



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

MİNİMAL EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM SİSTEMLERİNİN
KARDİYOPULMONER BAYPAS SONRASI ORTAYA ÇIKAN KAN
TRANSFÜZYONU İHTİYACI VE İNFLAMATUAR CEVAP ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. MEHMET EMRE ELÇİ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2014



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

MİNİMAL EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM SİSTEMLERİNİN
KARDİYOPULMONER BAYPAS SONRASI ORTAYA ÇIKAN KAN
TRANSFÜZYONU İHTİYACI VE İNFLAMATUAR CEVAP ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. MEHMET EMRE ELÇİ
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. CEMİL SELİM İSBİR

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 120613-0244 proje no su ile desteklenmiştir.

İSTANBUL 2014

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
Abstract	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Kardiyopulmoner Baypas ve Bu Sistemin Elemanları	3
2.2.1. Venöz Rezervuar	4
2.2.2. Oksijenatör	5
2.2.3. Isı Değiştiricisi	9
2.2.4. Pompa	10
2.2.5. Filtreler	11
2.3. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Gelişen İnflamatuvar Cevap	12
2.4. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Sistemik İnflamatuvar Yanıtta	
Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Komplikasyonlar	20
2.4.1. Nörolojik Komplikasyonlar	20
2.4.2. Renal Komplikasyonlar	21
2.4.3. Hepatik Komplikasyonlar	21
2.4.4. Pulmoner Komplikasyonlar	22
2.4.5. Hemostatik Komplikasyonlar	23
2.5. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Oluşan Sistemik İnflamatuvar	
Yanıtın Azaltılması	23
2.5.1. Farmakolojik Yöntemler	23
2.5.2. Ekstrakorporeal Sistemlerin Biyouyumlu Moleküllerle	
Kaplanması	26
2.5.3. Kaplamalı Devrelerin Karşılaştırılması	30
2.5.4. Minimal Ekstrakorporeal Dolaşım Sistemi	31
3. Gereç ve Yöntem	35
3.1. Hasta Seçimi	35

3.2. Anestezi	37
3.3. Kardiyopulmoner Baypas ve Cerrahi Teknik	37
3.4. İzlem ve Ölçümler	39
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	40
4. Bulgular	41
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	41
4.2. Hastaların Perioperatif Verileri	42
4.3. Hastaların Postoperatif Verileri	43
4.4. Postoperatif İnflamatuvar Yanıtın Değerlendirilmesinde Kullanılan Biyokimyasal Testler	50
4.4.1. C Reaktif Protein Seviyeleri	50
4.4.2. İnterlökin-6 Seviyeleri	51
4.4.3. İnterlökin-8 Seviyeleri	52
4.4.4. TNF-alfa(tümör nekroz faktör) seviyeleri	53
4.4.5. Nötrofil elastaz seviyeleri	54
5. Tartışma	55
6. Sonuçlar ve Öneriler	60
7. Kaynaklar	62

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca cerrahi ve bilimsel anlamda gelişmem için bana yol gösteren, aynı zamanda tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında büyük emek harcayan değerli hocam Prof. Dr. Selim İsbir'e; asistanlığımın yani mesleki çıkrıklık dönemimin rol modeli hocam Prof. Dr. Sinan Arsan'a; asistanlık sürecinde birebir ilgi ve alakasını esirgemedi cerrahi ve bilimsel anlamda gelişmeme yaptığı önemli katkılarından dolayı hocam Doç. Dr. Koray Ak'a; desteklerini asistanlığım süresince esirgemeyen Doç. Dr. Atike Tekeli Kunt, Yrd. Doç. Dr. Yaşar Birkan, Op. Dr.Salih Serdar Kutay, Op. Dr. Taylan Adademir, Op Dr. Özgür Gürsu ve Op Dr Maher Aljodi ye;bu zorlu sürecin başlangıcında bizimle olup ta, sonunda aramızda olmayan güzel insan Dr. Ahmet Güler'e, her zaman yanımda olan ve tezin yürütülmesi aşamasında yardım eden başta Dr. Anar Hamidov ve Dr.Elif Demirbaş olmak üzere sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Okan Dericioğlu, Dr. Gözde Kırca, Dr. Esin Tülü,Dr.Farid Gocayev ve Dr.Zafer Cengiz Er'e; asistanlık sürecimde destekleri ve yardımlarından dolayı perfüzyonistlerimiz Nihal Kolbaş,Yeliz Koçoğlu,Sibel Aydın ve Öznur Suiçmez'e;ameliyathane hemşirelerimiz Aysun Salman, Figen Candaş ve Mehtap Kılıç'a , örneklerin toplanması sırasında gösterdikleri özen nedeniyle anestezi asistanları, anestezi teknisyenleri ve yoğun bakım hemşirelerine; örneklerin saklanması ve analizinde emeği geçen biyokimya bölümü doktorlarından Pınar Vatansever 'e teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın yapılması için gerekli finansman desteğini sağlayan Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna; uzun, sıkıntılı, yorucu ve nöbetlerle dolu asistanlık dönemimde yaşadığım sıkıntılı anları aşmamda desteklerini derinden hissettiren Çisem Kertmen'e ve bütün derterimi unutmama vesile olan dünya tatlısı oğlum Efe'ye ; bugünlere ulaşmamda emeği geçen sevgili annem Fatma Gülden Elçi'ye, sevgili babam Süheyl Elçi 'ye ve sevgili ablam Güler Elçi'ye teşekkür ederim.

Mayıs 2014

Dr. Mehmet Emre ELÇİ

ÖZET

Minimal Ekstrakorporeal Dolaşım Sistemlerinin Postoperatif Transfüzyon İhtiyacı Ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, kardiyopulmoner baypasa bağlı gelişen ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı minimal ekstrakorporeal dolaşım sisteminin postoperatif sistemik inflamatuvar yanıt ve transfüzyon ihtiyacı üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: 2013 Mart-Aralık ayları arasında kliniğimizde izole koroner arter hastalığı nedeniyle koroner baypas (KABG) ameliyatı yapılan 58 ardışık hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K n=27) ve minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan (Grup M n=31) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Hastalardan anestezi indüksiyonu sonrasında, KPB'nin 30. dakikasında, KPB sonrası 6. 24. ve 48. saatlerde alınan kan örneklerinden "chemiluminescent" immünometrik assay yöntemi ile IL-6, IL-8, TNF-alfa ve Nötrofil elastaz seviyeleri çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların preoperatif ve perioperatif demografik özellikleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Grup M de kullanılan prime volüm miktarı, Grup K ya göre anlamlı derecede düşük bulundu (802, 60 ± 48, 26 ve 1603,71 ± 49,85 ml). Grup M de KBP sonrası Hct değeri Grup K ya göre anlamlı derecede yüksek bulundu (% 32, 71 ± 3,98 ve % 28,82 ± 4,39). Grup M de ventilasyon süresi, Grup K ya göre anlamlı derecede kısa bulundu (6,21 ± 1,73 ve 10,46 ± 1,83 saat). Grup K'da perioperatif eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu ortalama 1,70 ± 0,66 ünite olarak gerçekleşirken, Grup M'de ortalama 0,93 ± 0,89 ünite olarak gerçekleşti, postoperatif Taze Donmuş Plazma (TDP) transfüzyonu ihtiyacı ise Grup K'da 2,51 ± 1,05 paket olarak, Grup M' de ise 0,93 ± 1,14 paket olarak gerçekleşti ve bu iki fark ta istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0,05). Grup M de drenaj miktarı diğer gruba göre anlamlı derecede daha az bulundu (p < 0,05) (446,77 ± 134,12 ve 672,22 ± 157,09 ml). IL-6, IL-8, TNF-alfa, Nötrofil elastaz

ve CRP açısından iki grup karşılaştırıldığında 6.saatteki IL-6 ve 48.saatteki TNF-alfa dışında tüm sonuçlar her iki grup için de benzer bulundu.İki grup arasında yoğun bakım ve hastanede yatış süresi, erken dönem morbidite ve mortalite açısından fark görülmedi.

Sonuç: Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan hastalarda, kullanılan prime volüm azalmış, KPB dan ayrılma sonrasındaki Hct seviyeleri daha yüksek bulunmuş, ekstübasyon süreleri kısalmış, postoperatif drenaj miktarı,eritrosit ve taze donmuş plazma transfüzyon ihtiyacı da azalmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sistemik inflamatuvar cevap; Kardiyopulmoner baypas (KPB);Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi; İnterlökin-6 (IL-6); İnterlökin-8 (IL-8); Tümör nekroz faktör-alfa(TNF- α) ve Nötrofil elastaz(NE)

ABSTRACT

The Effects Of Minimal Extracorporeal Circulation On Systemic Inflammatory Response And The Need For Transfusion After Cardiac Surgery.

Objective: Systemic inflammatory response syndrome is a well known complication of cardiopulmonary bypass. The aim of this study is to compare the effects of the minimal extracorporeal circulation (MECC) on postoperative systemic inflammatory response and the need for transfusion in patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass.

Methods: Fifty eight consecutive patients who underwent coronary artery bypass grafting in our hospital between March 2013 and December 2013 were included in this study. Patients were divided into two groups; Group M (N= 31) included the patients operated via using MECC system and Group K (N=27) included the patients operated via using conventional cardiopulmonary bypass. Perioperative markers of inflammation after cardiopulmonary bypass in both group were tested by measuring the levels of interleukin (IL)-6, IL-8, TNF- α and neutrophil elastase via chemiluminescent immunometric assay. Blood samples were taken consecutively after anesthesia induction, 30th minute of CPB, on the 6th, 24th and 48th hours after cardiopulmonary bypass.

Results: There were no significant differences between two groups in terms of demographic and intraoperative parameters. The mean amount of priming solution was significantly lower in the Group M when compared to the Group K (1603,71 \pm 49,85 versus 802,60 \pm 48,26). Moreover, the mean hematocrit (Hct) value taken immediately after cardiopulmonary bypass was found to be significantly higher in the MECC patients with respect to the other group (32,71 \pm 3,98 % versus 28,82 \pm 4,39%, $p < 0,05$). Patients in the MECC group were extubated earlier then the other group (10, 46 \pm 1,83 versus 6, 21 \pm 1,73 hours). The transfused amounts of erythrocyte suspension and fresh frozen plasma were found to be significantly lower in patients in the group M when compared to those in the group K (0.93 \pm 0.88 units

versus 1.70 ± 0.66 units and 0.93 ± 1.14 units versus 2.51 ± 1.05 units) ($p < 0.05$). Postoperative mediastinal drainage was also significantly lower in patients in the group M with respect to the other group (446, 77 ± 134 , 12 ml versus 672, $22 \pm 157,09$ ml). There were no significant differences between two groups in terms of ICU stay and hospitalisation period, early mortality and morbidity.

Conclusion: Our results show that MECC seems to be more advantageous in terms of priming volume, perioperative hematocrit levels, need for blood and blood product transfusion and mediastinal drainage with respect to the conventional approach after coronary artery bypass grafting.

Key Words: Systemic inflammatory response, Cardiopulmonary bypass (CPB), Minimal extracorporeal circulation (MECC), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Neutrophil elastase (NE).

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	:	Akut böbrek hasarı
ADP	:	Adenozin difosfat
ALT	:	Alanin aminotransaminaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BHSF	:	B hücre stimulan faktör
BUN	:	Kan üre nitrojen
CCS	:	Canadian Cardiovascular Society
CK	:	Kreatin kinaz
CK-MB	:	Kreatin kinaz MB izoenzimi
CRP	:	C-reaktif protein
Cr	:	Kreatinin
ECMO	:	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon
ES	:	Eritrosit süspansiyonu
Hct	:	Hematokrit
HGF	:	İnsan büyüme faktörü
IABP	:	İntra aortik balon pompası
Ig	:	İmmünglobulin
IL-1	:	İnterlökin 1
IL-1 beta	:	İnterlökin 1 beta
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-2R	:	İnterlökin 2 reseptörü
IL-6	:	İnterlökin 6
IL-8	:	İnterlökin 8
IL-10	:	İnterlökin 10
İMA	:	İnternal mamaryan arter
KABG	:	Koroner arter baypas greftleme
KAM	:	Kalp akciğer makinesi
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
KPB	:	Kardiyopulmoner baypas
LAD	:	Sol anterior inen arter

MAK	:	Membran atak kompleksi
MECC	:	Minimal ekstrakorporeal devreler
MI	:	Myokard enfarktüsü
MPO	:	Mikroporlu membran oksijenatör
MÜTF	:	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
NYHA	:	New York Heart Association
NE	:	Nötrofil elastaz
Phisio	:	Fosforilkolin iç yüzey
Plt	:	Trombosit
PMEA	:	Polimetoksietilakrilat
SVO	:	Serebrovasküler olay
TDP	:	Taze donmuş plazma
TMO	:	Gerçek membran oksijenatörü
TNF	:	Tümör nekroz faktör
t-pa	:	Doku plazminojen aktivatörü
VSD	:	Ventriküler septal defekt
VSM	:	Vena safena magna
WBC	:	Akyuvarlar

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner baypas (KPB), kalp cerrahisi sırasında kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarının belirli bir süre ile vücut dışı olarak devam ettirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Kardiyopulmoner baypasda ana prensip; hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek, tekrar hastaya geri döndürülmesidir.

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinin ana komponentlerini; kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller, cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem(suction), kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem(vent), venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar, kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör, kanın soğutulup ısınmasını sağlayacak bir ısı değiştirici makine, kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa, sisteme karışma olasılığı olan partikülleri temizleyecek bir filtre sistemi, oksijenize ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller oluşturur. Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın yabancı yüzeyler ile teması sonucu lökosit, endotel ve trombosit aktivasyonu ile beraber serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtın özellikle postoperatif morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda, bu inflamatuvar yanıtı azaltmaya yönelik çalışmalar hız kazanmış ve bu bağlamda standart kardiyopulmoner baypas sistemleri modifiye edilerek ekstrakorporeal devrelerin yüzey alanları düşürülmüş, hemodilüsyonu azaltmaya yönelik prime solüsyonunun volümünün azaltılmaya çalışıldığı , tamamen kapalı devreler geliştirilmiştir. Bu konuda en yeni teknolojilerden biri de minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi olarak adlandırılan (MECC) KPB devreleridir. Bu çalışmanın amacı yeni jenerasyon minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi ile konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemlerinin postoperatif transfüzyon ihtiyacı ve inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

Kardiyopulmoner baypas ile ilgili ilk gelişme 1916 yılında tıp fakültesi öğrencisi Jay Mclean tarafından heparinin bulunmasıyla başlamıştır. Heparinin bulunması özellikle ekstrakorporeal sirkülasyon konusunda önemli adımlar atılmasına neden olmuştur. Heparin ile antikoagülasyonun sağlanması ilk defa 1935 yılında Alexis Carrel ve Charles Lindberg'in bir kedinin tiroid bezini 18 gün boyunca perfüze edebildikleri bir cihazı geliştirmeleri ile sağlanmıştır (1).

John Gibbon 1930 yılında henüz genç bir doktorken masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen bir hastadan esinlenerek ekstrakorporeal dolaşım konusuna ilgi duymuştur. Uzun yıllar bu konu ile ilgili çalışmalarına devam etmiş, araya II. Dünya Savaşının girmesi ile bu çalışmalarına zorunlu olarak ara verse de 6 Mayıs 1953'de IBM ile beraber tasarladıkları kalp akciğer makinesi yardımıyla genç bir bayan hastada atrial septal defekt onarımını KPB yardımı ile başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmiştir (2). Aynı tarihlerde C. Walton Lillehei ve ark. "kontrollü krossirkülasyon" adıyla yeni bir teknik geliştirmişlerdir. Bu teknikte aynı kan grubuna sahip bir aile bireyi ile hastanın arteriyel ve venöz sistemleri birbirlerine bağlanmakta, hastaya operasyon sırasında gerekli dolaşım desteği sağlanarak ameliyat gerçekleştirilmekteydi. Lillehei ilk defa 26 Mart 1954'de ventriküler septal defekti (VSD) olan bir çocukta başarılı bir şekilde bu ameliyatı gerçekleştirmiş ve 1954 - 1955 yılları arasında bu teknikle aralarında dünyada ilk defa VSD kapatılması ve fallot tetralojisine yönelik total korreksiyon operasyonları da olmak üzere 45 hastalık bir seri operasyonu gerçekleştirmiştir (3,4). Bu ameliyatlardaki yüksek komplikasyon oranları nedeni ile Lillehei bu teknikten bir süre sonra vazgeçmiştir.

Aynı tarihlerde Mayo Clinic'te John W Kirklin ve arkadaşları, Gibbon-IBM benzeri bir kalp akciğer makinesini modifiye ederek açık kalp operasyonlarına başlamışlardır. Kirklin ve ark. dünyada ilk defa kalp akciğer makinesi kullanarak

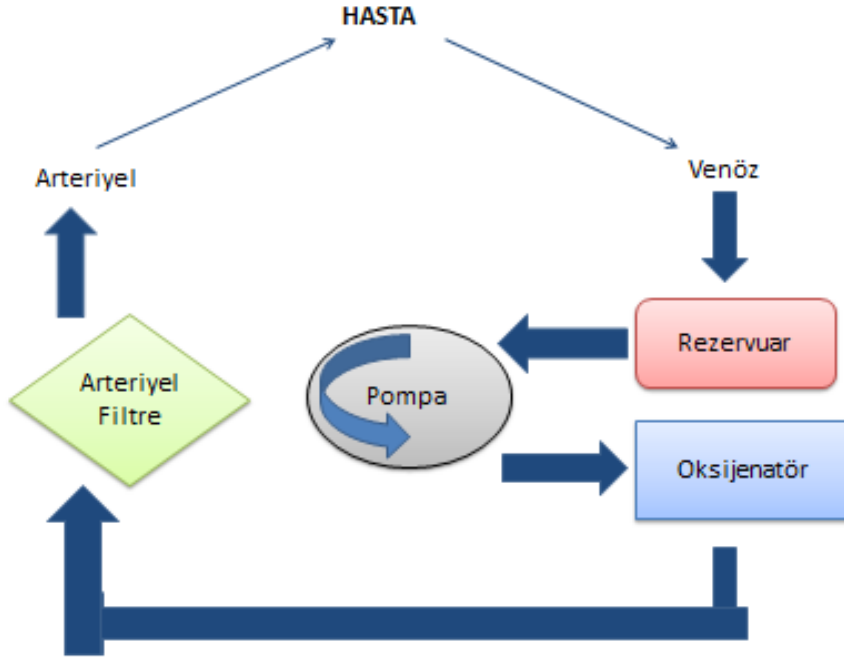
VSD ve Fallot tetralojisi total korreksiyon ameliyatlarını başarı ile gerçekleştirmiş ve açık kalp ameliyatlarının klinikte yaygın olarak kullanımının önünü açmışlardır (5).

