

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

**AÇIK KALP CERRAHİSİ SIRASINDA KULLANILAN İKİ FARKLI POMPA BAŞLIĞININ
(SENTRİFUGAL POMPA VE ROLLER POMPA) HEMATOLOJİK VE İMMÜNOLOJİK
MEKANİZMALAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin DEMİRTAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. Erkan İRİZ

ANKARA

2014

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Hüseyin Demirtaş
Baba Adı	Ekrem
Doğum Yeri/Tarihi	Kırşehir-Kaman/ 14.07.1981
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2007 / 3781
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kalp ve Damar Cerrahisi AD
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: -
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

“Açık kalp cerrahisi sırasında kullanılan iki farklı pompa başlığının (sentrifugal pompa ve roller pompa) hematolojik ve immünolojik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin araştırılması”

JÜRİ KARARI:

Adı geçen araştırma görevlisi tarafından hazırlanan ve 08/04/2014 tarihinde teslim edilen tez, anabilim dalımızda aşağıda adı yazılan tez değerlendirme jüri üyeleri tarafından incelenerek oy birliği ile “**uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.**”

JÜRİ ÜYELERİ

BASKAN
Prof. Dr. Ali Yener
Kalp Damar Cerrahisi AD Başkanı

ÜYE
Doç.Dr. Dilek ERER
Kalp Damar Cerrahisi AD
Öğretim Üyesi

ÜYE
Doç.Dr. Ercan İRİZ
Kalp Damar Cerrahisi AD
Öğretim Üyesi
Tez Danışmanı

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
Tez Tutanağı	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	V
Tablo Listesi	X
Şekil Listesi	XI
Resim listesi	XI
Önsöz	XII
Tez Desteği	XIV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Tarihçe	4
2.2.Açık Kalp Makinası (Ekstrakorporeal Dolaşım)	5
2.2.1.KPB’ a hazırlık basamakları	6
2.2.1.1.Antikoagülasyon	6
2.2.1.2.Vasküler Kanülasyon	6
2.2.1.3. Pompalar	6
2.2.1.4 Oksijenatörler	9
2.2.1.5.Isı değıştiriciler	10
2.3.Priming Solüsyon (Başlangıç solüsyonu)	10
2.4.Hipotermi	10
2.4.1. Hipotermi esnasında pH'nın değeriendirilmesi	10
2.4.2. Hipotermi esnasında diğeri organ sistemlerinin değeriendirilmesi	10
2.5. KPB tan Çıkış	11

2.6. Miyokard korunma yöntemlerine genel bir bakış	12
2.6.1 Hipotermik fibrilasyon	12
2.6.2. Kristaloid kardiyopleji	12
2.6.3. Kan kardiyoplejisi	12
2.7. Kardiyopulmoner Bypass Ve Vücutta Meydana Getirdiği Değişiklikler	13
2.8. Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon	14
2.9. İnflamatuvar mediyatörler	17
2.9.1 İnflamatuvar mediyatörlerin genel özellikleri	17
2.9.2. Spesifik kimyasal mediyatörler	18
2.9.3 Kompleman sistemi	19
2.10. Serbest Radikaller	19
2.10.1. Hücrelerde radikal oluşumu	21
2.10.2. Hücrelerde hasar oluşumu	22
2.10.2.1. Makromoleküllerdeki hasarlanma mekanizmaları	23
2.10.2.2 Reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler	23
2.10.2.3. Radikallere karşı savunma sistemleri	26
2.10.3. Sitokinler	27
2.10.3.1. Tümör nekrozis faktör (TNF)	29
2.10.3.2. İnterlökinler	30

2.11.Normal Endotel Fonksiyonu	37
2.11.1.Endotelden Salınan Mediyatörler	38
2.11.1.1.Nitrik Oksit (NO)	39
2.11.1.2.Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)	42
2.12.Laktat Dehidrogenaz (LDH)	43
3.GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1.Anestezi Ve Premedikasyon	47
3.2.Cerrahi, KPB Ve Postoperatif Takip	48
3.3.Serum Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Testler	49
3.4.İstatistiksel Analiz	51
4.BULGULAR	52
5.TARTIŞMA	60
6.KAYNAKLAR	80
7.ÖZET	100
8.SUMMARY	102
9.ETİK KURUL ONAYI	104
10.ÖZGEÇMİŞ	106

Kısaltmalar:

ADP: Adenozindifosfat

ADMA: N^G-dimetil-L-Arginin

AMI: Akut myokard infarktüs

AMP: Adenozinmonofosfat

ATP: Adenozintrifosfat

AİDS: Acquired İmmuno Deficiency Syndrome

ATPaz: Adenozintrifosfataz

ACT: Activated Clotting Time

BH4: Tetrahidrobiopterin

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BSF-2: Beta Hücre Uyarıcı Faktör

C: Kompleman

Ca: Kalsiyum

CAT: Katalaz

cGMP: Siklik Guanozin Mono Fosfat

CK: Kreatinin Kinaz

CO2: Karbondioksit

CP: Centrifugal Pompa

CRP: C-Reaktif Protein

CSF: Colony-Stimulating Factor

Cu: Bakır

DIC: Dissemine İnvaskuler Coagulasyon

DNA: Deoxyribo Nucleic Acit

ECP: Eozinofilik Katyonik Protein

EDRF: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

EKG: Elektro Kardiyo Grafi

EKHF: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör

EKKF: Endotel Kaynaklı Konstrüktör Faktör

EKRF: Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

eNOS: Endotelial

ES: Ekstra Selüler

ET: Endotelin

FiO₂: Fraksiyon İnspred Oksijen

GIS: Gastro İntestinal Sistem

G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

GSH: İndirgenmiş Glutasyon

GSSH: Yükseltgenmiş Glutasyon (Glutasyon Disülfid)

GSH-Px (GPx): Glutasyon Peroksidaz

FAD: Flavin adenin dinükleotit

FMN: Flavin Mononükleotit

Hb: Hemoglobin

HCO₃: Bikarbonat

H₂O: Hidrojendioksit

HO₂: Hidroperoksil

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HOCl: Hipoklorid

HETE: Hidroksieikozatetraenoik asit

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPETE: Hidroperoksieikozatetraenoik asit

HPGF veya IL-HP 1: Hibridoma Plazmositom Growth Factor

HSF: Hepatosit Uyarıcı Faktör

HTLV-1: Human T-cell Lymphotropic Viruse 1

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobilin

IL: İnter Lökin

I/R: İskemi/Reperfüzyon

K: Potasyum

KPB: Kardiyo Pulmoner Bypass

KABG: Koroner Arter Bypass Greft

KCL: Potasyum Klorür

ICAM: İnter Cellular Adhezyon Molecule

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Low Density Lipoprotein

LİMA: Left İnternal Mammarian Arter

LOO: Lipid Peroksi Radikali

LOOH: Hidroperoksit

LTB4: Lökotrien B4

MCP-1: Monosit kemotaktik protein

MDA: Malondialdehit

MGI-2: Monosit-Granülasit İndükleyici tip 2

MHC1: Major histokompatibilite kompleks 1

MI: Myokard Infarktüs

MİP 1alfa: Makrofaj inflamatuvar protein

Mg: Magnezyum

M-RNA: Messenger Ribo Nucleic Acit

Na: Sodyum

NAD: Nikotinamid

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit fosfat

NaHCO₃: Sodyum bikarbonat

NF- κ B: Nuklear faktör κ B

NK: Naturel Killer

NMDA: glutamik asitin N-metil-D- aspartat

nNOS: Nöronal

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

NO₂: Azot dioksit

NO₂⁻: Nitrit

NO₃⁻: Nitrat

O₂: Oksijen

O₂⁻: Süperoksit

O₃: Ozon

OH⁻: Hidroksil

ONOO⁻: Peroksinitrit

OP-KAB: Off-pump koroner arter bypass

PaCO₂: Arteriyel Karbondioksit Pulse

PaO₂: Arteriyel Oksijen Pulse

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PGI₂: Prostatiklin

pH: Power of Hydrogen

PTT: Parsiyel Tromboplastin Time

PVC: Polivinilklorid

RANTES: Aktivasyonu düzenlenmiş normal T ekspresyonu ve sekresyonu

RL: Ringer Laktat

RNA: Ribo Nucleic Acid

RO⁻: Alkoksil

ROO⁻: Peroksil

ROOH: Hidroperoksit

RP: Roller Pompa

sNOS: Sürekli çalışan NOS

Se-OH: Selenol

SF: Serum Fizyolojik

SO₂: Hemoglobin oksijen saturasyonu

SOD: Süper Oksit Dismutaz

SOR: Serbest Oksijen Radikalleri

SVR: Sistemik Vasküler Rezistans

TBA: Tiobarbitürik asit

TNF: Tümör nekrozis faktör

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TXA₂: Tromboksan A₂

uNOS: Uyarılabilir NOS

VCAM: Vascular Cell Adhezyon Molecule

Zn: Çinko

WBC: White Blood Cells

Tablo Listesi:

Tablo1: Sentrifugal ve Klasik Roller Pompaların Başlıca Farklılıkları

Tablo 2: Buble ve Memran Oksijenatörlerinin Bazı Özellikleri

Tablo 3: Buble ve Membran Oksijenatörlerin Komplikasyonları

Tablo 4:Oksijen Bileşikleri

Tablo 5: Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Tablo 6: Major endojen antioksidanlar ve etkileri

Tablo7: Sitokinlerin Biyolojik Özelliklerine Göre Sınıflaması

Tablo 8: IL-6 üreten hücreler

Tablo9: Sağlam endotelin özellikleri

Tablo 10a.Endotelden salınan vazodilatör mediyatörler

Tablo 10b.Endotelden salınan vazokonstrüktör mediyatörler

Tablo 11.Endotel kökenli relaksan faktör salınımına yol açan nedenler

Tablo12: LDH izoenzimlerinin kompozisyonu ve bulunduğu dokular

Tablo13: LDH İzoenzimlerinin Bazı Özellikleri

Tablo 14. Gruplardaki olguların demografik özellikleri[Ort $\pm$ SS (En az-En çok), n]

Tablo 15. Gruplardaki olguların ek hastalık ile ilgili parametreler [n (%)]

Tablo 16. Gruplardaki olguların pompa, kros klemp süre ve bypas olan damar sayısı ile ilgili parametreler[Ort $\pm$ SS, (En az-En çok), n]

Tablo 17. Gruplardaki olguların oksidan durum ile ilgili parametreler[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

Tablo 18. Gruplardaki olguların TNF alfa, IL 6 ve 8 ile ilgili parametreler[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

Tablo 19. Gruplardaki olguların LDH verileri ile ilgili parametreler[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

Şekil Listesi:

Şekil 1: Endotelyumdan salınan vazoaktif mediyatörler. Endotel hücresi hem relaksasyona (sağda) hemde kontraksiyona(solda) neden olan faktörler salgılar

Şekil 2: Nitrik oksit oluşumundaki reaksiyon

Şekil 3: Sitoplazmik bir enzim olan LDH tarafından Glikoliz metabolizması sonucu oluşan pirüvatın laktat'a reversibl olarak dönüştürülmesi

Şekil 4: İki önemli arjinin birimi, kataliz sırasında kalıcı olarak protonlanırken, His-195 yükünü değiştirir.

Resim listesi:

Resim1: Roller pompa

Resim2:Sentrifugal pompa

Resim3: Kontrol fare dokularından elde edilen LDH izozimlerinin doğal jelelektroforezi. LDH'nın 5 izoenzimi vardır ve elektroforetik alanda anoda doğru hareketlerinin hızlarına göre numaralandırılır.

ÖNSÖZ

Yoğun ve zorluklarla dolu bir süreç olan Kalp ve Damar Cerrahisi eğitim sürecimde her türlü desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini büyük bir hoşgörüyle bana aktaran çok kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Ali YENER, Prof. Dr. M. Emin ÖZDOĞAN, Prof. Dr. Levent GÖKGÖZ, Prof. Dr. Velit HALİT, Prof. Dr. Halim SONCUL, Prof. Dr. Volkan SİNCİ'ye teşekkür ederim.

Aramızdan ansızın ayrılan mesleki disiplin, derin kalp damar cerrahisi bilgilerinden faydalandığım daha öğreteceği çok şeyler olduğunu düşündüğüm merhum hocam Doç. Dr. Veli Yıldırım İMREN ağabeyim'e, kendilerinden çok şey öğrendiğim klinikte cerrahi adına ilklerimi yaptırarak cesaretimi arttıran ve kalp cerrahisine bağlanmamı sağlayan kendilerini tanımaktan onur duyduğum, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini aktarmak konusunda çok özverili davranan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, insanlıkları, bilgileri ve hekimlikleri ile kendime örnek aldığım, ağabeyim Doç. Dr. Gürsel Levent OKTAR'a, ablam Doç. Dr. Dilek ERER'e, ağabeylerim; Doç. Dr. Tolga TATAR, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Hakan ZOR'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Anestezi ve Reanimasyon AD. Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Yusuf ÜNAL, Doç. Dr. Mustafa ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Metin ALKAN ağabeylerime, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin tüm değerli hocalarına ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince kalp ve damar cerrahisini tüm incelikleriyle birlikte bir beceri ve sanat olduğunu bana aşıl原因, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok emeği olan, eğitimimin ve tez çalışmamın her aşamasında beni destekleyen, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, insanlığı, bilgisi ve hekimliği ile kendime örnek aldığım, tanımış ve kendisiyle çalışmış olmayı şans saydığım, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim tez hocam Doç. Dr. Erkan İRİZ ağabeyim'e teşekkür ederim.

Ayrıca ne olursa olsun bana saygı ve sevgilerini eksik etmeyen birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım büyük bir aile olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ailesinden ayrılıp uzman olmuş olan uzman büyüklerime, halen çalışmakta olan asistan arkadaşlarıma, servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşirelerine, perfüzyonistlere, tüm personellere ve şirket çalışanlarına teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca hep yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneciğim Necmiye DEMİRTAŞ'a, sevgili babacığım Ekrem DEMİRTAŞ'a ve biricik kardeşim Nurdan DEMİRTAŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca geçen sürede sevgi, saygı ve özellikle büyük sabrından dolayı biricik eşim Pınar DEMİRTAŞ'a ve hayat kaynağım biricik oğlum Berat Yiğit DEMİRTAŞ'a çok çok TEŞEKKÜR EDERİM.

HÜSEYİN DENİRTAŞ

14 MART 2014

Tez Desteği:

“Açık kalp cerrahisi sırasında kullanılan iki farklı pompa başlığının (sentrifugal pompa ve roller pompa) hematolojik ve immünolojik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin araştırılması” konulu uzmanlık tezi çalışmamız Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 01/2012-80’dır.

1. GİRİŞ

Teknoloji ve bilgi birikimimizdeki hızlı gelişmeler sonucunda kalp cerrahisi çoğu merkezde çok düşük mortalite ile gerçekleştirilir hale gelmiştir. Ancak postoperatif morbidite, çeşitli risk faktörleri ile de ilişkili olarak halen sık görülmekte olup, aritmi, inotropik destek gerektiren ventrikül disfonksiyonu, enfeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, renal bozukluk gibi nonkardiyak etyolojiye dayanan komplikasyonlar gelişebilmektedir.^(1,2)

Postoperatif komplikasyonların gelişiminde kardiyopulmoner bypassa (KPB) karşı artmış sistemik inflamatuvar yanıt oluşumu önemli rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıt; hafif formdaki, yoğun bakım ihtiyacı gerektirmeyen, şiddetli organ disfonksiyonuna neden olmayan, ancak hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırabilen komplikasyonlardan, çoklu organ disfonksiyonu ve ölüme kadar varabilen değişik klinik sonuçlara neden olabilir.⁽¹⁻³⁾

Sistemik inflamatuvar yanıt multifaktöryel bir olay olup, çoğu araştırmalara göre, gelişen doku hasarı, endotoksemi ve kardiyopulmoner bypass esnasında kanın yabancı bir yüzey ile teması ve pompanın kana uyguladığı travma bu olayın etyolojisindeki temel nedenler olarak gösterilmektedir. Doku hasarına karşı gelişen yanıt lökositöz, ateş, vasküler geçirgenlikte artış, negatif nitrojen dengesi, plazma steroid ve mineral konsantrasyonlarında değişiklik ve karaciğer akut faz reaktanlarında artış şeklinde olabilir. Sonuç olarak hasarlı ve sağlam dokularda sekonder etkiler ile proinflamatuvar medyatörlerin salınımı tetiklenir, bu mediatörlerin pek çok organ sistemine faydalı etkileri olabildiği gibi zararlı etkileri de bulunabilmektedir. Halen peroperatif dönemdeki inflamasyonun etyolojisi ve inflamatuvar medyatörler ile ilişkisi birçok çalışmaya konu olmaktadır.^(1,3,4)

İnflamasyon sonucu oluşabilen hücre hasarına ait görüşlerin pek çoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Nötrofil aktivasyonu sonucunda serbest oksijen radikallerinin, intraselüler proteazların ve araşidonik asit metabolitlerinin salınımı yanında, makrofaj ve trombositlerden açığa çıkan medyatörler, doku hasarına neden olur. Aktive nötrofillerden hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve süperoksit anyonlar gibi toksik miktarda serbest oksijen radikalleri salınır. Serbest oksijen radikallerinin lipid membranda hasarlanma yaparak hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Malondialdehid gibi lipid peroksidasyon ürünleri doku hasarında rol alan serbest oksijen radikallerinin şiddetini yansıtır.^(1,2)

Mikrovasküler obstruksiyon, inflamasyona bağlı hasarın diğer bir mekanizmasıdır. Nötrofillerin aktivasyonu endotele lökositlerin tutunmasını sağlar ve inflamatuvar hücreler ile mikroagregatların birikmesine neden olur. Gelişen mikrovasküler tıkanıklıklar ve bölgesel kan akımındaki azalma ile oksijen miktarında düşme, organ disfonksiyonuna neden olabilir.^(1,2,5)

Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalar da amaç; vena kavalardan yerçekimi etkisiyle bir rezarvuarda toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akım hızında oksijenatöre, oradan da arteriyel sisteme gönderilmesini sağlamaktır. Günümüzde en çok kullanılan iki tip pompa vardır;1- sentrifugal 2- roller pompa.⁽⁶⁾

Sentrifugal pompalar hızla dönen konsentrik koniler ya da çarklar yardımıyla çalışırlar. Bu çark kanı yüksek hızla çevirir ve kan pompanın çıkışına ulaşır. Sentrifugal pompalar kullanıldığında, arteriyel hattın afterload ve pompanın dönüş hızıyla ileriye doğru giden kan akımı değişebileceğinden akımın(flow) ne kadar olduğunu belirleyebilmek için akımölçerler (flowmeter) kullanılmalıdır. Pompa durdurulduğunda geriye doğru olan akımı önlemek için arteriyel hat klemplenmelidir. Geriye doğru kaçışı önlemek için arteriyel hatta takılabilen tek yönlü valflerde bulunmaktadır. Sentrifugal pompalar ileriye (forward) doğru 900mmHg basınç oluştururken sadece 400-500mmHg negatif basınç oluşturduğu için daha az kavitasyon ve mikroemboliye yol açarlar. Sentrifugal pompaya giren az miktardaki hava pompanın çalışmasını etkilemezken sisteme 30-50mL'den fazla hava girerse pompa durur.^(6,7)

Roller pompalar içlerine yerleştirilen polivinil, silikon ya da latex tüplerin silindirik rollerler tarafından bir yönde sıkıştırılmasıyla çalışır. Bir eksen etrafında dönen küçük iki silindir lastik tüpü sıkıştırarak tüpün içindeki kanı ileri doğru itmektedir. Pompanın debisi rollerlerin dönüş hızı ve içine yerleştirilen tubing'in çapı ile orantılıdır. Pompa başında kullanılacak tubing setin iç çapı oluşturulacak maksimum kan akımının en önemli belirleyicisidir. Rollerler dönerken roller ile kontak halindeki tübing'in uzunluğu ve pompa başının dakikadaki dönüş sayısıdır (rpm).Pompa başının dönerken tubing'e uyguladığı mekanik stress tubing içinden partiküllerin ayrılmasına neden olabilir. Bunların oranı ise tubing'in kimyasal özellikleri, oklüzyon durumu dakikadaki dönüş hızı ve rezistans ile yakından ilişkilidir. Pompa başında genellikle PVC (Polivinilklorid) ve Silikon kullanılır. PVC sıcaklığa duyarlıdır ve düşük sıcaklıklarda sertleşir, silikon ise sıcaklığa duyarsızdır. Mekanik açıdan bakıldığında PVC dayanıklılık açısından daha iyiyken, silikon biouyumluluk açısından daha iyidir.⁽⁶⁾

KPB uygulamalarının ilk başlatıldığı yıllardan beri kullanılan pompa sistemleri volüm replasman tipindeki pompalar olup, bunun günümüzdeki örneği roller pompalardır. 1976 yılında geliştirilen ve kinetik pompa prensibi ile çalışan sentrifugal pompaların roller pompalara göre bazı üstünlükleri çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiş ve günümüzde açık kalp cerrahisinde özellikle uzun sürecek olgularda tercih edilir bir duruma gelmiştir.⁽⁸⁾

Postoperatif dönemde immun sistemi baskılanmış olan kardiyak hastalarda, yoğun bakım ünitesinde daha uzun süre kalmayı gerektirecek olaylar da ortaya çıkmışsa, infeksiyon sıklığında artış ve tedavi edilmesinde güçlüklerle karşılaşmaktadır.^(5,8)

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, açık kalp cerrahisinde KPB sırasında ve sonrasında immün sistemin etkilendiği ve bozulduğu görülmektedir. İmmün sistemin harabiyetini önleyici birtakım düzenlemelerin üzerinde çalışılması açık kalp cerrahisinin geleceğinde önemli bir konudur.⁽⁶⁾

Çalışmamızın amacı, pompa eşliğinde koroner bypass cerrahisi yapılacak olan hastalarda kanı daha az travmaya maruz bıraktığı öne sürülen sentrifugal pompa tekniğinin, immünsistem fonksiyonları ve hemostatik sistem üzerindeki etkilerinin roller pompaya göre karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE:

1900'lu yıllardan önce birçok fizyolog izole bir organın perfüzyonunun sağlanması ve bu perfüzyonun oksijenlenmiş kanla yapılabilmesi üzerine çeşitli çalışmalar yapmışlardır. 1812'de Le Gallois tarafından ilk "yapay sirkülasyon" tavşanda karotis arterlerden beynin kanlanmasını sağlamakla başarılmış oldu. İlk "kan pompası"nı 1885'de Von Frey ve Gruber geliştirmiş olup, kanın içi boş bir silindir içinde oksijene maruz bırakılmasıyla oksijen baloncukları ile arteriyelize edilmesini sağlamışlardır. 1895'de Jacobi izole hayvan akciğerini oksijenatör olarak kullanmıştır.⁽⁹⁾

1916 yılında tıp fakültesi öğrencisi Jay McLean tarafından heparin bulunana dek kanın pıhtılaşmasını önlemek amacıyla kan, defibrine olana dek çalkalanmak zorundaydı ve kanın pıhtılaşması tüm çalışmaları etkiliyordu. Bu tarihten sonra ise hızlı gelişmeler meydana gelmiş ve birçok bilim adamı ekstrakorporeal sirkülasyon konusunda önemli adımlar atmıştır.⁽⁹⁾

John Gibbon 1930'lu yıllarda genç bir doktorken başladığı çalışmalarını yıllarca sürdürdü. 1937 yılında üç hayvan üzerinde yeterli kardiy-respiratuar fonksiyonları kısa bir süre için bile olsa sağlayabildiği cihaz ile ilk başarılı demonstrasyonu gerçekleştirdi.⁽⁹⁾

Bu gelişmeler sayesinde konjenital kalp cerrahisi ve kapak cerrahisinde önemli gelişmeler kaydedilirken 1962 yılında Cleveland Clinic'de Dr. Sones ve Dr. Shirey tarafından ilk koroner anjiyografinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi ile koroner arter hastalığının tanınmasında ve bu anlamda koroner arter cerrahisinin gelişiminde çok önemli bir adım atılmış oldu.⁽⁹⁾

Ülkemizde de 1950'li yıllarda kardiyovasküler cerrahi alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş ve 1959 yılında Dr. Mehmet Tekdoğan ülkemizde ilk kez açık kalp cerrahisini uygulamaya başlamıştır.⁽⁹⁾

KABG arrest altında ve çalışan kalpte pompa desteğinde yapılabildiği gibi, 'beating heart', minimal invaziv ve robotik cerrahi teknikler kullanılarak da yapılabilmektedir.

2.2.Açık Kalp Makinası (Ekstrakorporeal Dolaşım)

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi, genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerektirir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise KPB denir.

KPB'nin primer fonksiyonu kalbe gelen tüm venöz kanın KPB devresinde toplanarak sistemik arteriyel dolaşıma geri verilmesidir. Bundan dolayı, gaz değişimi için akciğerin, sirkülasyona gerekli enerjiyi sağlamak için de kalbin fonksiyonunu yerine getirebilmelidir.

KPB devresi şu parçalardan meydana gelmektedir.

- arteriyel ve venöz hatlar
- venöz rezervuar
- pompa
- oksijenatör
- ısı değiştirici
- vent ve kardiyotomi rezervuarı
- aspirasyon sistemleri
- filtreler
- ultrafiltrasyon filtresi
- kardiyopleji sistemi

Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinasına drene olur. Burada yapay bir akciğer boyunca hareket eder (bubble veya membran oksijenatör) ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla assendan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner. Pompa; bubble oksijenatör kullanıldığında oksijenatörden sonra, membran oksijenatör kullanıldığında ise önce yer alır.

Kardiyopulmoner by-passta hasta kanının aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi elde etmek için ısı değiştiriciler gereklidir. Isı değiştirici bobinler oksijenatörden önce yerleştirilmiştir.

2.2.1.KPB’ a hazırlık basamakları

Hastanın KPB için hazırlandığı safhadır. Bu safhada, kardiyovasküler fonksiyonların ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve operasyona hazırlık için gerekli olan; monitörizasyon, arteryel ve venöz yolların takılması, pulmoner arter kateterizasyonu, arter ve ven greftlerinin hazırlanması, otolog kan toplanması, pompanın hazırlanması işlemleri yapılır. KPB’ a hazırlık safhasında antikoagülasyon ve kanülasyon uygulanır.

2.2.1.1.Antikoagülasyon

Bir asit mukopolisakkarid olan heparin, hala KPB sırasında kullanılan tek Antikoagülandır. Tam heparinizasyon, majör trombozis riskini engellemek için, mutlaka kanülasyondan önce yapılmalıdır. Heparin 3 mg/kg (200-400 ünite/kg) dozda yapılır.

Kanülasyona geçilmeden önce elde edilen antikoagülasyon düzeyi Activated Clotting Time (ACT) ile kontrol edilmelidir. ACT heparine PTT den daha duyarlıdır. Normal kişilerde ACT 0 – 120 saniyedir. KPB sırasında ACT en az 400 – 480 saniye üzerinde olacak şekilde heparin dozuyla ayarlanmalıdır. KPB ın sonlandırılmasından sonra, protamin verilmesiyle ACT normale döndürülür.

2.2.1.2.Vasküler Kanülasyon

Vasküler kanülasyonun amacı; olası en düşük venöz basınçla sistemik venöz kanı oksijenatör pompaya almak ve oksijenlenmiş kanı sistemik homeostazisi koruyacak basınç ve akım hızında arteryel dolaşıma vermektir. İlk önce arteryel kanülasyon yapılır. Bu sayede oluşabilecek herhangi bir komplikasyona karşı sistemik transfüzyon ve oksijenizasyon olanağı sağlanmış olur.

2.2.1.3. Pompalar

Kardiyopulmoner bypass amacıyla roller ve sentrifugal adı verilen 2 tip pompa kullanılmaktadır.

