başlamış ancak lökositlerin ortamdan uzaklaştırılmasının, çalışmamızın aksine etkisinin olmadığı gözlenmiştir (2). Sonrasındaki reaksiyonların, maliyetinin ve kullanılan filtrenin aynı zamanda trombositleri de temizlemesi, kanama beklentisi nedeniyle daha iyi filtrenin bulunması ile daha iyi sonuçlar alınabileceği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda saturasyon (alveol-arter oksijen saturasyon farkı) değişimi adı altında incelenen, olumsuz etkilerde (reperfüzyon hasarında); lökosit ve trombositlerin rolü, ameliyat sonrası 5. ve 6. parametrelerdeki lökosit seviyeleri, trombosit a-v farkları ($p<0.05$) ile gösterilebilmiştir. Başka bir çalışmada da, yine filtre kullanılarak lökosit sayıları azaltılsa da nötrofil elastaz seviyeleri değişmediğinden dializin etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (47).

Lökosit dışında ortamda bulunan maddelerden etkilenen bir başka hücre grubunda trombositlerdir. Hem adhezyona eşlik edebilirler hemde taşıdıkları mediatörler sayesinde adhezyona neden olabilirler. Sonuçta akciğer için ortaya çıkan trombosit a-v fark, akciğerlerdeki reperfüzyon hasarına bağlı damar dışına kaçan kan veya küçük agregatlar (adhezyon kompleksleri) nedeniyle ortaya çıkar. Çalışmamızda da arter trombositinin 2. parametrede klemp süresiyle ($p<0.01$), CPB süresi ile de tüm parametreler de azalan ($p<0.05$) arter trombosit sayısı ortaya konmuştur (8) Trombosit sayılarındaki azalmalar normal sınırlar içinde kalmıştır ve geç dönem VVHF kullanım süresi (ortalama 118 dk.) içinde (sadece sistemin yarattığı harcanım nedeniyle) normal değerlerin altına düşmemiştir. (56).

CPB' da oluşan inflamasyonda, inflamatuvar sitokin olan İL-6 ile anti inflamatuvar İL-10 düzeyleri artmaktadır (43,44) ve yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki İL-10 en kuvvetli anti-inflamatuvar ajandır (44). Tek başına kullanımı ile doku ve organ korumada etkili olduğu kanıtlanmıştır (1,6,44). Bu sitokinlerin aktive olmasında birçok neden vardır. Bilinen, iskemi re-perfüzyonun en önemli rolü üstlendiğidir. Daha önce yapılan çalışmalarda, İL-6 düzeyi iskemi süreleriyle ilişkili bulunmuştur (2,37). Çalışmamızda da Aortik klemp süresi ile 2., 3.($p<0.05$) ve 4. parametrede zayıf olarak ilişkili iken CPB süresi arasında ilişki bulunmamıştır.

İnflamasyonun önemli kriterlerinden birisi olan İL-6 CPB sonrası 3.-6. saatlerde en yüksek seviyeye çıkmakta, ilk gün sonunda da preoperatif değerlere inmesidir. Grafiklerde de görüleceği üzere 12. saatte ameliyat öncesi değerlerine dönmüştür. Dializ fikrini inflamatuvar yanıtı azaltmak için kullanan çalışmaların bir kısmı çalışmamızda olduğu gibi İL-6 seviyesini etkilemişken bazılarında ise değişmediği görülmüştür (58,59,63). Sonuçta İL-6 geç dönem VVHF ile azaltılabilmektedir. Bu durum oluşan grafikte etkinin azalarak genişlemesi ile gösterilmiştir. VVHF uygulanmaksızın oluşması beklenen noktanın daha düşük olması geç dönem uygulanan VVHF için olumlu olarak bulunmuştur.

İL-10' da ise bilinen İL-6' a göre daha geç yükselip daha geç düşmesidir. Etkinin lökositlerde programlandığı düşünülürse geç yükselme geç dönem VVHF ile istatistiksel ilişki olmasa da azalma sürecini etkilemediğimiz saptanmıştır. Arzu edilen de anti-inflamatuvar olan İL-10' nun da bu şekilde hareket etmesidir. Böylece inflamasyon oluşacak ancak maksimum etki şiddeti daha yaygın ancak daha zayıf olarak meydana gelecektir.