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinde en önemli faktörlerden olan oksijenatörlerin gelişimi ise 1885 yılında geliştirilen disk oksijenatörlere kadar dayanmaktadır. Von Frey ve Gruber tarafından kanın bir disk etrafında döndürülerek atmosfer basıncı altında difüzyonunun sağlanması prensibine göre çalışan düzenek, oksijenatörlerin gelişimine öncülük etmiştir. Daha sonra 1920 ve 1930'lu yıllarda Brukhonenko ve John Gibbon daha uyumlu oksijenatörleri tasarlamak için çalışmışlardır. Gibbon'un bu çalışmaları 1953 yılında ilk defa kardiyopulmoner baypas operasyonuna olanak veren cihazın tamamlanmasıyla başarıya ulaşmıştır (2).

İlk membran yapay akciğer Willem Kolff tarafından 1955 yılında geliştirilmiştir. İlk yapay akciğerlerde kısmen geçirgen olmayan homojen polyethylene veya Teflon membranlar kullanılmıştır (6,7,8). 1960'lı yıllarda silikon lastik ve 1970'li yıllarda hollow fiber membranlar piyasaya çıkmışlardır. Daha sonraki yıllarda düşük kütle dirençli mikroporlu hollow fiber membranların geliştirilmesi oksijenatör tasarımlarının kökten değişmesine neden olmuştur (9,10).

2.2. Kardiyopulmoner Baypas ve bu sistemin elemanları

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi için ameliyat alanının kansız ve hareketsiz olması gerekir. Kalp akciğer makinesinin (KAM) görevi de kalp ve akciğerleri geçici olarak devre dışı bırakmak, bu süre zarfında solunum ve dolaşımı sağlamaktır. Bir kalp akciğer makinesini; pompa, arteriyel ve venöz kanüller, hatlar, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Santral bir venden alınan kan bir rezervuarda toplanıp, kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra filtre edilerek arteriyel sistem yardımıyla vücuda geri verilir ve dolaşım ekstrakorporeal olarak gerçekleştirilir.



Şekil 1: Konvansiyonel (Standart) kardiyopulmoner baypas devresi ve elemanları

2.2.1. Venöz Rezervuar

Venöz rezervuar, volüm rezervuarıdır ve arteriyel pompanın hemen öncesine yerleştirilir. Ekstrakorporeal sirkülasyonda venöz dönüşün boşaldığı yerdir. Perfüzyon sisteminin deposu olarak görev alır. Venöz hattan kan, yerçekimi etkisiyle rezervuara doğru akar. Venöz hatların yaklaşık kapasitesi 3000 cc olup genellikle polivinilden imal edilmiştir. Perfüzyon boyunca çeşitli ilaçların, kan ürünlerinin ve gerekli prime volümlerin güvenli şekilde verilmesine olanak sağlar. Sert tip (açık) ve yumuşak tip (kapalı) olmak üzere iki ayrı tipi vardır. Sert

malzemeden imal edilen, sabit şekilli, atmosfere açık rezervuarların; hacminin büyük olması, volüm miktarının saptanmasının kolay oluşu ve prime uygulamasının kolaylığı gibi avantajları vardır. Sert plastikten yapılan rezervuarlar hacim ölçümlerine ve venöz hava yönetimine olanak tanır, hazırlaması daha kolaydır, vakum destekli venöz drenaj için emilime izin verir ve daha ucuz olabilir. Kollabe olabilen yumuşak malzemelerden yapılan atmosfere kapalı rezervuarlar ise masif hava embolisi riskini azaltmaktadır (11,12). Genellikle hava embolisini önlemek için rezervuarda volümün belli bir seviye altına indiğinde veya arteriyel hat içinde hava saptandığında uyarı veren sistemler vardır.

Tam olarak kardiyopulmoner baypasa geçildiğinde 1 ile 3 litre arasında kan hastadan devreye aktarılabilir. Venöz rezarvuvar aynı zamanda perfüzyon sırasında venöz dönüşün aniden düşmesi veya durması halinde bir kaç saniyelik tepki süresi tanır.

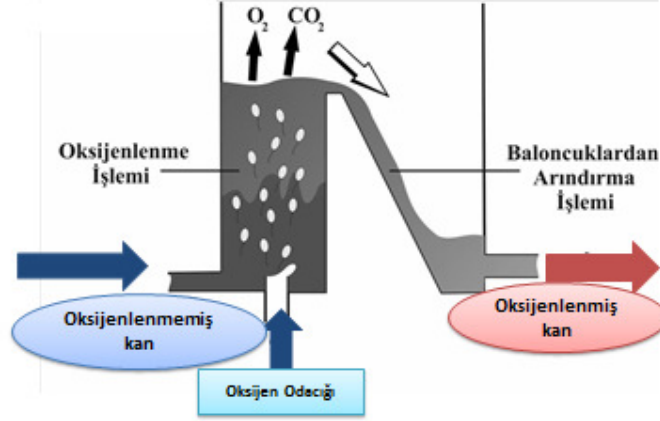
Venöz rezervuarların dezavantajları, yapımında mikroemboliye sebep olabilecek silikon köpük önleyici bileşenlerin kullanılması, dolayısıyla mikroemboli riski taşınması ve kan elemanlarının aktivitesinin artmasına neden olacak geniş temas yüzey alanı sağlaması olarak sıralanabilir.

2.2.2. Oksijenatör

Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın oksijenlenmesini sağlayan ünedir. Oksijenatör, KPB esnasında hastanın akciğer fonksiyonlarını yerine getiren perfüzyon aparatının bir parçasıdır. İdeal bir oksijenatörde 4 temel faktör olmalıdır;

- a) Gaz transferinin maksimize edilmesi,
- b) Oksijen-karbondiyoksit kontrolünün kolaylaştırılması,
- c) Oksijenatörün neden olduğu kan travmasının minimize edilmesi,
- d) Isı-değiştirici performansının maksimize edilmesidir.

Bu amaçlara yönelik oksijenatörler günümüze kadar iki ana dizaynla gelmiştir. Bunlar bubble oksijenatörler (Şekil-2) ve membran oksijenatörlerdir (Şekil-3).



Şekil-2: Bubble oksijenatör sistemi

Bubble oksijenatörlerde temel olarak 4 bölüm vardır:

1. Oksijenlendirme,
2. Baloncuk oluşumunu engelleyen bölüm (defoaming),
3. Venöz rezervuar,
4. Isı değiştiricisi

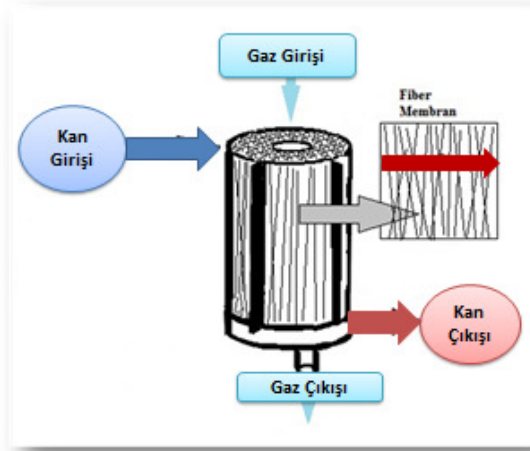
Bu bölümler seri veya ortak merkezli olarak birbirlerine bağlanırlar. Her bir hava kabarcığı kanın temas edeceği yeni bir yüzey oluşturduğundan, kan elemanlarına olan hasar ve hava embolisi riski artar. Oksijen, bir difüzyon plağı aracılığı ile oksijenlendirme bölümündeki venöz kan içinde binlerce kabarcık oluşturur. Karbondioksit kabarcığın içine girerken oksijen kabarcığın dışına, kana verilir. Ufak hava kabarcıkları ile hava-kan arasındaki temas yüzeyi artacağından oksijenlenme daha iyi olur, ancak kabarcık eliminasyonu güçleşir. Daha büyük kabarcıklarda ise

CO₂ eliminasyonu kolaylaşır. Oksijenlenen kan daha sonra hava kabarcıklarından arınacağı, genellikle polietilen süngerden yapıli defoaming bölümüne gelir. Burada hem filtre edilirler, hem de yüzey gerilimleri düşürülerek büzüşmüş olurlar. Günümüzde artık üretilmeyen ve kullanılmayan bu oksijenatörler kana, dakikada 1-7 lt/dk akım hızında 350-400 ml. oksijen ilave edip, 300-330 ml CO₂ elimine edebilir (13).

Membran oksijenatörler de “mikroporus” membran oksijenatörler (MPO) ve “true membran” oksijenatörler (TMO) olarak iki alt gruba ayrılırlar. True membran oksijenatörler, MPO'lere göre doğal akciğerleri daha iyi taklit ederler. TMO'de kan ve gaz kısımları arasında, gaz transferinin tamamen difüzyona bağılı olduğu bir membran vardır. True membran oksijenatörlerde kullanılan membranin hem pahalı olması hem de daha çok prime volüme ihtiyaç duymaları nedeni ile cerrahide çoğunlukla kullanılan oksijenatörler MPO'dur. TMO'ların günümüzde tek kullanım alanı uzun süreli ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) dur. True membran oksijenatör sarmal bir yapıdadır. Kan ısı değışim ünitesi boyunca ilerler, bu sarmal zarftaki membrana gelen kana silikon tüpler aracılığı ile oksijen verilir ve yine bu silikon tüpler aracılığı ile karbondioksit atılır (12).

Günümüzde mikroporöz polipropilen (por çapı 0,3-0,8µm) veya silikon rubber materyalinden membran oksijenatörler üretilmektedir. Mikroporöz membranlar da porlar plazma ile kaplanır ve böylece gazın kan içine girmesi engellenirken oksijen ve karbondioksit transferi kolaylaşmış olur. Oksijenasyonu attırmak için plazmada difüzyonu az olan oksijenin ince bir film tabakası halinde (yaklaşık 100 µm) geniş bir yüzey boyunca yayılması gerekir. Bununla beraber iki bölüm arasındaki oksijen basınç farkı arttırılarak difüzyon hızı arttırılmaktadır. Gaz karışımındaki parsiyel oksijen basıncı 760 mmHg ise, venöz kandaki oksijen basıncı da 40 mmHg kadar olduğuna göre 720 mmHg“lık bir işletme basıncı (driving pressure) ile oksijenasyon yapılır. Ayrıca türbülans ve ikincil akım oluşturacak yüzeylerde oksijen difüzyonunu düzeltir. Karbondioksitin plazmadaki çözünürlüğü daha iyi olduğundan, permeabilitesi de oksijeninkinden yaklaşık 20 kat daha iyidir. Bu nedenle daha düşük basınç gradienti altında, örneğın venöz kanda 42 mmHg, gaz karışımında 0 mmHg

parsiyel CO₂ basıncı ile 42 mmHg işletme basıncı kolaylıkla kan bölümlerden dışarıya çıkabilir (14). Karbondioksit geçişini hızlandırmak için ise, sürükleyici gaz (sweep gas), yani kanı oksijenlendiren ve karbondioksitten arındıran gaz karışımının akım hızını arttırmak gerekmektedir. Böylece dışarı verilen CO₂' i en düşük seviyede (0 mmHg) tutup, CO₂ için basınç gradientini arttırmak ve geçişi kolaylaştırmak mümkün olur.



Şekil-3:Membran oksijenatör sistemi

Günümüzde kullanılan membran oksijenatör tipi 120-200µm çaplı hollow fiber demetlerinin sert bir kılıf içinde bulundurulup, en etkili konfigürasyon olan gaz karışımının hollow fiber'ların içinden, kanın ise türbülans oluşturacak şekilde fiberlerin arasından geçtiği modeldir. Membran oksijenatörlerinin membran yüzey alanı 2,0-5,4 m² arasında değişmektedir (15). Modern oksijenatörler dakikada 1-7 litre kan akımı ile 470 ml kadar oksijen verip 350 ml kadar CO₂ geçişi sağlamaktadır. Prime miktarları 250-500 ml arasında değişmektedir. Oksijenatörlerin çoğunda venöz rezervuar, ısı değiştirici ve oksijenatör kompakt yapı halindedir. Akım hızını ölçen ve ayarlayan akışölçer ve ayarlayıcılar, gaz karışımını ayarlayan gaz karıştırıcı, oksijen analizörü, gaz filtreleri ve nem filtreleri membran oksijenatördeki ventilasyon gazlarını kontrol etmekte yararlanılan diğer elemanlardır. Membran

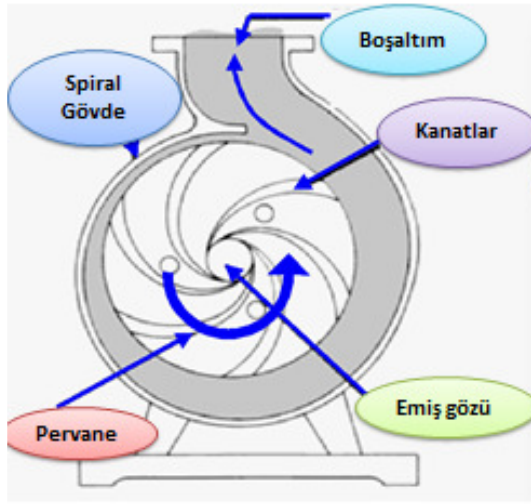
oksijenatörler kan elemanlarına daha az zarar verip, daha az partikül ve hava embolisine neden olduklarından daha uzun süre kullanılabilirler ve daha güvenlidirler (16).

2.2.3. Isı Değiştiricisi

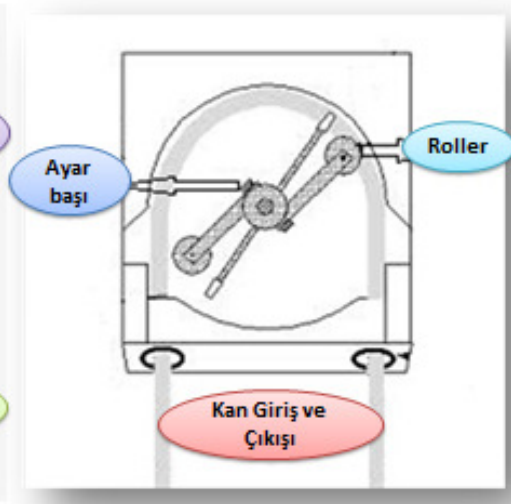
Kardiyopulmoner baypas sırasında başta santral sinir sistemi ile kalp olmak üzere organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için sistemik hipotermi uygulanması ve operasyon sonunda hastanın tekrar ısıtılması gerekmektedir. Bu işlem için genellikle devreye eklenen ayrı bir cihaz kullanılır. Bu cihazlar paslanmaz çelik, alüminyum veya propilenden yapılmıştır. Oksijenatör ile kurulan bağlantıları yoluyla kanın soğutulması veya ısıtılması gerçekleştirilir. Soğutma ve ısıtma esnasında hastanın ısısı en sık rektal ve nazofarengeal bölgeden ölçülür. Bunun dışında mesane içinden veya timpanik bölgeden de ısı monitorizasyonu mümkündür. Isı değiştiricilerle yetişkinlerde 30-37 °C arasında, dakikada 0.7-1.5 °C düşüş sağlanabilir. Isı düştükçe soğuma hızı da yavaşlar. Isınma fazında ise dakikada ısı 0.2-0.5 °C arttırılabilir (17). Isı değiştiricisi vücut ısını, perfüzyon sisteminden geçen kanın ısıtılması ve soğutulması yoluyla sağlar. Hipotermi sonrası soğukla beraber gazların çözünürlüğü artar dolayısıyla tekrar ısınma safhası sırasında hava kabarcığı ve emboli meydana gelebilir. Bir çok membran oksijenatör hava embolisini minimize etmek için akım yönü yukarı doğru olan ısı değiştiricisi içerir. Isınma sırasında mikroemboli gelişimini önlemek için vücut ile perfüzyon sistemi arasındaki ısı farkı 5 °C ila 10 °C arasında olmalı ve kan 40 °C ve üstündeki sıcaklıklarda plazma proteinlerinin denatüre olmasından dolayı ısıtılmamalıdır. Isı değişimi sıcak veya soğuk su musluğu ile sağlanabilirken ayrı ısıtıcı ve soğutucu üniteleri olan ısı regülasyon kontrollü cihazlar ayrıca tercih sebebidir (12).

2.2.4. Pompa

Kardiyopulmoner baypas sırasında, venöz sistemden gelen kanı, arteriyel sisteme ileterek kalbin görevini geçici olarak üstlenen KPB sistemi ünitesidir. Kalp akciğer makinelerinde sentrifugal pompa ve roller pompa olmak üzere iki çeşit pompa kullanır. Sentrifugal pompalar (**Şekil 4-a**) hızla dönen düzgün plastik koniler ya da içiçe geçmiş pervaneler yardımıyla çalışırlar. Bu pervaneler, kanı yüksek hızla pompa çıkışına ulaştırırlar. Sentrifugal pompalar ileriye doğru 900mmHg basınç oluştururken sadece 400-500 mmHg negatif basınç oluşturduğu için daha az kavitasyon ve mikroemboliye yol açarlar. Sentrifugal pompaya giren az miktardaki hava, pompanın çalışmasını etkilemez iken sisteme 30-50mL'den fazla hava girse pompa durur (12).



Şekil-4a: Sentrifugal pompa



Şekil-4b: Roller pompa

Roller pompalar (**Şekil 4-b**) içlerine yerleştirilen polivinilklorid, 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 itmektedirler. Pompanın debisi rollerların dönüş hızı ve içine yerleştirilen hatların (tubing) çapı ile orantılıdır. Pompa başında kullanılacak hatların iç çapı oluşturulacak maksimum kan akımının en önemli belirleyicisidir. Roller ile temas halindeki hatların uzunluğu ve pompa başının dakikadaki dönüş sayısı akımı belirler. Roller pompalar ucuz, güvenilir, ard yüke insensitif ve düşük prime ihtiyacı olan pompalardır.

Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemlerinde kullanılan pompa roller pompalardır. Ancak bu pompalarda baş kısmının dönerken hatlara uyguladığı mekanik stres hatların içinden partiküllerin ayrılmasına neden olabilir. Bu oran ise hatların kimyasal özellikleri, oklüzyon miktarı, roller kafanın dakikadaki dönüş hızı ve rezistansı ile yakından ilişkilidir. Sentrifugal pompalar nabızsız perfüzyon sağlarken, roller pompalar 5mm/hg civarında düşük bir nabız oluştururlar. Günümüzde rutin açık kalp ameliyatlarında roller kafalı pompalar daha sık kullanılsa bile, sentrifugal pompaların kan elemanlarına daha az harabiyet verdikleri düşüncesi yaygındır (18,19).