A. Oklüziv (Pulsatil) pompalar: Her dönüşte vücudun arter sisteminde pulsasyon oluşturan pompalardır.

B. Non- oklüziv (Non-pulsatil) pompalar: Çizgi çizen akım elde eden pompalardır.

Roller pompalar: 200° lik kavsi olan metal bir çark aracılığı ile kendi ekseninde dönen 180° lik iki ayrı kutupta olan iki silindirden oluşur. Rollerlar ve çark arasına polivinil, silikon lastik veya poliüretan tüp yerleştirilir. Bir taraftaki roller tüpü sıkıştırırken, diğer taraftaki gevşer, böylece kan devamlı olarak tek yönde ileriye doğru ilerler. Bu pompalar pulsatil ve nonpulsatil olarak çalışır.

DeBakey tarafından geliştirilen ve açık kalp cerrahisinin son 30 senesinde en sık kullanılan pompa türüdür.⁽¹⁰⁾ Güvenli, kullanımı kolay ve maliyeti göreceli olarak düşük pompalardır (Resim1). Akım hızı tüplerin çapına, bası uygulanan yolun uzunluğuna ve pompa dönüş hızına bağlı olarak değişir.

Kompresyon derecesini tarif eden oklüzyon roller pompalarda önemli bir özelliktir. Aşırı oklüzyon kanın şekilli elemanlarının travmasına ve hatların aşınmasına neden olurken oklüzyon yetersizliği arteriyel kanülden veya sistemik vasküler yataktan kaynaklanan rezistans karşısında aynı akım oranının devamlılığını güçleştirir. Roller pompalara bağlı komplikasyonlar oklüzyon ve kalibrasyon hataları, tüp kırılmaları, tüpün yapıldığı malzemeden kaynaklanan spallasyon embolileri, hava embolisi ve pompa kan itici gücünün kaybıdır. Eğer outflow’da kontrolsüz oklüzyon gerçekleşirse tüp içi basınç aşırı yükselir ve konneksiyonlarda ayrılma veya hatlarda patlama oluşabilir. İnflow akımdaki bozulma ise negatif basınç meydana getirebilir ve bu kavitasyon etkisiyle mikro hava embolilerine neden olabilir.⁽¹⁰⁾

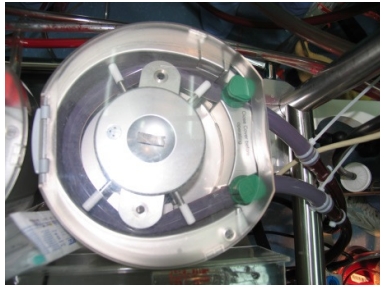
Sentrifugal pompalar: Kompartman içinde hızla dönen pervanelerden oluşurlar (konsantrik koni veya pervane kanadı). Bu pervaneler kanın çok yüksek hızla dönmesini sağlarlar ve kan pompa çıkışına ulaştığında merkezkaç kuvveti kanın ileriye doğru itilmesini sağlar.

Sentrifugal ve aynı çalışma prensiblerini içeren impeller pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkezkaç gücü ile pompa boyunca nonpulsatil bir akım sağlayarak ilerler.(Resim2). Roller pompalardan farklı olarak nonoklüzivdirler. Afterload’a bağımlı olarak akımı sağlarlar ve hatlardaki ani bükülmelere bağlı rezistans artışı karşısında akım azalarak pompa hatlarında meydana gelebilecek ayrılma veya patlamalar engellenir. Pompa durduğunda akım arteriyel hattan pompaya doğru geri döner. Bu durum kanülasyon sütürlerinden hatta hava girmesine neden olabilir. Bu yüzden pompa durduğunda arteriyel hat klemplenmelidir. Bu sorunun önüne geçmek için check valve sistemleri geliştirilmiştir. Yine roller pompalardan farklı olarak inflow oklüzyonunda negatif basınç ve buna bağlı kavitasyon ile mikro hava embolileri

meydana gelmez. Roller pompalara olan üstünlüklerinden biri de masif hava embolisi riskinin daha düşük olmasıdır. Hatta 32-52 ml hava girişinde kan tabakaları arasındaki yaklaşırtıcı güçlerin ortadan kalkmasıyla pompa durur. Pompanın mikro hava embolilerini girdabın merkezinde toplayarak emboli riskini azaltması bir diğer avantajıdır. Özellikle impeller tip sentrifugal pompalar klasik roller pompalarla kıyaslandığında trombosit ve lökositlere daha az zarar verir, hava embolisi riski ve fibrinojen kaybı daha düşüktür. Trombin sentezi daha düşüktür ve daha az antikoagülasyona ihtiyaç duyarlar. Öte yandan roller pompalar basit ve ucuz olmaları, daha az başlangıç volümü kullanmaları, havanın uzaklaştırılmasının kolaylığı, afterload'dan bağımsız şekilde akım debisini sağlamaları ve daha yüksek miktarlarda pulsatil akım oluşturabilme özelliği ile sentrifugal pompalara üstünlük sağlamaktadır(Tablo1). Ayrıca sistemik inflamatuvar yanıtı sentrifugal pompalara oranla daha az etkilediğine dair bilgiler mevcuttur.⁽¹⁰⁾

	ROLLER	SENTRİFUGAL
Oklüzyon	Parsiyel veya total oklüziv	Non-oklüziv
Pompa	Pozitif hacim yerdeğiştirici pompa	Pasif yerdeğiştirici, kinetik pompa
Kanın itici gücü	Kan tüplere uygulanan bası ile itilir	Kan merkezkaç gücü ile itilir
Akım (Flow) ve dakika dönüş hızı (rpms)	Flow= (strok volüm), (rpms) flow rezistansa bağılı değildir	Rpms ve flow kademeli olarak rezistansa bağılıdır

Tablo1: Sentrifugal ve Klasik Roller Pompaların Başlıca Farklılıkları⁽¹⁰⁾



Resim 1: Roller pompa



Resim 2:Sentrifugal Pompa

2.2.1.4 Oksijenatörler: Günümüzde bu amaçla 2 tip oksijenatör kullanılmaktadır. Aşağıdaki tablo 2 ve 3 de buble ve membran oksijenatörlerinin bazı özellikleri ve bunlara bağlı gelişen komplikasyonlar gösterilmektedir:

Buble	Membran
Gaz değişimi, kan içine verilen küçük O ₂ kanın arasında dolaştığı baloncuklarının yüzeyinde olur.	Gaz değişimi, içinde O ₂ bulunan, polipropilen membran yüzeyinde olur.
Arteriel rezervuar var.	Venöz rezervuar var.
FiO ₂ değiştirilemez.	FiO ₂ değiştirilebilir.
Pompanın gerisine yerleştirilir.	Pompanın önüne yerleştirilir.
İki kompartmandan oluşur; Oksijenasyon sütunu; püskürtülen % 100 O ₂ ile kan arasında ince film tabaka oluşur. Köpük giderici bölüm; Yüzey gerilimi azaltılarak baloncukların sönmesi sağlanır.	

Tablo 2: Buble ve Membran Oksijenatörlerinin Bazı Özellikleri

Tablo 3: Buble ve Membran Oksijenatörlerin Komplikasyonları

Buble	Membran
Kan proteinleri denatüre olur.	Protein denatürasyonu yok.
Trombosit, lökosit aktivasyonu gelişir.	Trombosit, lökosit aktivasyonu gelişir.
Eritrositlerde frajilite artışı.	Eritrositler çok az etkilenir.
Gaz embolisi sık.	Gaz embolisi çok nadir.
Anti köpük ajana bağlı mikroemboliler.	Anti köpük ajan yok.

2.2.1.5. Isı değiştiriciler

KPB süresince perfüzet ısısının ayarlanması için gereklidir.

2.3. Priming Solüsyon (Başlangıç solüsyonu)

Ekstrakorporal dolaşıma başlamadan önce, tüm sistemin hasta ile devamlılığını sağlayacak ve sistem içinde emboli yaratabilecek hava kalmasına engel olunacak şekilde priming solüsyonla doldurulması gerekir. Hemodilüsyon yöntemi, hipotermi viskoziteyi arttırıcı etkisini azaltmakta ve düşük akım hızında yeterli doku perfüzyonunu sağlamada etkili olmaktadır. Böylece eritrosit travması azaltılarak, postoperatif renal fonksiyon korunumu sağlanmış ve KPB sırasında banka kanı kullanma oranı düşürülmüştür.

Sistemik Kan Akımı (Perfüzyon Akım Oranı)

KPB sırasında optimal akım miktarı halen tartışmalıdır. Normotermik KPB'da 1,8 L/dak./m² üstündeki akımların güvenilebilir olduğu, fakat 2.5L/dak./m² 'lik akımların daha güvenilir oldukları 1960 da Levin ve ark. ları, 1962 de Moffit ve ark. ları tarafından gösterilmiştir.

2.4. Hipotermi

Sistemik hipotermi;

Hafif (35-32° C)

Orta (31-26° C),

Derin (25-20° C)

Çok derin (19-14° C) olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmıştır.⁽¹¹⁾

2.4.1. Hipotermi esnasında pH'nın değerlendirilmesi

pH'nin optimal düzeyde olması, bazı çok önemli enzim sistemlerinin (laktat dehidrojenaz, fosfofruktokinaz, Na⁺ - K⁺ ATPaz) optimal fonksiyonunu sağlayacağı için, pH değerlerindeki hipotermiyle oluşan değişiklikler yakından izlenmelidir.⁽¹²⁾

2.4.2. Hipotermi esnasında diğer organ sistemlerinin değerlendirilmesi

Hipotermi; kan viskozitesini arttırır, oksihemoglobin eğrisini sola kaydırır, vasküler geçirgenliği arttırır, eritrosit esnekliğini azaltır, mikrovasküler staza neden olur ve sonucunda doku perfüzyonunu bozarak doku hasarına neden olur.⁽¹³⁾ Koroner kan akımı durduğunda, kreatin fosfat ve anaerobik metabolizma sellüler enerji için ana kaynak olmakta ve yağ oksidasyonu zayıflamaktadır. Ancak bu enerji depoları da boşalmakta ve glikolizi sınırlayan

progresif asidoz oluşmaktadır.⁽¹⁴⁾ Kros klemp altında aerobik metabolizmanın devamı ancak kan kardiyoplejisi ile sağlanabilir.

Bu teknik ile ayrıca;

- 1- Kristaloid kardiyoplejilerde görülen hemodilüsyon engellenir.
- 2- Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.
- 3- Ayrıca eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikali yok edicileri sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür.
- 4- Dokulara ayrıca kan ile ATP içeriği taşınır.

Hipotermik arrest kalp, hipotermik ve hiperkalemik solüsyonlar ile sağlanabilir. Non-koroner akım kardiyoplejinin uzaklaştırılmasına ve miyokardın ısınmasına neden olacağından, 20 dakika aralıklarla kardiyopleji tekrarı gereklidir. Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise mitokondriyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılması, ılık (29 °C) kan kardiyoplejisi stratejisini doğurmuştur. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış, hem de postoperatif ventriküler disfonksiyonlar önlenmek istenmiştir.

2.5. KPB tan Çıkış

Hava embolisini önlemek için kalp dolaşım yükünü üstlenmeden önce kalp, büyük damarlar ve greftlerdeki hava çıkarılmalı ve hastanın homojen olarak yeniden ısınması sağlanmalıdır. Anestezi derinliği ve kas gevşemesi yeterli düzeyde olduğundan emin olmak gerekir. Düzenli kalp hızı sağlanmalıdır. Hastanın elektrolit ve asitbaz dengesindeki olabilecek bozukluklar düzeltilmelidir. Çıkış öncesi pH ve PaO₂ normal sınırlarda hematokrit % 20 nin (Hb 7,0 mg/dl) üzerinde olmalıdır. Monitörler kalibre edilip transdüserler sıfırlanmalıdır. Çıkış için gerekli ilaç ve sıvılar hazır bulundurulmalıdır. Hasta için bir değişim dönemi olduğundan en kritik dönemlerden biridir. Dolaşımın hidrolik iş yükü kalp üzerine yumuşak bir şekilde devredilmelidir. Hastayı kısmi baypasta bir süre tutmak, hem çıkış öncesi hemodinamiyi ve kardiyak fonksiyonu gözlemlemek, hem de akciğerlerde birikmiş olan vazoaktif maddelerin yıkanmasını sağlamak açısından önemlidir. Kısmi baypasta pompa akımı yavaşça azaltılarak daha fazla kanın pulmoner yataktan geçerek aorta ulaşması sağlanır. 1.0-0,5 L/dak./m² pompa akımında 90 – 100 mmHg`lık sistolik basınç

sağlanabiliyorsa hasta baypastan tam olarak ayrılabilir. En önemli bilgiler, kalbin gözlemlenmesi, EKG ve basınçların izlenmesiyle elde edilir.

KPB'dan çıkış sonrası dönemde, yapılan antikoagülasyonun geri döndürülmesi gerekir. Normalde 1 mg heparine karşılık 100 Ü protamin ile nötralizasyon yapılır. Pozitif yüklü protamin molekülü, negatif yüklü heparine bağlanarak kompleks oluşturur.

2.6. Miyokard korunma yöntemlerine genel bir bakış

Hemen hemen tüm hastalarda kardiyak cerrahi operasyonları sırasında değişik derecelerde miyokardiyal hasar olur. Bu erken postoperatif mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir ve ameliyattaki teknik başarıları gölgeleyebilmektedir. Kros klemp ile yaratılan iskemi, hipotermi ve kardiyopleji teknikleriyle hafifletilmektedir. Kros klemp konduktan sonra miyokard hücrelerinin canlılığının ve fonksiyonlarının devamı, miyokard koruma tekniklerinin başarısına bağlıdır. Bu amaçla uygulanan yöntemler üç ana başlıkta toplanabilir:

2.6.1 Hipotermik fibrilasyon: KPB yardımıyla sağlanan sistemik hipotermi sonrası kros klemp konarak, özel bir fibrilatörle kalp ventriküler fibrilasyona sokulur.

2.6.2. Kristaloid kardiyopleji: 20 mEq/L K⁺ içeren özel kristaloid solüsyonlarla kalp diyastolde durdurulur.

2.6.3. Kan kardiyoplejisi: Hastadan alınan oksijenlenmiş kana, 20 mEq/L K⁺ ve özel birtakım maddelerin (Mg⁺⁺, HCO₃⁻, glukoz v.b.) eklenmesi ile yapılır. Kristaloid kardiyoplejide olduğu gibi kalp diyastolde durdurulur.

Kros klemp altında aerobik metabolizmanın devamını ancak kan kardiyoplejisi ile sağlanabilir.

Bu teknik ile ayrıca;

- 1- Kristaloid kardiyoplejilerde görülen hemodilüsyon engellenir.
- 2- Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.
- 3- Ayrıca eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikali yok edicileri sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür.

2.7. KARDİYOPULMONER BYPASS VE VÜCUTTA MEYDANA GETİRDİĞİ DEĞİŞİKLİKLER

Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass'ın amacı öncelikle sistemik homeostazisi sağlamaktır. Bunu da sistemik perfüzyonu, kanın oksijenlenmesini ve aynı zamanda da karbondioksitin elimine edilmesini sağlayarak gerçekleştirir. Ekstrakorporeal sirkülasyon sistemi bu fonksiyonları gerçekleştirmek üzere şu bölümlerden oluşur: pompa (yapay kalp), oksijenatör (yapay akciğerler), rezervuar, ısı değiştirici, filtre, kanüller ve bağlantı tüpleri. KPB esnasında bu bölümlerden ve tüplerden kan akımı, gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı non-endotelial yüzey ile etkileşimi ve bunun sonucunda retikuloendotelial sistem fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler sebebiyle kısmen ya da tamamen normal insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olan bir takım yan etkiler görülür. Klinik uygulamada ise bu değişikliklere bağlı olarak başta nörolojik, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem (GIS) fonksiyonları olmak üzere birçok sistem ve organın bu işleminden etkilendiğini söyleyebiliriz.⁽¹⁵⁾

Ekstrakorporeal sirkülasyon sonrası görülen morbidite ve mortalite oranlarına bakıldığında bunu belirleyen en önemli etkenin peroperatif meydana gelen miyokard hasarı olduğu söylenebilir. Kardiyopulmoner bypass süresince; anormal perfuzat kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, aortik kros-klemp, reperfüzyon hasarının başlıca nedenleri olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki KPB sonrası tüm miyokard koruma yöntemlerine rağmen hemen her hastada belli bir derecede miyokard hasarı görülmektedir. Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşı yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarına ait bulgular saptanmıştır. Ayrıca günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının giderek artması ve bu hastalarda koroner arter hastalığı ile birlikte konkomitant başka hastalıkların görülmesi sebebiyle normal fizyolojiyi anlamak ve miyokard hasarına karşı etkin önleyici stratejiler geliştirmek giderek önemini arttıran bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır.⁽¹⁶⁾

KPB akciğerlerin fonksiyonlarında da birçok değişikliğe sebep olur. Kompliansta azalma, atalektazilerde artma, nefes alış-veriş işinde artma, şantlarda artma ve interstisyel ödem tablosunun ortaya çıkardığı postoperatif pulmoner disfonksiyon tablosu gelişir.⁽¹⁷⁾

KPB süresince bu durumdan en fazla etkilenen organların başında beyin gelir. KPB sonrası görülen, çeşitli nörolojik ve kognitif testlerde başarısızlıklarla kendini gösteren ve nöro-

davranışsal disfonksiyon olarak adlandırılan özel bir durum tariflenmiş olup yapılan çalışmalarda erken postoperatif dönemde hastaların %30-61'inde saptanmıştır. KPB sonrası görülen beyin hasarının altında çeşitli nedenler olduğu saptansa da temelde hepsi iki önemli nedene dayanır: serebral hipoperfüzyon ve serebral emboli.^(15,17)

Ekstrakorporeal sirkülasyon renal fizyoloji ve fonksiyonları üzerinde birçok değişikliğe sebep olmaktadır. Bunların başında renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal vasküler rezistansda artma gelir. Bu fenomen özellikle non-pulsatil kan akımı, katekolamin seviyelerinde artma, inflamatuvar mediatörler, makro ve mikroembolilerin böbreğe ulaşması, eritrositlerin travmaya uğraması sonucu ortaya çıkan serbest hemoglobine bağlanmaktadır.^(15,17)

Kardiyopulmoner bypass sonrası gastrointestinal komplikasyonların görülme oranı yüksek olmamakla birlikte bu komplikasyonların varlığında mortalite oranlarında anlamlı derecede artma saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda GIS komplikasyonları %0,6-2,1 arasında iken bu hastalarda mortalite oranı %13,9-26 arasındadır. En önemli GIS komplikasyonları gastrointestinal kanama, intestinal obstrüksiyon ve perforasyon, biliyer kanal hastalıkları, mezenterik iskemi ve pankreatittir.^(15,17)

KPB sonrası plazmada vücudun strese cevabı olarak kabul edilen çeşitli hormonların ve vazoaktif maddelerin arttığını biliyoruz. Hipotermi, hemodilüzyon ve nonpulsatil akımın özellikle insülin, renin ve prostoglandinlerin salınımını etkilediği bilinmektedir.⁽¹⁷⁾

2.8. Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon

KPB kullanılarak yapılan kalp cerrahisi sırasında, sistemik inflamatuvar reaksiyonların aktive olması son yıllarda kalp cerrahisi sonrası görülen birçok komplikasyonun sebebi olarak gösterilmektedir.

KPB sırasında heparinize kan ile perfüzyon sağlanırken bu işlemde plazmada bulunan plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarında da vazoaktif maddeler, enzimler ve mikroemboliler sonucu çeşitli değişiklikler saptanmıştır. KPB boyunca trombositler aktive olurlar. Perfüzyon sistemi hastaya göre değişmekle birlikte bu aktivasyonun derecesine göre trombosit sayısında ve fonksiyonlarında kanama zamanını uzatacak ve homeostazisi bozacak etkiler görülür. Ayrıca normal sirkülasyonda bulunmayan jet akım alanları, akımın durağan olduğu alanlar, dik açılanmış akım hatları gibi sayısız akım karakteristikleri de bunda etkindir. Öncelikle trombositlerin akıma karşı dizilimleri değişir, diskoid yapıları bozulur, agregasyona uğrarlar, sentetik yüzeylere adezyonları artar ve içerdikleri granüllerde bulunan

çeşitli maddeleri salarlar. Alfa granüller olarak adlandırılan granüller, çeşitli kemotaktik ve koagülasyona sebep olan proteinler ve faktörler içerirler ki bunlar kapiller permeabilite artışından ve düz kas hücresi proliferasyonundan sorumludurlar. Ayrıca güçlü vazokonstriktör etkisi olan ve trombosit agregasyonuna sebep olan Tromboksan A2 (TXA2) sentezi ve salınımını da trombositler gerçekleştirir. KPB sonunda trombositler, hasta ile perfüzyon sistemi arasında heterojen olarak dağılırlar. Sonuç olarak; hemodilüsyon, adezyon, agregasyon ve destrüksiyon sebebiyle total trombosit sayısında %30-50 oranında bir düşme görülür. Yapılan araştırmalar trombosit sayısındaki bu düşmenin yanında KPB boyunca ve sonrasında trombositlerin fonksiyonunda da değişiklikler olduğunu göstermiştir. Hastanın heparinize edilmesi bunda en büyük etkidir. Ayrıca KPB boyunca C5a, C5-9, plazmin, hipotermi, trombosit aktive edici faktör (PAF), IL-6, katepsin G, serotonin, epinefrin, eikozanoidler başta olmak üzere birçok sitokin, trombositleri aktive etmenin yanında fonksiyon kaybına da yol açar. Dolaşımdaki birçok trombosit KPB sonrası yapısal olarak normal gibi görünse de hastaların kanama zamanına bakıldığında uzamış olduğu tespit edilmiştir.⁽¹⁵⁾

KPB sonrasında total lenfosit sayısında da düşme gözlenir. KPB, T hücre fonksiyonlarını ve monositlerin antijen sunum kabiliyetlerini inhibe etmektedir. Lenfosit sayısındaki değişiklikler yanında çeşitli sitokinlerin etkileri, kompleman aktivasyonu, immünglobinlerin sentezindeki değişiklikler, B hücre fagositoz yeteneğindeki azalma postoperatif erken dönemde hastayı çeşitli infeksiyonlara açık hale getirir.⁽¹⁷⁾

İnterlökinler özellikle lenfatik sistemdeki matür lenfositler tarafından üretilirler. Bunun yanı sıra son yıllarda platelet ve endotel hücrelerinden de üretildikleri gösterilmiştir.⁽⁶⁾ Proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen; tümör nekroz faktörü, interlökin-6 ve interlökin-8 bunların en bilinenleridir. Bu sitokinler kalp cerrahisi sonrası görülen bozulmuş iyileşme süreci ile ilişkilidir. TNF-a (Tümör nekroz faktörü) ve interlökin (IL-1)'nin eşzamanlı olarak sifingozin salınımı aracılığıyla insan miyokard kasılmasında bozulma yapabildiği gösterilmiştir.⁽²⁾

Farelerde yapılan çalışmalarda TNF-alfa ve nitrik oksit sentazın damar permeabilitesini artırıp pulmoner ödem ve bozulmuş oksijenizasyon sebebi olabildiği bulundu. Tümör nekroz faktör-alfa'nın KPB sırasında salgılandığı bilinmektedir.⁽²⁾

Kardiyopulmoner baypas sonrası kanda endotoksinin varlığı yapılmış olan çalışmalarla gösterilmiştir. Bakterilerin (gram-negatif) duvarındaki lipopolisakkaridin sistemik dolaşıma karışması ile oluşur. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini ve IL-6 salınımını uyarabilir.⁽²⁾

Son yıllarda apoptozisin de bu reaksiyonlarda özellikle TNF-a aracılığıyla rol oynadığı söylenmektedir. Apoptozis DNA'nın parçalanması yoluyla genetik olarak programlanmış hücre ölümü ile karakterize bir süreçtir. Tümör nekroz faktör-alfa gibi inflamatuvar mediyatörler apoptozisi uyarabilir ve KPB'lı operasyon geçiren hastalardan alınan TNF-alfa içeriği yüksek serumlar endotelial apoptozisi uyarabilir. Bu örnekler apoptozisin KPB sonrası doku hasarında TNF-alfa üzerinden etkisini gösterir.⁽²⁾

KPB boyunca monositler aktive olurlar, ekstrakorporeal sirkülasyon sonrası çeşitli sitokinleri sentezler ve salarlar. KPB boyunca IL-8 seviyeleri gittikçe artar. KPB sonrası ise IL-1, IL-2, IL-4 ve IL-6 seviyelerinin arttığı gözlenir. KPB boyunca TNF'nin plazma konsantrasyonundaki değişikliklerin mekanizması açıkça bilinmese de, kanda KPB boyunca monositlerin “doku faktörü” ve Mac-1 reseptörü üzerinden bu değişikliklere sebep olduğu sanılmaktadır. TNF; nötrofil, eozinofil ve diğer inflamasyonda rol alan lökositlerin aktivasyonu, vasküler endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin etkisiyle nötrofil, monosit ve lenfositlerin lokal inflamasyonlu bölgelerde birikimi, kemotaksi, endotel hücre iskeletini bozarak vasküler permeabilite artışı, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8 v.b.) sentezlerinin indüksiyonu olarak sıralanabilecek birçok inflamasyon mekanizmasında etkili bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmaktadır.⁽¹⁵⁾

Endotel hücresi günümüzde “kan hücresi” olarak adlandırılmaktadır. Erişkinde 1000-5000 m² arasındaki bir yüzeyi kaplayacak oranda endotel hücresi varlığından söz edilmektedir.⁽¹⁵⁾ Vücutta bu oranda bulunan endotel hücrelerinin insan fizyolojisi üzerinde de çok önemli fonksiyonları vardır. İnsan vücudunda vasküler tonüs endotel hücre fonksiyonları sayesinde ayarlanır. Ayrıca vasküler sistemin sürekliliğini ve işlerliğini sağlayan birçok işlem yine endotel hücrelerinde gerçekleşir. Vasküler sistem fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan birçok vazoaktif maddenin yapımından da yine endotel hücreleri sorumludurlar. Bu kadar aktif çalışan endotel hücreleri özellikle inflamasyon ve hipoksiye oldukça duyarlıdır.⁽¹⁵⁾

KPB sırasında vücuttaki tüm endotel hücreleri aktive olur ve tüm endotel yüzeyinde lökosit adezyon molekülleri oluşur. Bu moleküllerin oluşumu KPB başlar başlamaz önce komplemanın aktivasyonu sonucu ile olurken ilerleyen saatlerde çeşitli sitokinlerin ve endotokseminin etkisiyle endotel hücre membranında gerçekleşen ikincil mesaj sisteminin aktiflenmesi ve bu transdüksiyonun spesifik genlere translokasyonu sonucu hücreler arası adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), E-selektin, Pselektin gibi yeni adezyon moleküllerinin sentezi ile olur. Bu moleküller sayesinde endotele yapışan nötrofiller salgıladıkları sitotoksik proteazlar ve burada gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucu oluşan oksijen kaynaklı serbest radikaller ile endotel hasarına sebep olurlar. Endotel

hücrelerinin hasarı sonucu lökositler kan-endotel bariyerini geçerler ve böylece inflamasyon gerçekleşerek son organ hasarına neden olur. Lökosit adezyon molekülleri üzerine yapılan çalışmaların katkısıyla özellikle uzamış aortik kros-klemp ve KPB sürelerinin postoperatif dönemde hastaların morbidite ve mortalite oranlarını ne denli etkilediği bu mekanizma ile daha ayrıntılı olarak saptanmış oldu.⁽¹⁵⁾

KPB boyunca dilüsyona bağlı olarak nötrofil sayısında düşme gözlenir, operasyon sonrası hücre sayısında anlamlı bir artış bunu takip eder. KPB sırasında nötrofillerden çok sayıda enzim ve sitotoksik madde salınır: elastaz, miyeloperoksidaz, çeşitli lizozomal enzimler, sitotoksik nötral proteazlar, hidroksil radikalleri-hidrojen peroksid-hipobromik ve hipoklorik asit gibi reaktif kimyasal maddeler v.b. Aktive olan nötrofillerin özellikle akciğerlere sekestrasyonu ve salgıladıkları yukarıda saydığımız maddelerin etkisi sonucu pulmoner vasküler geçirgenlik artışı ile görülen interstisyel ödem, KPB sonrası “pompa akciğeri” olarak tanımlanan akciğer hasarından başlıca sorumlu etkindir.^(15,18)

KPB sırasında özellikle oksijenatöre bağlı olarak anlamlı hemoliz görülür. Membran oksijenatörlerin bubble oksijenatörlere oranla daha az hemolize neden olduğu tespit edilmiştir. Hemoliz sonucu ortaya çıkan serbest hemoglobin seviyesi hasta tarafından tolere edilebilmekte ve atılabilmektedir. 100 mg/dl seviyesini geçtiğinde hemoglobinuri görülür. Bu düzey 300 mg/dl seviyesini geçtiğinde ciddi renal hasara sebep olur. Hemolizin KPB elemanlarından tüpler ve kanüllerdeki çeşitli akım karakteristikleri (“shear force”) sonucu olduğu bilinmektedir. Bu hemoliz sonucu eritrositlerin yaşam süreleri kısaltmakta ve perfüzyon sonrası anemi tablosu ortaya çıkmaktadır. Hemoliz KPB sonrası ilk 24 saat devam edebilmektedir.⁽¹⁵⁾

2.9.İnflamatuvar mediyatörler

Histamin inflamatuvar doku yanıtı oluşmasında aracılık eden kimyasal mediyatörlerden, ilk keşfedilendir. Mediyatörler; hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir.