Yine yaptığımız incelemelerde, inflamasyonun üzerinde durulduğu gibi CPB süresinden çok klemp süresine bağlı olduğu görülmektedir. Çünkü inflamatuvar madde olan İL-6 düzeyleri ile CPB süresi arasında ilişki tesbit edilemezken, klemp süresi ile zaman içinde gerileyen (2., 3. ($p<0.05$), 4.(zayıf)) ilişki saptanmıştır. İL-10 ise tersine CPB' la ilişkili olup klemp süresiyle ilişkisizdir.

İL-6 ve İL-10' nun birlikte artıp birlikte azaldıkları son on yıldır bilinen konudur (1,2,8,41,44). Çalışmamızda hem İL-10' u hem de İL-6' yı, CPB kullanılan açık kalp ameliyatlarında, ameliyatın türünden bağımsız her vakada arttığını gösterdik. Sonuçta da CPB' nin bilindiğinin aksine kişisel bazda değil her hastada problem yarattığını tesbit ettik.

Klinik Değerlendirmeler:

Pulmoner disfonksiyon; klinik olarak mukoid sekresyonun artması atelektazileri, sonuçta da veno-arteriyel karışım ile oluşan alveolo-arteriyel gradientte, hava yolları direncinde artmaya, difüzyon kapasitesinde azalmaya neden olur (1,6,15,20,55). VVHF çıkışı alınan örneklerde trombosit adhezyonunu sonuçta da lökosit bağımlı hasarın önlendiğini destekleyen venöz ve a-v fark trombosit sayılarının azalması ile oluşan alveol-arteriyel gradientin azalması ilişkili bulunmuştur.

Respiratuvar indeks (Ri.) ve saturasyon (sat.) aralarında zayıf korelasyon bulunan ve birbirlerini tamamlayan iki parametredir. Sat ile benzeri ilişkiler gösterir. Grafikte VVHF' de oluşan eğri daha anlamlı gözlenmiştir. Buna göre indeksimiz ameliyat çıkışı bozulurken (Ri. 2.,

3.) VVHF uygulanmasıyla (4. ilişkisiz) başlayan (5., 6.,7. negatif yönlü) iyileşme sürecini yaşamaktadır. Ri. lökosit aktivasyonu ile ilişkili iken VVHF sonrası lökosit hareketiyle (CD11b ile ilgili olarak) paralellik bozulmaktadır. Geç dönem VVHF ile elde ettiğimiz bu durum ile adhezyonu bozarak ilişkinin bozulmasına neden olmuştur.

CPB' in akciğerdeki etkisini incelemede kullandığımız Sat.(alveol-arter oksijen gradienti) 3. ve 4. parametrede pozitif yönde ($p<0.05$) ilişkili iken 5. ve 6. Parametrelerde ilişkisiz ($p>0.05$), 7. parametrede de tekrar pozitif anlamlı hale gelmiştir ($p<0.05$). Grafikte de gözlendiği gibi bu durum VVHF' nin aslında koruyucu rolünü göstermiştir.

CPB tek başına kendisi başlatılır başlatılmaz aşırı miktarlarda sıvı dokuya kaçmaktadır (15,20). Dengeye ulaşıldığında artık artış başlangıçtaki kadar olmaz ve hasta böbrek yolu ile boşaltılmaya çalışılır. Bu nedenle ameliyat sonrası yoğun bakımda hasta dengede ve maksimum ödemlidir. Tüm organlar gibi akciğerde de aynı problem vardır. Çalışmamızda da 2.kan örneklerindeki alveol-arter kan saturasyonları ile CPB süreleri sıkı ilişkili ($p<0.01$) olarak tesbit edilmiştir. Saptanan bu durum, ödeminin gerilemesiyle ve takip eden basamaklarda ilişkinin kaybolmasıyla gösterilmiş oldu.

Ameliyattan çıkışta alınan kan gazındaki elde edilen alveol-arter kan saturasyon farkı ile klemp ve CPB süreleri arasındaki pozitif sıkı ilişki, BSA' dan negatif yönde etkilenir.