2.2.5. Filtreler

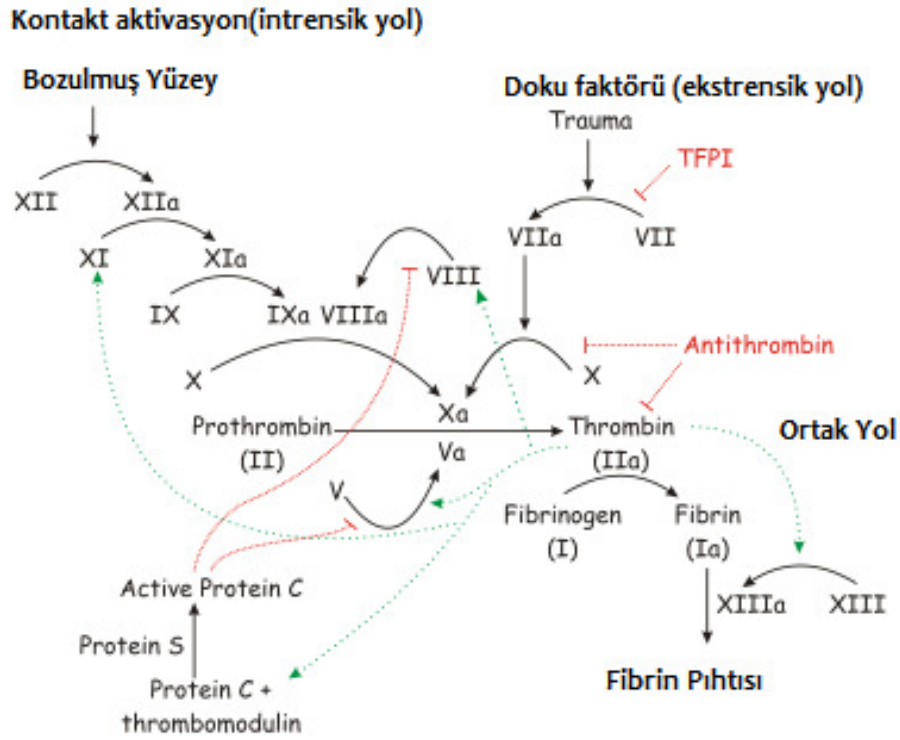
Ekstrakorporeal dolaşımında hava ve partikül embolileri en önemli komplikasyonlardan biridir. Bu partiküller cerrahi sahada aspire edilen yağ ve denatüre protein partikülleri olabileceği gibi, kanın endotel dışı yüzey ile teması sonucu başlayan olaylar da trombositlerin agregasyonuna ve fibrin parçacıklarının oluşumuna yol açarak emboli kaynağı olabilirler (20).

Oluşan bu mikroembolilerin önlenmesinde filtre sistemleri sıkça kullanılmaktadır. Filtre sistemleri gaz mikroembolileri ile birlikte yağ, fibrin gibi partiküllü mikroembolileri, yüksek dirence neden olmadan yakalamak için kullanılır. Kardiyopulmoner baypas devrelerinde kullanılan filtreler, derin (depth) ve tarama (screen) filtreleri olmak üzere ikiye ayrılır. Derin filtreler, paketlenmiş fiberden yada porlu köpükten yapılırlar. Tarama filtreler ise dokuma polyesterden ve naylondan yapılan tanımlanmış boyutta porlar içeren filtrelerdir. Bu filtreler venöz rezervuar içinde, arteriyel hat üzerinde veya gaz hattı gibi daha birçok yerde olabilir. Tarama filtreleri, özellikle devrenin arteriyel kısmında kullanılır. Mikroembolilerin arteriyel dolaşıma geçmesini önlemeyi amaçlarlar. Arteriyel hat filtresinin kullanılması hava embolisini engellemede etkili bir yöntemdir. Bu filtrelerin yanı sıra venöz rezervuarda mikrofilte sisteminin kullanılması da hava embolisi riskini önemli oranda azaltan bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Bu filtreler ile yakalanan hava vent sistemi ile sistemden çıkarılır. Uzayan perfüzyonlarda, gaz filtrasyonu amacıyla kullanılan filtrelerin etkinlikleri zamanla azalır ve kan elemanları zarar görmeye başlar. Ayrıca perfüzyonun uzaması durumunda kullanılan filtrelerin tıkanabileceği düşünülerek tüp set üzerinde bu filtreleri baypas edecek ekstra bir hat bulundurulmalıdır.

2.3. Kardiyopulmoner Baypas sonrası gelişen İnflamatuar Cevap

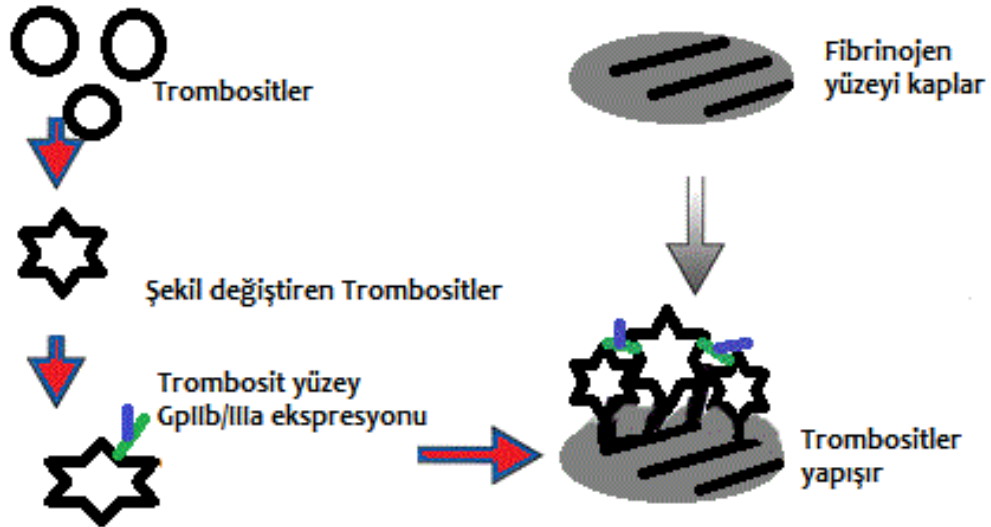
Kardiyopulmoner baypas sırasında kanın yabancı yüzey ile teması; öncelikle kandaki proteinlerin bu yüzey tarafından absorbe edilmesine ve yüzeyin üstünde bir protein katmanının oluşmasına yol açar(21). Kullanılan biyomateryalin cinsine göre oluşan bu protein tabakasının da yapısı değişir. Bu kavram özellikle kaplamalı sistemler olarak tanımladığımız sistemler arasındaki farklılıkların temel noktasını oluşturur. Kanın hastadan oksijenatöre gelmesiyle ve oksijenatörün negatif yüklü yüzeyi ile temas etmesiyle, ilk olarak kandaki fibrin parçacıklarının bu yüzeye yapışmasına neden olur. Sonrasında trombositler aktive olarak bu yüzeye

yapırlar.Bu esnada ortamdaki kininojen etkisi ile prekallikrein kallikreine dönüşür ve bu da faktör XII yi aktive eder ve bu süreç koagülasyonu yani pıhtılaşmayı aktive eder (**Şekil-5**).Bu esnada ortaya çıkan kallikrein aynı zamanda nötrofillerden protein elastaz adı verilen maddelerin salınımına yol açar.Bu maddeler trombositlerdeki GPIIb-IIIa aktivasyonuna yol açar.Bu aktivasyon daha çok trombositin aktive olmasına ve yabancı yüzeye yani biyomateryale adheze olmasına yol açar.Bu esnada trombositlerin bu prematür aktivasyonları trombositlerin yüzeylerinde deformasyona yol açar ve bu deforme trombositler artık adhezyon ve agregasyonda görev alamaz.Bu deforme trombositler ortaya çıkan diğer inflamatuvar mediatörler ile birlikte oksijenatörden tekrardan hastaya gider.



Şekil 5: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu. Prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen varlığında, hegaman faktör (F XII), aktif formuna (F XIIa) dönüşür. Aktive F XII, F XI'ü aktive ederek koagülasyonun intrinsik kaskadını başlatır. Doku faktörü, faktör VII'yi aktive ederek koagülasyonun ekstrensik kaskadını başlatır.

Kallikrein, hastada plazmin adı verilen ve de fibrini yıkmaya görevli diğer bir proteini aktive eder.Sonuçta fibrinolizis artar.Plazmin aynı zamanda trombosit yüzeyinde bulunan GPIb reseptörüne de bağlanır.GPIb reseptörü trombosit adhezyonunda görev alır.Plazmin GPIb reseptörlerinin şeklinin değişmesine veya deforme olarak ortamdaki yok olmasına yol açar.Böylelikle, trombositler adhezyon açısından inaktif hale gelirler.Öte yandan cerrahi alanda endotel hasarı ortaya çıkar.Endotelin altında kas tabakası yer alır.Normal şartlarda hasarlı bölgede Von Willebrand Faktör (vWF) ortaya çıkar. Von Willebrand Faktör, trombositlerin hasar görmüş damar duvarına adhezyonunu sağlayan bir proteindir.Normal pıhtılaşma süreci bu şekilde devam eder.Fakat Plazminin GPIb reseptörüne bağlanmasıyla şekil değiştiren ve fonksiyonlarını kaybeden trombositler ortamdaki vWF ne bağlanamazlar.Non –fonksiyone trombositler ortamdaki uzaklaşırlar.Öte yandan normalde fibrinojen, trombositlerdeki GPIIb-IIIa reseptörlerine bağlanıp bir fibrin tıkaçı oluştururken (Şekil-6), KPB esnasında fibrinojenin fibrin yıkım ürünlerine parçalanması neticesinde bu fibrin yıkım ürünleri fibrinojen yerine gidip GPIIb-IIIa reseptörüne bağlanır ve trombositlerin agregasyonuna engel olarak fibrin tıkaçlarının oluşumuna engel teşkil eder.



Şekil 6: Aktive olmuş trombositler yüzey fibrinojenine GpIb/IIIa reseptörleri ile bağlanırlar ve plazma fibrinojenleri ile beraber trombosit agregatları oluştururlar.

Sonuçta; trombositlerin gerek GPIIb reseptörleri, gerekse IIb-IIIa reseptörleri inaktif olur.Hem trombositlerin damar duvarına yapışmasına neden olan adhezyon özellikleri hem de birbirlerine yapışmasına yol açan agregasyon özellikleri devre dışı kaldığından ortamdaki non-fonksiyone trombosit sayısı artarak, kanama diyatezine yol açar.Öte yandan ortamdaki lökositlerde GMP140 reseptörleri üzerinden trombositlere bağlanarak, trombositlerin prematür aktivasyonlarına yol açarlar.Aynı zamanda endotel hücreleri de aktive olurlar.Endotel hücreleri kanın diğer şekilli elemanları olan monositler, makrofajlar ve trombositler ile birlikte aktive olarak ortama sitokin adı verilen maddelerin salınımına yol açarlar.

Sitokinler; aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere, birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde mesaj alıp-verici olarak rol oynayan peptid yapısındaki maddelerdir.Sitokinler çeşitli hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere etki ederek etki ettiği hücrenin büyüme ve maturasyonu gibi birçok faaliyetini düzenler.Sitokinlerin birçoğu ihtiyaç halinde sentezlenir ancak TNF- α , IL-beta, endotelial büyüme faktörü gibi bazı sitokinler depolanabilirler. Sitokin salınımı kompleman aktivasyonu, iskemi-reperfüzyon veya başka sitokinlerin salınımı gibi faktörlere bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda KPB süresi ile bu sürede oluşan sitokin seviyesi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22-24).IL-1, IL-6, IL-8,TNF alfa ve beta, IFN-gama ve kemokinler başta olmak üzere inflamatuvar yanıt oluşumunda etkilidir.Sitokinler üretildikleri hücreler (otokrin etki) ve yakındaki diğer hücreler üzerine (parakrin etki) etkili oldukları gibi, sistemik etki de gösterebilirler.Sitokinler hedef hücrede kendi reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar.Yarı ömürleri kısa olduğundan etkileri sınırlı bir zaman diliminde oluşur.Bir sitokin başka bir sitokinin salgılanmasını ve etkisini arttırabildiği gibi, inhibe de edebilir.

Interlökin-1 (IL-1); immünolojik reaksiyonların ve inflamasyonun başlaması için önemli bir mediatördür.Vücut ısısının yükselmesine yol açtığı için “endojen pirojen” olarak da adlandırılan en güçlü inflamatör sitokindir.Enfeksiyon, travma, iskemi

veya toksinler ile uyarıldığında, lokal inflamasyon bölgesinde üretilen IL-1 ve TNF hedef endotelde inflamator mediatörlerin oluşumunu başlatır.

İnterlökin-6 (IL-6); vücutta birçok biyolojik aktivitede rol alan bir proteindir. Monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve birçok hücre grubundan salınır. Sepsis, otoimmün hastalıklar, lenfoma, alkolik karaciğer hastalığı, transplant rejeksiyonu, infektif hastalık ve kardiyopulmoner bypass gibi durumlarda kan serum veya plazma seviyeleri yüksek olarak saptanır (25-28). İnterlökin 6 aynı zamanda akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. Açık kalp operasyonları sonrası IL-6 düzeyleri yükselmeye başlar.İnterlökin 6 plazma düzeyleri ilk 6 saat içinde tepe değerine ulaşır.Bu değerler postoperatif ciddi komplikasyon görülen hastalarda komplikasyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (29,30). IL-6 düzeyleri oluşan inflamatuvar cevap ile korelasyon gösterir.Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre ve kan kaybı ile de korelasyon gösterir.Yapılan çalışmalar baz alındığında doku hasarı ve komplikasyon gelişme ve takip açısından plazma IL-6 seviyesinin erken bir belirteç olduğu gösterilmiştir (31).

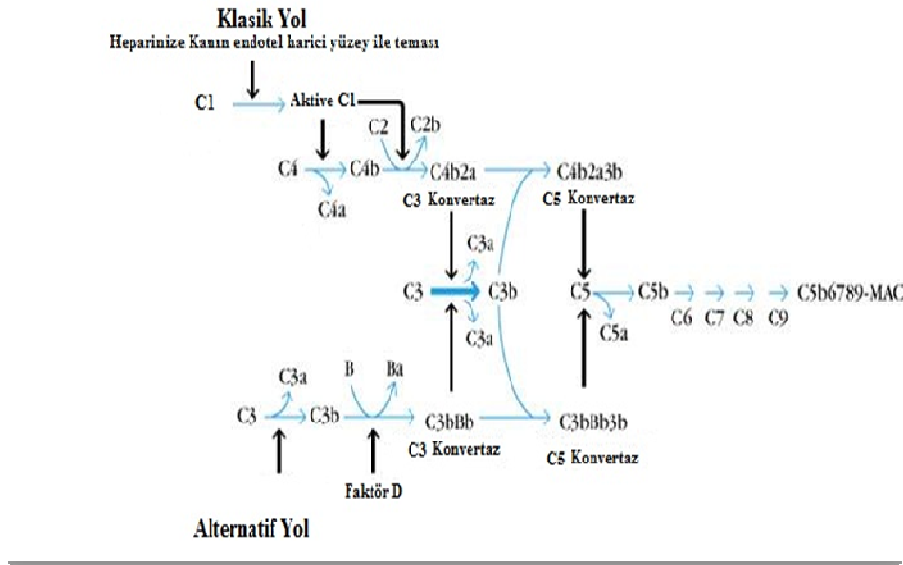
İnterlökin-8 (IL-8); nötrofiller için potent bir kemoatraktandır. Ateroskleroza bağlı vasküler inflamasyonun ve miyokard hasarı sonrası yeniden onarımın her aşamasına katılan bir sitokindir (32). Bilinen iki adet IL-8 reseptörü vardır; IL-8 ve granülosit kemoatraktan protein 2(CXCL6) ye bağlanan CXCR1 ve çok sayıda kemokine yüksek afinite ile bağlanan CXCR2.IL-8, kemoatraktan protein 1(MCP-1) salınmasına aracılık ederek damar duvarındaki inflamasyonun akut fazdan kronik faza geçişini teşvik eder (33,34). Miyokard hasarı sonrası saatler içinde, nötrofillerin hasarlı dokuya mobilizasyonunu sağlar (35).Ancak uzun vadede kemik iliğindeki endotel progenitor hücrelerin,hasarlı miyokard dokusuna mobilizasyonunu sağlayarak miyokard dokusu üzerinde onarıcı ve koruyucu bir rol üstlenir (36,37). Buna rağmen sağlıklı bireylerdeki serum IL-8 düzeyinin, koroner arter hastalığı açısından risk belirteci olduğu yönündeki çalışmalar belirsizliğini korumaktadır (38,39).

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α); özellikle makrofajlar ve monositler olmak üzere fibroblast, endotel hücreler, adipositler, B hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir.İnterlökin-1 ve IL-6 ile birlikte inflamatuvar olaylarda sitokin kaskadını harekete geçirmede rol oynar (40).İnterferon-gama (IFN γ) ile birlikte immun cevap üzerine güçlü bir etkiye sahiptir. TNF- α nın biyolojik etkisi konsantrasyonuna bağlıdır..Ayrıca IFN γ , TNF- α 'nın birçok biyolojik etkisini hızlandırmaktadır (41).TNF- α inflamatuvar cevabın aktivasyonunda ve regülasyonunda ana rol oynamaktadır.TNF- α ; IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10'nun sentezini artırır.Ayrıca endotoksin,IL-1, TNF- α ve IL-6 da TNF- α sekresyonunu arttırmaktadır.TNF makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan sitokinlerden birisidir.TNF'nin tepe konsantrasyonlarının artan vücut ısısı ve kalp hızı ile olduğu kadar dolaşımdaki ACTH ve epinefrin düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (42).

Nötrofil elastaz; polimorfonükleer nötrofillerin azürofilik granüllerinde yüksek konsantrasyonda mevcut olan bir serin proteazdır.Doku şekillenmesi ve patojen organizmaların ortadan kaldırılmasında,oksijen bağımlı mikrobisidal yolun ana bileşenidir.Nötrofil elastazın,endotel hücreleri aracılığı ile hücreiçi yapışma molekülü-1 in salınımını arttırdığı gösterilmiş ancak ekstrasvasküler alana nötrofil göçü konusundaki rolü hala tartışmalıdır (43).Başlıca doğal inhibitörleri alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobulin dir. Ancak akciğer ve deride bulunan mukus salgıları ve elafin de lökosit proteaz inhibitör rolü üstlenerek nötrofil elastazı inhibe eder.Nötrofil elastaz,aktive edilmiş nötrofiller tarafından inflamasyonun prognostik faktörü olarak salınır (44).Bu enzim iskemi-reperfüzyon hasarında rol oynar ve özellikle, akut solunum zorluğu sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kistik fibroz gibi solunum yolu inflamatuvar hastalıklarında önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır (45,46).