2.9.1 İnflamatuvar mediyatörlerin genel özellikleri⁽¹⁹⁾

1. Aktive edilince ve hücreden salınıncaya bu mediyatörlerin çoğu kimyasal değişikliğe uğrar (örneğin: araziidonik asit metabolitleri) veya enzimler tarafından inaktive edilir (örneğin: kininaz, bradikininini inaktive eder).
2. Plazmadan köken alanlar (örneğin: komplemanlar) biyolojik aktivitelerini kazanmak

için bir dizi proteolitik değişiklikler geçirirler. Hücreden köken alan mediyatörler normalde intrasellüler granüllerde (örneğin: histamin, mast hücrelerinde) bulunur; ihtiyaç olduğunda salgılanır veya bir uyarıya karşı yeniden sentez edilirler (örneğin: prostoglandinler).

3. Bir kimyasal mediyatör hedef hücreye etkiyerek ikincil mediyatör çıkışını uyarabilir. Bu ikincil mediyatörler başlangıçtaki mediyatörlere benzeyebilir veya aynı olabilir. Bununla birlikte karşıt aktivite gösterebilirler.
4. Hemen tümü hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterirler.

2.9.2. Spesifik kimyasal mediyatörler⁽¹⁹⁾

1. Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin
2. Plazma proteazları
 - a) Kininler: Bradikinin, kallikrein
 - b) Kompleman sistem
 - c) Koagülasyon- fibrinolitik sistem : fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri
3. Araşidonik asit metabolitleri
 - a) Siklooksijenaz yolu (prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler)
 - b) Lipoksijenaz yolu [lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETE), hidroksieikozatetraenoik asit (HETE)]
4. Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri
5. Platelet Aktive Eden Faktör (PAF)
6. Sitokinler
7. Büyüme faktörleri
8. Diğer mediyatörler

2.9.3 Kompleman sistemi

Kompleman sistemi plazmada inaktif olarak bulunan enzimlerin kademeli aktivasyonu ile inflamatuvar peptidlerin, opsoninlerin ve hücre zarı saldırı kompleksinin oluştuğu bir yoldur. Bu yolda oluşan proteinler anafatoksi, inflamasyon bölgelerinde vazodilatasyon, vasküler permeabiliteyi artıran (C3a, C4a, C5a) ve fagositlerin endotele yapışmasını uyaran etkiler gösterirler. Kompleman sistemi klasik ve alternatif yol (properdin yolu) ve bu iki yolun birleşerek terminal yol ve sonucunda oluşan hücre zarı saldırı kompleksini kapsamaktadır.⁽²⁰⁾

2.10. Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikalleri(SOR), tüm aerobik hücrelerde oluşan, moleküler oksijen ve onun parçalarını içeren, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunan yapılardır. Eşlenmemiş elektron nedeni ile serbest radikaller çok reaktiftir ve stabil değildir. Stabil olmadıklarından çok kısa ömürlüdür.⁽²¹⁾ Fakat yapılarındaki dengesizlik nedeniyle diğer moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişi yaparak onların kararlı yapılarını bozarlar.⁽²²⁾ Elektriksel yükleri pozitif, negatif veya nötr olabilir. Reaksiyona girme olasılıkları, elektriksel yüklerine bağlıdır.⁽²²⁾ Tüm hücre bileşenleri ile etkileşerek kimyasal yapılarında değişiklik oluştururlar. Böylelikle metabolik ve yapısal değişikliklere neden olurlar ve hatta hücre ölümüne de yol açabilirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir.⁽²³⁾ Normal sağlıklı koşullarda, SOR oluşumu ve koruyucu antioksidan mekanizmaların oluşan SOR'u organizmadan temizlemesi denge halindedir. Oksijen molekülü, eşlenmemiş iki elektron içeren bir radikaldir. Aerobik canlılar, yaşamları için gerekli kimyasal ve ışık enerjisini, gıdaları oksijen ile yakarak elde ederler. Aerobik canlılarda serbest radikaller için en önemli kaynağın moleküler oksijen olduğu kabul edilir. Oksijen molekülü ortamda sürekli bulunduğu için serbest radikaller daha sıklıkla oksijen radikali şeklindedir.⁽²⁴⁾ Radikallerle eşlenmemiş elektron nokta ile gösterilmektedir.⁽²⁵⁾

Serbest radikaller üç şekilde meydana gelir⁽²⁵⁾

1. Homolitik ayrılma: Molekülün kovalent bağının ayrılması sonucu her iki atomun, bağı oluşturan elektronlardan birini alması



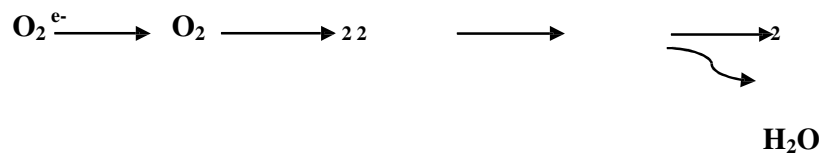
2. Normal bir moleküle elektron eklenmesi



3. Normal bir molekülden elektron kaybı



Serbest oksijen radikalleri, moleküler oksijen ve oksijenin en stabil formu olan H₂O ile arasındaki reaksiyonda üç ara basamakta oluşur. Bir elektronun oksijene transferi ile süperoksit radikali oluşur. Oksijen, iki elektron ve iki hidrojen ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşturur. İki süperoksit molekülü iki hidrojenle reaksiyona girerek H₂O₂ ve oksijen oluşturur.



Tablo 4:Oksijen Bileşikleri⁽²⁵⁾

Radikaller		Radikal olmayanlar	
Hidroksil	$\text{OH}^\cdot$	Hidrojen Peroksit	H_2O_2
Hidroperoksil	$\text{H O}_2^\cdot$	Singlet Oksijen	O_2
Peroksil	$\text{ROO}^\cdot$	Ozon	O_3
Süperoksit	$\text{O}_2^{\cdot-}$	Hipoklorid	HOCl
Nitrik oksit	NO	Hidroperoksit	LOOH
Azot dioksit	NO_2	Peroksinitrit	$\text{ONOO}^\cdot$
Alkoksil	$\text{RO}^\cdot$		

Serbest radikal reaktanlarının radikal olmayan ürünler oluşturmaya dismutasyon reaksiyonu denir. Bu reaksiyonlar spontan olabildiği gibi süperoksit dismutaz enzimi tarafından da katalizlenebilir.

2.10.1. Hücrelerde radikal oluşumu

Yaşadığımız çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır. Subsellüler organeller, yapısal komponentler ve sitoplazmik oluşumların hepsi radikal oluşumunda rol oynar.⁽²⁶⁾

Tablo 5: Serbest oksijen radikallerinin kaynakları⁽²⁵⁾

Endojen kaynaklar
Elektron transport sistemleri
Oksidan enzimler
▪ Ksantin oksidaz ▪ Triptofan dioksijenaz ▪ Galaktoz oksidaz ▪ Siklooksijenaz ▪ Lipooksijenaz
Fagositik hücreler
▪ Nötrofiller ▪ Monosit ve makrofajlar ▪ Eozinofiller ▪ Endotelyal hücreler
Otooksidasyon reaksiyonları
Eksojen kaynaklar
▪ Redoks potansiyelli maddeler (paraquat, doksarubisin, alloksan) ▪ İlaç oksidasyonları (parasetamol, karbontetraklorür) ▪ Sigara ▪ İyonize radyasyon ▪ Güneş ışığı, Isı şoku, Okside glutatyon

Normal durumlarda hücrelerdeki serbest radikalın majör kaynağı elektron transport zincirinden olan elektron kaçaklarıdır. Endoplazmik retikulum ve mitokondrilerde moleküler oksijen ve süperoksit oluşur. Süperoksit veya H_2O_2 oluşumunda peroksizomlarda lokalize flavin oksidaz gibi enzimler rol oynar. Mitokondriyal radikallerin kaynağı, mitokondri iç membranında yer alan elektron transport zinciridir. Oksijenin %95'i herhangi bir ara metabolit oluşmadan H_2O 'ya indirgenirken, kalan %5'i serbest radikal oluşturur.⁽²⁷⁾

2.10.2. Hücrelerde hasar oluşumu

Serbest oksijen radikalleri, apoptozis ve hücre nekrozunu uyarabilir. Hücre membranları doymamış yağ asitlerinin en zengin kaynağıdır ve radikaller tarafından hasara uğratılır. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif destrüksiyonu olarak tanımlanan lipid

peroksidasyonu sonucu membran yapısı değiştirilerek direkt veya reaktif aldehitlerin oluşumu ile indirekt hasar oluşur. Membran yapısının değişmesi sonucu akışkanlık kaybı, transmembran iyonik gradient ve membran salgılama fonksiyonlarında bozukluk meydana gelir.⁽²⁸⁾ Proteinler ve nükleik asitler doymamış yağ asitlerine göre daha az hasara uğramaktadır. Proteinler esas olarak hidroksil radikali tarafından hasarlanmaktadır. Oksidasyon için en kolay etkilenen sülfidril gruplarıdır. Proteinlerin oksidasyonu yapı ve fonksiyonlarda önemli değişikliklere neden olur. Aşırı SOR salınımında kardiyomiyositlerin homeostazisinde önemli rol alan pek çok protein etkilenmektedir. Membran iyon kanallarındaki değişiklik sonucu K^+ , Ca^{++} , ve daha az olarak Na^+ geçirgenliğinde değişiklikler oluşmaktadır. Na^+/Ca^+ değişimi SOR varlığında uyarılabilmektedir. Na^+-K^+ ATP'az ve Ca^{++} ATP'az aktiviteleri oksidatif strese azalmaktadır. Kontraktil proteinlerin oksidatif modifikasyonu hemodinamik yetmezlikle sonuçlanır. Protein oksidasyonu sonucu glutatyon sentetazda azalma, protein karbonilde artış gözlenmektedir.⁽²⁸⁾ İyonize edici serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve ölüme yol açabilir.^(27,28)

Organizmada serbest oksijen radikalleri ortaya çıktıktan sonra radikal reaksiyon dizileri başlar. Eğer bir serbest radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, binlerce reaksiyondan oluşan reaksiyon zincirlerini başlatır. Serbest oksijen radikalleri paylaşılmamış elektronlarından dolayı lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit gibi çeşitli makro moleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar.⁽²⁹⁾

2.10.2.1. Makromoleküllerdeki hasarlanma mekanizmaları

1. Lipid peroksidasyonu
2. Protein oksidasyonu
3. DNA
4. Kovalen bağlanma
5. Kalsiyum

2.10.2.2 Reperfüzyon hasarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler⁽²⁵⁾

1. İndirgenmiş glutatyon (GSH) /Yükseltgenmiş glutatyon (GSSH) oranı
2. Superoksit dismutaz
3. Katalaz

4. Malondialdehit
5. Hidroperoksidazlar
6. Tiyobarbitürik asit
7. İsoprostanlar

2.10.2.2.1. GSH / GSSH oranı:

İndirgenmiş glutatyon (GSH) / yükseltgenmiş glutatyon (GSSH) oranı oksidatif stres gelişiminin ve serbest radikal oluşumunun bir göstergesidir. Glutatyon homeostazisinin sürdürülmesi, oksidatif strese karşı majör savunma mekanizmalarından biridir.^(27,28) GSH, süperoksit radikallerin ortadan kaldırılmasında GSH-Px enziminin etkisi için substrat olarak kullanılmaktadır. Ca^{++} bağımlı ATP'az ve glikolitik enzimlerin disülfid tiyollerinin hücre içi düzenleyicisi olarak etki etmektedir.

2.10.2.2.2. Süperoksit dismutaz (SOD):

Esas endojen antioksidandır. Oksijen üreten tüm mikroorganizmalarda bulunan metalloproteindir. Oksijen kullanımı yüksek olan dokularda SOD aktivitesi artar. Substratı olan süperoksitin H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar.⁽²⁵⁾

İnsanlarda SOD'ın üç tipi vardır:

SOD-1: Cu-Zn SOD: Sitoplazmada bulunur.

SOD-2: Mn-SOD: Mitokondride bulunur ve antitümör aktivitede etkindir.

SOD-3: ES-SOD: Ekstrasellüler sıvıda bulunur. Heparin ve heparin sülfat gibi glukozaminoglikanlara afinitesi yüksektir. Memeli dokularında regülasyonu primer olarak sitokinlerce sağlanır.⁽³⁰⁾

H_2O_2 'nin H_2O 'ya dönüştürülmesi ise GSH-Px veya katalaz tarafından yapılır. SOD katalitik aktivitesindeki herhangi bir artış H_2O_2 oluşumunu arttırdığından nötralizasyonu sağlamak için GSH-Px aktivitesinin de artması gerekir. Birinci ve ikinci aşamadaki enzimlerin dengede olması hücreyi oksidatif hasardan korur. SOD, hücredeki SOR toksisitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Süperoksit iyonlarının artmış oluşumuna yanıt olarak SOD aktivitesi artar. Hücrelerdeki SOD ve GSH-Px aktivitesi arasındaki dengesizlik hücrelerdeki oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilir. GSH-Px aynı zamanda GSH'ın yükseltgenmesinde etki etmektedir.⁽²⁸⁾ SOD, fagosit edilmiş bakterilerin

hücre içinde öldürülmesinde de görev alır. Hücreyi özellikle DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucudur.⁽³¹⁾

2.10.2.2.3. Katalaz:

Bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, subsellüler organellerinin iç kısmında bulunan peroksizom enzimidir. Aktif merkezinde dört adet hem grubu içeren tetramerik yapıya sahip bir hemoproteindir. Dokuların H₂O₂ radikalini su ve moleküler oksijene metabolize ederek reperfüzyon hasarından korur. H₂O₂ aktivitesinin azaltılmasında GSH-Px'a göre daha düşük aktivitedir. H₂O₂ oluşumunu, lipid peroksidasyonu ve vasküler hasarı baskılar.⁽³²⁾ Kısa süreli İR'de antioksidan enzim aktivitesi artarken tüketilen antioksidan enzimlerin yerine konulamaması nedeniyle uzun süren I/R' de enzim aktivitesinde azalma oluşur.

2.10.2.2.4. Malondialdehit (MDA):

Serbest radikallerin en önemli hasarlarından biri lipid peroksidasyonudur ve bu MDA oluşumu ile değerlendirilebilir.^(27,28) Lipid peroksidasyon yan ürünüdür. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelir ve ölçümü tiyobarbitürik asitle yapılmaktadır. Günümüzde birçok hastalıkta oksidatif stres belirteci ve doku hasarının en iyi göstergesidir. İskemi/reperfüzyon hasarının şiddetini değerlendirmede yaygın kullanılan geleneksel yöntemlerden biridir, ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşüktür.⁽³³⁾

2.10.2.2.5. Hidroperoksidazlar

Memeli dokularının hasarı, doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Esteraz ve lipoksijenaz enzimlerinin aktivasyonu hidroperoksidazları oluşturur.⁽³⁴⁾

2.10.2.2.6. Tiyobarbitürik asit (TBA)

Lipid peroksidasyon aldehytleri (MDA gibi) ile reaksiyona giren ve biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için sık kullanılan parametrelerden biridir.

2.10.2.2.7. İsoprostanlar

Serbest radikallerin katalizlediği bir mekanizma ile araşidonik asitten oluşan ürünlerin oluşturduğu bir kompleks ailedir.

2.10.2.3. Radikallere karşı savunma sistemleri

Memeli hücrelerini oksidanlara karşı savunan beş mekanizma önemlidir⁽²⁸⁾

1. Metal iyonlarının bağlanması ile toksik radikal oluşumunun önlenmesi
2. Oluşan radikallerin toplanması ve bastırılması
3. Radikal zincir reaksiyonlarının kırılması
4. Hedef molekülün hasar sonrası tamiri veya tamir edilemeyecek durumdaki moleküllerin uzaklaştırılması
5. Antioksidan kapasitenin artırılması

Tablo 6: Major endojen antioksidanlar ve etkileri⁽³⁵⁾

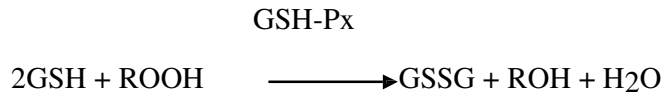
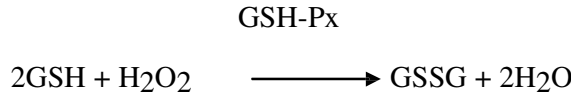
Adı		Etkisi
SOD -Cu, ZnSOD	Sitoplazma Hücre yüzeyi	Oksijenin hidrojenperoksit'e dismutasyonunu katalizler $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
Katalaz	Peroksizom	
Glutasyon peroksidaz	Sitoplazma	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GS} \longrightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{GSSH}$
Glutasyon	Hücre içi	Hücre sel indirgen
Koenzim Q10	Hücre membranı	Aktif elektron taşıyıcısı
E vitamini	Sitoplazma ve plazma	Lipid peroksidasyon zincirlerini
β karoten	Plazma	LDL oksidasyonunun inhibisyonu
C vitamini(askorbik asit)	Sitoplazma ve plazma	Antioksidan olarak direkt veya E vitamini için kofaktör olarak (E vitamini ile kan lipid peroksit konsantrasyonlarında azalma)

Antioksidanlar iki gruba ayrılır⁽²⁵⁾

1. Enzimatik antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutasyon peroksidaz
2. Enzimatik olmayan antioksidanlar: C vitamini, E vitamini, melatonin, bazı β -blokerler (metoprolol, karvedilol), amiodaron, karotenoidler, tiyol antioksidanlar (glutasyon, tiyoredoksin ve lipoik asit), naturel flavanoidler.

2.10.2.3.1. Glutasyon peroksidaz

Hücrelerin daha çok sitozollerinde bulunur. H₂O₂ ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. İnsanlarda dört farklı GSH-Px bulunur ve bunların hepsi peroksitlere iki elektron ekleyerek selenoller (Se-OH) oluştururlar. Selenoenzimler, antioksidan özellikleri sayesinde peroksitleri Fenton reaksiyonu aracılığıyla elimine ederler. GSH-Px'in aracılık ettiği katalitik reaksiyonun substratları H₂O₂ ve organik peroksit ROOH'dır.⁽³⁴⁾



GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli görevlere sahiptir. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkin antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, H₂O₂'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur.⁽³⁶⁾

2.10.2.3.2. Glutasyon

Tiyol grubu antioksidanlardan biridir. Tripeptit yapıda olup sitozol, çekirdek ve mitokondride yüksek oranda bulunur. Glutasyonun redükte formu GSH (glutasyon); okside formu GSSH (glutasyon disulfid)'dir. GSH çekirdekte DNA yapımı ve onarımı için gerekli olan sülfhidril proteinlerinin redükte durumunun sürdürülmesinde görev alır.⁽³⁴⁾

2.10.3. Sitokinler

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırırlar.^(37,38)

Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler denilmektedir.⁽³⁷⁾ Keşfedilen ilk sitokin interferondur(IFN). Daha sonra Oppenheim'ın çalışmaları⁽³⁹⁾ ile 1975'ten itibaren sitokinler ile ilgili bilgiler hızla artmıştır. Ancak terminoloji halen biraz karışık ve tartışmalıdır. Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflaması Tablo 7'de gösterilmiştir.⁽³⁸⁾

<i>TİP</i>	<i>SİTOKİN</i>
İnterferonlar	IFN alfa, IFN beta, IFN gama
Hematopoetik büyüme faktörleri	GM-CSF, G-CSF, Eritropoetin, IL-3, IL-1, IL-6
İnterlökinler ve immunostimulanlar	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF
Antiinflamatuvar sitokinler	TNF bağlayıcı protein, IL-4, IL-10, TNFbeta, IL-1Ra, IL-13

Tablo7: Sitokinlerin Biyolojik Özelliklerine Göre Sınıflaması⁽³⁸⁾

Sitokinlerin çoğu multifonksiyoneldir. Bir kısmı birbiri ile benzer aktivite gösterir (TNF ile IL-1 gibi), ancak genetik olarak tamamen farklı moleküllerdir.⁽³⁷⁾ Son yıllarda sitokinleri kodlayan genlerin çoğu klonlandığı için, bugün birbirinden farklı ve genetik yapı olarak birbiriyle ilişkisiz sitokinler tanımlanmaktadır. Etki şekilleri son derece kompleks olup, herhangi bir stimulasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur.⁽³⁸⁾ Organizmada endokrin(sistemik), parakrin(salındıkları hücre çevresindeki hücrelere), otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler.⁽⁴⁰⁾ Karşılıklı etkileşerek ve pozitif-negatif feedback mekanizmaları ile birbirlerini regüle ederler. Bazı sitokinler ise kendi sentezini indükleyebilir. Biyolojik olarak 10^{-10} - 10^{-15} M konsantrasyonda aktiftirler.^(37,38,40) İhtiyaç halinde salınıp daha sonra kaybolurlar. Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon gerekir. Etkileri çeşitli inhibitör ve antagonist madde ile modüle edilebilir.

Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu bağlanma reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur.⁽⁴⁰⁾

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır. Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Örneğin, amniotik sıvıda IL-6 tayini intrauterin enfeksiyonların, IL-1, TNF-alfa, IL-6 ve IL-8'in serumda ölçümü belirli enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir.⁽⁴¹⁾ Bu sitokinlerden biri olan IL-6 ciddi enfeksiyon hastalıklarında yapımlarına neden olduğu akut faz reaktanlarından önce vücut sıvılarında

belirmekte ve kısa sürede anlamlı seviyelere ulaşmaktadır.⁽⁴²⁾ In vitro çalışmalarda lipopolisakkarit, endotoksin ve IL-1 stimülasyonu ile endotel ve timus epitel hücreleriyle, yenidoğan lenfositlerinden IL-6 üretildiği gösterilmiştir.⁽⁴³⁾

Spesifik reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar ve immünolojik yanıtta görevli düzenleyici proteinlerdir. Endotel hücreleri, lökositler ve hemen hemen tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenirler.⁽⁴⁴⁾ I/R hasarında inflamatuvar cevabın hem başlatılmasında hem de devamında önemli role sahiptirler. Reperfüzyon sonrası, dolaşımda IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler gözlenir. Bu ajanlara karşı antagonistler kullanılarak, hem IL-1'in hem de TNF- α 'nın vasküler yaralanmaya katkıda bulundukları ve endotel adhezyon moleküllerini arttırdıkları gösterilmiştir.⁽¹⁹⁾ I/R'da sitokin salınımının bilinmesine rağmen bu sitokinlerin permeabilite üzerine olan etkilerinin direkt mi yoksa hücre adhezyon molekülleri ekspresyonu ve nötrofil adhezyon aktivasyonu yoluyla mı olduğu bilinmemektedir.⁽⁴⁵⁾

2.10.3.1. Tumor nekrozis faktör (TNF)

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu isim verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. TNF- α ve TNF- β olarak ikiye ayrılır. TNF- α ve TNF- β arasında yaklaşık %30 oranında benzerlik vardır. 6. kromozom üzerinde yer alan iki ayrı gen tarafından yapılır. Aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için yarışır. TNF- α 'nın molekül ağırlığı 17 kDa'dır. TNF- α başlıca aktif makrofajlar tarafından yapılır. TNF'nin iki ayrı gen tarafından kodlanan iki ayrı reseptörü vardır. Tip II reseptör başlıca miyeloid hücrelerde bulunurken Tip I reseptör pek çok hücrede mevcuttur.⁽⁴⁶⁾

TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonları, konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. TNF- α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Adezyon molekülleri endotelin önce nötrofiller daha sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- α , nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır.⁽⁴⁶⁾

TNF- α 'nın genel sistemik etkileri⁽⁴⁷⁾ :

1. Endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur. Bu ateşin nedeni, hipotalamik hücrelerin aşırı prostoglandin sentezlemesidir.
2. Mononükleer fagosit ve vasküler endotelin, IL-1 ve IL-6; hepatositlerin ise akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır. Akut faz proteinleri, organizmada bir doku hasarı ve inflamasyon olduğu zaman plazma düzeyleri değişiklik gösteren proteinlerdir. Bunlardan bazılarının konsantrasyonu artarken (C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A, α -2 makroglobulin, fibrinojen, seruloplazmin, ferritin, kompleman komponent-3 gibi) bazılarının ise düşer (albümin, transferrin gibi).
3. Damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
4. Uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir. TNF- α , osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kartilaj turnover'ını, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Aşırı miktarda TNF- α salınımı dolaşım yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile ölüme sebep olabilir.⁽⁴⁸⁾ Deneysel çalışmalarda, anti TNF- α antikorları intraventriküler olarak verildiğinde enfarkt volümünde azalma olduğu gözlenmiştir.⁽⁴⁹⁾ Farelerde stroke öncesi TNF- α beyne verildiğinde iskemik süreci arttırmaktadır.⁽⁴⁹⁾ TNF- α , prokoagulatör faktörlerin ve lökositlerin endotelyumdan geçişini kolaylaştırarak iskemik hasarın artmasına yardımcı olmakta, nötrofilleri aktive etmekte ve lökosit-endotelyal hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır.⁽⁵⁰⁾

2.10.3.2. İnterlökinler

Mononükleer fagositler, B lenfositler, Naturel Killer (NK) hücreler, hücre kültürlerinde büyüyen T lenfositler, keratinositler, dentritik hücreler, astrositler, fibroblastlar, nötrofiller, endotel ve düz kas hücreleri tarafından yapılabilsede başlıca kaynağı aktif mononükleer fagositlerdir.⁽⁴⁶⁾

IL-1, düşük konsantrasyonda lokal inflamasyon mediatörü olarak etki gösterir. Endotel hücrelerin prokoagülan özelliklerini ve lökosit adezyonunu mümkün kılan yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Mononükleer fagosit ve endotel hücrelerde kemokin

sentezini uyarır.⁽⁴⁶⁾

Inflamatuvar reaksiyon sırasında, lökosit ve nötrofiller iskemi bölgesine hızla hareket etmektedir. Lökositler, kapillerlerde obstrüksiyon, vazokonstriksiyon ve sitotoksik mediatörlerin salınımı sonucu hücrelerde irreversible değişikliklere neden olmaktadır. IL-1 β , nötrofil infiltrasyonunda ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışında rol oynamaktadır.⁽⁵⁰⁾ Ayrıca, inflamatuvar metabolit ve enzimlerden, prostoglandinlerin, kollojenaz ve fosfolipaz A2'nin salınımını arttırmaktadır. TNF- α ve IL-6 sentezinin stimülasyonu yanı sıra her ikisiyle de sinerjistik etki göstermektedir.⁽⁵¹⁾