Geç dönem VVHF sonuçlarında belki de şimdiye kadar anlatılanların en önemlisi, lökosit ve trombosit sayılarının 3. ve 4. basamaklarda adhezyon oluşmadığı için değişmemiş olmasıdır. Böylece ilki VVHF kullanımının seçilmesi, ikincisi geç dönem uygulanmasının haklılığı ve üçüncü olarak uygulama süresinin artırılması ile elde olunan kazançlar, tüm vücutta olduğu gibi akciğer patolojilerinin de önüne geçmiştir. Bu durumu Ri.'deki değişimlerle de bir kez daha ispatlamış olduk.

CPB' nin oluşturduğu önemli inflamatuvar yanıtta belirleyici parametrelerden olan hasta Body Surface Area (BSA)' sı ile sirkulasyon alanı arasındaki oranda çocuklar en şanssız gurubu oluşturduğu eskiden beri bilinen bir konudur (5,11,37,58,66). Vakalar arasında; BSA' larda %25, sürede %300 farklılıklar bulunmasına rağmen elde olunan rakamlarda anormalliğin belirginleşmemesi, inflamasyon için standart bir ölçü olmadığını göstermiştir.

Hastanın yaşı ile VVHF çıkışı ve ameliyat sonrası üçüncü günlerde alveol-arter oksijen gradienti birbirine sıkı bağlantılıdır. Ara dönem VVHF nedeniyle etkilenimden bağımsızdır.

Gelişen lökosit adezyonu ile izlenen akciğer hasarlanması, klinikte kendini oksijenlenme problemi olarak göstermektedir. Sonucunda etkilenen dekonneksiyon süresi kullandığımız geç dönem VVHF süresi ile ilişki bulunmuşsa da, oluşan durumu anesteziik maddelerin kandan temizlenme hızının artmasına bağlamak daha doğru olur.

Hastaların spontan solunumlarının yeterli hale gelmesi ile respiratuvar desteğin kaldırılması emniyet sınırları içinde yapılmıştır. Çalışmamızda ekstubasyon ile dekonneksiyon arasında ilişkinin bulunmamasında yoğunbakımların yoğunluğu ve nöbetçi ekibin tecrübesi etkili olmuş ve farklı zamanlar elde edilmiştir.

CPB sonrası doku dışına kaçan sıvı, verilen mayiler ve doku ödeminin çözülerek damar içine geri dönüşü ile kan kompozisyonundaki dilüsyonel değişim tüm dokularda olduğu gibi akciğerde de meydana gelir. Onkotik basıncı dilüsyondan dolayı düştüğü ameliyat sonrası erken dönemde bakılacak olan Albumin seviyesinin (albumin 2) hastaların dekonneksiyon sürelerini tahminde yararlı olacağı kanısındayız ($p=0.05$). Böylece erken ekstubasyonun yaratacağı etkiden kişisel faktörleri de uzaklaştırmış oluruz.

Elde olunan böbrek fonksiyonlarında dikkati çeken, rejenerasyon yeteneği çok fazla olan ve küçük bir bölümü bile fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlayan böbreklerde, preoperatif-postoperatif ilk gün cre.klirens farkının aynı döneme ait lökosit sayıları ile ilişkili ($p<0.05$) olmasıdır. Sonuçta ertelenmiş etkinin böbrek tarafından kendi yetenekleri ile daha rahat tolere edebileceği muhakkaktır.

Geç dönem VVHF kullanma ile molekül ağırlığı uygun olan CRP ve Creatin seviyeleri etkilenmiştir. Grafiklerde dikkat çeken kas yıkım ürünü olan creatinin böbreklerin nitelikli atım kabiliyetlerinin etkilenmesinin ardından ameliyat sonrası tepe yaptığı, BUN' in ise dilüsyona bağlı azaldığı görülmektedir.

Aortik klempin ve pompa süresinin etkisi beklendiği gibi olmuştur. Çalışmamızda incelenen inflamatuvar yanıt pompa sürelerinin birbirinin katları halinde olmasına karşın doğru orantılı olarak artma göstermemiş ancak her hastada aynı grafiği oluşturmuştur. Ortaya çıkan kişisel farklılıklar çalışmayı etkilememiştir (1 ,6 ,8 ,37 ,60).