Plazmin aynı zamanda kompleman adını verdiğimiz ve vücudumuzda bağışıklık sisteminde rol oynayan mediatörlerin de aktive olmasına yol açar.Kompleman sistemi açık kalp cerrahisi sırasında 3 aşamada aktive olur; Bunlar: 1) Kanın endotel dışı yüzey ile teması sırasında, 2) Protamin sonrası heparin-protamin kompleksinin

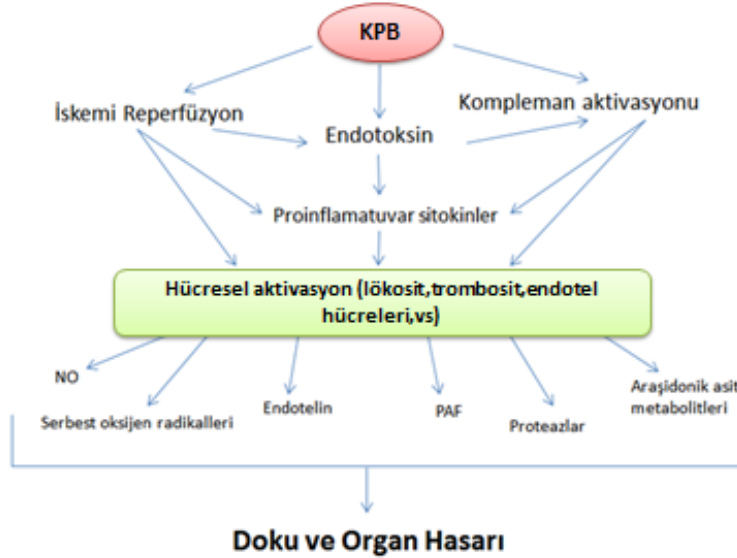
oluşumu ile, 3) Reperfüzyon sonrası yani kross klemp kaldırıldıktan sonra. Daha çok klasik yol yani C1 üzerinden aktivasyon gerçekleşir. Kompleman sistem 30 dan fazla plazma proteininden oluşur ve bağışıklık sisteminin önemli bir kısmını oluşturur. Kompleman sistemi üç farklı yol ile aktive olsa da KPB sonrası özellikle alternatif yol ve klasik yol ile aktive olduğu gösterilmiştir (Şekil 7). Özellikle lökositler C5a ve kallikrein tarafından KPB sırasında aktive olurlar. C5a, KPB'nin erken safhasında üretilir, nötrofillerin degranülasyonunu indükler, kemotaksisi aktive eder ve süper oksit üretimini uyarır. IL-1, TNF- α , IL-8, C5b, Faktör XIIa, heparin, ve histamin nötrofil aktivasyonuna katkıda bulunurlar.



Şekil 7: Kompleman sistemin klasik ve alternatif yoldan aktivasyonu

C reaktif protein; Interlökin-1, IL-6 ve TNF- α kontrolünde hepatositler tarafından salınan pentamerik bir proteindir. C reaktif protein aynı zamanda tanımlanan ilk akut faz proteinidir. C reaktif protein, sistemik inflamasyonun ve doku hasarının sensitif bir belirteçidir. Sağlıklı bireylerde ortalama plazma CRP konsantrasyonları 0.8mg/dl bulunurken, inflamatuvar bir hadisede kan konsantrasyonu binlerce kat artabilir. C reaktif protein sentezi inflamatuvar durumlarda hızlıca hepatositler tarafından gerçekleştirilir ve kan değerleri postoperatif 6. saate yükselmeye başlar 48 saat

civarında ise en yüksek seviyelere ulaşır. Öte yandan karaciğer yetmezliği ve bazı ilaçlar CRP'nin inflamatuvar süreçte ortaya çıkışını baskılayabilir. Bu açılarından bakıldığında CRP kan konsantrasyonları inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde çok yararlı fakat spesifik olmayan bir belirteçdir (47,48). Son yıllarda kardiyoloji alanında CRP düzeylerinin myokard enfarktüsü (MI) sonrası sağ kalım ve ateroskleroz gelişim ilişkisini irdeleyen pek çok çalışma mevcuttur (49). Kalp cerrahisinde ise KPB sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur (50).İnflamatuvar reaksiyonların güçlü aktivatörlerinden biri de endotoksinlerdir. Endotoksinler açısından vücutta en önemli kaynağı bağırsaklar oluşturmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sırasında bağırsak mukozasında iskemi meydana gelir. Endotoksinin kaynağı ise, iskemi nedeniyle parçalanmış gram negatif bakterinin lipopolisakkarid yapıdaki hücre duvarı elemanlarıdır. Endotoksinler daha önce de bahsettiğimiz kompleman sisteminin ve sitokinlerin bir potansiyel aktivatörü olarak inflamasyonu başlatırlar. Ancak endotoksinlerin akut sistemik inflamatuvar yanıt üzerine tüm etkileri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (51).



Şekil 8. Kardiyopulmoner baypas sırasında inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olan sebepler ve buna bağlı doku-organ hasarının gelişimi.

2.4. Kardiyopulmoner baypas sonrası sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar

Kardiyopulmoner baypas sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Oluşan inflamatuvar yanıt açık kalp operasyonları sonrasında gelişen kardiyak, pulmoner, renal, hepatik, nörolojik ve hemostatik komplikasyonların patogeneğinde birincil rolü üstlenir. Kardiyopulmoner baypas sırasında ve sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtın şiddeti ekstrakorporeal sistemlerin biyolojik uyumluluğunun artırılması, filtrasyon teknikleri, anti-inflamatuvar farmakolojik ajanların kullanılması, antioksidanların kullanılması ve termoregülasyon teknikleri ile azaltılabilir.

2.4.1. Nörolojik Komplikasyonlar:

Açık kalp operasyonları sonrası kognitif disfonksiyon ve inme riski yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Günümüzde kalp operasyonlarının daha yaşlı hastalara uygulanmaya başlandığı düşünöldüğünde postoperatif nörolojik komplikasyonlar ile daha sık karşılaşılmaktadır. Açık kalp operasyonları sonrasında geçici iskemik atak ve inme gibi bulgular %1-3, geçici kognitif disfonksiyon ve nöbet gibi komplikasyonlar ise %5-10 oranında gözlenir. Kardiyopulmoner baypas sonrasında gelişen bölgesel hipoperfüzyon, ödem ve mikroemboli hastalarda postoperatif küçük çaplı kognitif disfonksiyonlardan, inmeye kadar gelişen birçok nörolojik komplikasyonun patogeneğinde rol oynamaktadır (52,53). Kardiyopulmoner baypas sırasında hava, yağ ve ateroskleroz debritleti majör mikroemboli kaynaklarıdır. Masif hava embolisi gerek damar lümenini oklüde ederek gerekse direk endotel hasarına neden olarak iskemiye yol açar. Küçük yağ embolileri de damar oklüzyonu dışında saldıkları sitotoksik ajanlarla geniş iskemik hasarlara neden olabilirler (54,55).

2.4.2. Renal Komplikasyonlar:

Böbrek hasarı, kardiyopulmoner baypas sonrası oldukça sık karşılaştığımız bir tablodur. Subklinik hasardan, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine kadar geniş bir tabloda karşımıza çıkabilir. Akut Böbrek Hasarı (ABH) mortalite üzerinde direkt etkilidir (56). Postoperatif böbrek yetmezliğinde mortalite oranları artar (57,58). Akut böbrek hasarı hastane kalış süresini, maliyetini ve morbiditesini arttırır. Kardiyopulmoner baypas sonrası gelişen böbrek hasarı, gerek hastane mortalitesini gerekse orta ve uzun dönem mortaliteyi arttıran en önemli etkenlerden biridir (59,60). Böbrek hasarının preoperatif, intraoperatif ve postoperatif patofizyolojisi multifaktöriyeldir (61,62).

Kardiyopulmoner baypas sırasında genellikle ortalama perfüzyon basıncı 50-70mm Hg aralığında ayarlanmaktadır. Bu basınç preoperatif rezervi sınırdan olan böbrek için yeterli perfüzyonu sağlayamayabilir(61). Bu perfüzyon basıncına hemodilüsyon, hipotermi, sistemik inflamatuvar yanıt, mikroemboliler eklendiğinde hipoperfüzyon dahada belirgin hale gelebilir ve bu da hücresel hasara neden olur ve mevcut hasarın daha da artmasını sağlar (57,58,62).

2.4.3. Hepatik Komplikasyonlar:

Kardiyopulmoner baypas sırasında splanknik kan akımında azalmaya bağlı olarak hepatic kan akımı da azalır. Genellikle postoperatif karaciğer fonksiyon testleri bir miktar yükselir. Ameliyat sonrası %20 hastada bilirubin seviyeleri yükselir, bazı hastalarda da hafif sarılık görülebilir. Postoperatif yükselen karaciğer enzimleri hemen hemen her hastada bir kaç gün içinde normal düzeyine geriler. Preoperatif hepatic fonksiyon ile postoperatif hepatic disfonksiyon arasında düşük korelasyon vardır. Orta veya ciddi hepatic disfonksiyon nadirdir; genellikle uzamış düşük

kardiyak debi, hemorajik şok, oligürük böbrek yetmezliği ve sepsise bağlı olarak gelişir ve çoğunlukla multiorgan yetmezliğinin bir parçası olarak karşımıza çıkar(63,64).

2.4.4. Pulmoner Komplikasyonlar:

Açık kalp ameliyatları sonrası gerek preoperatif, gerekse intraoperatif ve postoperatif faktörler akciğer komplikasyonlarının oluşumuna yol açabilir. Preoperatif faktörler olarak; sigara kullanımı, amfizem, kronik bronşit sayılabilirken, postoperatif faktörler olarak; postoperatif insizyonel ağrı, hareket kısıtlılığı, pulmoner kompliansta azalma ve artmış pulmoner arterio-venöz shunt başlıca patogenezi oluşturmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sırasında hemodülsiyon meydana gelir, plazma onkotik basıncı azalır. Ayrıca KPB sırasında hücresel, vazoaktif, sitotoksik mediatörler ve sistemik dolaşıma katılan yabancı cisimler vasküler kapiller geçirgenliğin artmasına neden olur. Artmış pulmoner kapiller geçirgenlik interstisyel alanda göllenme ile sonuçlanır. Perivasküler alandaki bu göllenme de ödeme ve bronşiyal sekresyonların artmasına neden olur. Hastaya ait amfizem gibi preoperatif faktörler bununla beraber KPB sonrası meydana gelen interstisyel ödem, bronşiyal sekresyon artışı ve düşük akciğer kompliyansı postoperatif solunum efor ihtiyacını önemli derecede artırır. Ayrıca postoperatif gelişen atelektaziler, arterio-venöz shunt ve olası enfeksiyonlar sistemik arteriyel oksijen basıncında düşmelere neden olabilir. Postoperatif akciğer bakımında amaç; interstisyel volümü ve pulmoner kapiller geçirgenliğin normal düzeylere gerilemesini sağlamaktır (12,64,65).

2.4.5. Hemostatik Komplikasyonlar:

Kardiyopulmoner baypas nedenli hemostatik disfonksiyon,perioperatif önemli bir morbidite nedenidir.Koagülasyon ve fibrinolitik sistem elemanlarının, KPB devresiyle teması ve kontakt aktivasyonu, trombosit disfonksiyonu, endotel hasarı ve kapiller kaçak olası mekanizmalardır. Postoperatif kompleman aktivasyonu ile kan kaybı arasında bir korelasyon vardır. Hemofiltrasyonla sitokin miktarında azalmanın sağlanması postoperatif kan kaybını azaltabilir.

2.5 Kardiyopulmoner Baypas sonrası oluşan sistemik İnflamatuvar Yanıtın Azaltılması

Günümüzde kardiyak cerrahi sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtın azaltılması amacıyla çeşitli yöntemler uygulanır. Bu yöntemlerle (**Şekil 9**) hastalarda intraoperatif ve postoperatif sistemik inflamatuvar yanıtın indüklediği komplikasyonların azaltılması amaçlanır (29-31). Bu amaçla kullanılan yöntemleri iki ana grupta toplayabiliriz. Bunlar, farmakolojik yöntemler ve biyoyumlu materyal kullanımınıdır.

2.5.1. Farmakolojik Yöntemler

a) Steroid tedavisi; Kapiller permeabiliteyi,lökosit migrasyonunu ve ödem oluşumunu azaltır. Bu etkileri KPB sonrası da gösterilmiştir (66). Preoperatif kullanımı IL-10, endotoksin salınımı ve lökosit integrin üretimini azaltmaktadır (66). Metilprednizolon ve Deksametazon en sık kullanılanlarıdır. Steroidler fosfolipaz

aktivitesini inhibe eder, membran akıcılığını artırır, miyokardiyal korunmayı sağlar. Bu etkiler KPB sonrası miyokard ve akciğer hasarını azaltmada etkili olabilir. Steroidler, KPB sırasında olan endotoksemiden korumaz, fakat sonuç olarak özellikle çocuklarda kompleman aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmasına rağmen (67),erişkinlerde mortalite ve morbidite üzerinde olumlu klinik sonuçlar elde edilmemiştir (68).

b) Serin Proteaz tedavisi; Bir serin proteaz inhibitörü olan Aprotinin bu grubun en iyi bilinen ilacıdır.Aprotinin,plasminojen aktivatörleri ve plasminin etkisini inhibe etmesinin yanısıra Hageman faktörü,Faktör VIII ve IX u antagonize ederek yabancı yüzeylerle temas sonucu oluşan intrinsik koagülasyon kaskadını inhibe eder(69,70). Transeksamik asit ve aminokaproik asitle kıyaslandığında; postoperatif MI oranını arttırdığı, koroner greft patensini olumsuz etkilediği, yüksek organ hasarı ve mortaliteye sebep olduğu için Avrupa ve Kuzey Amerika ile birlikte ülkemizde de kullanımdan kalkmıştır (71,72).

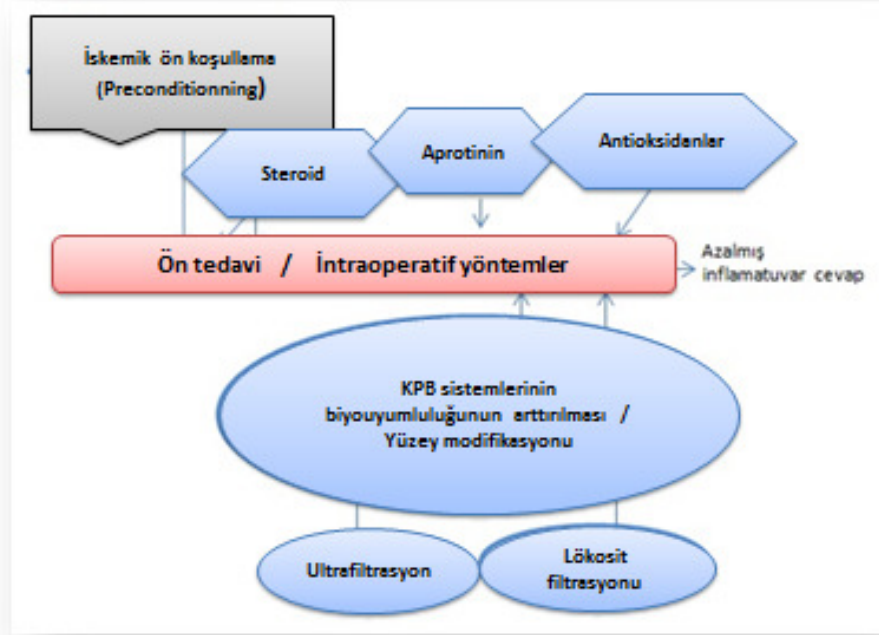
c) Antioksidan ve serbest radikal oluşumunu engelleyici tedaviler; Serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonu kalp cerrahisi sonrası görülen metabolik ve ventriküler fonksiyon bozukluklarının sebeplerindendir. Kardiyopulmoner baypasın olumsuz etkilerine bağlı olarak miyokard ve diğer bütün dokularda iskemi-reperfüzyon hasarı görülebilir (73). Miyokardiyal reperfüzyon hasarı ile ilgili en önemli etken ise serbest oksijen radikalleridir. Serbest radikal hipotezine göre bunun sebebi vücudun kendi savunma sisteminin etkisizleştirilebileceğinden daha fazla miktarda zararlı madde oluşmasıdır. Serbest oksijen ve diğer radikallerin oluşumunu engelleyen antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki grupta toplanır.Endojen antioksidan defans mekanizmaları ise enzimatik ve nonenzimatik olarak iki başlık altında toplanır. α -Tokoferol(E vitamini), β -karoten(A vitamini), askorbik asit(C vitamini) ve albümin endojen grubu oluştururken,allopurinol,folik asid, glutatyon ve seruloplazmin ekzojen grubu oluşturur (74,75). Dışarıdan antioksidan madde verilerek ameliyat sırasındaki lipid peroksidasyonu azaltılabilir.E vitaminin malondilaldehid üretimini ve miyokardiyal enzimlerin kan düzeylerini

azalttığı dolayısıyla da lipid peroksidasyonu ve miyokard hücre hasarını engellediği gösterilmiştir (76,77).

d) Ultrafiltrasyon; Plazmadan düşük molekül ağırlıklı maddeleri ve suyu alır. Kardiyopulmoner baypas sırasında bazı inflamatuvar mediatörlerin dolaşımından alınmasını sağlayabilmektedir. Pediatrik hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin salınımının azalması ve kompleman aktivasyonunun azalması bu hastalarda, hemodinamik, hemostatik ve pulmoner düzelmeyi beraberinde getirir (78). Erişkinlerde ise benzer uygulamalar klinik bir avantaj sağlamaz (79).

e) İskemik önkoşullama(preconditioning); Adenosin reseptör uyarılması, protein kinaz C aktivasyonu ve ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Aortaya konan kross klemp ile ortaya çıkarılan aralıklı iskemi, koroner arter bypass cerrahisi sırasında iskemik ön koşullanma için bir model oluşturur. Bu durumda global bir iskemi olduğu için kollateral akımın etkisi de ortadan kalkar.Yapılan çalışmalarda, kısa iskemik ataklar oluşturulan hastalardan alınan miyokart biyopsilerindeki ATP içeriği kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (80). Revaskülarizasyon işleminin başlangıcında 2 kez 3 dakikalık miyokart iskemisi uygulanan grupta miyokart hasarının göstergesi olan Troponin-T salınımının daha az olduğu gösterilmiştir (81). Ayrıca bypass cerrahisi sırasında adenosin verilen hastalarda postoperatif sol ventrikül fonksiyonları daha iyi olarak saptanmıştır (82).

f) Isı regülasyonu; Normotermi ve hipotermi uygulamaları ile KPB'nin inflamatuvar özellikleri arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.Genel düşüncenin ise hipoterminin inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tamamen engellemediği ancak geciktirdiği şeklindedir (66,69).