IL-1 β 'nin bu etkilerine ilaveten, iskemi esnasında intrasellüler kalsiyum düzeyinin artmasında, serbest oksijen radikallerinin oluşumunda, NO sentezi stimülasyonu sonucu NO artışında, araşidonik asit salınımında, CRP, kompleman, β -amiloid düzeylerinin yükselmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Anti IL-1 β antikoru ve IL-1 reseptör antagonistleri kullanılması yanı sıra IL-1 β sentezinde görevli enzimlerin inhibisyonunun, inflamasyonun ve dolayısıyla iskemik sürecin düzelmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.⁽⁵¹⁾

IL-6 hem lenfoid hem de non-lenfoid hücrelerce üretilir. İnflamasyonda akut faz cevabını düzenler.⁽⁴⁴⁾

IL-8, güçlü bir kemokindir. İskelet sisteminde, miyokardiyal ve renal İR hasarında anlamlı düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Lökositlerde ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Nötrofil kemotaksisi ve adhezyonu fonksiyonunun yanı sıra nötrofillerden salınan proteolitik enzimlerin degranülasyonuna da neden olur. Oksidatif patlamadaki bu rolünden dolayı reaktif oksijen moleküllerinin üretimini arttırmış olur.⁽⁴⁴⁾

İNERLÖKİN-6:

IL-6 moleküler çalışmalarla IFN-beta2, beta hücre uyarıcı faktör 2(BSF-2), hibridoma plazmositom büyüme faktörü(HPGF veya IL-HP 1), hepatosit uyarıcı faktör(HSF), monosit-granülasit indükleyici tip 2(MGI-2), sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir.^(52,53)

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000-30000kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur.⁽³⁷⁾ IL-6 geni 7. Kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda

fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir. (Tablo 8).⁽⁵³⁾

Normal Hücreler	Hücre Klonları	Tümör Hücreleri
T hücreleri	T hücre klonları(HTLV-1 ile değişikliğe uğramış)	Kardiak miksoma
B hücreleri	U937	Myelom hücreleri
Monositler	P388D1	Hipernefroma
Fibroblastlar	MG63 osteosarkom hücre klonu	
Keratinositler	T24 mesane karsinomu	
Endotelial hücreler	A549 akciğer karsinomu	
Astrositler	SK-MG-4 glioblastom	
Kemik iliği stromal hücreleri	U373 astrositom	
Mezengial hücreler		

Tablo 8: IL-6 üreten hücreler⁽⁵³⁾

IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar.⁽³⁷⁾ TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), IFN-beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virus(HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler.⁽⁵³⁾ IL-4 ve IL-13 IL-6 sentezini inhibe eder.⁽⁵⁴⁾

IL-6 RESEPTÖRLERİ VE SİNYAL OLUŞUMU

Hücrelerde sitokin reseptörü sayısı genellikle 102-103 civarındadır. Bu sayı hormon ya da büyüme faktörü reseptörleri ile kıyaslandığında 100 kat daha fazladır. IL-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler.^(52,53)

IL-6'nın fonksiyonel hali homodimerdir ve tip 1 sitokin reseptörüne bağlanan sitokinlerdeki gibi her bir subünite dört alfa heliks yapısında globüler dizilim yapar. Diğer sitokinlerin aksine sinyal iletimi için intrasitoplazmik kısım gerekli değildir. Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir.^(52,53) IL-6'nın postreseptör mekanizmaları henüz bilinmemektedir.^(37,52,53)

IL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri:

İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri

Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür.^(52,53) TNF ile IL-1 ve IL-6 antitümöral etki yapar.⁽⁵⁴⁾

Hematopoez Üzerindeki Etkileri

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir.⁽⁵²⁾ Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler.⁽⁵⁴⁾ Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Farelerde ise M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir.⁽⁵³⁾

Akut Faz Reaksiyonları Üzerindeki Etkileri

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF IL-6'nın, TNF IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek

akut faz cevabını oluşturur^(55,56). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir.⁽⁵⁷⁾ IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptogloblin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. ^(55,56) Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar.⁽⁵⁶⁾

İnflamatuvar Olaylar Üzerindeki Etkileri

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünleri ne karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram(-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNFalfa seviyeleri yüksek bulunmuştur.⁽⁵⁸⁾ Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir.⁽⁵⁹⁾ HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını artırır.⁽⁶⁰⁾ IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla MHC1 sınıfı antijenlerin yapımını uyarır.⁽⁵⁴⁾

İTERLÖKİN-8

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup moleküler ağırlıkları 8000 ile 16000 arasında değişir. % 20-50 aminoasit dizisi ile birbirlerine benzerler. 7-transmembran reseptörlerine bağlanarak, 10⁻⁸-10⁻¹¹M konsantrasyonda aktive olurlar. IL-8' de bu kemokin ailesinin bir üyesidir.⁽⁶¹⁾

Kemokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Bu hücreler aktive monosit-makrofaj ve endotel hücreleridir ve çeşitli hücre tipi kombinasyonları için kemotaktiktirler. Miktar olarak oldukça fazla üretilirler. Bu proteinler için henüz tek tip bir isimlendirme sistemi oluşturulamamıştır, yaptıkları işe yönelik isim alırlar.⁽⁶²⁾ IL-8' in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. Kemokinler hedef hücrelerin dominant olarak büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar.⁽⁶¹⁾ IL-8 'in hedef hücreleri ise nötrofillerle T hücreleridir. Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranulasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır.⁽⁶²⁾

Kemokin reseptörleri ve IL-8 etki mekanizması:

Tüm kemokinler iki çift sistein rezidüsünden oluşan, iki intramoleküler disülfid bağı taşırlar ve amino terminaline en yakın sistein çiftinin dizilişine göre iki alt gruba ayrılırlar. C-X-C(veya alfa) kemokinlerde bu sisteinler bir aminoasit tarafından ayrılmıştır ve 4. kromozomdaki genlerle kodlanmıştır. C-C(veya beta)kemokinlerin genleri ise 17.kromozomda kodlanmış olup, iki sistein birleşiktir. IL-8 C-X-C kemokin ailesinin bir üyesi olup 7-transmembran helikal G protein-çifti reseptörü olan CXCR1 ve CXCR2 ye bağlanarak etkisini gösterir.⁽⁶³⁾

IL-8 lökositlerin vasküler endotele stabil olarak bağlanması için adezyonunda rol oynar. İkincil olarak infeksiyon alanında konsantrasyon artışı sayesinde nötrofillerin migrasyonunda gradyan sağlar. Bu gradyan enfekte bölgedeki ekstraselüller matriksin proteoglikan molekülleriyle ve endotel hücre yüzeyine kemokinlerin bağlanması ile oluşur. Kemokinler katı bir yüzey üzerinde immobilize olurlar ve lökositler buraya göç edebilir. Kemokinlerin ekspresyonunu indükleyen ajanlar; lipopolisakkarid gibi makrofaj aktivatörleri, poliklonal mitojenler ve T hücre aktive eden antiijenler ile platelet aktivasyonu indükleyicileridir. Ek olarak IL-1, IL-2, IFN gama, TNF ve PDGF gibi proinflamatuvar sitokinler de potent olarak çeşitli kemokinleri etkilerler.⁽⁶²⁾

Kemokinlerin birbirlerini indükleyici etkisi sınırlıdır ancak bazı durumlarda diğer mediatörleri indükleyebilirler. Grup olarak kemokinler inflamasyon bölgesine her tip lökosit selektif olarak çekebilir. Bunu bağlanma aktivitesini indükleyerek ve lökosit integrinlerinin yüzeyde ekspresyonuyla yaparak endotele bağlanmayı ve dokuya invazyonu sağlarlar. Bu yolla örneğin IL-8 nötrofillerin endotele bağlanmasını sağlar. Endotel hücreleri tarafından kemokin sekresyonu lökosit migrasyonunu damar duvarı boyunca artırır ve kemokin gradyanı dokuya migrasyonu yönetir. IL-8 ve tüm bilinen kemokinler glikozaminoglikanlara sıkıca bağlanırlar ki bu glikozaminoglikanlar ekstraselüler matrikste ve endotel yüzeyinde bulunarak sekrete edilen kemokinlerin bölgesel olarak depolandığını gösteren bir mekanizma gibidir. Yüksek konsantrasyonlarda kemokinler aynı zamanda hücresel efektör fonksiyonlarıda aktive ederler, örneğin degranulasyon ve metabolik parçalanma nötrofillerde IL-8 tarafından, monositlerde MCP-1, eozinofillerde ise RANTES veya MIP-1alfa tarafından tetiklenir.⁽⁶¹⁾ Antiijen ile aktive edilmiş T hücreleri, endotel hücrelerinden IL-8 ve MCP-1 salgılanmasına yol açar. Bu sekrete edilen kemokinler endotel hücre yüzeyinde heparan sülfat

glikozaminoglikanlara bağlanırlar, endotel hücre adezyon molekülüne bağlanmış lökositlerle temas ederler ve kemokinler lökositlerin ekstrasvazasyonuna yol açarlar⁽⁶⁴⁾

IL-8'in Biyolojik ve Klinik Özellikleri

Anjiogenezdaki rolü:

IL-8 kobayda korneal neovaskülarizasyon modelinde endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek yeni kan damarları oluşumunu uyarmaktadır. Bu da organogenez yara iyileşmesi, tümör büyümesi, metastazlarda etkilerinin olabileceği yönünde fikirler oluşturmaktadır.⁽⁵⁴⁾

İmmun sistem üzerindeki etkileri:

Primer olarak mononükleer fagositlerden, endotelial ve epitelyal hücrelerden kaynaklanan IL-8, aynı zamanda T hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler ve kondrositlerden de salgılanabilir. IL-8 sentezi lipopolisakkaritler, IL-1, TNF ve virüsler tarafından da aktiveflenebilir. IL-8 nötrofiller için en potent kemotaktiklerden biridir. Aynı zamanda polimorfonükleer nötrofillerin degranulasyonunu(özellikle solunum yollarında) ve CD11b/CD18 ile endotel hücrelerine adezyonunu sağlar.⁽⁵⁴⁾

Akut faz reaksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri:

İnflamatuvar yanıtta diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. Örneğin LTB4 hücre aktivasyonunda dakikalar içinde ortaya çıkıp, 3 saatte pik yaparken konsantrasyonu azalmaya başladığında IL-8 yeni sentezlenerek sekrete edilir ve salgılanması 24 saat sürer.⁽⁵⁴⁾

IL-8 ve diğer alfa kemokinler inflamatuvar reaksiyonu ve ağır travması olan hastaların kanında bulunmuş ve inflamasyon bölgesinde; romatoid artritte sinovyal sıvıda, psöriatik deride ve septik şoklu hastaların dolaşımında tesbit edilmiştir. Bu yüzden alfa kemokinler akut inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak pyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülmektedirler. Farelerde IL-8 reseptör homoloğu genler taşıyanların bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları gösterilmiştir.⁽⁶¹⁾

2.11.NORMAL ENDOTEL FONKSİYONU

Endotelyum, vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşan bir dokudur.⁽⁶⁵⁾

Erişkin bir insanda endotel hücre kitlesi toplam ortalama 1kg ağırlığında olup yaklaşık 1-7m² lik bir yüzey alanı oluşturmaktadır.⁽⁶⁶⁾ Endotelial doku prostasiklin, NO (endotel kaynaklı gevşetici faktör: EDRF), endotelinler, endotel hücre büyüme faktörleri, interlökinler, plazminojen inhibitörleri ve von Willebrand faktör gibi maddeler salgılar. Bu genel fonksiyonlara ilaveten endotelial doku, akciğerlerde gaz değiş tokuşu, kalpte miyokardiyal fonksiyonun kontrolü, karaciğer ve dalakta fagositozis gibi vücudun farklı bölümleri için farklılaşmış organ spesifik rollere de sahiptir.⁽⁶⁶⁾ (Tablo 9)

SAĞLAM ENDOTELİN ÖZELLİKLERİ
1-Vazomotor tonus regülasyonu
2-Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz regülasyonu
3-Vasküler hücre büyümesini regüle eder
4-Lökosit ve trombosit adhezyonunu regüle eder
5-Lipid oksidasyonunu düzenler
6-Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur
7-Trombojenik cevabı düzenler

Tablo9: Sağlam endotelin özellikleri⁽⁶⁶⁾

Vazomotor tonusun kontrolü;

Endotelyum dolaşımla çevre dokular arasında yalnızca yapısal bir bariyer olma özelliği göstermez aynı zamanda fizyolojik durumlarda vasküler hemodinamiyi etkileyen mediyatörler de salgılar (Tablo 10),(Şekil 1). Endotelial hücreler NO ve prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatörler yanı sıra endotelin (ET) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi vazokonstriktörler salgılayarak kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar.⁽⁶⁶⁾

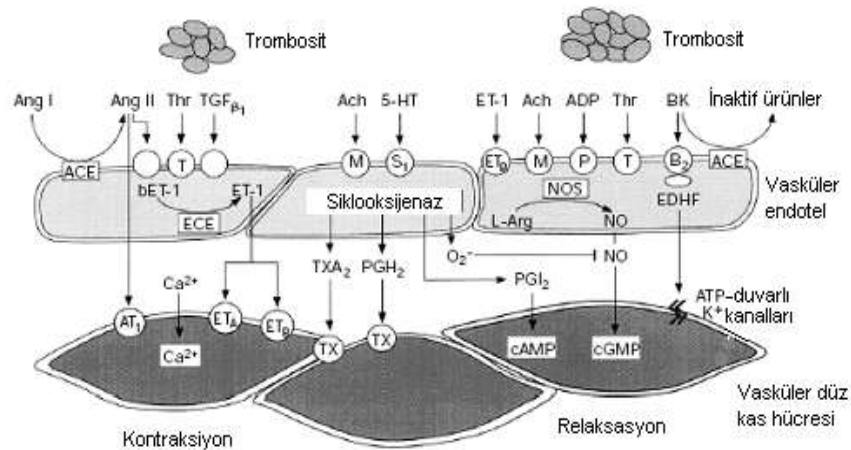
2.11.1.ENDOTELDEN SALINAN MEDİYATÖRLER

Vazodilatör mediyatörler:
Adenozin
Nitrik Oksit
Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EKRF)
Prostasiklin (PGI ₂)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)

Tablo 10a. Endotelden salınan vazodilatör mediyatörler⁽⁶⁶⁾

Vazokonstrüktör mediyatörler:
Endotelin-1 (ET-1)
Anjiyotensin II
Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör (EKKF)
Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)

Tablo 10b. Endotelden salınan vazokonstrüktör mediyatörler⁽⁶⁶⁾



Şekil 1: Endotelyumdan salınan vazoaktif mediyatörler. Endotel hücresi hem relaksasyona (sağda) hemde kontraksiyona(solda) neden olan faktörler salgılar.⁽⁶⁶⁾

2.11.1.1.Nitrik Oksit (NO):

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen nitrik oksit eşleşmemiş bir elektron taşıyan yüksüz bir moleküldür. NO in bu özelliği onu eşsiz bir mesajcı yapar. Yani yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer, eşleşmemiş bir elektrona sahip olması nedeni ile hızlı reaksiyona girer. Yarı ömrü 20-30 sn dir.⁽⁶⁷⁾ Endotelyal gevşetici faktör varlığı ilk olarak Furchgott ve Zawadzki⁽⁶⁸⁾ tarafından 1980 yılında tavşan aort halkasında sağlam bir endotel varlığında asetilkoline gevşeme şeklinde yanıt verilmesiyle fark edilmiştir.

NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile sentezlenir. Nitrik oksit oluşumu; Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzim grubu tarafından L-argininden L- sitrüllin oluşumu sırasında meydana gelir. Bu süreçte NOS, kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), flavin mononükleotit (FMN), flavin adenin dinükleotit (FAD) ve tetrahidrobiopterin (BH4)'e gereksim duyar. Tam kanda NO, hızlıca nitrit (NO²⁻) ve nitrata (NO³⁻) metabolize olur. Nitrat ve nitrit, tam kanda NO üretiminin önemli göstergesidir.⁽⁶⁹⁾

NO'nun hem pro-inflamasyonda hem de anti-inflamasyonda etkileri vardır. Düşük dozları (pikomolar) koruyucu iken bunun aksine yüksek (mikromolar) konsantrasyonları pro-inflamasyona ve hasara yol açar.⁽⁷⁰⁾

NO, vazodilatasyonda, immünitede, platelet ve lökositlerin adezyonunda, nörotransmittör oluşumu gibi olaylarda haberci molekül olarak fonksiyon gösterir. Vasküler hastalıklar, NO üretiminin zayıflamasıyla ilişkili olmasına karşın septik şok, serebral infarktüs, diabetes ve nörodegeneratif hastalıklarda da NO üretiminin artmasıyla ilişkili olmaktadır.⁽⁷¹⁾

NO, lökosit adezyonu ve kemotaksisinde güçlü etkilere sahiptir. NO üretimi, nötrofil ve endotelyal hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını düşürür. Bu etkiler lökosit adezyonunun azalmasına yol açar. NO, mast hücreleri aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir. NO, makrofaj sitokin üretimini down regule edebilir. Oksidatif stres koşulları altında NO, serbest radikal temizleyicisidir, böylelikle hücre hasarı önler. Bununla birlikte NO'nun yüksek seviyelerinin mutagenез ve diğer DNA hasarı ile ilişkili olduğu, ayrıca demir-sülfür içeren enzimlerin fonksiyonlarını değiştirerek mitokondriyal solunumu bozduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁰⁾

NO, spinal kord, retina ve beyin de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi boyunca da sentezlenir. Sinir sisteminde normal fizyolojik regülasyonda önemli olmasına karşın, aşırı

miktarları beyin için nörotoksik etki yaparak, iskemi ve beyin hasarına neden olur. NO, sinir sisteminde hücre-hücre sinyalleşmesinde önemli bir moleküldür.^(72,73) Fakat yaşlı beyinde artış gösterir.⁽⁷⁴⁾

Memelilerde NO sentezleyen üç değişik NOS vardır. NO sentezi ile ilgili ilk bilgiler enflamatuar hücreler (makrofaj vb.) üzerinde yapılan gözlemlerle elde edilmiştir. İnaktif enflamatuar hücrelerde NO saptanmazken bu hücrelerin aktive edilmesiyle NO salgıladıkları saptanmıştır.⁽⁷⁵⁾ Bu nedenle enflamatuar hücrelerdeki NOS ‘uyarılabilir NOS’ (uNOS) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra enflamatuar hücrelerin aksine endotelial ve nöronal dokuların sürekli olarak NO üretilip, salgıladığı saptandı ve bu dokulardaki NOS a ‘sürekli çalışan NOS’ (sNOS) ismi verildi. Daha sonra köken aldıkları dokulara göre eNOS (endotelial) ve nNOS (nöronal) olarak isimlendirildiler.⁽⁷⁶⁾

nNOS ve eNOS az miktarlarda NO üretirken, iNOS ise çeşitli uyarılara cevapta yüksek miktarda NO üretir. Böylece NO hem hücrelerde koruyucu etki, hem de toksik etki gösterir. Bu olay birçok hücre tipinde meydana gelir.⁽⁷¹⁾

eNOS, santral sinir sisteminde birçok nöronda bulunur. Serebellum, cerebral korteks, hipokampus, hipotalamusta yüksek düzeyde eksprese edilir, vasküler endoteliumda bulunur. Hücre içi kalsiyum artışı, bu enzimi aktive eder. Kalsiyuma bağımlı nöronal ve endotelial NOS ile üretilen NO, cGMP üzerinden anti-apoptotik etki gösterir. iNOS ile daha fazla üretilen NO ise, patolojik koşullarda apoptozisi indükler.⁽⁷⁷⁾ iNOS, Santral sinir sisteminin yaşlanmasında ve nörodejeneratif süreçte katkıda bulunur.⁽⁷³⁾

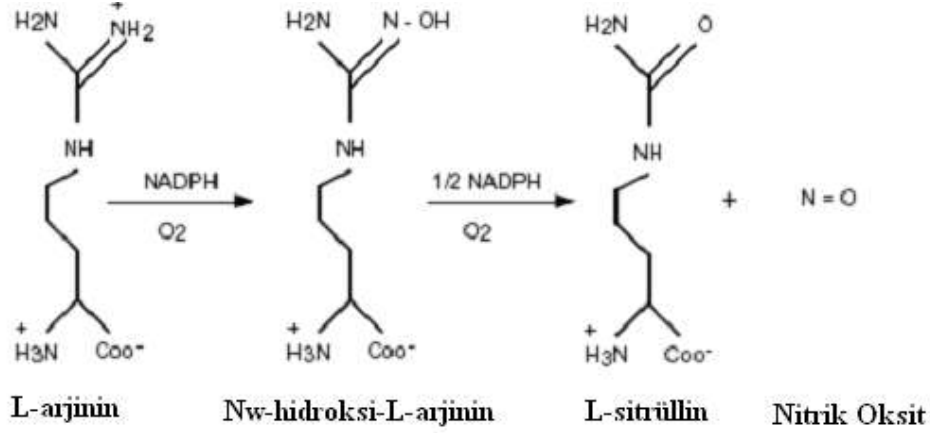
Kısa süreli tekrarlanan sistemik enfeksiyonlarda merkezi sinir sisteminde iNOS artışı, nöron ölümüne neden olarak hipokampusta hafıza zayıflığına neden olur, epifiz bezinde değişikliğe neden olarak antioksidan ve anti-aging hormon olan melatonin salınımını düşürür.⁽⁷⁸⁾

Asimetrik N^G, N^G-dimetil-L-Arginin (ADMA); güçlü NOS inhibitörüdür. ADMA seviyeleri bazı patolojik koşullarda; hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkolestroleminde artar.⁽⁷¹⁾

eNOS endotelde sürekli olarak sentezlenir. Kültürde endotel hücresi ile yapılan deneylerde NOS sentezinin birçok faktör tarafından artırılıp, azaltıldığı gösterildi. eNOS sentezini arttıran faktörler shear stres, lizofosfatidilkolin (yağ asidlerinden birini kaybetmiş bir fosfolipid), siklik GMP analoglarıdır.⁽⁷⁹⁾ Düzenli egzersiz yaptırılan köpeklerde eNOS düzeyi artmıştır.⁽⁸⁰⁾

eNOS aktivitesini azaltan faktörler ise TNF-a, okside LDL ve hipoksidir. Aterosklerotik plaküzindeki endotel hücrelerinde eNOS sentezinin azalmadığı gösterilmiştir.⁽⁸¹⁾

Şekil 2: Nitrik oksit oluşumundaki reaksiyon ⁽⁶⁹⁾



İlk olarak NO, guanil siklaz Hem prostatik grubuna NO in bağlanmasıyla vasküler düz kas hücrelerini gevşeterek bazal tonusu idame ettirir.⁽⁸²⁾ Endotel kaynaklı NO aynı zamanda cGMP bağımlı mekanizmayla trombositlerin adezyonunu, aktivasyonunu, sekresyon ve agregasyonlarını inhibe eder. NO bu etkilerini ayrıca trombosit içi kalsiyum artışını ve trombositlerdeki P-selektin ekspresyonunu inhibe ederek de gösterir.⁽⁸³⁾ Kardiyovasküler sistemdeki bu etkilerine ilaveten, endotel kaynaklı NO endotelyuma lökosit adezyonunu, düz kas hücresi migrasyon⁽⁸⁴⁾ ve proliferasyonunu⁽⁸⁵⁾ da inhibe eder.

NO salınımına yol açan nedenler:
Nörotransmitterler (Asetilkolin ve Noradrenalin)
Trombositlerden salınan maddeler (Serotonin, Adenozin di fosfat)
Koagülasyon sırasında oluşan maddeler (Trombin)
Damar duvarında oluşan otakoidler (Histamin, Bradikinin ve Endotelin)
Pulsatil stres ve akımın shear stres

Tablo 11.Endotel kökenli relaksan faktör salınımına yol açan nedenler⁽⁶⁹⁾

2.11.1.2. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF):

Trombositler, kemik iliğindeki venöz boşlukların endotelinin alt bölgesinde yerleşen, 30-100 mikron çapında olan megakaryositlerden gelişirler. Transendotelial olarak endotel lümenine geçen megakaryositlerden proplatelet olarak adlandırılan altı tane öncül sitoplazma parçacığı oluşur. Bir proplateletten de 1200 tane trombosit oluştuğu bilinmektedir.⁽⁸⁶⁾ Trombositlerin yaşam süreleri kısa olup, 3-4 gün yaşarlar. Yaşlı ve cansız trombositler özellikle dalakta retikulum hücreleri tarafından fagosite edilirler. Bu şekilde 3-4 günde bir sürekli yenilenirler.⁽⁸⁷⁾

Trombositler 2-4 mikron çapında, çok küçük, çekirdeksiz kan şekilli elemanlardır çok çabuk şekil değiştirirler ve uzantılarıyla civara yapışarak kümeler yaparlar. Belli başlı biyolojik özellikleri çabuk bozulup değişimleri ve yapışkanlıklarıdır.⁽⁸⁸⁾

Önceleri, genç trombositlerin daha ağır ve büyük, yaşlı trombositlerin ise daha küçük ve hafif olduğu düşünülürken, daha sonra yapılan çalışmalarla, trombosit yaşı ve büyüklüğü arasında net bir ilişki olmadığı belirlenmiştir.⁽⁸⁹⁾

Platelet Aktive Edici Faktör (PAF); organizmada lökosit, makrofaj, trombosit, damar endotel hücreleri ve lenfosit gibi çeşitli hücrelerin zarlarındaki fosfolipidlerden oluşan ve etkisini özelleşmiş PAF reseptörlerine bağlanarak gösteren bir mediatördür. Oluştuktan hemen sonra salınır. Kemotaktik etkenler ve immün etkenler PAF üretimine neden olurlar. İnflamasyon ve allerjide gerekli birçok hücre (nötrofil, makrofaj, lenfosit, eozinofiller) ile endotel hücreleri iyi birer PAF kaynağıdır.⁽⁹⁰⁾ Karaciğerde oluşan bazı proteinler ve kortikosteroidler ise PAF oluşumunu inhibe ederler.⁽⁹¹⁾

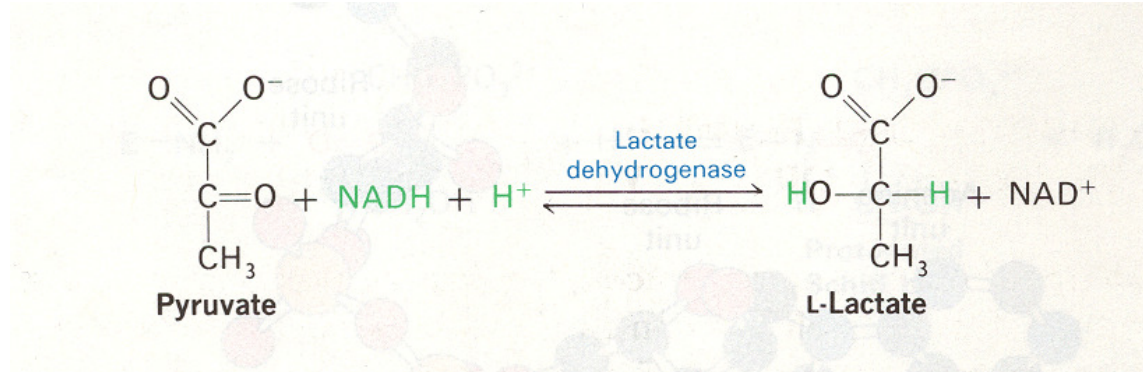
Platelet Aktive Edici Faktör, etkisini organizmada bulunan spesifik PAF reseptörlerine bağlanarak gösterir. Organizmada birçok doku üzerinde PAF reseptörleri bulunmaktadır. İnsan trombositleri üzerinde de PAF reseptörleri olduğu belirlenmiştir. Bu reseptörlerin PAF tarafından uyarılması sonucu trombositlerin etkin hale geldiği ve trombositlerin yığılmasında önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur.⁽⁹²⁾

Platelet Aktive Edici Faktör ve Tromboksan-A₂, koroner iskemik hasar oluşumunda ve alerjik astım krizinde önemli rol oynarlar. Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) inhibitörlerinin koroner hasarı azalttığı gösterilmiştir.⁽⁹³⁾ Trombosit agregasyonu, endotel hasarı, deri ve bronşlarda anafilaktik reaksiyonları başlatıp ilerletmesi, lenfositlerle etkileşerek iskemi ve inflamasyon oluşturması PAF'ın önemli biyolojik etkileridir.^(90,91)

2.12.LAKTAT DEHİDROGENAZ(LDH):

Laktat dehidrogenaz enzimi ilk defa Meyerhof tarafından 1919 da keşfedilmiştir. ⁽⁹⁴⁾ Wroblewski'nin 1955 de insan serumunda LDH aktivitesini tayin ederek hastalıklardaki değişimini incelemesiyle LDH enzimi önemli bir diagnostik enzim olarak klinik enzimolojiye girdi. ⁽⁹⁵⁾ Önemli bir hücre enzimi olan LDH ın hücrelerin en hafif harabiyetinde bile hücre dışına çıkacağı bilinmektedir. ⁽⁹⁶⁾

Laktat dehidrogenaz (LD) hidrojen transfer enzimidir. Sitoplazmik bir enzim olan LDH glikoliz metabolizması sonucu oluşan pirüvatu laktat'a reversibl olarak dönüştüren enzimidir (Şekil 3). 4 polipeptid zincirinden oluşmuş bir polimerdir. Aktif formu bir homotetramerdir, yani 4 subüniteden oluşmuştur. Tüm dehidrogenazlar, redükleyici kuvvetlerin transferi için koenzimlere ihtiyaç duyar. LDH, nikotinamid adenin dinükleotide (NAD⁺) ihtiyaç duyar. LDH, NADH' dan piruvata veya laktattan NAD⁺ye redükleyici eşdeğerlerin transferini katalizler. ⁽⁹⁷⁾



Şekil 3: Sitoplazmik bir enzim olan LDH tarafından Glikoliz metabolizması sonucu oluşan pirüvatin laktat'a reversibl olarak dönüştürülmesi. ⁽⁹⁸⁾

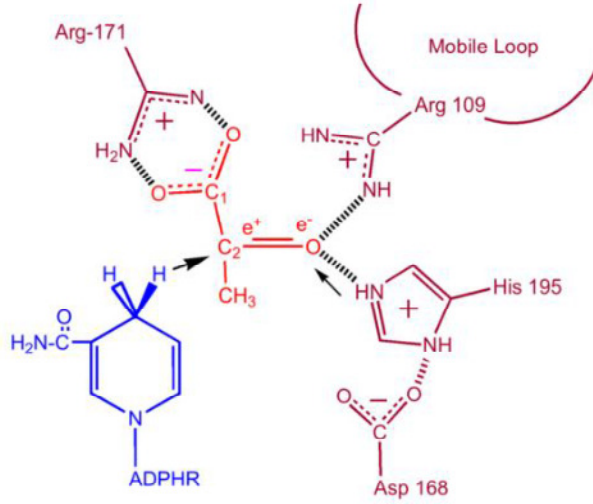
Reaksiyonun dengesi sağa doğrudur ve pH bağımlıdır. Ancak yüksek laktat ve NAD⁺ konsantrasyonları varlığın da, laktatın piruvata oksidasyonuda mümkündür. LDH, reaksiyonu her iki yönde katalizler ancak tüm enzimler gibi kimyasal dengeyi etkilemez. LDH'ın katalitik ara ürünlerinin ömürleri son derece kısadır; bu sebeple deneysel olarak belirlenmeleri oldukça zordur. Birçok aminoasit birimi, LDH'nın aktif merkezinde rol oynar. Substrat ve koenzimin bağlanmasında görev alır veya katalitik reaksiyon basamaklarının birinde doğrudan rol oynarlar. ^(97,99)

En önemli üç yan zincir:

- Arjinin-171**'in artı yüklü guanidinium grubu, substratın karboksilat grubunu elektrostatik etkileşimlerle bağlar.