Yoğun bakım sonrası servis izleminde tüp drenajlarının 1988 ml. ve 5.4 günlük ortalama izlem süreleri toplamda 600-1000 ml. ve 1-2 günlük beklenen (5) ortalamalardan çok uzak olduğu saptanmıştır. VVHF kullanımı ile kanama faktörlerinin daha da iyi bir pozisyona gelmesi beklenirdi. (57,58,59)

Geri dönüşlü kardiak işlev bozukluğunda sitokinler geri dönüşlü negatif inotropik etkilere de aracılık edebilirler. Çalışmamızda ise pozitif inotropi ihtiyacında azalma veya artma klinik izlemimizde tesbit edilmemiştir. Mevcut dopamin kullanım kararının cerrahi bazda ameliyat sırasında konmuştur.

Çalışmamızda ameliyat sonrası çıkış kanları alındığında daha da dikkat edilmesi gereken bir konu trombosit sayısı olmuştur. Drenaj problemleri cerrahi kanama dışında (bazen cerrahi olsada) klinik olarak izlenirler. Post operatif kanamada ilk akla gelecek olan durum trombosit sayı ve/veya fonksiyonları olmalıdır. Çalışmamızda 2. kandaki trombosit sayısı drenaj mitarı ile ($p<0.01$) ilişkili bulunmuştur. Yaklaşık 4 saat sonra alınan kanda ise ilişki ($p>0.05$) bulunmuştur. Gözlemlenen bu durum 6 saatten uzun süren drenajların takibinde trombositlerin ikinci plana alınması gerektiğini göstermiştir.

CRP' de incelenen bir diğer akut faz reaktanıdır. Uzun sürede yükselme ve düşme özelliği vardır (29,4). İL-6/10' nun izleminde kullanılabilir en uygun ve rakamsal olarak en az değişen parametredir (3). Lökosit sayıları ile CRP' nin ilişkisi, tüm fazlarda ($p<0.01$) belirgindir.

SGOT 2 ve LDH 2 Aortik klemp süreleri ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$). SGOT' nin LDH ile ilişkisi çalışmamızda minimal olarak tesbit edilmiştir. Adhezyon molekülü olan CD11b ile 2. basamaktan itibaren anlamlı olan ilişki ilerleyen basamaklarda giderek azalır ve 6. basamakta

kaybolur. Bu durum bize lökosit bağımlı hasarlanmadan çok, sonucu LDH artımı ile gözlenen farklı mekanizmaları akla getirmektedir.

Yapılan çalışmalarda gösterilen; laktat düzeyleri multi organ hasarında yükselmektedir (1,3,8). Çalışmamızda da yükselmiştir (SGOT 2 ve LDH 2 ile ilişkilidir) ve genel ortalamalar grafikte de görüleceği gibi giriş değerlerinden çalışmanın sonuna değin yüksek seyretmiştir. Aynı dönemde VVHF sırasında ve sonrasında da laktat düzeyleri etkilenmemiştir. Bunu etkileyen faktörün lökositlerin olmadığı genel vücut stresinin olduğunu söylemek mümkündür. Laktat dışında araştırılan klinik takipte kullandığımız parametrelerin incelenmesi ile gerek akciğerin gerekse tüm organizma için hasarın daha az olduğu yönünde kanıya vardık.

Sonuç olarak pompa kendinin oluşturduğu hasar ile inflamasyonun oluşturduğundan fazlasını yapmaktadır. Bu nedenle klemp ve CPB süreleri ile kantitatif harabiyet parametreleri olan SGOT, LDH, CK-MB sonuçlarında 2., 3., ve 4. basamaklarda ilişki çıkması beklenen bir sonuç olmuştur. Çalışmamızda bilinenin aksine İL-6 ile nonspesifik hasar parametreleri olan LDH, SGOT, ve CRP arasında ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç olarak tüm parametrelere topluca veya tek tek bakıldığında hastaların yatış süreleri ve maliyetleri artmıştır. VVHF uygulamasının bir hastanın 3-4 günlük klinik izlemi ile aynı maliyette olduğu düşünüldüğünde, meydana geleceği grafiklerden de anlaşılabilen inflamasyonun mortaliteyi ve/veya morbiditeyi çok fazla etkileyebileceği anlaşılmıştır.