Şekil 9: Kardiyopulmoner baypas öncesinde ve sırasında sistemik inflamatuvar yanıtın azaltılması için geliştirilen stratejiler

2.5.2. Ekstrakorporeal sistemlerin biyoyumlu moleküllerle kaplanması

Kardiyopulmoner baypas sistemlerinde kullanılan biyomateryalin kan ile teması, hücresel elemanların kontakt aktivasyonuna neden olduğunu daha önce belirtmiştik. Ekstrakorporeal devrelerin biyolojik uyumluluğunun artırılması yani yüzey modifikasyonu yapılması ile beraber sistemik inflamatuvar yanıtın azaltılması amaçlanır. Yüzey modifikasyonlarında amaç biyoyumluluğu sağlamaktır. Biyoyumlu sistem demek trombojenik özellikte olmayan, hemolize neden olmayan, kompleman sistemini aktive etmeyen, kronik inflamasyona yol açmayan ve toksik etkili ürünlerin oluşmasına neden olmayan sistem demektir. Yüzey modifikasyonu, KPB sistemlerin iç yüzeylerinin kaplanması, KPB sistemleri oluşturan materyallerin

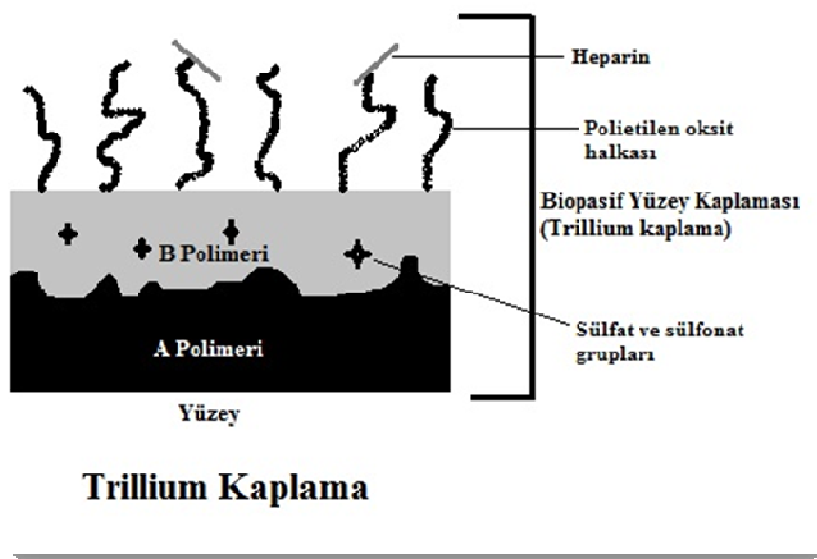
kimyasal modifikasyonu, makromoleküllerin polimer iç yüzeyler ile muamele edilmesi ve değişik materyallerin karıştırılması “blending” (hidrofilik/hidrofobik veya doğal/sentetik) yöntemi ile sağlanır. Ekstrakorporeal devrelerin biyouyumlu materyallerle kaplanması ile ilgili çalışmalar yaklaşık 40 yıl önce başlamıştır.1960’lı yıllarda ilk olarak devrelerin heparin ile kaplanması ile başlayan gelişmeler günümüze kadar devam etmiştir (83-85).

Günümüzde amaç, yüzey modifikasyonları uygulayarak maksimum derecede biyouyumlu ekstrakorporeal devreler üretmektir. Bu amaçla **heparin**, “**phosphorylcholine inert surface**” kısaca “**Phisio**”, “**polymethoxyethylacrylate**” (**PMEA**), **trillium** ve **albumin** kaplı sistemler günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır (83).

Heparin kaplı sistemler; Heparin ile kaplı sistemlerin kullanımı trombosit, kallikrein, kompleman, fibrinolitik pıhtılaşma sistemlerinin yüzey aktivasyonunu azaltarak biyokompatibilitiyi artırır. Sonuçta sistemik inflamatuvar yanıt azalır, heparin ihtiyacı düşer ve böylece hem klinik inflamasyonun hem de kan kaybının azalması beklenir. Heparin, anti-trombin III’e bağlanarak trombin aktivasyonu ve dolayısıyla trombozu inhibe eder.Heparin yapısı gereği kaplandığı yüzeyleri negatif yükler. Heparin kaplı sistemler özellikle yüzey trombosit etkileşimini inhibe ederler ve bu nedenle bu yüzeyler daha az trombojeniktirler (86,87). Heparin ayrıca, kompleman aktivasyonunu, granülosit aktivasyonunu, trombosit adezyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını azaltır (88,89). Bu etkilerine rağmen yapılan çalışmalarda tek başlarına perfüzyon sistemlerinin heparin ile kaplanmasının sistemik inflamatuvar cevap ve trombogenez üzerine etkisi konusunda konsensus sağlanamamıştır (90,91). Heparin kaplı sistemlerin kullanımının postoperatif akciğer fonksiyonlarının korunmasına pozitif etki ettiğine dair bazı çalışmalar bildirilmiş olmasına rağmen, ventilasyon süresi, yoğun bakım kalış zamanı ve transfüzyon ihtiyacının azaltılması ile hemodinamik performansın artırılması gibi klinik konularda istatistiksel olarak anlamlı derecede fayda sağladığı gösterilememiştir (92). Özellikle heparin kaplı sistemlerin kullanımı ile eş zamanlı sistemik heparinizasyonun azaltılması ve cerrahi alandan aspire edilen sıvıların perfüzyon

sistemine dahil edilmemesi ile anlamlı ölçüde inflamatuvar cevabın azaldığının bildirildiği çalışmalar mevcuttur (93,94). Geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda inflamatuvar cevabın azaltılması açısından sistemlerin heparin ile kaplanmasından daha çok cerrahi sahadan aspire edilen vazoaktif ve sitotoksik ajanlardan kaçınılmasının daha önemli olduğuna vurgu yapılmıştır (95-97).

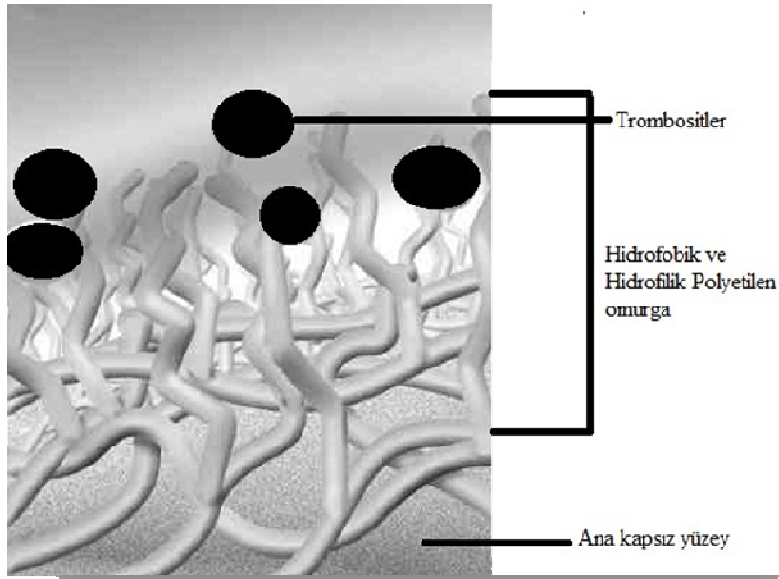
Trillium kaplı sistemler; Heparinin yüzey kaplamalarında diğer biyokimyasal moleküller ile kombine edilmesi ile günümüzde çeşitli kaplamalar üretilmektedir. Bu kaplamalardan biri de biopasif yüzey diye de adlandırdığımız trillium kaplı (**Şekil 10**) sistemlerdir. Trillium kaplı sistemler iki kat polimerden oluşur. İlk polimer yüzeye sıkıca tutunur ikinci polimer ise yüzeyinde heparin, polietilen oksit halkaları ve sülfat/sülfonat bulundurur. Bu sistemler içlerinde bulundurduğu heparin ve diğer organik içerikleri nedeniyle trombosit aktivasyonu başta olmak üzere kan hücre elemanlarının aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (98,99). Biopasif yüzeylerin trombositler için koruyucu etkisi olduğu ve daha az granülosit aktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (98).



Şekil 10: Biopasif (Trillium) yüzey kaplaması
(Polimer A yüzeye sıkıca tutunur ikinci polimer B ise yüzeyinde heparin, polietilen oksit halkaları ve sülfat/sülfonat bulundurur)

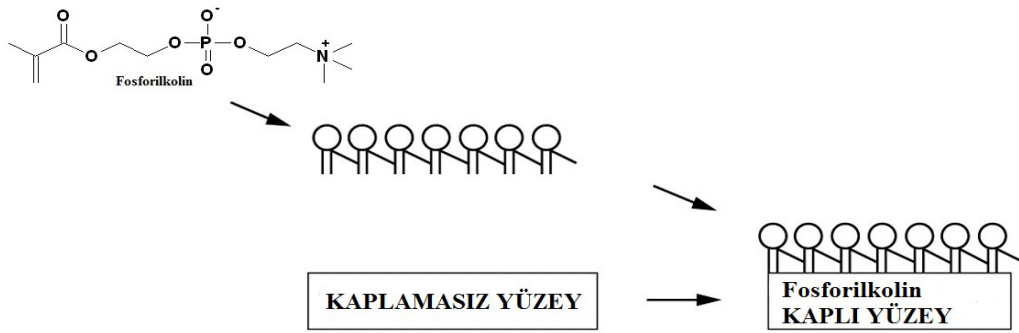
Albumin kaplı sistemler; Biyouyumlu diye tabir edilen sistemlerde kullanılan bir diğer kaplama albumin kaplamadır. Albumin kaplı sistemler ile yapılan invitro çalışmalarda, albumin kaplı yüzeylerin özellikle başlangıç protein absorpsiyonunu azalttığı, antitrombojenik özellik gösterdiği ve anti inflamatuvar özellikler taşıdığı gösterilmiş,ancak PME A kaplı sistemler ile kıyaslandığında bu özelliğinin daha geri planda kaldığı görülmüştür (101-102).

Polimetoksietilakralit kaplı sistemler; Poli-2-metoksietil akrilit kısaca PME A ve fosforilkolin kısaca “phiso” perfüzyon sistemlerinde kullanılan başlıca polimer kaplamalardır. PME A “polymethoxyethylacrylate” kaplı sistemlerin (**Şekil 11**) yüzeylerinde hidrofobik ve hidrofilik polyetilen omurgaları vardır. Bu omurga, sentetik yüzeyin kan hücreleri ile temasını sınırlandırır (103-104). PME A’nın KPB sırasında trombosit adezyonunu ve tüketimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (105). PME A kaplı sistemlerin; ayrıca pıhtılaşma sürecini bloke ettiğini ve bununla beraber yüzey protein absorpsiyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (105-108)



Şekil 11: PME A yüzey kaplaması

Fosforilkolin kaplı sistemler; Bir diğer kaplama olan fosforilkolin (Şekil 12) esasen kırmızı kan hücrelerinin dış yüzeyinde bulunan bir hidrofilik fosfolipittir. İlk defa, kırmızı kan hücrelerinin yüzeylerinin non-trombojenik olmasından yola çıkılarak koroner stentlerin iç yüzey kaplamasında kullanılmıştır. Daha sonra olası kazanımlar gözetilerek kardiyopulmoner baypas sistemlerinin iç yüzey kaplamalarında kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde kullanılan fosforilkolin kaplı devreler heparin içermez, non-trombojenik kardiovasküler endoteli taklit etmek amacı ile yüzeylerinde majör lipid grubu ifade ederler (99,109,110). Fosforilkolin kaplı sistemlerin, hem trombosit tüketimini hem de yüzey protein emilimini azalttığını, antitrombojenik özellik gösterdiği ve inflamatuvar cevabı azattığını bildiren çalışmalar mevcuttur (105-108,111)



Şekil 12: Fosforilkolin Kaplı Yüzey

2.5.3. Kaplamalı devrelerin karşılaştırılması

Thiara ve arkadaşlarının, heparin kaplı sistemler ile phisio kaplı sistemleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; her iki yüzey kaplamanın biyoyumluluk açısından fark yaratmadığını saptamışlardır (112). Yine Thiara ve arkadaşlarının phisio kaplı sistemler ile PME A kaplı sistemleri karşılaştırdıkları başka bir çalışmada, inflamatuvar ve hemostatik cevap yani biyoyumluluk açısından fark gözlememişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (112). Günaydın ve arkadaşları yukarıda

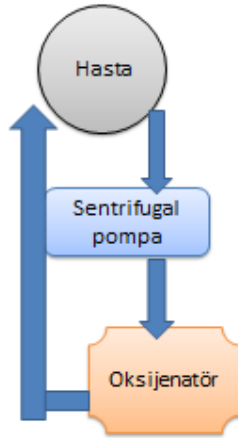
bahsedilen Phisio kaplı, insan albumini kaplı, Trillium kaplı ve PMEa kaplı devreler ile rekombinant albumin kaplı ve kaplanmamış devreleri karşılaştırmalı olarak araştırmışlardır (105). İnsan albümin kaplı devreler ile rekombinant albumin kaplı devreler karşılaştırdıklarında, insan albumin kaplı devrelerde, serum fibrinojen seviyesini ve albumin seviyesini daha yüksek saptamışlardır. PMEa kaplı devreleri, kapsız devreler ile kıyasladıklarında da benzer şekilde fibrinojen ve albumin seviyelerinin PMEa kullanılan hasta grubunda daha yüksek olduğunu ayrıca IL-6 ve C3a seviyelerinin PMEa kullanılan grupta düştüğünü göstermişlerdir. Biopasif yüzeyli yani trillium kaplı devreleri kaplamasız devreler ile karşılaştırdıklarında ise albumin ve fibrinojen açısından fark saptanmazken IL-6 seviyesinin kardiyopulmoner baypas çıkışı ve protamin öncesi dönemde düştüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada ayrıca fosforilkolin yani phisio kaplı devrelerin kullanımı ile albumin seviyeleri, protamin sonrası daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada KPB sonrası ve heparinin protamin ile nötralizasyonu sonrası alınan kan örneklerinde phisio kaplı sistemlerde IL-6 seviyeleri daha düşük saptanmış ancak bu devrelerin kullanımı ile fibrinojen düzeyleri açısından fark bulunmamıştır (105). Marcoux ve arkadaşlarının, Günaydın ve arkadaşlarına benzer şekilde bu 5 farklı kaplamalı sistemi kaplamasız sistemler ile karşılaştırdıkları başka bir çalışmada ise kaplı devrelerin kullanımı ile postoperatif CRP seviyelerinin değişmediği, dolayısıyla kaplı sistemlerin inflamatuvar cevabı azaltmadıkları gösterilmiştir. Aynı çalışmada postoperatif kazanımlar açısından phisio ve Trillium kaplı sistemlerin kullanımının, ventilasyon ve yoğun bakım kalış sürelerini daha da kısalttığını göstermişlerdir (113).

2.5.4.Minimal Ekstrakorporeal dolaşım devresi

MECC sistemi ilk olarak Wiesenack ve arkadaşları tarafından geliştirilen, klinikte kullanılan, hemodilüsyon ve inflamatuvar yanıt açısından olumlu sonuçlar elde edilen bir yöntemdir(114-116). Minimal ekstakorporeal dolaşım sisteminin ortaya çıkmasında; kanın hava ile ve yabancı yüzey ile olan temasını en alt düzeye indirmek

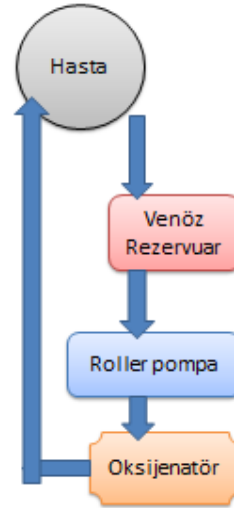
ve devreyi oluşturan bileşenlerin de biyouyumluluğunu arttırarak inflamatuvar yanıtı azaltmak birincil faktör olmuştur(117,118). Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi;sentrifugal pompa,membran oksijenatör,heparin kaplı kısa bir hat ve gerektiğinde ilave edilebilen bir vakum hattından oluşur(119). Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sisteminde bulunan venöz rezervuar ve standart vakum hattı bu devrede bulunmaz. Venöz sistemden gelen kan herhangi bir alanda toplanmaz. Hava ile teması söz konusu olmayan, tam anlamıyla kapalı bir devre söz konusudur. Böylelikle kan elemanlarının da daha az temas yüzey alanına maruz kalması ve aktivitesinin daha düşük düzeyde tutulması amaçlanır.Venöz rezervuar bulunmaması ve hatların da daha kısa olması, böylelikle kullanılan prime volümünün de azalmasına olanak tanır (**Şekil-13**)

MECC



Sentrifugal pompa Venöz rezervuar yok Hat uzunluğu 1 metreden kısa Prime volume 800-850 cc

KONVANSİYONEL KPB



Roller pompa Venöz rezervuar mevcut Hat uzunluğu 1 metreden uzun Prime volume 1600-1650 cc

Şekil-13: Minimal ekstrakorporeal dolaşım ve Konvansiyonel KPB sistemlerinin karşılaştırılması

Prime volümün az kullanılmasının, hemodilüsyon üzerine olan etkisi bilinmekle birlikte, MECC sisteminde kullanılan devrenin heparin ile kaplı yüksek biyouyumluluk özelliği taşıması ve hava ile temasının söz konusu olmaması, ayrıca ekstra bir vakum hattı (cell saver) kullanıldığında dahi heparinize kanın yıkanarak hastaya geri verilmesi de transfüzyon ihtiyacının azalmasını sağlayan en önemli faktörlerdendir (120,121).

Tamamıyla kapalı, heparin kaplı ve biyouyumluluğu arttırılmış olan bu devrelerde, heparin dozu konvansiyonel KPB a göre yarı dozda uygulanır (Konvansiyonel KPB sisteminde heparin dozu 300 IU/kg uygulanırken, MECC de 150 IU/kg uygulanır). Gerek prime volümün daha az, gerekse uygulanan heparin dozunun daha düşük olmasından dolayı ACT'nin daha düşük tutularak perop kaybın da azaltılması; hemodilüsyonu, peroperatif Hct düşüklüğünü ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır.

Wiesenack ve arkadaşları tarafından 2000-2004 yılları arasında 970 hasta üzerinde gerçekleştirilen, ilk geniş kapsamlı çalışmada; intraoperatif laktat seviyelerinin konvansiyonel sistem kullanılan hasta grubunda daha yüksek olduğu, KPB çıkışı hemoglobin düzeylerinin ise MECC sistemi kullanılan hasta grubunda daha yüksek ve postoperatif kan transfüzyonu ihtiyacının da yine bu grupta daha az olduğu gösterilmiştir (122). Immer ve arkadaşlarının yaptığı 1053 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise; postoperatif 6., 12. ve 24. saatlerde bakılan Troponin-I, IL-6 ve SC5B-9 düzeylerinin, MECC sistemi kullanılan grupta daha düşük olduğu gösterilmiş (123). Yine aynı çalışmada; postoperatif atriyal fibrilasyon gelişiminin oranının bu grupta daha az olduğu, hastaların mekanik ventilatörden ayrılma ve yoğun bakımda kalış sürelerinin de daha kısa olduğu gösterilmiştir (123).