- Histidin-195**'in imidazolgrubu, asit-baz katalizinde rol alır.

- Arjinin-109**'un yan zinciri geçişevresinin stabilasyonu için önemlidir.⁽⁹⁹⁾



Şekil 4: İki önemli arjinin birimi, kataliz sırasında kalıcı olarak protonlanırken, His-195 yükünü değiştirir.⁽¹⁰⁰⁾

Enzim 134,000 D arasında bir molekül ağırlığına sahiptir ve iki tip dört peptid zincirden oluşmaktadır: M (ya da A) ve H (veya B), her biri ayrı genetik kontrolü altındadır. Sonuç olarak, beş izoenzimleri vardır: H4 (LDH1 belirlenen; anota doğru yaptığı hızlı elektroforetik hareketlilik nedeniyle) H3M1 (LDH2), H2M2 (LDH3), H1M3 (LDH4), and M4 (LDH5). Oluşan farklı bir altıncı LHD izoenzim, Dört X (veya C) alt birimlerinden oluşan LDH-X (LDHC olarak da adlandırılır), Postpubertal insan testis mevcuttur. LDH6 adlı bir yedinci LDH, ağır hasta hasta serumunda saptanmıştır. LDH izoenzimleri ayrılması için kullanılan en yaygın yöntem elektroforezdir.⁽¹⁰¹⁾

İzoenzimler iki gen lokusu tarafından belirlenirler. Bunlar:

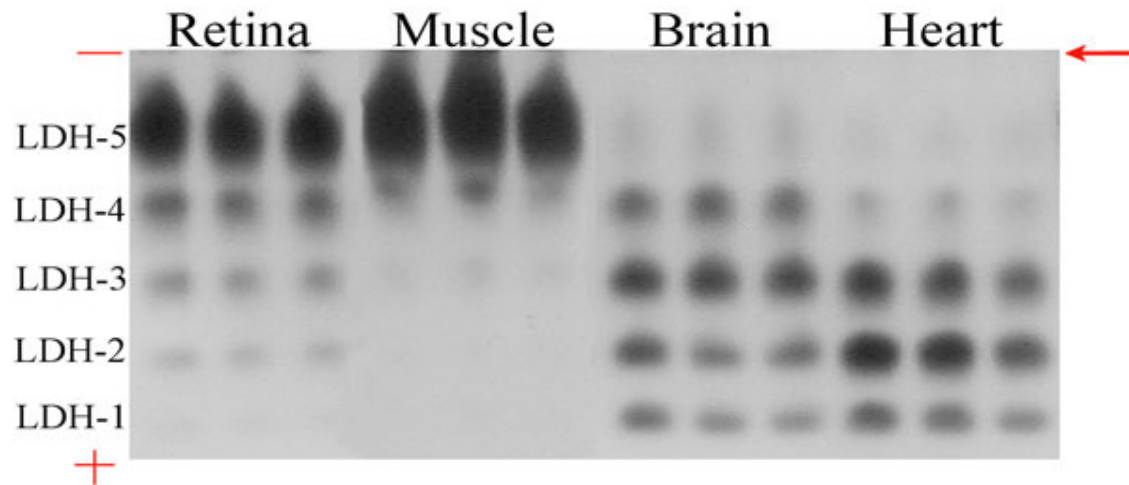
1: H-tip (heart=kalp)

2: M-tip (muscle=kas tipi)

H, özellikle kalp kasından izole edilen alt birimi, M ise iskelet kasındaki alt birimi ifade eder.⁽¹⁰²⁾

İzoenzim	Tetramerinkompozisyonu	Bulunduğu doku
LDH1	HHHH H4	Kalp ve eritrosit için spesifik
LDH2	HHHM H3M	Kalp kası
LDH3	HHMM H2M2	Trombositleri için spesifik
LDH4	HMMM HM3	İskelet kası ve karaciğerde
LDH5	MMMM M4	İskelet kası ve karaciğer için spesifik

Tablo12: LDH izoenzimlerinin kompozisyonu ve bulunduğu dokular.⁽¹⁰²⁾



Resim3: Kontrol fare dokularından elde edilen LDH izozimlerinin doğal jelelektroforezi. LDH'nın 5 izoenzimi vardır ve elektroforetik alanda anoda doğru hareketlerinin hızlarına göre numaralandırılır.⁽¹⁰³⁾

En fazla bulunduğu dokular sırası ile : Kalp, Karaciğer, İskelet kası, Eritrosit, Trombositler⁽¹⁰⁴⁾

•Elektroforezde en hızlı göç eden izoenzim LDH1
•Elektroforezde en yavaş göç eden izoenzim LDH5
•Plazmada en fazla bulunan izoenzim LDH2
•Kalpte en fazla bulunan izoenzim LDH1
•Trombositlere spesifik izoenzim LDH3
•Böbrekte en fazla bulunan izoenzim LDH1
•Bağırsakta en fazla bulunan izoenzim LDH3
•Konjestif hepatomegalide en fazla artan izoenzim LDH5
•LDH1 izoenzimi karaciğer ve iskelet kasında bulunmaz.

Tablo13: LDH İzoenzimlerinin Bazı Özellikleri ⁽¹⁰⁴⁾

LDH aktivitesi, vücudun bütün hücrelerinde mevcut olan ve her zaman sadece hücre sitoplazması içinde bulunur. Çeşitli dokulardaki enzim konsantrasyonu, serum fizyolojik içinde bulunan enzim konsantrasyonundan 1500-5000 kat daha fazladır. Bu nedenle, hasarlı dokudan küçük bir enzim sızıntısı önemli ölçüde LDH gözlenen serum aktivitesi artar. ⁽¹⁰¹⁾

LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri miyokard iskemisi tanısında kullanılır. LDH-1 enzimi miyokard infarktüsünde ve lösemi gibi durumlarda yükselir. LDH-2 iskelet kası hariç vücudun diğer bütün dokularından ama en belirgin olarak kalpten salınır. ⁽⁴⁸⁾

Serum total LDH aktivitesi göğüs ağrısı başladıktan 8-12 saat sonra yükselir, 24-48 saat sonra tepe değerine ulaşır, yedi gün veya daha uzun süre yüksek kalır. Aktivitedeki artış genellikle referans değerinin üst sınırının 3-4 katı olmakla birlikte 10 katı kadar da olabilir. LDH-1 izoenzimi kalp kasına daha spesifik olduğundan tanı koymada daha yararlıdır. LDH-1 / LDH-2 oranı 1.den büyükse miyokard nekrozunu gösterir. Normalde serumda LDH-2, LDH-1.den daha fazla miktarda bulunur. Miyokard infarktüsü durumunda ise LDH-1, LDH-2.den daha fazla yükselir. Bu durum 7-10 gün içinde normale döner. ⁽¹⁰⁵⁾

3.GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ:

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Haziran 2012 ve Haziran 2013 tarihleri arasında koroner arter hastalığı tesbit edilen ve sonrasında koroner bypass cerrahisi kararı alınan, aynı cerrahi ekip tarafından pompa eşliğinde KPB yardımıyla ameliyat edilen 40 hasta alındı. Çalışmanın etik kurul izni, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından alındı. Çalışmaya 40 yaş üzeri kadın ve erkek hastalar alınmış olup, operasyon öncesi son 6 ay içerisinde immünolojik, infeksiyöz ya da inflamatuvar bir olay geçirmeyip, hematolojik açıdan problemi olmayan, araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Hastaların hepsi operasyon sonrası sağlıklı olarak taburcu oldu.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri olarak operasyon öncesi son 6 ay içerisinde immünolojik infeksiyöz yada inflamatuvar bir olay geçirmiş olup, hematolojik açıdan problemi olan, 40 yaş altı olan, koroner bypass cerrahisi ile birlikte herhangi bir cerrahi yapılacak olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Gönüllülerin araştırma başladıktan sonra araştırmadan çıkarılma kriterleri ise şunlar olarak belirlendi: Operasyon sırasında mortal komplikasyon gelişen hastalar, örneklerin toplanması sırasında eksiklik olan hastalar. Ayrıca çalışmaya alınan her hastaya talep ettiği an, herhangi bir aşamada çalışmadan çıkabileceği bildirildi.

YÖNTEM:

3.1.Anestezi Ve Premedikasyon:

Premedikasyon amacıyla hastalara ameliyattan önceki gece diazepam 10 mg peroral verildi ve ameliyat sabahı morfin 5 mg subkutan yoldan uygulandı.

Operasyon sabahı ameliyathanede EKG monitorizasyonunu takiben, periferik venöz kanülasyon ve sağ koldan invaziv radial arter monitorizasyon yapıldı (B-Cat 2 22G, Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar San. Ve Tic. A.Ş.). Sağ subkavyen venden santral venöz kanülasyon yapıldı (Arrow® 16G central venous catheterisation set; Arrow, Reading, Pennsylvania, USA).

Anestezi rejimi olarak induksiyon öncesi 3 ml/kg/st'den i.v. ringer laktat (RL) veya % 0.9 serum fizyolojik (SF) infüzyonuna başlandı. 1 dk süre ile 1 µg/kg'dan remifentanil

infüzyonu yapıldı ve indüksiyon ile beraber doz 0.2 µg/kg/dk'ya inildi. %100 O₂ solutularak 2 dakika preoksijenizasyon yapıldıktan sonra sempatik yanıtı ve entübasyon yanıtını azaltmak ve de enjeksiyon ağrısını engellemek amacıyla 1 mg/kg %1'lik lidokain i.v. uygulandı, daha sonra anestezi indüksiyonu için etomidat 0.3mg/kg i.v. 1 dakika içinde verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasının ardından kas gevşetici olarak 0.1 mg/kg pankuronyum verilerek yeterli kas gevşekliği sağlandı ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entubasyonu takiben % 2 sevofluran başlanarak anestezi idame ettirildi. Remifentanil infüzyonları, infüzyon pompası ile uygulandı (Ivac 780, San Diego, CA) ve hastalara 1 saat arayla 0.01mg/kg dozunda pankuronyum verildi.

Tüm hastalara nazofaringeal ısı probu konarak monitorize edildi. Kan serum ölçümleri için sağ internal juguler venden retograd olarak kateter ucu juguler bulbda olacak şekilde 18G kateter (Secalon T®, , BD Medical, Singapore) yerleştirildi ve operasyon sonrası kateter ucunun yeri direkt radyografiler ile komfirme edildi. Hastaların ventilasyonu 6 ml/kg tidal volüm , % 40 O₂ hava içersinde total 4 l/dk olacak ve EtCO₂ yi 30–35 mmHg aralığında tutacak şekilde ayarlandı. Hemodinamik değişkenlere göre remifentanil dozları ve sevofluran konsantrasyonu düzenlendi. Arteryel kan gazında SO₂ değerleri % 95'in üzerinde olacak şekilde tutuldu; KPB sırasında ise bu değer % 99'un üzerinde tutuldu.

3.2.Cerrahi, KPB Ve Postoperatif Takip:

Tüm hastalara uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben cilt ve ciltaltı insizyonlar yapıldı ve median sternotomiye takiben perikard açıldı. Kullanılacak damar greftlerinin hazırlanmasını takiben KPB'a girmek üzere 4 mg / kg (1cc=50mg) heparin yapılarak antikoagülasyon sağlandı. 1500 cc RL içersine 1 gr. cefazolin ve 50 mg heparin eklenerek prime sıvısı hazırlandı. Uygun antikoagülasyon için ACT değerlerinin 410 saniye üzerine çıkması sağlandı ve standart aorto-atrial kanülasyon yapılarak pompaya girildi. Aortik kanülasyon için 24F, atrial kanülasyon için ise 36/51 F(two-stage) polivinil klorid kanüller kullanıldı (Maquet GmbH & Co. KG. Rostatt, Germany). KPB devresi olarak roller pompa (Stöckert SIII, Sorin Group Deutschland GMBH, München) veya sentrifugal pompa, 25 µm arteryel filtre (Jostra, Anaheim, CA), erişkin membran oksijenatörü (Jostra, Anaheim, CA) ve hard-shell venöz kardiyotomi rezervuarı (Jostra, Anaheim, CA) kullanıldı.

Hastaların total pompa akımları 2,4lt/m²/dk olacak şekilde ayarlandı ve hematokrit % 26'ya düşürülerek hemodilüsyon sağlandı. KPB sırasında 60-70 mmHg arasında tutulacak şekilde pompa akımı ayarlandı. KPB'a son verilip kanüller çekilinceye kadar, 30 dakika

aralıklı periyodik ölçümlerle ACT (Hemochron® Jr Signature Plus Whole Blood Microcoagulation System, Tx, USA) kontrol edildi, gerektilçe ek heparin dozları yapıldı.

Pompaya girildikten sonra miyokard korumasını sağlamak ve kardiyak arrest sağlamak için aortik kros klempı takiben aort köküne yerleştirilen kanülden antegrad hipootermik (+8°C) kan kardiyoplejisi verildi. Kardiyopleji, 500 ml izotonik SF içine 40 mEq KCl, 20 mEq NaHCO₃ ve 0,5 ml Ca Glukonat (% 0.9) eklenerek hazırlandı ve pompa rezervuarından alınan kana 1:4 oranında karıştırılarak +8°C de 100 mmHg basınç ile 15 ml/kg antegrad uygulamayı takiben (250–300 ml/dk) her 20 dakikada bir 5 ml/ kg dozunda tekrarlandı. Tüm hastalara alfa stat ph takip rejimi uygulandı ve nazofaringeal vücut sıcaklığı minimum 30° C'ye düşürüldü.

Kardiyopleji ve kros klemp uygulamasını takiben kalp arrest altında iken gerekli koronerlere bypass greftleme yapıldı. Distal anostomozları takiben kros klemp kaldırıdı ve kalp spontan çalışmaz ise defibrile edilerek çalıştırıldı. Gereken hastalara aorta kısmi klemp konulduktan sonra proksimal anostomozlar yapıldı ve koroner revaskülarizasyonu tamamlanan ve uygun kan basıncı ve kalp ritmi gözlenen hastalar KPB'dan çıkarıldı. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda, dekanüasyon ve kanama kontrolünü takiben, gerekli görülen toraks ve mediasten tüpleri yerleştirildikten sonra sternum tellenerek ve diğer insizyonlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Postoperatif yoğun bakım ünitesine alınacak hastaların ilk 6 saatte içindeki kan basınçları, kalp ritimleri, drenaj miktarları ve laboratuvar parametreleri takip edildi.

Ekstübe edilen hastalar en az 1 gece süre ile yoğun bakım takibinin ardından servise çıkarıldı, öncelikle arteriyel ve üriner kateterleri daha sonra drenajı ve hava çıkışı olmayan torakal ve mediastinal drenleri çıkarıldı. Santral ven kanülleri ve bazı hastalarda mevcut olan epikardiyal pace telleri de çıkarıldıktan sonra hemodinamik olarak stabil, yeterince mobil ve bilinç durumu düzgün olan hastalar, ortalama 6-7 gün içerisinde taburcu edildi.

3.3.Serum Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Testler:

Çalışmaya dahil edilen hastaların kanları retrograd juguler ven kateterinden SOD, Katalaz, NO, PAF, IL-6, IL-8, TNF-alfa, Gpx, LDH ve sub grupları bazal değerleri için toplam 10 ml peroperatif pompaya girmeden önce aort kanüasyonu esnasında ve pompadan çıkış sonrası alındı.

Biyobelirteç ölçümleri için alınan kan örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya laboratuvarına hemoliz gelişmeden ulaştırılıp, 3500 devirde 10 dk santrifüj edilip serumları hemen ayrılmış ve çalışma gününe kadar -80 °C de saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra ölçümler aynı gün içerisinde yapıldı. Lipemik örnekler kullanılmadı. Analizin yapılacağı gün dondurulmuş serum örneklerinin oda ısısında çözünmesi sağlandı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

Serum Süperoksit dismutaz Cayman Chemical marka (USA, LotNo:0439125) kit kullanılarak belirlenmiştir. Ksantin ksantin oksidaz ile $O_2^{\bullet -}$ oluşturma ve bunun da NBT ile renkli bir bileşik oluşturarak bu renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Ortamdaki SOD aktivitesi ne kadar fazla ise $O_2^{\bullet -}$ 'yi ortadan kaldıracak için oluşan rengin şiddeti o kadar az olmaktadır. Sonuçlar U/mL olarak verilmiştir.

Katalaz Cayman Chemical marka (USA, Lot no:0438590) kit kullanılarak ölçülmüştür. Metodun prensibi 240 nm'de numunedeki katalaz tarafından yıkılan hidrojen peroksitin harcanması ile absorbans değişikliğinin izlenmesi esasına dayanmaktadır. Sonuçlar nmol/dk/mL olarak verilmiştir.

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Cayman Chemical marka (USA, Lot No:0442309) kit kullanılarak ölçülmüştür. Bu metotta GSSG oluşum hızı 340 nm dalga boyunda, NADPH'ın NADP'ye dönmesi sonucu karışımın optik dansitesinde azalma ile tayin edilmektedir. Sonuçlar nmol/dk/mL olarak verilmiştir.

Nitrik oksit seviyeleri Cayman Chemical (USA, Lot No:0442044) kitleri kullanılarak tespit edilmiştir. NO'nun yarı ömrü saniyelerle ölçülmektedir bu nedenle NO düzeyini belirlemek için son ürünlerden yararlanılır. NO'nun in vivo son ürünleri nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-)'tır. NO_2^- ve NO_3^- oranları değişkendir ve tam olarak bilinemez. Bu nedenle total NO, NO_2^- ve NO_3^- 'in toplamı şeklinde hesaplanır. İşlem iki aşamada gerçekleştirilir. Birinci basamak, nitratın nitrite çevrilmesidir. Bu işlem, nitrat redüktaz enzimi katalizörlüğünde gerçekleştirilir. Nitrat redüktaz NADPH bağımlıdır. Bu nedenle de nitrat redüktaz enzim kofaktör preparatı kullanılarak $NADP^{+}$ 'nin NADPH'a dönüşümü sağlanır. İkinci basamak ise Griess reaktifinin nitriti mor renkli azo ürününe çevirmesidir. Oluşan renk spektrofotometrik olarak okunur. Sonuçlar mikromol/L (uM) olarak verilmiştir.

Serum TNF alfa (Diasource, Belgium, Lot No: 121902/A), IL6 (Diasource, Belgium, LotNo:124802), IL8 (Diasource, Belgium, Lot NO:124501/A) ve PAF (Eastbiopharm,

Chinese, Lot No:20130319) düzeyleri ise ELISA (sandviç enzim immunoassay) prensibi ile tayin edilmiştir. Sandviç enzim immunoassay prensibinde monoklonal antikorlarla kaplı reaksiyon plağına numunelerdeki ölçülecek madde bağlanır. Bu maddeye de enzim (HRP) işaretli ikinci bir monoklonal antikor bağlanır. Eklenen kromojenik solüsyon ile enzim etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti ile ölçülmek istenen maddenin konsantrasyonu doğru orantılıdır. Serum TNF alfa, IL6 ve IL 8 seviyeleri pg/mL, PAF düzeyleri is eng/mL olarak verilmiştir.

Serum LDH izoenzim tayini Helena Bioscience Europe marka elektroforez cihazında (SAS-1 LD reagent kit, United Kingdom, Lot No:11059133) tayin edilmiştir. Elektroforez jelinde her hasta için boyanan izoenzim bantları tarayıcıda taranmış, bant yoğunluğuna göre grafikte eğri altında kalan alan hesaplanmıştır. Sonuçlar % olarak verilmiştir. Ayrıca total LDH düzeyleri kullanılarak U/L cinsinden de sonuçlar hesaplanmıştır.

3.4.İSTATİKSEL ANALİZLER:

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, (En az-En çok) olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede bağımsız gruplarda Student t testi ile değerlendirildi.

Grup içi karşılaştırmada; pompa öncesi ile pompa sonrası karşılaştırılması paired t testi ile yapıldı.

Cinsiyet, ek hastalık ie ilgili verilerin değerlendirmesi Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapıldı.

4.BULGULAR:

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından ağırlık hariç diğer parametrelerde istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplardaki olguların demografik özellikleri[Ort ± SS (En az-En çok), n]

	Grup R (n=20)	Grup S (n=20)	P
Yaş (yıl)	61,70±9,65 (42-79)	61,40±9,15 (45-84)	0,920
Ağırlık (kg)	73,20±9,18 (54-89)	83,20±12,20* (67-110)	0,006
Boy (cm)	166,75±5,07 (156-174)	171,10±8,99 (150-181)	0,069
Cins (E/K)	16/4	16/4	-

*: p<0.05 (grup R ile karşılaştırıldığında)

Ek hastalıklar her iki grupta benzerlik göstermekte olup, hastalık çeşitliliği ve sayısı yönünden iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplardaki olguların ek hastalık ile ilgili parametreler [n (%)]

	Grup R (n=20)	Grup S (n=20)	P
HT	4	4	-
DM	2	2	-
KBH	-	-	-

Gruplar arasında pompa, kros klemp süreleri ve bypass olan damar sayısı karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, her iki grupta pompa, kros klemp süreleri ve bypass olan damar sayısı verilerinin benzer olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplardaki olguların pompa, kros klemp süre ve bypass olan damar sayısı ile ilgili parametreler[Ort ± SS, (En az-En çok), n]

	Grup R (n=20)	Grup S (n=20)	P
Pompa süresi (dk)	92,55±30,73 (29-147)	95,70±33,36 (31-155)	0,758
Kros klemp süresi (dk)	52,75±15,27 (15-85)	54,00±19,82 (17-100)	0,824
By pas olan damar (adet)	2,95±1,05 (1-5)	2,95±1,05 (1-5)	1.000

Gruplara ait serum NO ve CAT enzim aktivitesi pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 17). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında her iki grupta NO ve CAT enzim düzeyleri pompa sonrası dönemde belirgin olarak yüksek bulundu (Tablo 17)

Gruplara ait serum SOD enzim aktivitesi pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 17). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında her iki grupta SOD enzim düzeyi pompa sonrası dönemde belirgin olarak düşük bulundu (Tablo 17)

Gruplara ait serum GPx enzim aktivitesi pompa öncesi dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ancak pompa sonrası dönemde GPx enzim düzeyi Grup R'de Grup S'ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 17). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise Grup R'de GPx enzim düzeyi pompa sonrası dönemde belirgin olarak düşük bulundu (Tablo 17)

Gruplara ait serum PAF enzim aktivitesi pompa öncesi dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ancak pompa sonrası dönemde PAF enzim düzeyi Grup R'de Grup S'ye göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi (Tablo 17). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da PAF enzim düzeyi pompa sonrası dönemle benzer bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Gruplardaki olguların oksidan durum ile ilgili parametreler[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

		Grup R (n=20)	Grup S (n=20)	P
CAT (nmol/dk/mL)	Pö	21,43 $\pm$ 21,90 (3,03-83,24)	26,17 $\pm$ 16,86 (10,80-79,33)	0,448
	Ps	78,08 $\pm$ 5,96+ (58,65-86,76)	76,89 $\pm$ 9,11+ (58,08-86,05)	0,626
NO (uM)	Pö	12,86 $\pm$ 8,40 (3,60-37,80)	12,32 $\pm$ 6,43 (5,70-32,20)	0,819
	Ps	25,25 $\pm$ 13,30+ (7,80-55,10)	22,76 $\pm$ 11,64+ (10,50-59,50)	0,532
SOD (U/m)	Pö	7,20 $\pm$ 2,66 (2,96-12,20)	7,11 $\pm$ 3,28 (1,27-14,80)	0,920
	Ps	5,82 $\pm$ 1,87+ (3,17-8,81)	5,30 $\pm$ 2,53+ (1,67-13,69)	0,465
PAF (ng/mL)	Pö	16,99 $\pm$ 14,88 (3,53-66,11)	10,37 $\pm$ 6,89 (4,28-29,83)	0,082
	Ps	15,59 $\pm$ 10,93 (5,31-51,33)	8,95 $\pm$ 4,46* (4,28-19,19)	0,019
GPX (nmol/dk/mL)	Pö	46,23 $\pm$ 14,99 (17,94-71,64)	54,60 $\pm$ 20,07 (19,18-104,04)	0,149
	Ps	42,38 $\pm$ 15,69+ (11,33-72,87)	54,57 $\pm$ 21,65* (2,78-84,79)	0,049

*: p<0.05 (grup R ile karşılaştırıldığında)

+: p<0.05 (pompa öncesi ölçüm ile karşılaştırıldığında)

Pö: Pompa Öncesi

Ps: Pompa Sonrası

Gruplara ait serum TNF alfa, IL 6 ve IL 8 enzim aktiviteleri pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 18). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında her iki grupta TNF alfa, IL 6 ve IL 8 enzim düzeyleri pompa sonrası dönemde belirgin olarak yüksek bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Gruplardaki olguların TNF alfa, IL 6 ve 8 ile ilgili parametreler[Ort $\pm$ SS (En az-En çok)]

		Grup R (n=20)	Grup S (n=20)	P
TNF alfa (pg/mL)	Pö	3,62 $\pm$ 3,62 (0,25-14,75)	6,42 $\pm$ 7,48 (0,25-32,00)	0,140
	Ps	126,32 $\pm$ 132,83+ (8,25-407)	86,35 $\pm$ 115,68+ (8,50-526,75)	0,317
IL 6 (pg/mL)	Pö	89,65 $\pm$ 164,14 (19-736)	57,30 $\pm$ 55,09 (22-252)	0,409
	Ps	1481,30 $\pm$ 1083,27+ (433-3246)	1557,10 $\pm$ 1294,00+ (163-3365)	0,842
IL 8 (pg/mL)	Pö	83,95 $\pm$ 200,44 (1-917)	20,90 $\pm$ 12,65 (8-50)	0,176
	Ps	1323,70 $\pm$ 1196,84+ (64-2758)	937,45 $\pm$ 1010,78+ (50-2650)	0,277

*: p<0.05 (grup R ile karşılaştırıldığında)

+: p<0.05 (pompa öncesi ölçüm ile karşılaştırıldığında)

Pö: Pompa Öncesi

Ps: Pompa Sonrası

Gruplara ait serum LDHt enzim aktivitesi pompa öncesi dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ancak pompa sonrası dönemde LDHt enzim düzeyi Grup R’de Grup S’ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 19). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da LDHt enzim düzeyi pompa sonrası dönemle benzer bulundu (Tablo 19).