SONUÇ:

Moleküler biyolojinin ilerlemesi ile inflamatuvar ara maddelerin tek tek ortaya çıkmasının birbirini izlediği 80' li yıllarda ilk defa dialize giren hastalarda inflamasyon da rol alan maddelerin dializable olduğu fikrinden çıkılarak yapılan çalışmamızda CPB ile kişisel farklılıklara rağmen oluşan lökosit bağımlı inflamatuvar yanıtı inceledik.

CPB' in oluşturduğu hasara organizmanın tepkisi inflamasyon gelişimi şeklindedir. Meydana gelen yanıt inflamatuvar hücreler ve mediatörler ile kontrol edilir. Aktive olmuş lökositler tarafından kontrol edilen reaksiyonda hücrelerin uyarılmış olmaları yetmemektedir. Endotele, uygun reseptör moleküller üzerinden bağlanma ve dokuya geçiş inflamasyonun temel basamaklarını oluşturmaktadır. İnflamasyonun kabul edilen tüm bu basamaklarında müdahale edilebilir ve anti inflamatuvar etki oluşturulabilir.

Gelişen tabloda, nötrofillerin adhezyonu sonrası İL-6 ve İL-10 oluşur. CPB' in başlamasıyla ilk olarak İL-6 yükselir ve düşerken, anti inflamatuvar İL-10 daha geç yükselir ve geç düşmektedir.

İnflamatuvar maddelerin, özellikle de İL-6 seviyesinin en yüksek olduğu 3.-6. saatlerde (geç dönem) VVHF uygulaması ile lökositlerin eriyebilen CD11b reseptör moleküllerini azaltarak adhezyonunun engellendiğini tesbit ettik. Bu durumu açıklamak için kullandığımız İL-6 düzeyleri, geç dönem VVHF sonucunda azalırken, İL-10' nun düzeylerinin daha az etkilendiğini saptadık. Adhezyonun önlenmiş olması (VVHF döneminde akciğerde tutulan lökosit miktarlarında azalma saptandı) ile inflamasyonun oluşturduğu hasarı; laktat seviyeleri, SGOT, LDH, CK-MB, BUN, Kreatinin ve Kre.Klirensi gibi hücrel disfonksiyon parametreleri ve klinik bulgular ile değerlendirildi.

Geç dönem VVHF kullanımı ile adhezyonun ve üretilen inflamatuvar maddelerin(IL-6) azaltılması, diğer nonspesifik parametrelerle karşılaştırıldığında inflamasyonun ve meydana gelen hasarın azaltılabileceği sonucuna vardık.

Ayrıca bu çalışma sırasında reaksiyona başlama hızları paralellik gösteren İL-6 ve İL-10' nun işlem sonunda farklı hareket etmesi inflamasyonu kontrol eden başka parametrelerinde olduğunu göstermiştir.

EK.1

NORMAL DEĞERLER;

CD 11b	0.00-20.0
İL-6	0.00-149.00 pgr./ ml. (ortalama 43)
İL-10	0.00-14.10 pgr./ml. (ortalama 3.60)
BUN	10.00-21.00 mg./dl.
CRE(KAN)	0.50-1.40mg./dl.
Albumin	3.60-5.40 gr./dl.
AST (SGOT)	10.00-40.00 U/dl.
LDH	225.00-450.00 U/dl.
CRP	0.00-6.00 mg/dl.
Lökosit	4.50-11.00 K/mm ³
Trombosit	130.00-400.00 K/ mm ³
Laktat	0.7-2.1 mmol./ml.

$$BSA = \frac{v\text{Boy(cm.)} \times \text{Kilo}}{3600} \text{ m}^2.$$

Hemofiltrasyon kan akım hızını ayarlama standart öneriler uyuldu.

$$\text{Respiratuar İndeks} = \frac{\text{Alveol oksijen- Arter kanı oksijen saturasyon farkı}}{\text{Parsiyel oksijen basıncı}}$$

KAYNAKLAR:

- (1) Kenneth MT. SIRS- The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations, *Ann. Thorac. Surg.*, 61: 1607-8, 1996.
- (2) Wan S. DeSemet JM. et. al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112:806-11, 1996.
- (3) Nilsson L. Kulander L et. al. Endotoxins in cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 100: 770-80, 1990.
- (4) J. F. Matrin MD., *Pediatric Immunology* 1999
- (5) John W. Kirklin MD., *Cardiac Surgery*
- (6) Hashimoto K. Miyamoto H. et. al. Evidence of organ damage after cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 104:666-73, 1992.
- (7) Cremer J. Martin M. et. al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations, *Ann. Thorac. Surg.*, 61: 1714-20, 1996.
- (8) Wan S. LeClerc JL. et. al. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, *Chest*, 112: 676-92, 1997.
- (9) McGowan FX. Ikegami M. et. al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106: 968-77, 1993.
- (10) Komai H. Adatia IT. et. al. Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106: 473-8, 1993.
- (11) Fosse E. Mollnes TE. et. al Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 93: 860-6, 1987.
- (12) Kirklin JK. Chenoweth DE. et. al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements and the hemodynamic state, *Ann. Thorac. Surg.*, 41: 193-99, 1986.
- (13) Elgebaly SA. Houser SL. et. al. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations, *Ann. Thorac. Surg.*, 57: 391-6, 1994.
- (14) Hammerschmidt DE. Stroncek DF. et. al. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 81:370-7, 1981.
- (15) Tennenberg SD. Clardy CW. et. al. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass, *Ann. Thorac. Surg.*, 50: 597-601, 1990.

- (16) Phang PT, Keough KMW. Inhibition of pulmonary surfactant by plasma from normal adults and from patients having cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 91: 248-51, 1986.
- (17) Lewis JF, Veldhuizen R. Altered alveolar surfactant is an early marker of acute lung injury in septic adult sheep, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150: 123-30, 1994.
- (18) Sinclair DG, Braude S, et al. Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury. Clinical correlates and natural history. *Chest* 106(2): 535-9, 1994.
- (19) Gunther A, Siebert C, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 153(1): 176-84, 1996.
- (20) Sinclair DG, Braude S, et al. Pulmonary endothelial permeability in patients with severe lung injury, *Chest* 106: 535-39, 1994.
- (21) Jobe AH. Surfactant nad acute lung injury. *Proc Assoc Am Physicians* 110(6):489-95, 1998.
- (22) Haslam PL, Baker CS, et al. Pulmonary surfactant composition early in development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass: prphylactic use of surfactant therapy. *Int J Exp Pathol*, 78(4):277-89, 97
- (23) İto H, Hamano K, et al. Relationship between respiratory distress and cytokine response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today*, 27(3): 220-5, 1997.
- (24) Menasche P, Peynet J, et al. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions, *Circulation*, 90: II-275-II279, 1994.
- (25) Horgan M, Wright SD, et al. Antibody against leukocyte integrin (CD18) prevents reperfusion-induced lung vascular injury, *The American Physiological Society*, L 315-L318, 1990.
- (26) Gillinov AM, Redmond JM, et al. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog, *Ann. Thorac. Surg.*, 57: 345-52, 1994.
- (27) Gillinov AM, Redmond JM, et al. Inhibition of neutrophil adhesion during cardiopulmonary bypass, *Ann. Thorac. Surg.*, 57:126-33, 1994.
- (28) Tonz M, Mihaljevic T, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are neutrophils responsible?. *Chest* 108(6): 1551-6, 1995.
- (29) Pears F, Collen MD, *Immunology*
- (30) Wan S, LeClec JL, et al. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation, *Ann. Thorac. Surg.*, 63: 269-76, 1997.