Remadi ve arkadaşlarının yapmış olduğu; 400 hastanın katıldığı bir çalışmada, konvansiyonel KPB sistemi kullanılan hasta grubunda KPB çıkışı Hct değerlerinin ise MECC sistemi kullanılan gruba kıyasla daha düşük ve dolayısıyla kan transfüzyonu ihtiyacının bu grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir (124).

MECC sistemi ile konvansiyonel KPB sistemi kıyaslandığında; benzer ortalama distal anastomoz sayısına sahip hasta gruplarında dahi KPB dan ayrılma sonrasında kan Laktat, CK, CK-MB düzeyleri konvansiyonel sistemde daha yüksek bulunmuş (123,125) ve bunun da temelinde yatan sebebin konvansiyonel KPB sisteminde var olan mediastenden venöz rezervuara aspire edilen sıvı sisteminin sistemik inflamatuvar yanıtı olduğu kadar, miyokardiyal inflamasyonu da tetiklemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (126,127).

Yapılan birçok klinik çalışma(128-132); kan hücresi travması, hemodilüsyon, koagülopati ve nörolojik bozukluklar gibi konvansiyonel KPB sisteminin zararlı yan etkilerinin açığa MECC sistemi ile azaltılabilir olduğunu göstermiştir (133-135).

Fromes ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da;KPB sonrası altı ayrı zaman diliminde alınan kan örneklerinden IL-1 β ,IL-6 ve TNF- α düzeyleri değerlendirilmiş. IL-1- β düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmezken,IL-6 ve TNF- α düzeylerinin bütün zaman dilimlerinde MECC sistemi kullanılan grupta daha düşük olduğu bulunmuştur (136). Nötrofil elastaz düzeyleri ele alınarak yapılan klinik çalışmalarda da yine MECC sistemi kullanılan grupta KPB sonrası Nötrofil elastaz düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (136,137). Bu sonuçlar, MECC sistemlerinin inflamatuvar yanıt üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir (137,138). Böylelikle, sistemik inflamatuvar yanıtın azalması ile birlikte miyokard ve pulmoner hasar da dahil olmak üzere daha az end-organ hasarı ortaya çıkmaktadır (139,140).

Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi devrelerinin postoperatif transfüzyon ihtiyacı ve infamatuar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmalı olarak araştırdığımız çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar ışığında inflamatuvar cevap açısından olası kazanımlar düşünülerek minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi ile konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi karşılaştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, tedavisi gerçekleştirilen hastalarda kardiyopulmoner baypas sonrası transfüzyon ihtiyacının ve sistemik inflamatuvar cevabın azaltılması amacıyla, Minimal ekstrakorporeal dolaşım devrelerinin kullanıldığı tek kör, prospektif ve randomize bir çalışma planlanmıştır. Çalışma MÜTF Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve 09.2013. 0218 protokol numaralı yazı ile onanmıştır. Tüm hastalar, çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmiş ve onam formu hasta ve araştırmacı tarafından imzalanmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya, MÜTF Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde Mart - Aralık 2013 tarihleri arasında kardiyopulmoner baypas ile izole koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 58 ardışık hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Bilgilendirme formunu okuyup onam vermeyen hastalar,
2. Acil opere edilen hastalar,
3. Bilinen malignensisi olan hastalar,
4. Bilinen kronik hastalığı olan hastalar (Romatoid artrit, Kron hastalığı, Sarkoidoz vb.)
5. Preoperatif enfeksiyonu olan hastalar,
6. Preoperatif azalmış böbrek rezervi (preoperatif serum kreatinin değeri >1.2 mg/dl) olan hastalar,
7. Preoperatif karaciğer hastalığı tanısı olan (karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilen) hastalar,
8. Preoperatif düşük kardiak rezervi olan hastalar,

- a. Preoperatif ejeksiyon fraksiyonu < %40 altında olan ve
 - b. Operasyon öncesi intraaortik balon pompası desteği veya inotropik ilaç kullanımı olan hastalar,
- 9.** Çalışmada İnterlökin 6,İnterlökin 8,TNF alfa ve Nötrofil elastaz seviyelerinin üzerine etkili olabileceği düşünüldüğünden
- a. Herhangi bir sistemik enfeksiyon varlığı ve şüphesi (Hemogram incelemelerinde Beyaz küre değeri ≥ 10.000 , Sedimentasyon hızı ≥ 10 mm/saat, C-reaktif protein değeri ≥ 5 mg/L.) olan hastalar,
 - b. İdrar yolu enfeksiyon varlığı ve şüphesi (Tam idrar tahlili incelemesinde Beyaz küre değeri ≥ 10 , idrar kültürü pozitif) olan hastalar,
 - c. Herhangi bir nedenle son 15 gün içerisinde antibiyotik kullanımı olan hastalar,
 - d. Herhangi bir nedenle son 15 gün içerisinde steroid kullanımı olan hastalar,
- 10.** Unstabil anjinası ve preoperatif miyokard hasarı olan (Troponin ve CK-MB yüksekliği) hastalarla, intraoperatif gelişen komplikasyon (Kalp yaralanması, Aort disseksiyonu, ven yaralanması, arter yaralanması vb.) nedeniyle ek işlem yapılan hastalar,
- 11.** On sekiz yaşından küçük hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar, randomize edilerek minimal ekstrakorporeal doşım sistemi (Grup M, n:31) ve konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi (Grup K, n:27) kullanılan gurup olarak ikiye ayrılmıştır. Kullanılan kardiyopulmoner baypas sistemi dışında her iki grupta da aynı anestezi ve cerrahi teknikler uygulanmıştır.

3.2.Anestezi

Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Sedasyon intravenöz damar yolun açılmasını takiben 0.05 mg/kg midazolam ile sağlandı. Premedikasyon sonrası non-dominant el radyal artere yerleştirilen kanül aracılığı ile sistolik, diastolik ve ortalama arteryel basınç ölçümleri invaziv olarak yapıldı. Anestezi indüksiyonu 4-6 mg/kg pentotal, 0.1 mg/kg midazolam, 3 µg/kg fentanil, 0.1 mg/kg veküronyum bromür ile sağlandı. Entübasyonu takiben juguler venden sağ atriuma yönlendirilen 7.5-8 F kateter yardımı ile santral venöz basınç takibi yapıldı. Anestezinin idamesinde 10 µg/kg/saat fentanil ve 2mg/kg/saat propofol infüzyonları, 45 dakika aralıkla 0.05 mg/kg veküronyum bromür ve 0.08 mg/kg midazolam intravenöz olarak uygulandı. Hastanın uyanıklığına göre veya invaziv arter basınç değerlerine göre %0.5 - %1 sevofluran, %50 oksijen- %50 hava karışımına ek olarak verildi. Kardiyopulmoner baypas süresince pompadan sevofluran invaziv basınçlara göre uygulandı. Hastalar operasyon bitiminde entübe ve uyutularak yoğun bakıma transfer edildi.

3.3.Kardiyopulmoner Baypas ve Cerrahi Teknik

Kardiyopulmoner baypas süresince perfüzyon; Grup K da roller pompa (Sorin Group, Italy) ile sağlanırken,Grup M de sentrifugal pompa (Maquet Jostra AG Group,Germany) kullanıldı. Grup K da hollow-fiber membran oksijenatör (DidecoR Compactflo Evo Phisio, Sorin Group, Italy) ve arteryel filtre (DidecoR Sorin Group, Italy) kullanıldı. Grup M’de heparin kaplı membran oksijenatör (Quadrox-i Adult, Jostra AG, Germany) kullanıldı. Grup K da 1/2x3/32 inç venöz, 3/8x3/32 inç arteriyel polivinilklorit hatlar kullanılırken, Grup M de heparin kaplı 3/8x3/32 inç venöz ve arteriyel hatlar kullanıldı. Grup K da prime volüm 1000 ml Isolyte S, 500 ml Gelofisin ve 150 ml mannitol olmak üzere toplam 1650 ml iken, Grup M’de 500

ml Isolyte S, 300 ml Gelofisin olmak üzere toplam 800 ml idi. Bu grupta kanülasyon sonrası retrograd otolog prime yapıldı ve bu volüm KPB öncesi geri alındı. Her iki grupta da nonpulsatil akımlı kardiyopulmoner baypas uygulandı. Tüm hastalara insizyon öncesi 1g sefazolin sodyum uygulandı.

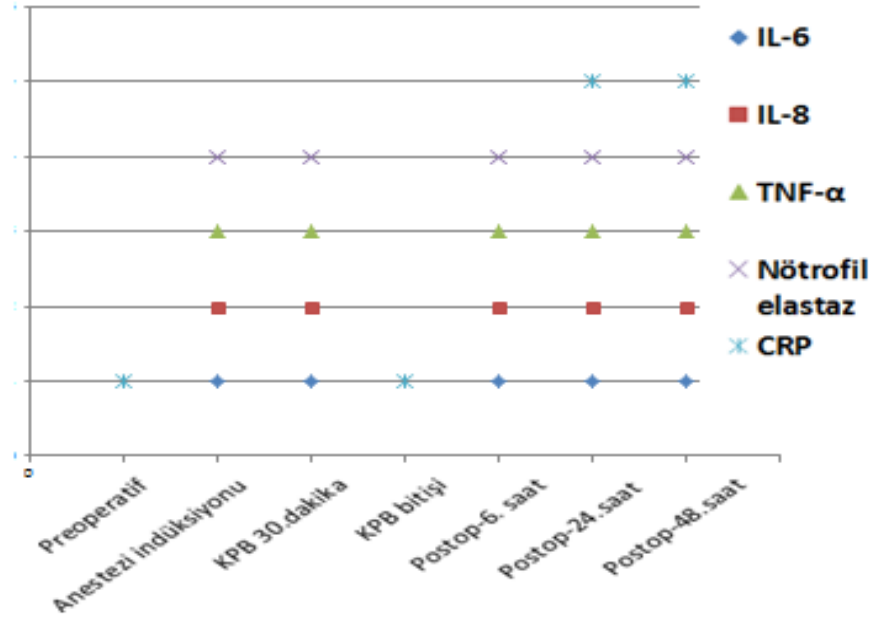
Tüm operasyonlar standart median sternotomi ile yapıldı. Sol ön inen arterin (LAD) revaskülarizasyonu için sol internal mammaryan arter hazırlanırken (İMA), diğer damarların revaskülarizasyonunda sağ ya da sol alt ekstremiteden uygun uzunlukta çıkartılan vena safena manga (VSM) kullanıldı. Perikard açılıp askıya alındıktan sonra Grup K da 300Ü/kg, Grup M de ise 150Ü/kg heparin sodyum verildi ve KPB süresince aktive pıhtılaşma zamanı Grup K da >400 saniye, Grup M de ise 250-300 saniye arasında olacak şekilde gerektiğinde ek doz heparin yapıldı. Arteryel akım asendan aortaya yerleştirilen (hastanın BSA ölçülerine uygun 20-22-24Fr) aortik kanül (Cal MedR Lab, California, USA) ile, venöz dönüş ise, hastalarda sağ atriuma yerleştirilen, iki sistemin hatlarının çaplarının farklı olmasından dolayı, Grup K da iki yönlü (36/46-36/50Fr) venöz kanül (Cal MedR Lab, California, USA), Grup M de ise iki yönlü (32/36-32/40Fr) (Maquet, Jostra AG Group, Germany) venöz kanül ile sağlandı. Asendan aortaya kardiyopleji ve vent için kanül yerleştirildikten sonra KPB' a geçildi. Operasyonlarda Grup K' da orta derece sistemik hipotermi (28-32°C), Grup M' de yüzeysel hipotermi (32-36 °C) kullanıldı. Asendan aortaya kros klemp konulduktan sonra, Grup K da 10ml/kg kan kardiyoplejisi (Plegisol + 30 meq Potasyum Klorür + 10 meq Sodyum Bikarbonat-1/4 oranında hazırlanarak) 5-7 °C ısıda, Grup M de 5 ml/kg kan kardiyoplejisi (40 meq Potasyum Klorür + 10 meq Magnezyum sülfat + 10 meq sodyum Bikarbonat) pompa ısısında antegrad yolla 120-140 mmHg basınçla verilip kardiyak arrest sağlandı. Kardiyopleji idamesi her 20 dk. da antegrad olarak aort kökünden veya greftlerden sağlandı.

Distal anastomozlar damar yapısına göre 7/0-8/0 prolene ile yapıldıktan sonra kros klemp kaldırıldı. Kalp ritmi spontan olarak veya defibrilasyon yardımı ile normal sinüse döndürüldü. Proksimal anastomozlar asendan aortaya konulan parsiyel klemp altında 6/0 prolene ile yapıldı. Özafajial ısı 37 dereceye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. Heparin, protamin HCL ile 1:1

oranında nötralize edildi. Kanama kontrolünü takiben mediasten ve toraksa drenler konarak, sternum çelik tel, cilt altı ve cilt vikril ile kapatılarak operasyonlara son verildi.

3.4.İzlem Ve Ölçümler

Tüm hastalardan anestezi indüksiyonu sonrasında, KPB ın 30. Dakikasında, KPB sonrası 6. 24. ve 48. saatlerde IL-6,IL-8,TNF alfa ve Nötrofil elastaz analizleri için arteriyel kan örnekleri alındı(Şekil-14).



Şekil-14: Alınan kan örneklerinin zaman dilimine yayılımı

Toplanan kan örnekleri 5,000 g da 10 dakika santrifüje edildikten sonra uygun kitlelerle çalışılmak üzere -20 derecede saklandı.Tüm kan örneklerinin toplu

analizleri aynı gün, aynı ekip tarafından IL-6, IL-8,TNF alfa ve Nötrofil elastaz ölçümü için üretilmiş hazır IL-6, IL-8,TNF alfa ve Nötrofil elastaz solid faz çift taraflı chemiluminescent immünometrik assay ticari kitleri bu kitlere uyumlu otomatik sistem “İmmulite 2000xpi immunoassay system” (Siemens Healthcare Diagnostic products Ltd. Llanberis, Gwynedd LL55 4EL, United Kingdom) cihazı kullanılarak, CRP örnekleri ise örneklerin alındığı saat ve günlerde aynı ekip tarafından CRP immunoturbidimetric metod ticari kitleri (CRPLX from Roche Diagnostics) ve bu kitlere uyumlu otomatik sistem “COBAS INTEGRA 800 analyzer” (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) cihazı kullanılarak standartlara uygun olarak yapılmıştır. Tüm testler üreticinin kullanma kılavuzuna sadık kalınarak yapılmıştır.

Yine tüm hastalardan operasyondan 24 saat önce, KPB bitiminde, KPB sonrası 24. ve 48. saatlerde CRP analizleri için arteriyel kan örnekleri alındı ve bu örnekler aynı gün uygun kitlerle çalışıldı(**Şekil-14**). Bunlara ek olarak hemogram, böbrek fonksiyon testleri ve karaciğer fonksiyon testleri (WBC, Hct, Hb, Plt, serum kreatinin, BUN, AST ve ALT) preoperatif, postoperatif hasta yoğun bakıma alındığında, postoperatif 24. ve 48. saatlerde ölçüldü. Hastalar ayrıca postoperatif diyaliz ihtiyacı, ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süresi, inotropik destek ihtiyacı, toplam drenaj (ml), toplam transfüzyon miktarı ve mortalite açısından karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımı kolmogrov-simironov ile test edilmiştir. Değişkenlerin varyanslarının eşitliği test edilmiştir. Parametrik verilerin analizinde t test kullanılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-whitney u test kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örnekleme testi kullanılmıştır.

Oransal verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Ki-kare test koşulları sağlanamadığında fischer exact test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 58 hastanın operasyon öncesi genel özellikleri Tablo 1’de gösterilmektedir. Ortalama yaş; Grup K da $60,25 \pm 10,08$ yıl iken Grup M’de $63,29 \pm 8,52$ yıl idi ($p>0,05$). Grup K da 6 kadın,21 erkek ve Grup M de 4 kadın ve 27 erkek hasta vardı. Her iki grupta da hastalar arasında boy, kilo ve dolayısıyla vücut yüzey alanı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ekokardiografik ölçümler sonrası saptanan preoperatif EF (ejeksiyon fraksiyonu) Grup K da $\% 54,3 \pm 9,19$ iken Grup M ’de $\% 56,6 \pm 8,75$ idi, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tüm hastalar operasyon öncesi Canadian Cardiovascular Society sınıflandırması (CCS) ve New York Heart Association sınıflandırması (NYHA) esas alınarak kategorize edilmiştir. Bu sınıflandırma doğrultusunda hasta şikâyetleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bütün hastaların preoperatif Euroscore II değerleri de belirlenmiş ve iki grup arasında ortalama Euroscore II değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri

		Grup K		Grup M		P
Yaş	(Ort.±s.s.)	60,25 ± 10,08	63,29 ± 8,52			p>0,05
Cinsiyet	Kadın	(n/%)	6 22,20%	4 12,90%		p>0,05
	Erkek	(n/%)	21 77,80%	27 87,10%		
Boy (cm)	(Ort.±s.s.)	167,14 ± 5,70	171,03 ± 6,65			p>0,05
Kilo (kg)	(Ort.±s.s.)	73,44 ± 11,20	81,58 ± 11,31			p>0,05
Preop EF %	(Ort.±s.s.)	54,37 ± 9,19	56,51 ± 8,75			p>0,05
Euroscore II %	(Ort.±s.s.)	1,72 ± 1,01	1,65 ± 0,82			p>0,05
CCS	1*2	(n/%)	23 83,7%	26 81,8%		p>0,05
	3*4	(n/%)	4 17,3%	5 19,2%		
NYHA	1*2	(n/%)	24 88,9%	27 87,1%		p>0,05
	3*4	(n/%)	3 11,1%	4 12,9%		
Diyabet	(n/%)	15 55,6%	15 48,4%			p>0,05
Hipertansiyon	(n/%)	24 88,9%	25 80,6%			p>0,05
Hiperlipidemi	(n/%)	12 44,4%	10 33,2%			p>0,05
Sigara	(n/%)	20 74,1%	22 71%			p>0,05
Alkol	(n/%)	1 3,2%	1 3,7%			p>0,05

4.2. Hastaların Perioperatif Verileri

Çalışmaya alınan 58 hastanın perioperatif verileri Tablo 2’de gösterilmektedir. Grup K da ortalama baypas greft sayısı $3,25 \pm 0,81$ olarak gerçekleşirken Grup M de ortalama $2,58 \pm 0,71$ idi ($p>0.05$). Ortalama kross kelmp süresi; Grup K’da $35,74 \pm 11,49$ dk iken Grup M’de $36,41 \pm 9,41$ dk idi. Ortalama KPB süresi; Grup K’da $84,92 \pm 19,75$ dk iken Grup M’de $85,55 \pm 20,56$ dk idi. Kross klemp süreleri ve KPB süreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p>0.05$) yoktu (Tablo 2). Grup K’da ortalama prime miktarı $1603,71 \pm 49.85$ ml iken, Grup M’de bu miktar $802,60 \pm 48,26$ ml idi. Ve istatistiksel açıdan iki grup arasındaki fark

anlamli idi($p < 0,05$). Grup K’da kullanılan kardiyopleji miktarinin ortalama değeri $898,14 \pm 169,37$ ml olarak saptanırken Grup M’de $558,06 \pm 114,81$ ml olarak ölçüldü. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak ta anlamli idi($p < 0,05$). Grup K da ortalama soğuma $31,59 \pm 1,80$ °C ye kadar iken,Grup M de bu değer $34,01 \pm 0,042$ °C ye kadardı ve iki grup arasında maksimum soğuma ısısı açısından da anlamli bir fark mevcuttu ($p < 0,05$).