Gruplara ait serum LDH1, LDH2, LDH3 enzim aktiviteleri açısından pompa öncesi dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ancak pompa sonrası dönemde LDH1 enzim düzeyi Grup R’de Grup S’ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 19). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise Grup S’de LDH1 enzim düzeyi pompa sonrası dönemde belirgin olarak yüksek bulundu (Tablo 19).

Gruplara ait serum LDH2 enzim aktivitesi açısından pompa öncesi dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ancak pompa sonrası dönemde LDH2 enzim düzeyi Grup R’de Grup S’ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 19). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise Grup R’de LDH2 enzim düzeyi pompa sonrası dönemde belirgin olarak düşük bulundu (Tablo 19).

Gruplara ait serum LDH3 enzim aktivitesi açısından pompa öncesi dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı. Ancak pompa sonrası dönemde LDH3 enzim düzeyi Grup R’de Grup S’ye göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 19). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da LDH3 enzim düzeyi pompa sonrası dönemle benzer bulundu (Tablo 19).

Gruplara ait serum LDH4 enzim aktivitesi açısından pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 19). Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da LDH4 enzim düzeyi pompa sonrası dönemle benzer bulundu (Tablo 19).

Gruplara ait serum LDH5 enzim aktivitesi açısından pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 19).Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da LDH5 enzim düzeyi pompa sonrası dönemde belirgin olarak yüksek bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Gruplardaki olguların LDH verileri ile ilgili parametreler[Ort ± SS (En az-En çok)]

		Grup R (n=20)	Grup S (n=20)	P
LDHt (U/L)	Pö	141,90±108,82 (28-562)	181,65±163,49 (42-633)	0,371
	Ps	140,35±97,29 (18-501)	209,85±115,84* (69-493)	0,047
LDH1 (U/L)	Pö	33,01±38,25 (11,68-192,19)	48,16±28,89 (20,07-127,81)	0,155
	Ps	36,35±37,64 (8,13-146,94)	58,68±22,46*,+ (13,65-98,76)	0,028
LDH2 (U/L)	Pö	42,65±43,83 (0,04-215,98)	56,12±63,34 (0,29-230,53)	0,434
	Ps	30,72±32,50+ (2,21-160,78)	52,50±31,43* (7,96-115,18)	0,038
LDH3 (U/L)	Pö	35,91±21,52 (3,64-95,13)	52,61±60,44 (2,61-211,06)	0,256
	Ps	26,65±20,29 (0-100,22)	45,08±29,22* (14,70-136,49)	0,026

LDH4 (U/L)	Pö	11,75±7,23 (0,08-24,38)	13,93±18,86 (0,38-65,10)	0,634
	Ps	13,39±9,03 (0,41-31,18)	17,76±15,30 (0,03-57,98)	0,280
LDH5 (U/L)	Pö	17,38±12,48 (3,43-37,28)	11,37±8,49 (1,33-27,48)	0,092
	Ps	31,79±22,43+ (2,94-68,59)	33,82±29,75+ (3,90-107,70)	0,809

*: p<0.05 (grup R ile karşılaştırıldığında)

+: p<0.05 (pompa öncesi ölçüm ile karşılaştırıldığında)

Pö: Pompa Öncesi

Ps: Pompa Sonrası

5.TARTIŞMA:

KPB açık kalp ameliyatlarının büyük çoğunluğunda vazgeçilemez bir unsur olmasına rağmen, istenmeyen inflamatuvar cevapların da nedenidir. ⁽¹⁰⁶⁾ KPB esnasındaki bir çok faktör ya kullanılan materyale (kanın fizyolojik olmayan yüzeylere temasına) bağlıdır ya da materyalden bağımsızdır (cerrahi travma, organların iskemi reperfüzyon hasarlanması, vücut ısısındaki değişiklikler, endotoksinlerin salınımı). KPB'ın, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olan lökosit aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit, ve endotelinleri içeren değişik maddelerin üretimini içeren kompleks inflamatuvar cevaba neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. ⁽¹⁰⁷⁾

Son yıllarda yaygın kullanım alanı bulan sentrifugal pompaların bu konuda roller pompalara üstünlüklerinin olup olmadığına dair henüz elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bütün bunlardan yola çıkarak KPB esnasındaki inflamatuvar cevabı azaltıcı tedbirler üzerine çok çaba sarf edilmiştir.

Çalışmamızın amacı, kanın minimal travmayamaruz kaldığı öne sürülen sentrifugal pompa tekniğinin, inflamatuvar yanıt ve oksidan durum üzerindeki etkilerinin daha olumlu olup olmadığının araştırılmasıdır.

Kan ve taze donmuş plazma kullanımı inflamatuvar yanıtı etkileyeceğinden ¹⁰⁸, gruplar arası kan ürünleri kullanımı dikkatli olarak takip edilmiş, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Kanama kontrolleri her iki gruptaki hastalarda aynı cerrah tarafından yapılmış ve hiçbirine kanama revizyonu gerekmemiştir.

Çalışmamızın sonucunda roller ve sentrifugal pompa gruplarında tüm dönemlerde TNF-alfa, IL6, IL 8, SOD, CAT, NO, LDH4 ve LDH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. PAF, GPx, LDH total, LDH1, LDH2 ve LDH3 seviyeleri arasında pompa sonrası dönemde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

İskeminin yarattığı inflamatuvar cevaba benzer bir yanıt, KPB'ya sekonder oluşabilir. Kirklin, kanın baypas hatlarında anormal yüzeylerle teması sonucu oluşan inflamatuvar cevabın; koagülasyonun, kallikrein sisteminin, fibrinoliz ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu ile karakterize olduğunu belirtmiştir. KPB sonrası oluşan en hızlı ve belirgin cevap, kompleman aktivasyonudur. C5a ve C3a hızla artar.⁽¹⁰⁹⁾ Diğer karakteristik özellik olan sitokinlerin salınımı ise baypas başlar başlamaz oluşmakta ve IL6, TNF alfa, IL1, IL8 yapımı hızla artmaktadır.⁽¹⁸⁾ Bu sitokinler, aktive olmuş endotelden veya kompleman aktivasyonuna sekonder sabit makrofajlardan salınıyor olabilir. KPB'ın oluşturduğu bu mediyatorler, iskemide olduğu gibi vasküler endotel hücrelerini aktive ederek, tüm endotel yüzeylerinde lökosit adezyon molekülleri oluşturmaktadır. Endotele yapışan nötrofiller, sitotoksik proteazlar ve serbest oksijen radikalleri ile organ hasarı oluştururlar.

Sitokinler küçük hücreler arası sinyal taşıyan peptitlerdir. Dolaşıma veya ekstravasküler alana kan veya doku hücreleri tarafından salınırlar. Hedef hücrede spesifik bir reseptöre bağlanarak, bu hücrede spesifik bir yanıtı sebep olurlar. Kanın tüm şekilli elemanları ile endotelyal hücreler sitokin salgılayabilirler. Bunun yanında IL-1 β ve TNF- α dokuda zaten aktif halde bulunan, makrofajlar tarafından salgılanan ve inflamasyonun en erken safhalarında ortaya çıkan sitokinlerdir. Bu sitokinler çevrede bulunan doku hücrelerinden hem daha fazla IL-1 β ve TNF- α salgılanmasına yol açarak inflamatuvar yanıtın güçlendirilmesine, hem de IL-8 gibi kemotaksi potansiyeli yüksek olan sitokinlerin salınımını uyarak bölgeye nötrofil ve makrofaj gelmesini sağlarlar.

TNF- α inflamatuvar cevapta en erken salınan ve en önemli endojen mediatördür. Monositlerden başka stimüle edilmiş T lenfosit hücreleri ve naturel killer hücrelerince de üretilir. Nötrofilleri aktive eder, ancak asıl etkisi endotel hücreleri üzerinedir. Endotel hücre aktivasyonuna yol açar ve IL-10 salınımını uyarır.⁽⁵⁾ Yüksek konsantrasyonlarda miyokard kontraktilitesini deprese eder, kan basıncı ve doku perfüzyonunu azaltır, intravasküler tromboza yol açar, kan şekerini düşürebilir.⁽⁵⁾

TNF- α , interlokin (IL) 6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar yanıtta oldukça önemli bir yer tutmaktadır. TNF- α , bir yandan IL- 6 ve IL-8'in sekresyonunu artırırken, diğer yandan nötrofil ve monositler için kemotaktik etki yaratmakta ve böylece inflamasyonu arttırmaktadır.⁽¹¹⁰⁾

Normalde AKK konulmasının ardından oluşacak iskemi ile birlikte, başta kompleman sistemi ve proinflamatuvar sistemler olmak üzere birçok sistemin aktive olarak inflamasyonu arttırması beklenir.⁽¹¹¹⁾

Bu sistemlerin önemli bir üyesi ve çoğu zaman başlatıcısı olan TNF- α , inflamasyon bölgesinde yerleşik olan makrofajlardan üretilen bir erken yanıt sitokinidir. Tümör hücreleri için toksik olmasının yanı sıra, nötrofil ve monositler için kemotaktik etki oluşturur, inflamatuvar mekanizmaları hızlı bir şekilde aktifler. Böylece sistemik vazodilatasyona ve miyokardiyal baskılamaya neden olur. Açık kalp cerrahisinde, TNF- α sekresyonu KPB'nin başlaması ile başlar, 2-18 saat içerisinde seviyeleri pik yapar ve 24 saat içerisinde normale döner.⁽¹¹²⁾ Buna göre ekstrakorporal dolaşımın başlaması ile birlikte miktarı artmaya başlayan TNF- α , doku hasarının ve dolayısıyla inflamasyonun en yüksek olduğu “iskemi” döneminde pik seviyesine ulaşmakta; sonrasında reperfüzyon ile bir miktar azalma göstermekte ancak bazal düzeyine ulaşmamaktadır.

Yapılan bir çalışmada sistemik kandan yapılan örneklemelerde TNF- α düzeyi için kritik değer 20 pg/ml olarak belirlenmiştir.⁽¹¹²⁾

Doğancı ve ark'ları¹¹¹ çalışmalarında kritik değer belirlemek gibi bir amaçları bulunmamakla birlikte, gelecek çalışmalara ya da günlük pratiğe ışık tutmak maksadıyla, verilerimizi incelediklerini belirtmişlerdir. Çalışmada her ne kadar AF'ye giren ve girmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşan bir farklılık saptanmış olmasa da, bunun örneklem küçüklüğünden kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Bu nedenle daha büyük serilerde bir çalışma yapıldığında anlamlı sonuçların çıkabileceğini ve gelecekte TNF- α 'nın

kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda postoperatif AF'nin önceden belirlenmesinde bir belirteç olabileceği kanaatinde olduklarını rapor etmişlerdir.

Görmüş ve ark.'ları¹¹³ yaptıkları çalışmada TNF- α seviyesinin postoperatif dönemde preoperatif döneme göre belirgin olarak arttığını tespit etmişlerdir.

Wei ve ark.'ları¹¹⁴ tarafından yapılan düşük riskli koroner arter bypass cerrahisinde sitokin yanıtı çalışmasında TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri anestezi induksiyonu öncesi, reperfüzyondan 5 dakika sonrası, 1. 4. ve 20. saat ölçülmüş ve çalışma sonuçlarına göre TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 seviyelerinde koroner bypass sonrası anlamlı değişiklikler bulmuşlar ve artmış sistemik proinflatuar sitokin seviyelerinin postoperatif miyokardiyal disfonksiyonla ilgili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Diegeler ve ark.'larının¹¹⁵ yaptığı bir çalışmada KPB ve kristaloid kardiyopleji ile konvansiyonel yöntemleri kullanılarak yapılan koroner bypass operasyonları inflamatuvar yanıt açısından karşılaştırılmış ve hastalarda TNF- α , IL-6, IL-8 düzeyleri araştırılmış. Bu çalışmada TNF- α , IL-6, IL-8 düzeyleri ilk iki grupta artmış olarak bulunmuş.

Korkmaz ve ark.'ları¹¹⁶ çalışmalarında diğer çalışmalara benzer sonuçlar bulduklarını belirtmişlerdir. Atan kalpteki TNF- α değerleri anlamlı olarak KPB grubuna göre daha düşük çıkmıştır.

Kraube ve ark.'larınca¹¹⁷ yapılan çalışmada IL-8 ve TNF- α salınımı ile miyokardiyal iskemi oluşumu tanımlanmıştır.

Yine Wan ve arkadaşları¹¹⁸ yaptıkları bir çalışmada KPB'dan sonra TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflatuar sitokinlerin artışının hemodinamik instabilite ve miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Korkmaz ve ark.'ları¹¹⁶ ve El Azab ve ark.'ları¹¹⁹ of pump ile on pump cerrahide TNF- α aktivitesini araştırmışlardır. TNF- α düzeylerinde preoperatif dönemde anlamlı bir fark

izlenmezken, postoperatif dönemdeki TNF- α düzeylerini on pump cerrahide anlamlı olarak daha yüksek bulduklarını belirtmişlerdir.

Javadzegan ve ark'ları¹²⁰ yaptıkları çalışmada ise farklı olarak Off- pump ve on-pump gruplar arasında TNF- α seviyelerindeki artış karşılaştırılmasında anlamlı fark bulamadıklarını tespit etmişlerdir.

Wei ve ark'ları¹²¹ ve Orhan ve ark'ları¹²² KPB ile veya olmadan KABG geçiren hastalarda TNF-alfa üretiminde bir farklılık olmadığını buldular, ancak diğer çalışmalar göstermiştir ki TNF-alfa düzeyleri OP-KAB (off-pump koroner arter bypass) cerrahisinde düşüktü.^(123,124)

Parolari ve ark'ları¹²⁵ çalışmalarında preop TNF-alfa düzeyini benzer bulduklarını roller pompa grubunda ve of-pump grubunda protamin sonrası her iki grupta da belirgin artışlar tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca protamin sonrası dönemde roller pompa grubunda of-pump grubuna göre anlamlı TNF-alfa artışı rapor etmişlerdir.

Son zamanlarda Zhao ve ark'ları¹²⁶ tarafından ratlarda roller pompa kullanılarak ratlarda yapılan deneysel çalışmada pompa sonrası TNF alfa seviyesinin ilk seviyesinden 10 kat fazla arttığını rapor etmişlerdir (15.6 ± 5.7) , 157.7 ± 35.0) pg/ml).

Yine son zamanlarda domuzlarda yapılan başka bir deneysel çalışmada roller, sentrifugal ve of-pump yöntemleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada pompa öncesi, pompa sırası ve pompa sonrasında örnekler alınmıştır. Of pump ile karşılaştırıldığında roller pompa kullanıldığında reperfüzyondan 1 saat sonra TNF alfa düzeyinde önemli artış tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Sentrifugal ve heparin kaplı devre kullandıklarında sadece küçük artış olduğunu belirtmişlerdir.⁽¹²⁷⁾

Zhao ve ark'ları¹²⁶ sonuç olarak normal ekstrakorporeal dolaşım ile karşılaştırıldığında minyatür ekstrakorporeal dolaşımın daha yoğun bir sistemik inflamatuvar yanıtı yol açtığını. Sentrifügal pompa ile birden fazla pulmoner ödem neden olurken, roller pompa ile normal bir

ekstrakorporeal dolaşımın akciğerin su içeriğini azalttığını rapor etmişlerdir. Roller pompa ile kaplanmış ekstrakorporeal dolaşımın inflamatuvar tepkiyi azaltmak için iyi alternatif olarak düşündüklerini belirtmişlerdir.

Jensen ve ark.'ları¹²⁸ ise çocuklarda roller ve sentrifugal pompaları karşılaştırdıkları çalışmada TNF-alfa, IL 6 ve IL 8'i aktivitesini benzer bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmalarında teorik olarak heparin kaplı sentrifugal pompa grubunda daha düşük IL-6 konsantrasyonları beklediklerini belirtmişlerdir. Ancak beklentilerinin aksine gruplar arasında IL-6, IL-8 ya da TNF-alfa 'da fark bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Lidholm ve ark.'ları¹²⁹ ise yaşlılarda roller ve heparin kaplı sentrifugal pompaları karşılaştırdıkları çalışmada TNF-alfa, IL 6 ve IL 8'i aktivitesini benzer bulduklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda biz de Lidholm ve ark.'ları ve Jensen ve ark.'ları gibi her iki pompa siteminde pompa öncesi ve sonrası dönemde TNF-alfa seviyelerini benzer bulduk. Pompa sonrası dönemde her iki grupta da anlamlı TNF-alfa artışı tespit ettik.

Parolari ve ark.'ları¹²⁵ çalışmalarında on-pump ve off-pump koroner bypass cerrahi sonrası inflamatuvar yollarda postoperatif aktivasyon oluştuğunu gösterdiğini ve bu bulgular revaskülarizasyon stratejisi ne olursa olsun (on ya da of-pump) koroner bypass cerrahisi uygulanan hastaların tedavisinde patofizyolojik ve teropotik ilgisi olabileceğini belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda her iki pompa grubunda TNF-alfa düzeyinin benzer şekilde artmasının pompadan bağımsız olarak cerrahi sonrası inflamatuvar yollarda postoperatif aktivasyonla ilintili patofizyolojik ve teropotik durumla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

İnterlökinler; TNF'nin ortaya çıkışını takiben, kardiyak cerrahi hastalarında, IL-1 düzeyleri artmaktadır. KPB'ye giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin KPB'den çıktıktan üç saat sonra tepe yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat

boyunca aynı seviyede kaldığı, IL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunamadığı gösterilmiştir.⁽¹³⁰⁾

Sistemik inflamasyonda koagülasyon, fizyolojik antikoagülan mekanizmalarının baskılanması ve fibrinoliz inhibasyonu aktivasyonuna neden olduğu kabul edilmektedir. Örneğin; IL-6 farklı düzeylerde koagülasyonu, doku faktörünün ve monositler ve karaciğer hücre hatlarında faktör 8 mRNA düzeyinin artışı, pıhtılaşma olayını ve fibrinojen geninin transkripsiyonunun artışı sağlar.⁽¹³¹⁾

Çeşitli minimal invaziv ekstrakorporeal sirkülasyon stratejiler, sentrifugal pompalar, kaplamalı tüpler, kapalı döngü sistemleri gibi durumlar son zamanlarda erken inflamasyon üzerinde olumlu etkiler gösteren sistemler geliştirilmiştir.^(132,133)

Parolari ve ark'ları¹²⁵ çalışmalarında preop IL-6 düzeyini benzer bulduklarını roller pompa grubunda ve of-pump grubunda protamin sonrası her iki grupta da belirgin artışlar tespit ettiklerini bildirmişlerdir. TNF-alfa dan farklı olarak protamin sonrası dönemde IL-6 aktivitesini roller pompa grubunda ve of-pump grubunda benzer bulduklarını rapor etmişlerdir.

İnce ve arka'ları¹³⁴ çalışmalarında gruplar arasında preoperatif IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamazken, N-asetilsistein alan hastaların kross klemp sonrası, postoperatif 1. gün ve postoperatif 5. günlerde interlökin-6 değerleri N-asetilsistein almayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Kross klemp sonrası her iki grupta da IL-6 değerleri belirgin yüksek bulunmuştur (N-asetilsistein almayan 12.18 ± 1.89 N-asetilsistein alan 10.97 ± 1.24).

Hennein ve arkadaşları IL-6 ve IL-8 düzeyleri artış ile bölgesel duvar hareket bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir, bu yüksek postoperatif sitokin düzeylerinin aort kros-klemp süresinden bağımsız bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹³⁶⁾

Morgan ve ark.¹³⁶ yenidoğan ve çocuklarda roller ve sentrifugal pompada IL 6 ve IL 8'i karşılaştırdıkları çalışmaları sonucunda, serum IL 6 seviyesinin roller pompa grubunda sadece KPB' den sonra 2. saatte belirgin yükseldiğini diğer zamanlarda benzer bulunduğunu belirtmişlerdir.

Sitokin salınımının mültifaktöriyel olduğunu, cerrahi travma gibi yapay yüzeylere maruz kalma ve doku iskemisinin daha güçlü uyaranlar olabileceğini belirtmişlerdir.

Kardiyopulmoner bypass'ın birden fazla mekanizmaile inflamasyonu tetiklediği ve bu yolla postoperatif dönemde birçok organ ve sistemin fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Literatürde KPB sonrası salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1,6,8) gelişen istenmeyen olaylar ile ilişkili bulunmuştur.^(137,138)

Ashraf ve ark.¹³⁹ roller ve sentrifugal pompalar arasında IL-6 veya IL-8 düzeylerinde ameliyat süresince artış olmasına rağmen anlamlı bir fark tespit edemediklerini belirtmişlerdir.

Lidholm ve ark.'ları¹²⁹ ise yaşlılarda roller ve heparin kaplı sentrifugal pompaları karşılaştırdıkları çalışmada TNF-alfa, IL 6 ve IL 8'i aktivitesini benzer bulduklarını bildirmişlerdir.

El Azab ve ark'ları¹¹⁹ of pump ile on pump cerrahide IL6 ve IL8 aktivitesini araştırmışlardır. IL6 ve IL8 düzeylerinde preoperatif dönemde anlamlı bir fark izlenmezken, postoperatif dönemdeki IL6 ve IL8 düzeylerini on pump cerrahide anlamlı olarak daha yüksek bulduklarını belirtmişlerdir.

KPB'ye giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin KPB'den çıktıktan üç saat sonra tepe yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca aynı seviyede kaldığı, IL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunamadığı gösterilmiştir.⁽¹⁴⁰⁾

Cerrahi travma, iskemi-reperfüzyon, anormal akım ve hipotermi IL 6 salınmasını aktive edebilir ve ameliyat sonrası yüksek kalabilir.

Çalışmamızda biz de gibi her iki pompa siteminde pompa öncesi ve sonrası dönemde IL 6 ve IL 8 seviyelerini benzer bulduk. Pompa sonrası dönemde her iki grupta da anlamlı IL 6 ve IL 8 artışı tespit ettik.

Nötrofiller, KPB sırasında monositler ve makrofajlar fagozom içerisinde dahi toksik olabilen ve hücre sitoplazmasına karışabilen reaktif oksijen molekülleri üretirler. Bu moleküllerin asıl görevi, inflamasyonun sebebini ortadan kaldırmaya yönelik olsa da, yaşayan hücre fonksiyonları üzerine de toksik etki gösterirler. Başlıca 4 enzim sistemi reaktif oksijen molekülü oluşumunu tetikler: NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz, nitrik oksit sentaz ve mieloperoksidaz. İleri derecede reaksiyon verme yetenekleri sayesinde bu maddeler, bilinen tüm moleküllerin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilirler. Asıl görevleri yabancı molekülün reaksiyon verme özelliğini ortadan kaldırmak olsa da, hücrenin vital fonksiyonlarında görevli birçok protein ile temas ederek tamiri oldukça zor hasarlar meydana getirirler.⁽¹⁴¹⁾

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar oksidan strese karşı organizmanın savunma hattını oluşturmaktadır. Oksidan moleküllerin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır.^(142,143)

İskemik bir dokunun yeniden kanlanması sağlamak, doku nekrozunu önlemek açısından önemlidir. Ancak iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında, ilk kez Hearse ve ark¹⁴⁴ tarafından 1973'te tanımlanmış olan doku hasarı gelişmektedir. İskemi reperfüzyon (I/R) hasarı olarak adlandırılan bu fenomenin iskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve hasarın oluşumundan SOR sorumlu tutulmaktadır.^(145,146) İn vitro ve in vivo çalışmalarda iskemik miyokarda moleküler oksijenin yeniden ulaşmasının SOR oluşumuna yol açtığı görülmüştür.⁽¹⁴⁷⁾

Kardiyak cerrahide pek çok ilerlemeye karşın beklenmeyen miyokardiyal hasar ve hücre ölüm, ödem, mikrovasküler hasar, aritmi gibi miyokardiyal hasara ait kanıtlar

gösterilmiştir. İ/R hasarının neden olabileceği bu bulgulara ait mekanizma, reperfüzyonun erken fazı sırasında gösterilmiş olan reaktif oksijen ürünlerine ait olan fazdır. Reaktif oksijen ürünlerine ait membran permeabilitesinin yapılanması ve hücrel proteinlere ait değişiklikler İ/R hasarında asıl neden olarak kabul edilmektedir.⁽¹⁴⁸⁾

Ferreira ve ark.'ları¹⁴⁹ koroner arter bypass yapılan hastalarda, miyokardiyal reperfüzyonun ilk 10 dk.'sında miyokardiyal antioksidan kapasitenin belirgin olarak düştüğünü ve net miyokardiyal glutatyon kaybının aort klempinin kaldırılmasından sonraki ilk 5-20 dk. süresince gerçekleştiğini göstermişlerdir. Kardiyopulmoner bypass inflamatuvar yanıt; bypass pompasından komponentleri ile yapay yüzeyler arasındaki ilişki, İ/R hasarı, endotoksemive operatif travma gibi etkenlere bağlanmıştır.^(150,151)

İskemi-reperfüzyon hasarının, koroner arter bypass ameliyatı uygulanan olguların yaklaşık %50'sinde gözlemlendiği ve ameliyat sonrası erken dönemde miyokard fonksiyonlarının bozulmasında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁵²⁾ İskemi-reperfüzyon hasarını önleyecek veya azaltacak önlemlerin alınması, koroner arte rbypass cerrahisi uygulanan olgularda ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında morbidite ve mortalite oranında önemli azalmalara yol açacaktır.