- (31) Patrick DA. Moore FA. et. al. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure, *The Am. J. of Surg.*, 172: 425-31, 1996.
- (32) Moore FD. Warner KG. et. al. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass, *Ann. Surg.* 203: 95-103, 1988.
- (33) Dominick G. Fahey AL. et. al. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 108: 642-7, 1994.
- (34) Samir R. Kapadia MD., *Kardiyoloji Derlemeleri* sayı 2, 2000.
- (35) Carney DE., Lutz CJ., et al. Soluble tumor necrosis factor receptor prevents post-pomp syndrome. *J Surg Res* 15; 83(2):113-21, 1999.
- (36) Roth-İsigkeit A. et al. Perioperative serum levels of tumour-necrosis-factor alpha, İL-1, İL-6, İL-10 and soluble İL-2 reseptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Cli Exp Immunol* 118(2):242-6, 1999.
- (37) Tarnok A., Hmabsch J., et al. Complement activation, cytokines and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol*, 20(2): 113-25, 1999.
- (38) Deng MC. Dash B. et. al. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics and outcome in bypass grafting, *Ann. Thorac. Surg.*, 62: 184-90, 1996.
- (39) Gillinov AM., Redmond JM., et al. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog. *Ann Thorac Surg* 57(2):345-52, 1994.
- (40) Pillai R. Bando K. et. al. Leukocyte depletion results in excellent heart-lung function after 12 hours of storage, *Ann. Thorac. Surg.*, 50: 211-4, 1990.
- (41) Gu YJ. De Vries AJ. et. al. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112: 494-500, 1996.
- (42) Baksaas ST., Flom-Halvorsen Hİ., et al. Leucocyte filtration during cardiopulmonary reperfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 14(2): 107-17, 1999.
- (43) Wan S. LeClerc JL. et. al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid- pretreated patients, *Am. Heart J.*, 133:335-9, 1997
- (44) Eppinger MJ. Ward PA. et. al. Regulatory effects of interleukin-10 lung ischemia-reperfusion injury, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112: 1301-6, 1996.
- (45) Watarida S. Mori A. et. al. A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 108: 620-5, 1994.

- (46) Friedman M. Sellke FW. et. al. Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass, *Circulation*, 90: II-262-II-268, 1994.
- (47) Mihaljevic T. Tönz M. et. al. The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 109: 1138-45, 1995.
- (48) Butler J. Chong GL. et. al. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation, *Ann. Thorac. Surg.*, 53: 833-8, 1992.
- (49) Cave AC. Manche A. Thromboxane A2 mediates pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in the rabbit, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106: 959-67, 1993.
- (50) Pearl JM., Manning PB., et al. Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B2, leukotriene B4, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68(4): 1369-75, 1999.
- (51) Steinberg JB. Kapelanski DP. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106: 1008-6, 1993.
- (52) Gu YJ. VanOeveren W. et. al. Leukocyte activation with increased expression of CR3 receptors during cardiopulmonary bypass, *Ann. Thorac. Surg.*, 53: 839-43, 1992.
- (53) Tominaga GT. Ingegno MD. et. al. Continuous arteriovenous hemodiafiltration in postoperative and traumatic renal failure, *The Am. J. of Surg.*, 166: 612-16, 1993.
- (54) Journois D. Pouard P. et. al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery, *Anesthesiology*, 81: 1181-89, 1994.
- (55) Journois D. Israel-Biet D. et. al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children, *Anesthesiology*, 85: 965-75, 1996.
- (56) Dializ el kitabı (Türkçe Çeviri) 1997, Prof. Dr. Nasih M. Osmanoğlu.
- (57) Tonnesen E., Hansen MB., et al. Cytokines in plasma and ultrafiltrate during continuous arteriovenous haemofiltration. *Anesth Intensive Care.*, 21(6): 752-8, 1993.
- (58) Saatvedt K., Lindberg H., et al. Ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in children: effects on hemodynamics, cytokines and complement. *Cardiovasc Res.* 31(4): 596-602, 1996.
- (59) Onoe M., Magara T., et al. Application of modified ultrafiltration to cardiac surgery in adults. *Kyobu Geka* 52(6): 451-4, 1999.
- (60) Journois D. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass. *Minerva Anestesiol* 65(6):427-32, 1999.

(61) Rivera ES., Kimball TR., et al. Effect of veno-venous ultrafiltration on myocardial performance immediately after cardiac surgery in children. A prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 32(3): 766-72, 1998.

(62) Bando K. Vijay P. et. al. Diltional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: a prospective randomized study, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 115: 517-27, 1998.