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların perioperatif verileri

		Grup K	Grup M	P
By-pass greft sayısı	(Ort.±s.s.)	$3,25 \pm 0,81$	$2,58 \pm 0,71$	$p > 0,05$
Op süre(dk)	(Ort.±s.s.)	$262,22 \pm 44,49$	$240,64 \pm 40,16$	$p > 0,05$
KPB zamanı (dk)	(Ort.±s.s.)	$84,92 \pm 19,75$	$85,85 \pm 20,56$	$p > 0,05$
Krosklemp zamanı(dk)	(Ort.±s.s.)	$35,74 \pm 11,49$	$36,41 \pm 9,41$	$p > 0,05$
Prime(ml)	(Ort.±s.s.)	$1603,71 \pm 49,85$	$802,60 \pm 48,26$	$p < 0,05$
Kardiyopleji(ml)	(Ort.±s.s.)	$898,14 \pm 169,37$	$558,06 \pm 114,81$	$p < 0,05$
Hipotermi(°C)	(Ort.±s.s.)	$31,59 \pm 1,80$	$34,01 \pm 0,042$	$p < 0,05$

4.3. Hastaların Postoperatif Verileri

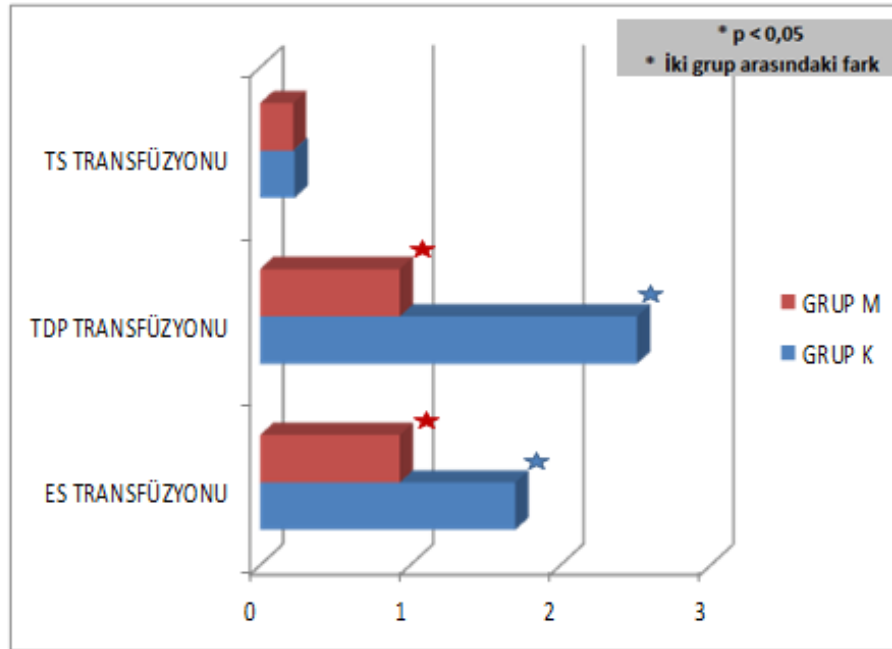
Hastaların ameliyat sonrası parametreleri Tablo3’te verilmiştir. Grup K’da ortalama göğüs tüpü drenaj miktarı $672,22 \pm 157,09$ ml olarak gerçekleşirken Grup M’de $446,77 \pm 134,12$ ml idi.İki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan da anlamli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Her iki grup arasında hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri açısından istatistiksel açıdan anlamli fark bulunmamasına rağmen, Grup K’da ventilasyon

süresi; $10,46 \pm 1,83$ saat, Grup M' de $6,21 \pm 1,73$ saat olarak belirlenmiştir. Her iki grup arasındaki bu fark ta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Perioperatif transfüzyon oranları açısından değerlendirdiğimizde (Şekil-15), Grup K'da perioperatif eritrosit süpsansiyonu (ES) transfüzyonu ortalama $1,70 \pm 0,66$ ünite olarak gerçekleşirken Grup M'de ortalama $0,93 \pm 0,89$ ünite olarak gerçekleşmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Aynı şekilde postoperatif TDP transfüzyonu Grup K da $2,51 \pm 1,05$ ünite olarak gerçekleşirken, Grup M de $0,93 \pm 1,14$ olarak belirlenmiştir ve bu fark ta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Öte yandan bu iki grup arasında trombosit süpsansiyonu (TS) transfüzyonu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

Şekil-15: Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasındaki Transfüzyon ihtiyacının grafiksel olarak karşılaştırılması



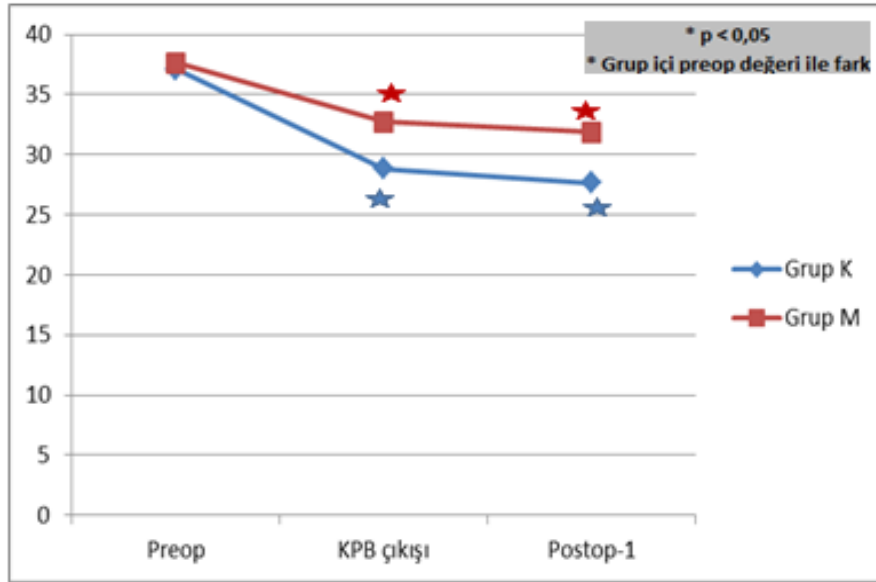
Grup K da 11 hastada (%40,7), Grup M de ise 12 hastada (%38,7) KPB dan ayrılma sırasında inotrop desteğine ihtiyaç olmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0,05$). Grup K da hastaların ortalama %14,8' inde, Grup M de ise %12,9' unda atriyal fibrilasyon gelişmiş olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Çalışmamızda hastaların hiçbirinde postoperatif serebrovasküler olay (SVO), postoperatif diyaliz ihtiyacı veya mortalite görülmedi. Grup K'dan ve Grup M' den 1'er hastada postoperatif intraaortik balon pompası ihtiyacı oluştu.

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların postoperatif verileri

		Grup K		Grup M		
Hastanede kalış süresi (gün)	(Ort.±s.s.)	6,59 ± 1,42		7,09 ± 1,79		p > 0,05
Ventilasyon süresi (saat)	(Ort.±s.s.)	10,46 ± 1,83		6,21 ± 1,73		p < 0,001
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	(Ort.±s.s.)	41,77 ± 21,66		34,83 ± 18,42		p > 0,05
Drenaj miktarı (ml)	(Ort.±s.s.)	672,22 ± 157,09		446,77 ± 134,12		p < 0,001
İnotrop desteği	(n / %)	11	40,7%	12	38,7%	p > 0,05
ES transfüzyonu	(Ort.±s.s.)	1,70 ± 0,66		0,93 ± 0,89		p < 0,001
TDP transfüzyonu	(Ort.±s.s.)	2,51 ± 1,05		0,93 ± 0,20		p < 0,001
TS transfüzyonu	(Ort.±s.s.)	0,23 ± 0,10		0,22 ± 0,10		p > 0,05
Postop SVO	(n / %)	0	0,0 %	0	0,0 %	p > 0,05
Postop AF	(n / %)	4	14,8 %	4	12,9 %	p > 0,05
Postop diyaliz	(n / %)	0	0,0%	0	0,0%	p > 0,05
IABP	(n / %)	1	3,7%	1	3,2%	p > 0,05
Mortalite	(n / %)	0	0,0%	0	0,0%	p > 0,05

Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası biyokimyasal değerleri **Tablo 4**'te verilmiştir. Grup K'da ve Grup M'de preoperatif Hct değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmezken, KPB dan ayrıldıktan sonraki Hct değerleri; Grup K da $28,82 \pm 4,39$,Grup M de $32,71 \pm 3,98$ iken postoperatif 24. saatteki Hct değerleri ise; Grup K da $27,64 \pm 4,27$ Grup M de $31,9 \pm 4,65$ olarak belirlenmiş ve bu iki fark ta istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$)(**Şekil-16**).

Şekil-16: Konvansiyonel kardiopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama Hematokrit(Hct) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



İki grup arasında preoperatif, KPB dan ayrıldıktan sonra ve postoperatif kreatinin ve aPTT değerleri de kıyaslanmış ve bu iki değer arasında da istatistiksel açıdan üç ayrı zamanda da anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

İki grup arasında preoperatif, KPB dan ayrıldıktan sonra ve postoperatif 24.satte Kreatin kinaz, Troponin-T ve CK-MB değerleri de kıyaslanmıştır. Grup K' da postoperatif 24. Satteki Troponin ortalama değeri $789,61 \pm 235,92$ iken Grup M'

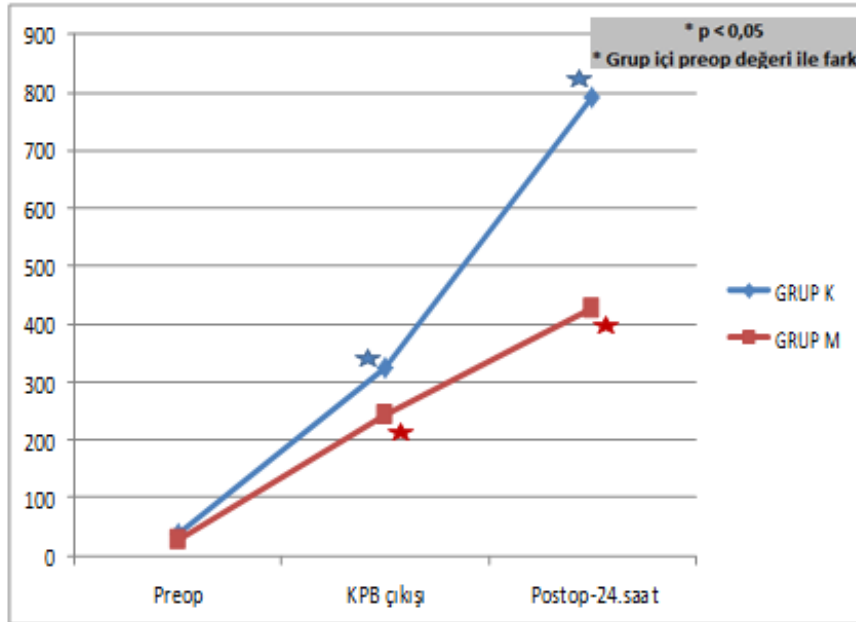
de bu değer $427,55 \pm 261,29$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel açıdan bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (**şekil-17**). Kreatin kinaz ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken (**şekil-18**). CK-MB değerleri kıyaslandığında ise; Grup K' da KPB dan ayrıldıktan sonraki CK-MB ortalama değeri $22,05 \pm 7,56$ iken Grup M' de bu değer $17,42 \pm 8,02$ olarak belirlenmiştir ve bu fark ta istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (**şekil-19**).

Tablo 4 çalışmaya katılan hastaların biyokimyasal değerleri

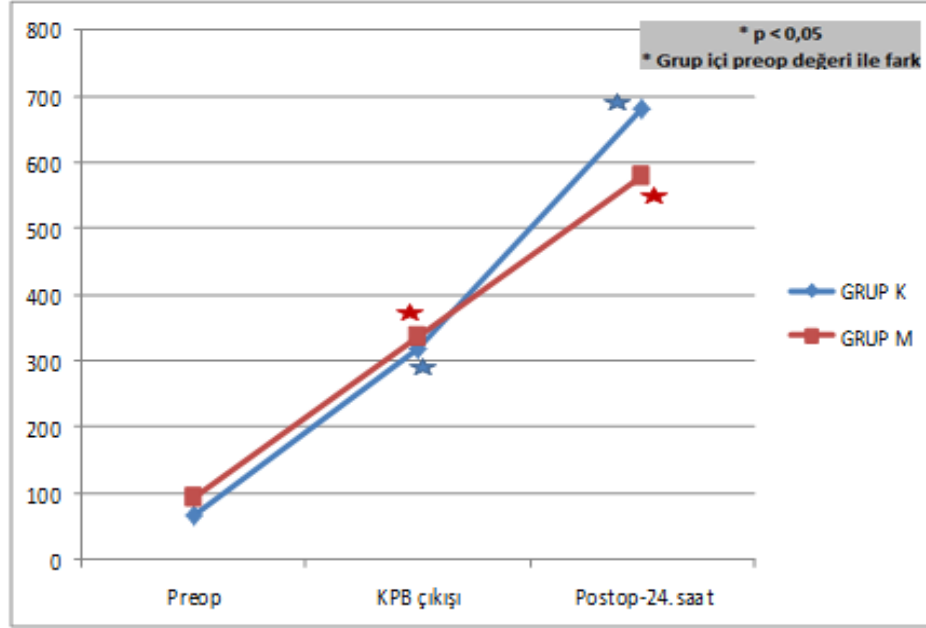
		Grup K	Grup M	
Hematokrit	PREOP	$37,11 \pm 4,60$	$37,64 \pm 5,46$	$p > 0,05$
	POMPA ÇIKIŞI	$28,82 \pm 4,39$	$32,71 \pm 3,98$	$p < 0,001$
	POSTOP-24.SAAT	$27,64 \pm 4,27$	$31,9 \pm 4,65$	$p < 0,001$
Troponin-T	PREOP	$36,29 \pm 9,51$	$26,92 \pm 5,71$	$p > 0,05$
	POMPA ÇIKIŞI	$323,96 \pm 84,81$	$241,88 \pm 61,42$	$p > 0,05$
	POSTOP-24.SAAT	$789,61 \pm 235,92$	$427,55 \pm 261,29$	$p < 0,001$
Kreatin-kinaz	PREOP	$67,62 \pm 32,51$	$92,38 \pm 52,66$	$p > 0,05$
	POMPA IKIŐI	$317,22 \pm 107,74$	$335,61 \pm 231,98$	$p > 0,05$
	POSTOP-24.SAAT	$679,77 \pm 403,16$	$579,06 \pm 467,60$	$p > 0,05$
Kreatinin	PREOP	$0,93 \pm 0,20$	$1,01 \pm 0,31$	$p > 0,05$
	POMPA IKIŐI	$1,04 \pm 0,29$	$1,02 \pm 0,32$	$p > 0,05$
	POSTOP-24.SAAT	$1,18 \pm 0,32$	$1,14 \pm 0,40$	$p > 0,05$
CK-MB	PREOP	$2,03 \pm 1,08$	$2,25 \pm 1,90$	$p > 0,05$

	POMPA ÇIKIŞI	22,05 ± 7,56	17,42 ± 8,02	p < 0,001
	POSTOP-24.SAAT	30,86 ± 9,33	20,09 ± 5,29	p > 0,05
aPTT	PREOP	28,28 ± 2,46	28,33 ± 3,32	p > 0,05
	POMPA ÇIKIŞI	30,91 ± 3,64	30,63 ± 3,47	p > 0,05
	POSTOP-24.SAAT	27,16 ± 1,57	28,15 ± 3,47	p > 0,05

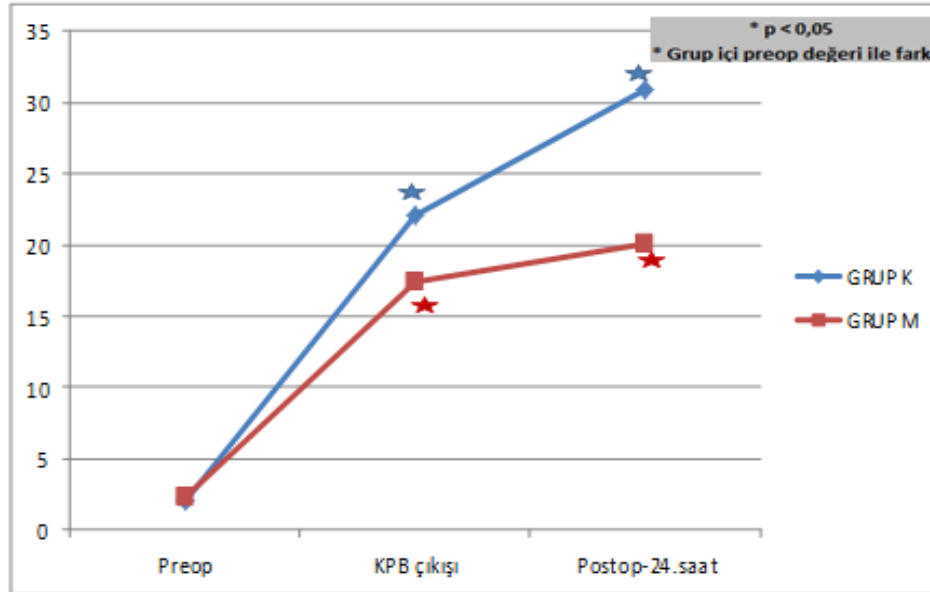
Şekil-17: Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama Troponin-T değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil-18: Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama Kreatin Kinaz değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



Şekil-19: Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama CK-MB değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