Antioksidan sistem serbest radikallerin zararlı etkisinden korunmada önemli role sahiptir. Oksidan maddelere karşı savunmada, geçiş metaliyonlarının bağlanması, SOR oluşumunun önlenmesi, oluşan radikallerin toplanması veya baskılanması, radikal zincir reaksiyonlarının kırılması, hasara uğrayan hedef moleküllerin tamiriveya ortamdan uzaklaştırılması mekanizmaları yer almaktadır.⁽¹⁵³⁾ Bu savunma mekanizmaları enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan moleküller aracılığıyla gerçekleşmekteve antioksidan bileşikler etki açısından birbirlerini desteklemektedirler. Antioksidan savunmaile oksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidan strese ve bunun sonucunda doku hasarına yol açacaktır.⁽¹⁵⁴⁾

Koroner bypass ameliyatları sırasında çeşitli antioksidan moleküllerin düzeylerinde değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında antioksidan moleküllerde azalma gösterilmiş olmasına rağmen oksidan hasar gelişmediği; birinde de antioksidan moleküllerin düzeyinde artış saptanmasına rağmen oksidan hasar geliştiği bildirilmiştir.^(155.156.157)

İnal ve ark.^{158,159} koroner bypass sırasında SOD ve glutatyon reduktaz aktivitesinde artma, katalaz aktivitesinde azalma olduğunu; glutatyon ve GSH-Px düzeylerinde değişiklik olmadığını bildirmişler; oksidan hasar geliştiğine dikkat çekmişlerdir.

Ege ve ark'ları¹⁶⁰ LIMA kullanılan ve kullanılmayan grubu roller pompa kullanarak yaptıkları çalışmada SOD enzim aktivitesinin bazal değerine göre düşmesine rağmen LIMA grubunda bu düşüşün side klempin kaldırılmasından sonra 5. ve 15. ölçümlerinde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

GPx, süperoksit, H₂O₂ ve organik hidroperoksitleri temizleyerek biyolojik membranların yapısının ve fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunurlar. İşlekel ve ark.¹⁵⁵ KPB uygulanan olgularda iskemi döneminden başlayarak GPx, glutatyon reduktaz aktivitelerinde azalma, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde ise artış olduğunu bildirmiştir. İnal ve ark.^{158,159} ise, kardiyak cerrahi uygulanan olgularda SOD ve glutatyon reduktaz aktivitesinde artış, katalaz aktivitesinde azalış, glutatyon ve GPx düzeyinde değişiklik olmadığını bildirirken, oksidan hasar geliştiğinede dikkat çekmiştir. Çınar ve ark'ları¹⁶¹ çalışmalarında, N-asetilsistein grubunda 24. saat ölçümü hariç, bütün ölçüm zamanlarında GPx değerlerinde anlamlı azalma bulmuşlardır.

Akila D'souza ve ark'ları¹⁶² of pump ve roller pompa kullanarak yaptıkları çalışmada GPx düzeyinin her iki grupta da anestezi öncesi değerine göre diğer ölçüm zamanlarında anlamlı düşük tespit ettiklerini ancak düşüşün roller pompa grubunda artışın anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir.

GPx azalması, H₂O₂ ve organik hidroperoksitleri temizleyen bir ajanın azalması anlamına geliyor ki bu da hücre açısından olumlu bir durum değildir. GPx, oksidatif stres ile mücadele sonucu kullanıldığı zaman da serumda düşük miktarlarda olabilir, bu GPx'in reaktif oksijen moleküllerini uzaklaştırmak için kullanıldığını gösterir.

Çalışmamızda, Grup R'de GPx pompa değeri, ilk ölçüm zamanına göre düşük bulunmuştur. Grup C olgularında, ilk ölçüm değeri ile benzer bulunmuştur.

Roller pompa grubunda pompa sonrası dönemde GPx düzeyinin düşük bulunmasının nedeni; oluşan oksidatif strese GPx'in reaktif oksijen moleküllerini uzaklaştırmak için kullanıldığını gösterdiğini düşünmekteyiz.

Süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz (CAT) enzimleri başlıca antioksidan savunma birimleridir. CAT ve GPX, SOD'un ürettiği toksik hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürür.^(163,164)

Akila D'souza ve ark'ları¹⁶² of pump ve roller pompa kullanarak yaptıkları çalışmada CAT aktivitesinin her iki grupta da anestezi öncesi değerine göre diğer ölçüm zamanlarında anlamlı artış tespit ettiklerini, ancak roller pompa grubunda artışın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve maksimum artışın reperfüzyondan sonra 1. saat olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmalarında CAT aktivitesinin reperfüzyon sonrası artmasının serbest radikallere karşı hücreleri korumak için antioksidan savunma sisteminin aktive olduğunu gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Ege ve ark'ları¹⁶⁰ LIMA kullanılan ve kullanılmayan grubu roller pompa kullanarak yaptıkları çalışmada CAT enzim aktivitesinin bazal değerine göre düşmesine rağmen gruplar arasında fark bulamamışlardır.

Reperfüzyon döneminde artmış oksidatif hasarı azaltmak için var olan antioksidanlar harcanmakta ve miktarı azalmaktadır. Bu sonuç, önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.^(165,166)

Her ne kadar oksidatif stres altında bazı antioksidan moleküllerin sentezinin uyarıldığı ve düzeylerinin arttığı bilinse de oksidan hasarın gelişmesini önlemekte yeterli olmadığını düşündürmektedir.⁽¹⁶¹⁾

Biz de çalışmamızda Akila D'souza ve ark'ları gibi CAT aktivitesini her iki pompa grubunda ilk ölçüm değerine göre artmış olarak bulduk. Reperfüzyon sonrası artmasının serbest radikallere karşı hücreleri korumak için antioksidan savunma sisteminin aktive olduğunu düşünmekteyiz.

Nitrik oksit, vazodilatator özelliğinin yanında trombosit agregasyonunu inhibe eder, nötrofillerin endotele yapışmasını azaltır ve bir antioksidan olarak görev yapar. İskemi ile endotel fonksiyonlarının kaybı ve SOR ile NO inaktivasyonu, nitrik oksit seviyelerini düşürerek reperfüzyon hasarını artırabilir. L-arginin veya diğer NO donörlerinin kardiyoplejik solüsyonlara eklenmesinin doku hasarını azaltabileceği saptanmıştır.⁽¹⁶⁷⁾

Oksidatif strese bağlı miyokard hasarının önemli mediyatörlerinden biri nitrik oksittir (NO). Düşük düzeylerde sitoprotektif olan NO yüksek düzeylerde potansiyel olarak toksiktir.⁽¹⁶⁸⁾

Diğer operasyonlarla karşılaştırıldığı zaman, KPB uygulanan operasyonlarda proinflamatuvar ve inflamatuvar yanıtların aktive olduğu gösterilmiştir. KPB' a bağlı inflamatuvar reaksiyon kompleman ve lökositlerin aktivasyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin serbest bırakılmasına, NO (nitrik oksit) metabolizmasında değişikliklere ve bazı olgularda oksidan stres hasarına yol açması olası serbest oksijen radikallerinde artışa neden olur.⁽¹⁶⁹⁾

Nitrik oksit sentaz aktivitesi KPB sırasında endotelial hücrelerde artmıştır. Böylelikle damar geçirgenliği artar, kemotaksi sonucu bölgeye toplanan şekilli elemanlar da damar duvarını katederek dokuya geçer. Nitrik oksit ve prostasikline ek olarak endotelial hücreler ileri derecede potent bir vazokostrüktör olan endotelin-1'i salgılarlar.⁽¹⁾

İntestinal iskemi sonrası TNF-alfa'nın plazma reperfüzyonu takiben 5-10 kat artmıştır. TNFalfa'nın serbest bırakılışı barsak kökenli endotoksinler tarafından tetiklenir. NO ve platelet-aktive edici faktör (PAF) sekresyonuna yol açar. PAF özellikle sepsis ve şokta permeabilite artışından sorumludur.⁽¹⁶⁹⁾

Viario ve ark'ları¹⁷⁰ roller ve sentrifugal pompayı karşılaştırdıkları çalışmada NO seviyesini tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında benzer bulduklarını bildirmişlerdir.

Viario ve ark'ları da Bret ve ark'ları¹⁷¹ gibi KPB ameliyatlarındaki inflamatuvar cevabın NO üretimi ile ilişkili olmadığı sonucuna vardıklarını rapor etmişlerdir.

Bununla birlikte, Schulze ve ark'ları¹²³ of pump cerrahi ile konvansiyonel yöntemi karşılaştırdıkları çalışmada of pump cerrahide sistemik NO seviyesinin pompa grubundan daha düşük bulduklarını rapor etmişlerdir.

KPB ameliyatlarında; NO varyasyonları ile ilgili az çalışma olduğunu, bunun belki de normal NO seviyelerinin iltihabi reaksiyonla paradoks oluşturması olabileceğini belirtmişlerdir. NO ölçümü ve NO biyoyararlanımında kullanılan metodolojideki limitasyonların paradoksun nedeni olabileceğini belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda Viario ve ark'ları gibi NO aktivitesini her iki pompa grubunda ilk ölçüm değerine göre artmış olarak bulduk. Ayrıca NO seviyesini tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında benzer tespit ettik.

KPB kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevabın patofizyolojik mekanizmaları arasında kompleman sisteminin ve lökositlerin aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, endotelin ve trombosit aktifleyici faktör sayılmaktadır.⁽¹⁷²⁾

Trombositlerin kemik iliğinde megakaryositlerden gelişen, çekirdeksiz hücreler olup hemostaz mekanizmasında işlev görürler ve kandaki sayıları 150 000 - 400 000/mm³ arasındadır. Açık kalp cerrahisinde trombositler aktive olurlar, ancak sayıları ve fonksiyonları

azalır. Trombosit sayılarındaki azalmanın bir nedeni de hemodilüsyondur. Bunun sonucunda postoperatif kanama zamanı uzar ki postoperatif kanamaların bir kısmının sebebi de budur. Postoperatif kanama zamanının normal değerlere düşmesi için 4-12 saate ihtiyaç vardır. KPB başladıktan sonra trombin, plazmin, interlökinler, adrenalin, serotonin, aktive olmuş komplemanlar (C5a, C5b-9) ve hipotermi platelet sayısında ve fonksiyonlarında azalmaya sebep olurlar.⁽¹⁷³⁾

Trombositler KPB sırasında ilk olarak trombin tarafından uyarılırlar. Trombin en güçlü trombosit uyarandır. Endotelial hasar sonucu ortaya çıkan kollajen, trombosit aktivasyonuna hem katkıda bulunur, hem de aktive olmuş trombositler için hedef doku olarak görev alır. Trombositler aynı zamanda membranlarına bağlı lizozomlardan asit hidrolaz sentez ve salınımını gerçekleştirirler. Trombositlerin salgıladığı faktörler KPB'ye bağlı inflamatuvar yanıtın oluşturulması ve arttırılmasında rol oynarlar.

Trombositler vasküler inflamasyona neden olan kemokin ve sitokinleri granüllerinden salıverirler, vasküler duvar hücrelerinden ise trombositleri aktive eden maddeler salınır. Dokulara giden kan desteği sınırlandığından, bu bölgelerde lokal iskemi görülebilir veya trombositler aterosklerotik lezyon gelişimine katkıda bulunuyor olabilir.⁽¹⁷⁴⁾

KPB sırasında akut inflamasyon alanlarında yer alan diğer hücreler de genel olarak T-lenfositler tarafından oluşturulan interlökinleri oluşturabilmektedir. İnterlökinler vücut ısısını yükseltme özelliğine sahiptir. İnterlökinler aynı zamanda inflamasyonun diğer medyatörlerini (TNF ve PAFgibi) etkileyebilmektedirler.⁽⁷⁴⁾

PAF endojen fosfolipid yapıda hücre içi bir ileticidir, aynı zamanda güçlü bir inflamatuvar ve nörotoksik ajandır.^(175,176) Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak, kan beyin bariyerini bozarak, serabral kan akının azaltarak ve hasarlanmış nöronal dokuda lökosit stimülasyonu ile serebral hasar oluşturur.^(177,178,179)

PAF ve metabolitleri KPB sonrası artmıştır.^(180,181)

Moller ve Steinbrüchel¹⁸² of pump ev on pump yöntemi karşılaştırdıkları çalışmada of pump cerrahide postoperatif dönemde PAF trombosit agregasyonunda önemli artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Yine pompa sonrası trombosit agregasyonunun yarıya indiğini ancak 24 saat sonra normal değerlerine geri döndüğünü rapor etmişlerdir.

PF4, ADP bağımlı trombosit aktivasyonundan sorumludur ve platelet aktivasyonunun iyi bir göstergesidir.⁽¹³²⁾ Çağlı ve ark'ları çalışmalarında iki gruptaki hastaların hepsinde 4 farklı zamanda alınan kan örneklerinde PF4 seviyesinde artış tespit edildiğini bildirmişlerdir.⁽¹⁸⁴⁾

Çalışmamızda pompa öncesi PAF düzeyini iki grupta da benzer bulduk, pompa sonrası dönemde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Her iki grupta ta pompa sonrası PAF düzeyi pompa öncesi ile benzerdi.

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenoz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0.8 mol/kg/saattir(1300 mmol/gun). Laktatı temizleyen major organlar ise, % 50 karaciğer ve % 30 böbrektir. Kalp de laktat kullanımına katılır. Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik aside çevrilir. Aköz bir solusyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeler (pH 7.4'de pKa=3.9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO₃ tarafından tamponlanır.⁽¹⁸⁵⁾

LDH'nin 5 izoenzimi bulunmaktadır. LDH1/LDH2 oranının >1 olması AMI için oldukça özgüdür. LDH'nin günümüzde tek kullanım alanı, geç dönemde başvuran, troponinleri pozitif, CK ve CK-MB düzeyleri normale dönmüş olan hastalarda akut subakut MI ayrımını yapmaktır.⁽¹⁸⁶⁾

El Azab ve ark'ları¹⁸⁷ ameliyattan sonra birinci gün LDH düzeyini ölçtükleri çalışmalarında pompa grubunda daha yüksek (281 ± 84 karşı 176 ± 23 U/L; $p < 0.01$) bulduklarını belirtmişlerdir.

Taşkıran ve ark'ları¹⁵⁴ yaptıkları çalışmada lipid peroksit ile LDH düzeyleri arasında erkenve geç reperfüzyon dönemlerinde pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir (sırasıyla $r=0.457$, $p=0.037$ ve $r=0.743$, $p=0.000$).

Çalışmalarında; grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında, ameliyatın tüm evrelerinde LDH düzeylerinde gözlenen artışın her iki çalışma grubundada anlamlı olduğunu saptamışlardır. Sitozolik birenzim olan LDH'nin yüksek oranda plazmaya dökülmüş olması, hücre permeabilitesinin/ölümünün arttığını ve her iki grupta da miyokard doku hasarının geliştiğini gösterdiğini rapor etmişlerdir.

CK, CK-MB ve LDH kardiyak doku hasarı belirteçleri olduğu iyi bilinmektedir.⁽¹⁸⁸⁾

Parvisi ve ark'ları¹⁸⁹ of pump ve on pump tekniği karşılaştırdıkları çalışmalarında; serum LDH düzeyleri postoperatif 6. 12. ve 24. saat de KPB grubunda of pump grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Nair ve ark'ları¹⁹⁰ of pump ve on pump tekniği karşılaştırdıkları çalışmalarında; serum LDH düzeyleri postoperatif 24. ve 48. saat de KPB grubunda of pump grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduklarını bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda pompa sonrası dönemde her iki grupta da anlamlı LDH artışı tespit edemedik. Pompa sonrası dönemde sentrifugal pompa grubunda LDH düzeyi roller pompa grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

LDH1, LDH2 ve LDH3 düzeyleri pompa öncesi dönemde benzer bulunurken pompa sonrası dönemde farklı bulunmuştur. LDH1/LDH2 oranı pompa öncesi <1 iken, pompa sonrası dönemde her iki grupta da >1 olarak tespit edilmiştir.

2012 yılında yayınlanan bir meta analizde; yetişkin kalp cerrahisinde RP ve CP' da transfüzyon yapılan hasta sayısında veya transfüzyon edilen eritsosit birimlerin sayılarında kayda değer farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Postoperatif kan kaybı, hastanede kalma süresi, yoğun bakım ünitesi(YBÜ) kalma süresi, ölüm oranı ya da cihaz aksiliği (kazası) ile

ilgili hastalıklılıkta da farklılık yoktu. Hematolojik bozukluklar hematokrit, trombosit sayısı, PFH ve WBC sayısı için ECP ve PDO benzerdi. Nörolojik sonuç ölçümleri raporlama çalışmaları arasında heterojendi ve toplu analize uygun değildi. Bununla birlikte, cihaz ile ilgili nörolojik sonuçlar yetersizdi (sonuçsuzdu). Bulgular RP ve CP'nin hem eşdeğer hematolojik ve klinik sonuçlar ile hem de erişkin kalp cerrahisinde ana arter pompa gibi kullanılabildiğini gösterdiğini belirtmişlerdir. Benzer kaynak kullanımı ve pompa ile ilgili hastalıklılık ve ölüm oranı cihazlar arasında göreceli maliyet-fayda farklılığı olmadığını gösterdiğini rapor etmişlerdir.⁽¹⁹¹⁾

Roller pompaları bir rulo ile sıkıştırarak kanı yer değiştirir, sentrifugal pompalar ise kanı ileri itmek için bir fan kullanır. Bu göstermiştir ki; sentrifugal pompalar daha düşük inflamatuvar yanıt, daha az kan travmasına yol açmıştır, bunun yanı sıra hastaya daha az mikroemboli verilmiştir.⁽¹⁹²⁾ Bu nedenle, onların da hastaların ameliyat sonrası bilinçsel performansı üzerinde daha az olumsuz etkiye sahip olduğu kabul edilmiştir.

Holinski ve ark'ları¹⁹³ bildikleri kadarıyla bu sonucun, sentrifugal pompa kullanan hastaların bilinçsel dezavantajını gösteren ilk çalışma olduğunu rapor etmişlerdir. Gerçekte, çok az sayıda çalışma bilinçsel değişim ve KPB için koroner cerrahisinde kullanılan pompa kafası türü arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

Böylece en azından bilişsel açıdan roller pompa kullanılmasını savunduklarını bildirmişlerdir.

SONUÇ

1. Roller veya sentrifugal pompa kullanımı TNF alfa, IL 6 ve IL 8 üzerine benzer etkileri olmuştur. Her iki pompa sisteminde pompa sonrası dönemde enzim düzeyleri benzer olarak yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar yanıt üzerine etkilerinin benzer olduğunu düşünmekteyiz.
2. Oksidatif stres üzerine etkilerinin araştırılmasında ise SOD, CAT ve NO üzerine etkileri benzer bulunmuştur. Pompa sonrası dönemde ise GPx aktivitesinin roller pompa grubunda sentrifugal pompa grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğunu tespit ettik. Roller pompa grubunda pompa sonrası dönemde GPx düzeyinin düşük bulunmasının nedeninin; oluşan oksidatif streste GPx'in reaktif oksijen moleküllerini uzaklaştırmak için kullanıldığını gösterdiğini düşünmekteyiz.
3. Çalışmamızda pompa öncesi PAF düzeyini iki grupta da benzer bulduk, pompa sonrası dönemde roller pompa grubunda istatistiksel olarak PAF düzeyi sentrifugal pompa grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Grup içi karşılaştırmada ise; her iki grupta da pompa sonrası PAF düzeyi pompa öncesi ile benzerdi.
4. Biz çalışmamızda pompa öncesi dönemde her iki grupta da LDH düzeyini benzer bulduk. Pompa sonrası dönemde ise sentrifugal pompa grubunda LDH düzeyi roller pompa grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da LDH enzim düzeyi pompa sonrası dönemle benzer bulundu.
5. LDH1, LDH2 ve LDH3 düzeyleri pompa öncesi dönemde benzer bulunurken pompa sonrası dönemde farklı bulunmuştur. LDH1/LDH2 oranı pompa öncesi <1 iken, pompa sonrası dönemde her iki grupta da >1 olarak tespit edilmiştir. Bunun da her iki pompanın da kardiyak açıdan yeterli koruma sağlamadığını söyleyebiliriz.

6. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve meta analizlerde sentrifugal pompa ile ilgili önceki bilgilerden farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır.
7. Bizim bulgularımız sentrifugal pompa kullanımının roller pompa kullanımına belirgin üstünlüğünün bulunmadığı yönündedir. Yine de bu bulgularımızın daha geniş klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısındayız.
8. Bu çalışmadaki sonuçlar ile heriki pompayı karşılaştırdığımızda bazı parametrelerde CP'nın daha iyi bulunmasına rağmen genel değerlendirmede her iki grup arasında ciddi bir fark bulunamamıştır. Bu fark çıkmamasını kısa KPB Pompa uygulamalarında (ortalama 100 dk) iki pompa arasında ciddi farklar bulunmadığı şeklinde yorumlamaktayız. CP düşüncemize göre uzun sürecek KPB uygulamalarında RP'ya göre daha güvenli olabilir. Bu konuda yapılabilecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR:

1. Paparella D,Yau T.M,Young E Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:232-244.
2. Iriz E. The organ effects of systemic inflammation response activated during open heart surgery and current treatment. Anadol Kardiyol Derg 2004; 4: 231-5
3. Andersen LW, Baek L, Degn H, et al. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93:115-9.
4. Y. Hayashi et al Peroxynitrite, a product between nitric oxide and superoxide anion,plays a cytotoxic role in the development of post-bypass systemic inflammatory response .Eur J Cardiothorac Surg 2004;26: 276–280.
5. Lamarchea et al,Ventilation prevents pulmonary endothelial dysfunction and improves oxygenation after cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26: 554–563.
6. Glenn S. Murphy, MD,Eugene A. Hessel II, MD,Robert C. Groom, MS, CCP Optimal Perfusion During Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Approach(Anesth Analg 2009;108:1394 –417)
7. Andreas Keyser, Michael K. Hilker, Claudius Diez, Alois Philipp, Maik Foltan,and Christof Schmid, Prospective Randomized Clinical Study of Arterial Pumps Used for Routine on Pump Coronary Bypass Grafting, Artificial Organs35(5):534–542,Wiley Periodicals, Inc. © 2011, Copyright them AuthorsArtificial Organs © 2011, International Center for Artificial Organs and Transplantation andWiley Periodicals, Inc.
8. Lynch MF: Centrifugal blood pumping for open heart surgery. Minnessota Mod 536,1978.
9. Demirtaş MM, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşiv kayıtları.
10. Paç M. Kalp ve Damar Cerrahisi. 2. Baskı. Kardiyopulmoner Bypass, Ankara: 2013; cilt 1, 140-142.

11. Schaff HV: New Surgical techniques; implications for the cardiac anesthesiologist; mini thoracotomy without cardiopulmonary Bypass. J.Ccrdiothorac vasc. anesth,1997 Apr;112 suppl 1;6-9
12. Johnson M, Haddix T, Pohlman T, Varrier ED. Hypothermia reversibly inhibits endothelial cell expression of e-selectin and tissue factor. J. Card. Surg. 1995; 10: 428-35.
13. Taylor CA: Surgical hypothermia. Pharmacol. Ther. 38: 169, 1988.
14. Hearse DJ, Stewart DA, Baimbridge MV: Hypothermic arrest and potassium arrestmetabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. Am. J. Cardiol. 39: 986, 1977.
15. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:892-898.
16. Ricci M, Karamanukian HL, Abraham R, et al: Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2000;69:1471.
17. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. Ann Thorac Surg 2003;75:306-13.
18. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;108:636-42.
19. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. Br J Surg 1994;81: 637-47.
- 20.Hergenç G. Kompleman Sisteminin Aterosklerozdaki Rolü. Arch Turk Soc Cardiol 2004; 32: 28-37.
- 21.Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. Biochem Cell Biol 1990;68:989.
- 22.Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993;49: 481-93.

23. Rangan U, Bulkley GB. Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. Br Med Bull 1993;49: 700-18.
24. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanism of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am J Physiol Cell 2002;282:C227-C241.
25. Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı. Kalp ve Damar Hastalıklarında İskemi-Reperfüzyon Hasarı, Edirne: Ekim 2004; cilt 1, 197.
26. Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. Pediatr Nephrol 1991;5: 733-42.
27. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiolog. Cardiovasc Res 2004;61: 461-470.
28. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res 2000;47: 446-456.
29. Ertan T, Soran A, Kılıc M, Aşlar AK, Koc M, Cengiz O. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi. Cerrahi Tıp Bulteni 2001;2;4: 154-167.
30. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M, Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stres-induced cancer. Chem Biol Interact 2006;160:1-40.
31. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. Am Pharm 1994;NS34: 26-35.
32. Seekamp A, Lalonde C, Zhu DG. Catalase prevents prostanoid release and lung lipid peroxidation after endotoxemia in sheep. J Appl Physiol 1988;65:1210-1216.
33. Sakamoto H, Corcoran TB, Laffey JG, Shorten GD. Isoprostanes--markers of ischaemia reperfusion injury. Eur J Anaesthesiol 2002;19: 550-9.

34. Gaeta LM, Tozzi G, Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subjects. Clin Chim Acta 2002;322: 117-120.
35. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Ischemia-Reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1997;64:S24-30.
36. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. Biochem J 1990;265: 659-665.
37. Durum SK, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. Fundamental Immunology. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.
38. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar-Gutierrez. Cytokines and the immune response. Pediatr Clin North Am, 1994; 41: 597-623.
39. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In Sites DP, Terr AT. Basic and Clinical Immunology. 7th ed. California: Appleton and Lange 1991; 78-101.
40. Kılıçturgay K. İmmunolojiye Giriş. 3. basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83.
41. Felgin RD, Adcock LM, Miller DJ. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal Perinatal Medicine 5th ed. Vol 2, Philadelphia Mosby Year Book 1992; 612-659.
42. Fubuda Y, Ishida N. IL-6 down regulates the expression of transcripts encoding cytochrome P450 in human hepatoma cells. Biochem Res Commun 1992; 184: 960.
43. Miller LC, Isa S, Lo Preste G. Neonatal interleukin-1 β , interleukin-6 and TNF: Cord blood levels and cellular production. J Pediatr 1990; 117: 961-965.

44. Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AI, Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion Syndrome: Cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007;41: 177-93.
45. Sun Z, Wang X, Lasson A, Bojesson A, Annborn M, Andersson R. Effects of inhibition of PAF, ICAM-1 and PECAM-1 on gut barrier failure caused by intestinal ischemia and reperfusion. *Scand J Gastroenterol* 2001, 36;1: 55-65.
46. Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik immünoloji* 1997;11: 85-100.
47. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56: 978-85.
48. Adams J.E. Abendschein D.R. and Jaffe A.S.: Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*: 88:750-763;1993.
49. Ladecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation. *Vurr Op Neurology* 2001,14:89-94.
50. Feurstein GZ, Wang XK, Barone FC. Inflammatory mediators of ischemic injury: cytokine gene regulation in stroke. In: Gingsberg MD, Bogousslavsky J. Eds. *Cerebrovascular disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Cambridge: Blackwell 1998, 507-531.
51. Touzani O, Boutin H, Chuget J, Rothwell N. Potential mechanisms of IL-1 involvement in cerebral ischemia. *J.Neuroimmunol* 1999;100:203-215.
52. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
53. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.

54. Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314.
55. Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. FEBS LETT 1989; 237-242.
56. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. John LibbeyEuro Text. Paris 1991; 2950.
57. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. Clinical Chemistry. 2001;47:1016-1022.
58. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. The Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 496-498.
59. Rusconi F, Paraizzi F, Garlachi L, et al. IL-6 activity in infants and children with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 117-121.
60. Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. J Pediatr 1992; 120: 510-515.
61. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Medical Immunology. 9th ed. USA: Appleton & Lange 1997;10:162-164.
62. Parham P. The Immune System. London 2000 :Garland Publishing 2000; 216.

63. David R, Machova Z, Beck-Sickinger AG. Semisynthesis and application of carboxyfluorescein-labelled biologically active human interleukin-8. *Biol Chem.* 2003;384:1619-30.
64. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of T cell mediated immun reactions. In *Cellular and molecular Immunology*. 3rd ed. USA: WB Saunders Company 1997;13:286.
65. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2003;23:168-175.
66. Sarma R.V.S.N. . Endotelial dysfunction. Available at:www.drsarma.in.
67. Charlas at all. Nitric oxide, A physiologic Messenger..*Annals of internal medicine* 1994, volume 120 ,issue 3 pages 227-237.
68. Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
69. Wu G., Morris SM.: Arginine metabolism : nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 336,1-17 (1998).
70. Cross RK., Wilson KT.: Nitric Oxide in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 9 (3),179–189 (2003).
71. Grillo MA., Colombatto S.: Arginine revisited: Minireview article. *Amino Acids*, 26, 345–351 (2004).
72. Wiesinger H.: Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system. *Progress in Neurobiology*, 64, 365–391 (2001).
73. Braissant O., Gotoh T., Loup M., Mori M., Bachmann C.: L-arginine uptake, the citrulline–NO cycle and arginase II in the rat brain: an in situ hybridization study. *Molecular Brain Research*, 70, 231–241 (1999).

74. Liu P., Smith PF., Appleton I., Darlington CL., Bilkey DK.: Age-related changes in nitric oxide synthase and arginase in the rat prefrontal cortex. *Neurobiology of Aging*, 25, 547–552 (2004).
75. Bilal MS, Bayındır O, Erentürk S, Kocazeybek B, Ang Ö, Yalçın I, Aytaç A, Demiroğlu C. Roller ve santrifugal pompa tekniklerinin immün sistem üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *GKD Cer. Derg.* 1995; 3:17-26.
76. Jaffe EA, Editor, *Biology of Endothelial Cell*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984.
77. Weller R.: Nitric oxide: a key mediator in cutaneous physiology. *Clinical and Experimental Dermatology*, 28, 511–514, 2003.
78. McCann SM.: The Nitric Oxide Hypothesis of brain aging. *Experimental Gerontology*, 32, 431-440 (1997).
79. David G. Harrison. Perspective series: Nitric oxide and nitric oxide synthases. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction. *J Clin. Invest* 1997;100:2153-2157.
80. Sessa WC. Et al Chronic exercise in dogs increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ. Res.* 1994;74:349-353.
81. Ludmer PL. Selwyn AP. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
82. Loscalzo J, Welch G: Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 38:87;1995
83. Mendelsohn ME, O'Neill S: Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-Nitroso- N-acetylcysteine. *J Biol Chem* 265:19028,1990.
84. Marks DS. Vita JA. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits following vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide. *J Clin Invest.* 96:2630,1995.
85. Garg UC. Hassid A: Nitric oxide and 8-bromo-cyclic GMP inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83:1974,1989

86. Bithell, C. T. (1993a). Platelets and megakaryocytes. Wintrobe's, 3rd Edition, pp: 511-523.
87. Thomas, C.B. (1993). Platelets and megakaryocytes. Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed. chapter 17, pp: 517-529.
88. Alan, M.G., Gewirtz M. D. (1993). Development biology of megakaryocytes and platelet. Current Opinion in Hematology, pp: 256-264.
89. Jackson, S.R., Carter J. M. (1993). Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. Haemostasis and Thrombosis Blood Reviews, 7: 104-113.
90. Burgers, A.J., Akkerman, J.N. (1992). Effect of platelet agonists on the binding of platelet-activating factor to human platelets. Journal of Lipid Mediator, 5:289-300.
91. Meade, J., Kempe, R. (1993). Biochemical pharmacology of platelet activating factor (and PAF antagonist) in relation to clinical and experimental thrombocytopenia. Biochemical Pharmacology, 72:658-670.
92. Montruccio, G., Alloati, G., Mariano, F. (1993). Role of platelet activating factor in hypotension and platelet activation induced by infusion of thrombolytic agents in rabbits. Circulation Research, 72: 658-670.
93. Chakrabarty, S., Thomas, P., Sheridan, D.J. (1991). Contribution of platelets and platelet activating factor (PAF) to the arrhythmogenic, haemodynamic and necrotic effects of acute myocardial ischaemia. European Heart Journal, 12: 583-589.
94. Akkaynak S, N Enacar: Akciğer kanseri teşhisinde ve plevral sıvının etyolojik değerlendirilmesinde LDH enzim araştırılması. Tüberküloz ve Toraks 16(1):3-17, 1968.
95. Gray CH: Klinische Biochemie. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1967, pp. 227.
96. Eryılmaz T: Psödoeksfolyasyonda Ön Kamara Sıvısı ve Serumda Total LDH Aktivitesi ve Etyopatolojik İlişkiler. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Doç. Tezi, Erzurum, 1982.)
97. Harper'ın Biyokimyası 24. baskı (1996) Barış Kitabevi QU 4 HAR 1999 dik

98. <http://www.chem.uwec.edu/Webpapers2001/clareymm/Pages/III/mech3.html>
99. Renkli Biyokimya Atlası, Nobel Tıp Kitapevleri (Aralık 2002) JanKoolman Klaus-Heinrich Röhm QU 17 K82e 2003a
100. <http://www.bioc.aecom.yu.edu/labs/calllab/highlights/LDH.htm>
101. Panteghini M, Bais R, van Solinge WW. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2006:597-643
102. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım, PalmeYayımcılık (2000) Montgomery Conway Spector Chappel Çeviri Editörü: Prof. Dr. Nilgün Altan 6. Baskıdan çeviri
103. <http://www.molvis.org/molvis/v11/a85/acosta-fig3.html>
104. Biyokimya ve Klinik Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri (Ocak 2004) Dr. Ufuk Başal QU 18.2 B297b
105. Owen A.: Tracking the rise and fall of cardiac enzymes. Nursing.: 25(5): 34-38; 1995.
106. Kirklin JK, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In: Sabiston DC Jr, Spencer FC, eds. Surgery of the chest, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990; pp 1107-25.
- Elgebaly SA, Houser SL, el Kerm AF, Doyle K, Gillies C, Dalecki K. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. Ann Thorac Surg 1994; 57:391-6. -Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996; 61:1714-20.
107. Koşuyolu Kalp Dergisi 2011;14(1):6-11.
108. Yılmaz M, Ener S, Akalin H, Sagdic K, Serdar OA, Cengiz M. Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation. Perfusion 1999;14:201-6.
109. Moat NE, Rebuck N, Shore DF. Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circuit. Ann Thorac Surg. 1993;56: 1509-30.

110. Abacılar F, Dogan OF, Duman U, Ucar I, Demircin M, Ersoy U, et al. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum* 2006;9(4):703-9.
111. Doğancı S, Kadan M, Kaya E, Erol G, Günay C, Demirkılıç U. TNF- α Kalp Cerrahisi Sonrası Gorülen Atrial Fibrilasyon İçin Bir Prediktor Olabilir mi? *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(4) :987-94.
112. Mansuroğlu D, Kırallı K, Yakut C. [The inflammatory response during cardiopulmonary bypass: Cellular response, Other mediators of inflammation, Controlling of acute inflammation]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2004;5(3);183-96.
113. Görmüş N, Özergin U, Avunduk MC, Hoşgör K, Durgut K, Toy H, Solak H. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan akciğer hasarının önlenmesi. *Genel Tıp Derg* 2002; 12 (1): 1-7.
114. Wei M, Kuukasjarvi P, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. Cytokine responses in low-risk coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000;102:III 95.
115. Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral immun response during coronary artery bypass grafting, a comparison of limited approach, ‘off Pump’ technique and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;7;102(19 suppl 3):III 1–4.
116. Korkmaz K, Gedik HS, Lafcı G, Yalçınkaya A, Diken Aİ, Çağlı K. Off-Pump ile On-Pump Koroner Bypass Cerrahisinde İnflamatuvar Yanıtın Karşılaştırılması. *Düzce Tıp Dergisi* 2012; 14(3): 43-47.
117. Karube N, Adachi R, Ichikawa, et al. Measurement of cytokine levels by coronary sinus blood sampling during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1996;42:M 787–791.

118. Innes Y. P. Wan, Ahmed A. Arifi, Song Wan, Johnson H. Y. Yip, Alan D. L. Sihoe, K.H. Thung, Eric M. C. Wong and Anthony P. C. Yim. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: Evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1624–1631.
119. El Azab SR, Doha N, Rady A, El Sayed AE, Abd-Rabo M. The cytokine balance during CABG surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2010; 26: 281–286.
120. Javadzadegan H, Nezami N, Ghobadi K, Sadighi A, Abolfathi AA, Nader ND. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrotizing factor-alpha (TNFalpha) after on- and off- pump coronary artery bypass grafting. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(1):27-33.
121. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Iisalo P, Laine S, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(2):161–69.
122. Orhan G, Sargin M, Senay S, Yuksel M, Kurc E, Tasdemir M, et al. Systemic and myocardial inflammation in traditional and off-pump cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2007;34(2):160–5.
123. Schulze C, Conrad N, Schutz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48(6):364–9.
124. Matasa BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):785–91.
125. Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, Brambilla M, Biancardi C, Mussoni L, Biglioli P, Tremoli E. Systemic inflammation after on-

pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2007 Sep;84(3):823-8.

126.Zhao Y, Zhang CW, Zhou WJ, Chen J, Luo NF, Gong LN, Du L, Zhou J. Is there a role of TNFR1 in acute lung injury cases associated with extracorporeal circulation? *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014 Mar;15(3):281-8.

127.Lehmann S, Flister A, Leontyev S, Seeburger J, Garbade J, Dhein S, Mohr FW, Kostelka M. Pulmonary TNF alfa concentration and wall thickness after on versus off pump cardiac surgery. *Thorac cardiovasc Surg* 2012; 60: MS40.

128.Jensen E, Andréasson S, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Lindholm L, Ouchterlony J Influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar;75(3):919-25.

129.Lindholm L¹, Westerberg M, Bengtsson A, Ekroth R, Jensen E, Jeppsson A. closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2004 Dec;78(6):2131-8.

130.Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.7, Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner bypass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:18-26.

131.Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and hemostasis. *Br J Haematol* 2001;115:3–12.

132.Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:527–33.

133. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, et al. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:127–32.15,16.
134. İnce İ, Şimşek E, Karapınar K, Özerdem G. Kardiyoplejik solüsyona N-Asetilsistein eklenmesinin miyokard koruması üzerine olan etkileri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. DOI: 10.4328/JCAM.1730.
135. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 1994; 108: 626–635.
136. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 May;13(5):526-32.
137. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
138. Sablotzki A, Dehne MG, Mann V, Gorlach G, Muhling J, Zickmann B, et al. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:26-31.
139. Ashraf S, Tian Y, Cowan D, et al. Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:718–22.19.
140. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.7, Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner bypass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:18-26.

- 141.Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998;92:3007-3017.
- 142.Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28.
- 143.Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:136-47.
- 144.Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973;5:395-407.
- 145.McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
- 146.Cross CE, Halliwell B, Borish ET et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107:526-45.
- 147.Flaherty JT, Zweier JL. Role of oxygen radicals in myocardial reperfusion injury: experimental and clinical evidence. *Klin Wochenschr* 1991;69:1061-5.
- 148.Fischer UM, Cox CS Jr, Allen SJ, Stewart RH, Mehlhorn U, Laine GA. The antioxidant N-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(5):1483-8.
- 149.Ferreira R, Burgos M, Milei J et al. Effects of supplementing cardioplegic solution with deferoxamine on reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:708-14.
150. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, Ilesley CD, Rees A, Slater TF. Lipid peroxidation and changes in vitamin E levels during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:268-74

- 151.Sucu N, Cinel I. N-Acetyl Cysteine for preventing pump-induced Oxidoinflammatory Response During Cardiopulmonary Bypass. *Sunday Today* 2004;34:237-42.
- 152.De Vecchi E, Pala MG, Di Credico G, Agape V, Paolini G, Bonini PA, et al. Relation between left ventricular function and oxidative stress in patients undergoing bypass surgery. *Heart* 1998;79:242-7.
- 153.Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998;11: 342-6.
- 154.Taşkıran A, Eskiocak S, Çıkırıkçioğlu M, Ege T, Duran E. Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastaların ameliyat öncesi plazma total antioksidan kapasite düzeylerinin iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilişkisi *TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ* 2005;22(1):16-22.
- 155.İşlekel H, U.urlu B, Hazan E, Saydam N, Saydam O, Oto O, ve ark. Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant status in myocardial tissue and coronary sinus blood of patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Türk Biyokimya Dergisi* 1999; 24:5-13.
- 156.Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, Simeone F, Scolletta S, Rosi F, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother* 2002;56:483-91.
157. Kim KB, Chung HH, Kim MS, Rho JR. Changes in the antioxidative defensive system during open heart operations in humans. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:170-5.
158. Inal M, Alataş O, Kural T, Sevin B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994;35:147-50.
159. Inal M, Alatas O, Kanbak G, Akyuz F, Sevin B. Changes of antioxidant enzyme activities during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:373-6.
- 160.Ege T, Eskiocak S, Yuksel V, Taskiran A, Duran E. Importance of internal mammary artery perfusion in cardiac ischemia andreperfusion. *Perfusion*. 2003 Nov;18(6):351-6.

- 161.Çınar D, Uzun Ş, Kılınç K, Kanbak M, Çelebioğlu M. Effects of N-acetylcysteine on Ischemia Reperfusion in Coronary Bypass Surgery. *J Turk Anaesth Int Care* 2010; 38(2):105-116.
162. Akila, D'souza B, Vishwanath P, D'souza V. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: Off-pump CABG significantly reduces oxidative stres. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):147-52.
- 163.Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22. 9.
- 164.Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 426-432.
- 165.Starkopf J, Tamme K, Zilmer M, Talvik R, Samarutel J. The evidence of oxidative stress in cardiac surgery and septic patients: a comparative study. *Clin Chim Acta* 1997;262:77-88.
- 166.Starkopf J, Zilmer M, Vihalemm T, Kullisaar T, Zilmer M, Samarutel J. Time course of oxidative stress during open heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29:181-6.
167. Sato H, Zhao ZQ, Todd JC, et al. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 399-409
- 168.Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*.2006;70: 181–90.
- 169.Ekim H, Kutay V, Hazar A. Tek ve İki Damar Hastalarında Çalışan Kalpte ve Kardiyopulmoner Bypass ile Yapılan Myokardiyal Revaskülarizasyonların Karşılaştırılması. *Van Tıp Dergisi*: 11 (3):92-97, 2004.
- 170.Viaro F, Baldo CF, Capellini VK, Celotto AC, Bassetto S, Rodrigues AJ, Evora PR. Plasma nitrate/nitrite (NOx) is not a useful biomarker to predict inherent cardiopulmonary bypass inflammatory response. *J Card Surg*. 2008 Jul-Aug;23(4):336-8.

171. Brett SJ, Quinlan GJ, Mitchell J, et al: Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1998;26:272-278.
172. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-59.
173. Coughlin SR, Vu T-KH, Hung DT, Wheaton VI. Characterization of a functional thrombin receptor. *J Clin Invest* 1992;89:351.
174. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 2008; 99: 480-6.
175. Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, et al. Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995;238:5–20.
176. Taggart DP, Browne SM, Wade DT, Halligan PW. Neuroprotection during cardiac surgery: a randomised trial of a platelet activating factor antagonist. *Heart*. 2003 Aug;89(8):897-900.
177. Lindsberg PJ, Yue T-L, Grericks KU, et al. Evidence for platelet-activating factor as a novel mediator in experimental stroke in rabbits. *Stroke* 1990;21:1452–7.
178. Del Zoppo GJ. Microvascular responses to cerebral ischemia/ inflammation. *Ann NY Acad Sci* 1997;823:132–47.
179. Uhl E, Pickelmann S, Baethmann A, et al. Influence of platelet-activating factor on cerebral microcirculation in rats. Part 1. Systemic application. *Stroke* 1999;30:873–9.
180. Hoshikawa-Fujimura AY, Auler Junior JO, Da Rocha TR, et al. PAF-acether, superoxide anion and beta-glucuronidase as parameters of polymorphonuclear cell activation associated with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:1077–82.

181. Schlame M, Schmid AB, Haupt R, et al. Study of platelet-activating factor acetylhydrolase in the perioperative period of patients undergoing cardiac surgery. *Shock* 1998;9:313-9.
182. Moller CH, Steinbrüchel DA. Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery?. *Scand Cardiovasc J*. 2003 Jun;37(3):149-53.
183. Jeanine M Walenga, Bruce E Lewis. Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Lectures 15th International Congress On Thrombosis* 1998 Oct;16-21.
184. Çağlı K, Kale A, Ulaş MM, Korkmaz K, Gedik S, Lafçı G, Bardakçı H, Ayaz S, Şener E, Paç M. Kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda intraoperatif kullanılan pentoksifilinin trombosit fonksiyonlarına etkisi. *Türk Girişimsel Kard. Der.* 2007;11: 63-70.
185. Yılmaz Ş. Koroner arter bypass cerrahisinde hiperlaktemi: belirleyicileri ve mortalite ilişkisi. *Uzmanlık Tezi* 2008.
186. Çengel A, Tavit Y. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17(2).
187. El Azab SR, Doha N, Rady A, El Sayed AE, Abd-Rabo M. The cytokine balance during CABG surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2010; 26: 281-286.
188. Kilger E, Pichler B, Weis F, Goetz A, Lamm P, Schutz A, et al. Markers of myocardial ischemia after minimally invasive and conventional coronary operation. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2023-8. Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem* 2007;22:10-7.

- 189.Parvizi R, Rahbani-Nobar M, Samadi N, Khatibi F. Comparison of serum markers of myocardial ischemia in coronary artery bypass grafting by on pump and off-pump techniques. *Med J Islam Acad Sci* 2000;13:103-8.
- 190.Nair S, Iqbal K, Phadke M, Jadhav U E, Khandekar J, Khandeparkar J. Effect of cardiopulmonary bypass on tissue injury markers and endothelial activation during coronary artery bypass graft surgery. *J Postgrad Med* 2012;58:8-13.
- 191.Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*. 2012 Aug;36(8):668-76.
- 192.Triveldi U, Timmerlake N, Bennywith O, et al. The impact of centrifugal and roller pump in CABG on microemboli and neuropsychological outcome. *Perfusion*1997; 12: 67., Wheeldon DR, Bethune DW, Gill RD. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion* 1990; 5: 135-43.
- 193.Holinski S, Claus B, Haeger N, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W. Effect of different pump heads for CPB on early cognitive outcome aftercoronary arter bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;19(4):273-8.

7.ÖZET:

Teknoloji ve bilgi birikimimizdeki hızlı gelişmeler sonucunda kalp cerrahisi çoğu merkezde çok düşük mortalite ile gerçekleştirilir hale gelmiştir. Postoperatif komplikasyonların gelişiminde kardiyopulmoner bypassa (KBP) karşı artmış sistemik inflamatuvar yanıt oluşumu önemli rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıt; hafif formdaki, yoğun bakım ihtiyacı gerektirmeyen, şiddetli organ disfonksiyonuna neden olmayan, ancak hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırabilen komplikasyonlardan, çoklu organ disfonksiyonu ve ölüme kadar varabilen değişik klinik sonuçlara neden olabilir.

Çalışmamızın amacı, pompa eşliğinde koroner bypass cerrahisi yapılacak olan hastalarda kanın minimal travmaya maruz kaldığı öne sürülen sentrifugal pompa tekniğinin roller pompa ile karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Haziran 2012 ve Haziran 2013 tarihleri arasında koroner arter hastalığı tesbit edilen ve sonrasında koroner bypass cerrahisi kararı alınan, aynı cerrahi ekip tarafından pompa eşliğinde kardiyopulmoner bypass (KPB) yardımıyla ameliyat edilen 40 hasta alındı. Çalışmaya 40 yaş üzeri kadın ve erkek hastalar alınmış olup, operasyon öncesi son 6 ay içerisinde immünolojik, infeksiyöz ya da inflamatuvar bir olay geçirmeyen, hematolojik açıdan problemi olmayan, araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar araştırmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kanları retrograd juguler ven kateterinden SOD, Katalaz, NO, PAF, IL-6, IL-8, TNF-alfa, Gpx, LDH ve sub grupları bazal değerleri için toplam 10 ml peroperatif pompaya girmeden önce aort kanülasyonu esnasında ve pompadan çıkış sonrası alındı.

Roller veya sentrifugal pompa kullanımı TNF alfa, IL 6 ve IL 8 üzerine benzer etkileri olmuştur. Her iki pompa sisteminde pompa sonrası dönemde enzim düzeyleri benzer olarak yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar yanıt üzerine etkilerinin benzer olduğunu düşünmekteyiz.

Oksidatif stres üzerine etkilerinin araştırılmasında ise SOD, CAT ve NO üzerine etkileri benzer bulunmuştur. Pompa sonrası dönemde ise GPx aktivitesinin roller pompa grubunda sentrifugal pompa grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğunu tespit ettik. Roller pompa

grubunda pompa sonrası dönemde GPx düzeyinin düşük bulunmasının nedeninin; oluşan oksidatif strese GPx'in reaktif oksijen moleküllerini uzaklaştırmak için kullanıldığını gösterdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda pompa öncesi PAF düzeyini iki grupta da benzer bulduk, pompa sonrası dönemde roller pompa grubunda istatistiksel olarak PAF düzeyi sentrifugal pompa grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Grup içi karşılaştırmada ise; her iki grupta da pompa sonrası PAF düzeyi pompa öncesi ile benzerdi.

Biz çalışmamızda pompa öncesi dönemde her iki grupta da LDH düzeyini benzer bulduk. Pompa sonrası dönemde ise sentrifugal pompa grubunda LDH düzeyi roller pompa grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Grup içi karşılaştırmada ise; pompa öncesi ile karşılaştırıldığında ise her iki grupta da LDH enzim düzeyi pompa sonrası dönemle benzer bulundu.

LDH1, LDH2 ve LDH3 düzeyleri pompa öncesi dönemde benzer bulunurken pompa sonrası dönemde farklı bulunmuştur. LDH1/LDH2 oranı pompa öncesi <1 iken, pompa sonrası dönemde her iki grupta da >1 olarak tespit edilmiştir. Bunun da her iki pompanın da kardiyak açıdan yeterli koruma sağlamadığını söyleyebiliriz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ve meta analizlerde sentrifugal pompa ile ilgili önceki bilgilerden farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Bizim bulgularımız sentrifugal pompa kullanımının roller pompa kullanımına belirgin üstünlüğünün bulunmadığı yönündedir. Yine de bu bulgularımızın daha geniş klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

8.SUMMARY

The result of the rapid development of technology and enhancement of knowledge base, heart surgery has had very low mortality in most locations. At the evolution of post-operative complications, increased systemic inflammatory response against cardiopulmonary bypass plays critical role. Inflammatory response can cause various clinical results from multi-organ dysfunction and death to complications that do not necessitate intensive care and do not create severe organ dysfunction but increase duration of stay in the hospital and costs.

The purpose of our study is to compare (i) the technique of centrifugal pump where it is claimed that blood of patients is exposed to minimal trauma (these patients would have treatment of coronary bypass in company with pump) with (ii) the technique of roller pump.

This study examined 40 patients, who had coronary artery diseases and then in company with pump they were operated by cardiopulmonary bypass (CPB), at Department of Cardiovascular Surgery of Gazi University between June 2012 and June 2013. These volunteer patients, both males and females, were over 40 years old and before the operation they did not have any immunologic, infectious or inflammatory incidents and hematological problems for the last 6 months.

Both centrifugal or roller pump usage have the same effects on TNF alfa, IL 6 and IL 8. After the pump usage period, enzyme levels were found higher at both pumps as similar. We also think that their effects on inflammatory response were similar. Using the roller and sentrifugal pump has been similar effect on TNF-alfa, IL-6 and IL-8. Enzyme levels were higher in both pump system after exiting from the pump. We think, roller and sentrifugal pump is similar the effect on inflammatory response.

Regarding the effects on oxidative stress, their effects were found similar on SOD, CAT and NO. After the pump usage period, the activity of GPx was found significant on roller pump rather than centrifugal pump. The reason behind this, we believe that, when oxidative stress occurred, GPx was used to remove the molecules of oxygen.

The PAF level before pump usage period was same at both groups, where at after pump usage period level of PAF was found statistically significantly higher in roller pump group than centrifugal pump group. At inter-group comparisons, the level of PAF were same at each group before and after pump usage.

Level of LDH at both group was similar before pump usage. After pump usage, level of LDH was found significantly higher in centrifugal pump group than roller pump group. At inter-group comparisons, level of LDH enzyme was similar at both groups before and after pump usage.

Level of LDH1, LDH2 and LDH3 were similar before pump usage but different after pump usage period. The ratio of LDH1/LDH2 was <1 before pump, but after pump it is >1 at both groups. We can claim each pump did not provide sufficient cardiac protection.

Regarding the centrifugal pump, the results of recent years' studies and meta-analyses differ from the ones of the past years.

Our findings say that usage of centrifugal pump, compare to roller pump, does not have clear superiority. Nevertheless, we believe that our results can be supported by advanced clinical and experimental studies.

9.ETİK KURUL ONAYI



..... KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	AÇIK KALP CERRAHİSİ SIRASINDA ÇALIŞILAN İKİ FARKLI POMPA BAŞLIĞININ (CENTRİFUGAL POMPA VE ROLLER POMPA) HEMATOLOJİK VE İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ali YENER Hüseyin DEMİRTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp Damar Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üni. Tıp Fak.			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☒		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
Yüksek Doz Araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	



..... KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐			
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐					
	SİGORTA	☐ hayır					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐ evet					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐ hayır					
	SONUÇ RAPORU	☐ hayır					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐ hayır					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15	Tarih: 21.02.2012					
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

..... KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Doç Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	H ☐	E ☐	
Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐	H ☐	E ☐	
Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Üni. Elek. Elektronik Müh.	E ☐	H ☐	E ☐	
Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☐	H ☐	E ☐	
M.Ali BUMİN	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☐	H ☐	E ☐	
Ece GÜL TUNCER	Biokimya	Zekai Tahir Burak EAH	K ☐	H ☐	E ☐	
Pelin ZORLU	Çocuk Sağ. ve Hast.	Sami Ulus Çocuk Hast	K ☐	H ☐	E ☐	
Uğur DİLMEN	Çocuk Hast. (Neonatoloji)	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐	H ☐	E ☐	
H.Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☐	H ☐	E ☐	
Zehra AYCAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	Sami Ulus Çocuk Hast	K ☒	H ☐	E ☒	
Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast	Zekai Tahir Burak EAH	K ☐	H ☐	E ☐	

10.ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Hüseyin DEMİRTAŞ
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 14.07.1981 Kırşehir-Kaman
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Ve Damar Cerrahisi AD.
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): drhuseyindemirtas@yahoo.com / 05547974981

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihi (yıl olarak): 2007

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar: 2007 -Kırıkkale Merkez Çalıhözü 7 nolu Sağlık Ocağı Hekimliği 2008-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Ve Damar Cerrahi AD.Araş.Gör.Dr.
--	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

	Araştırmacı olarak katılan çalışmalar: 1) Açık Kalp Cerrahisi Sırasında Kullanılan İki Farklı Pompa Başlığının (Sentrifugal Pompa Ve Roller Pompa) Hematolojik Ve İmmünolojik Mekanizmalar Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması (TEZ) 2) Açık Kalp Cerrahisi Sırasında Çalışılan İki Farklı Pompa Başlığının (Sentrifugal Pompa Ve Roller Pompa) Hemostatik Sistem Ve Biyokimyasal Parametreler Üzerindeki Etkilerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması 3) Tavşanlarda Abdominal Aorta İskemi Reperfüzyonu Sonrası Kalp Ve Damar Duvarında Oluşan Uzak Organ Hasarı Üzerine İloprost ve C Vitamininin Etkilerinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi 4) Ratlarda İntravenöz PGI₂ (İloprost) Ve Alprostadil (PGE₁) İnfüzyonunun İskelet Kasında İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkisi.
--	--