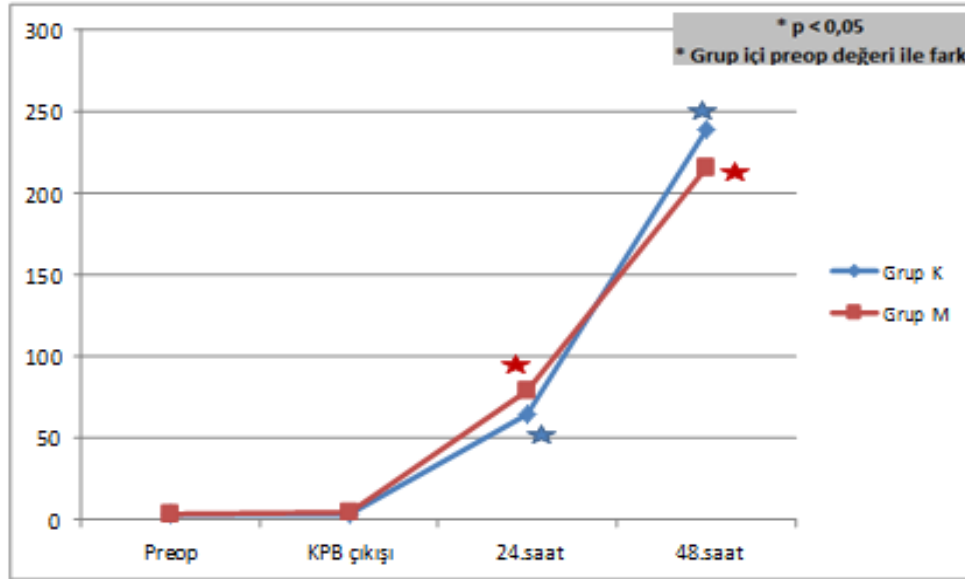


4.4. Postoperatif İnflamatuar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal testler

4.4.1. C reaktif protein seviyeleri

Kardiyopulmoner baypas öncesi ve sonrası yapılan C reaktif protein seviyesi ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 5’te gösterilmektedir. Her iki grupta da, CRP değerleri postoperatif 24.saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 20). Her iki grup karşılaştırıldığında CRP değerleri postoperatif 24. saat ve 48. saatte değer olarak farklı olmasına rağmen istatistiksel açıdan bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil-20: Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama C-reaktif protein (CRP) değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

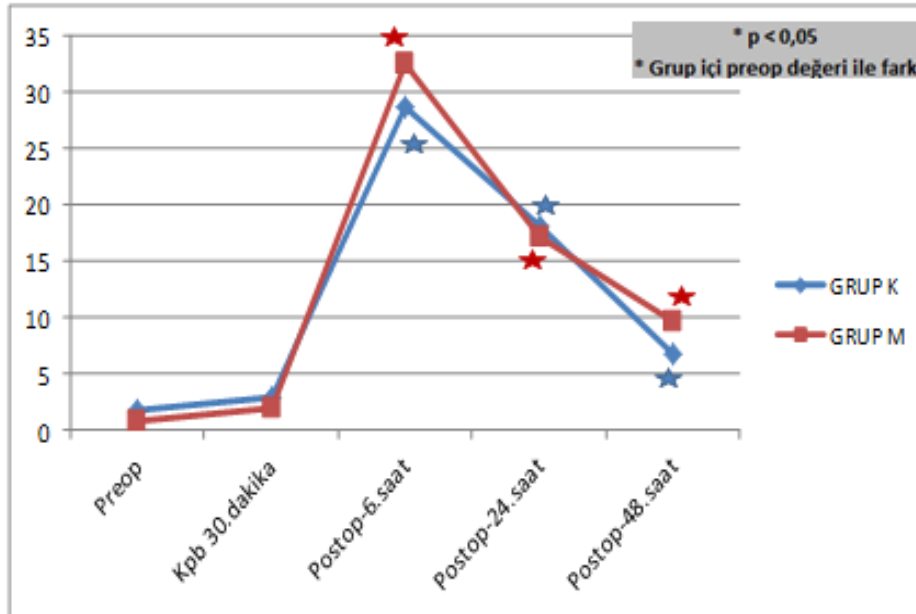


4.4.2. İnterlökin-6 seviyeleri

Her iki grupta da, IL-6 değerleri kardiyopulmoner baypas sonrası yükselmeye başlamış, postoperatif 6.saatte tepe değerine ulaşmış ve sonrasında düşmeye başlamıştır (Şekil-21). Her iki grupta da preoperatif IL-6 değerleri ile kıyaslandığında kardiyopulmoner baypas çıkışı, postop 6. 24. ve 48. saatlerde ölçülen ortalama IL-6 değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

İki grup arasında preoperatif, kardiyopulmoner baypas 30.dakikasında, post op 6.saat, 24.saat ve 48.saat ortalama IL-6 değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece 6. saat ortalama değerleri arasında saptanmıştır ($p < 0,05$) (Şekil-21).

Şekil-21. Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama IL-6 değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

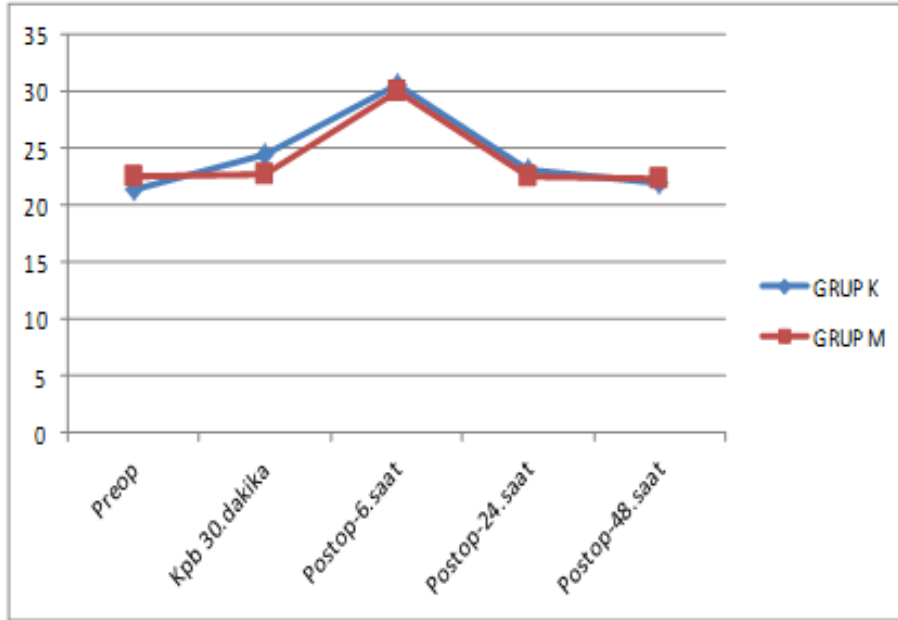


4.4.3. İnterlökin-8 seviyeleri

Her iki grupta da, IL-8 değerleri kardiyopulmoner baypas sonrası yükselmeye başlamış ve bu yükselme postoperatif 6. saate kadar devam etmiştir (**Şekil-22**). İki grup arasında preoperatif, kardiyopulmoner baypasın 30. dakikası, post op 6. saat, 24. Saat ve 48. saat ortalama IL-8 değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). (**şekil-22**).

Gruplar kendi içinde de değerlendirildiğinde preop bakılan IL-8 değeri ile KPB'nin 30. dakikasında ve postoperatif 6. saatte bakılan IL-8 değerleri arasında bir artış söz konusu olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil-22. Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama IL-8 değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

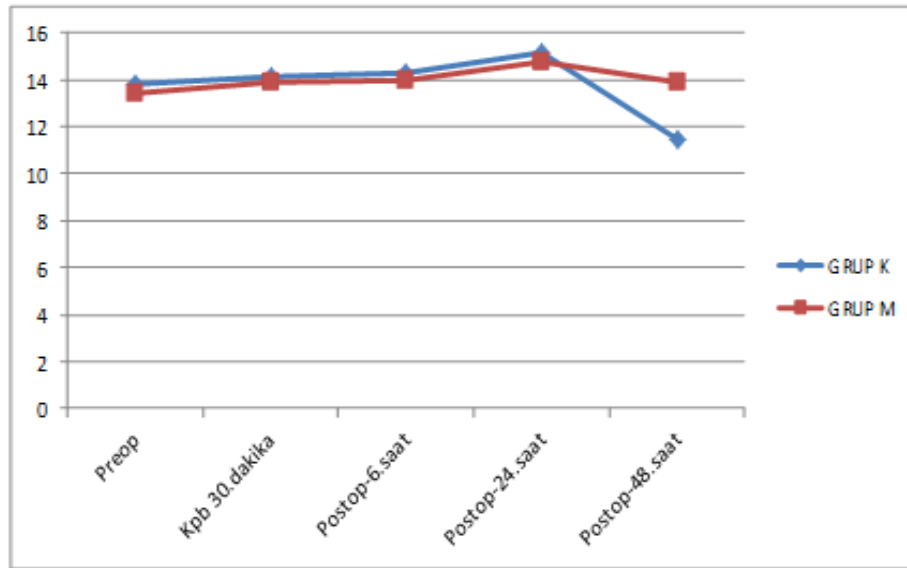


4.4.4. TNF- α seviyeleri

İki grup arasında preop TNF- α değerleri arasında değersel açıdan fark olmasına rağmen istatistiksel açıdan fark görülmemiştir. Her iki grupta da TNF- α değeri kardiyopulmoner baypas sonrası yükselmeye başlamış ve postoperatif 24. saatte en yüksek seviyeye ulaşıp, bu andan itibaren düşme eğilimine girmiştir. Buna rağmen gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde değersel açıdan fark olmasına rağmen, bu artış ve azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiştir. ($p > 0,05$) (**şekil-23**).

İki grup arasında; sadece postoperatif 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 8). Postoperatif 48. saatte Grup K da ortalama TNF- α değeri $11,43 \pm 4,18$ iken Grup M de bu değer $13,87 \pm 7,49$ olarak belirlenmiş ve Grup M de daha yüksek görülen bu değer istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$)

şekil-23. Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama TNF- α değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması

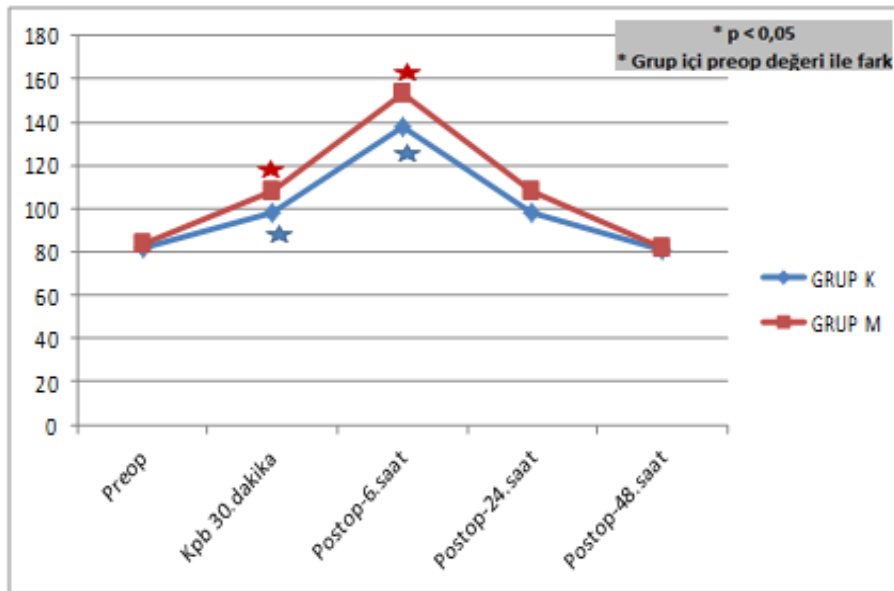


4.4.5. Nötrofil elastaz seviyeleri

İki grup kıyaslandığında; preop Nötrofil elastaz değerleri; Grup K da $81,4 \pm 23,34$, Grup M de $83,48 \pm 46,08$ olarak belirlenmiş ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Nötrofil elastaz değerleri kardiyopulmoner baypas sonrası 30. dakikada her iki grupta da yükselmeye başlamış ve bu yükselme postoperatif 6. saate kadar devam etmiştir (Şekil-24).

Grup K da KPB ın 30.dakikasinda Nötrofil elastaz değeri; $98,29 \pm 31,21$ iken Grup M de bu değeri $141,12 \pm 66,54$ olarak belirlenmiştir ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,05$) (Şekil-24). Postoperatif 24. saatten itibaren Nötrofil elastaz değerleri her iki grupta da düşme eğilimine girerek, bu düşüş postoperatif 48. Saate de devam etmiştir ($p > 0,05$)

Şekil-24. Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan (Grup K) ve Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan gruplar (Grup M) arasında ortalama Nötrofil elastaz değerlerinin grafiksel olarak karşılaştırılması



5.TARTIŞMA

Kalp akciğer makinesi, günümüzde birçok kalp hastalığının cerrahi tedavisini mümkün kılan mükemmel bir cihazdır. Kalp akciğer makinesi, kalbi ve akciğerleri geçici olarak devre dışı bırakarak, bu süre zarfında solunum ve dolaşım desteğini ekstrakorporeal olarak sağlar. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında kanın endotel dışı yüzeyler ile teması sonucunda kompleman ve sitokin benzeri proinflamatuvar mediatörler aktive olur ve kaçınılmaz olarak sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkar. Kardiyopulmoner baypas sonrası ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt, inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinde subklinik artış ile sınırlı kalabileceği gibi multi organ disfonksiyonu hatta ölümle sonuçlanabilecek kadar ağır da olabilir (141).

Kardiyopulmoner baypas sonrasında ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevabın azaltılmasına yönelik birçok farmakolojik ve non-farmakolojik önlemler denenmiştir. Non-farmakolojik önlemlerden bazıları, ekstrakorporeal sistem elemanlarının biyouyumlu moleküller ile kaplanması (albumin, heparin, PMEA, Phisio vb.), ekstrakorporeal devrelerin yüzey alanlarının minimize edilmesi ve dolayısıyla bu sistemlerin daha düşük prime hacimler ile kalp operasyonlarına olanak vermeleri olarak sıralanabilir (88,98,103,109,142). Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan konvansiyonel KPB sistemleriyle birlikte son yıllarda prime hacmini düşüren minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemde kanın hem belli oranda sentetik materyal ile temas yüzey alanı azaltılmakta hem de sistemin prime volüm miktarında azalma sağlanmaktadır (143). Temas yüzey alanının düşürülmesinin ve daha düşük volümler ile KPB sistemlerinin prime edilmesinin belirli oranlarda inflamatuvar yanıtın şiddetini azalttığı gösterilmiştir (136,137).

Çalışmamızın amacı, minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi ile, konvansiyonel kardiyopulmoner baypas devrelerinin postoperatif inflamatuvar yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır. İnflamatuvar cevabın değerlendirilmesinde CRP, proinflamatuvar sitokin IL-6, IL-8, TNF- α ve Nötrofil elastaz reseptörünü kullandık. Çalışmamızda CRP, IL-6, IL-8, TNF- α ve Nötrofil

elastaz değerlerinin KPB sonrası her iki grupta da hızla yükseldiğini gördük.IL-6,IL-8 ve Nötrofil elastaz seviyelerinin postoperatif 6. saatte tepe değerine ulaşırken TNF- α seviyelerinin postop 24. saate kadar yapılan ardışık ölçümlerde sürekli yükselme eğiliminde olduğunu gördük. CRP seviyelerinin ise ardışık ölçümlerde postoperatif 48. saatte tepe değerine ulaştığını gördük. Formes ve arkadaşlarının KPB sonrası gelişen inflamatuvar cevabı değerlendirdiği ve yine Ak ve arkadaşlarının lipoprotein lipaz polimorfizimi ve bunun ateroskleroz üzerine etkilerini araştırdığı çalışmalarda da KPB sonrası IL-6 seviyelerinin postoperatif 6. saatte tepe değerine ulaştığını saptamışlardır. Bu açıdan çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar elde ettik (136,144). Delannoy ve arkadaşlarının KPB sonrası gelişen sepsis ve bunun postoperatif CRP ve prokalsitonin seviyeleri ile ilişkilerini araştırdıkları çalışmada, KPB sonrası CRP'nin postop 24. ve 48. saatlerde en yüksek değerine ulaştığını gördüler ki bu da bizim çalışmamızda ulaştığımız CRP verilerine benzerdi(145). Alataş ve arkadaşlarının, KPB sonrası gelişen myokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise TNF- α seviyelerinin postoperatif 24. saatte dahi yükselme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç da yine bizim çalışmamızla benzerlik taşımaktaydı (146).

Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas ile MECC grupları kendi aralarında kıyaslandığında her iki grup arasında ortalama IL-6,IL-8,TNF- α ve Nötrofil elastaz değerlerinin postoperatif tüm örnekleme zamanlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermediğini saptadık ($p > 0,05$).

Çalışmamızda inflamatuvar parametrelerin her iki grup arasında benzerlik göstermesi, konvansiyonel grupta kardiyopulmoner baypas sırasında uygulanan hipotermimin daha fazla olması ile açıklanabilir. Zira, yapılan çalışmalar hipotermimin inflamatuvar yanıtı karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Bu konuda diğer bir açıklama ise her iki grupta da kardiyopulmoner baypas sürelerinin kısa olması ve inflamatuvar yanıtın belirgin hale gelmesi ve dolayısıyla MECC in koruyucu etkilerinin belirginleşmemesi olabilir.

Hipotermimin lökosit aktivasyonu, sitokin dengesi ve buna bağılı olarak postoperatif organ hasarı üzerine etkilerini incelediğimizde; Quing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipotermimin kardiyopulmoner baypas sırasında TNF- α üretimini baskılayarak organ korumada yarar sağlayabileceği belirtilmiştir(147). Bu düşünce Menasche ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da KPB sırasında uygulanan hipotermimin düşük sitokin üretimi ile inflamatuvar yanıtı azalttığı düşüncesi ile desteklenmiştir (148).

Yine Le Deist ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada; hipotermimin Nötrofil CD 11b ve CD11c integrinlerinin duyarlılığında gecikme oluşturarak inflamatuvar yanıtı baskıladığı, Elliot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da CD 11b ve CD 18 integrin duyarlılığını azaltarak bu adhezyon molekülleri üzerinden inflamatuvar yanıtı azalttığı desteklenmiştir (149).

Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan grupta, hipotermimin derinleşmesi ile antiinflamatuvar etkinin bu grupta da daha belirgin hale gelebileceği düşüncesindeyiz. Öte yandan; Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan merkezlerde KPB sırasındaki uygulanan hipotermi protokolünün daha düşük sıcaklıklara çekilmesi de hipotermimin inflamatuvar yanıt üzerindeki baskılayıcı etkisini gözlemlemek açısından etkili olabilir.

C reaktif protein değerleri açısından da her iki grubu kıyasladığımızda da sonuçlarımız yine benzerdi. Preoperatif, KPB sonrası, postoperatif 24.saat ve 48.saatlerde alınan ölçümlerde CRP değerleri; postoperatif 24.satte konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan grupta daha düşük görülürken, postoperatif 48.saatte ise MECC sistemi kullanılan grupta daha düşük görülmüştür, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Son yıllarda KPB sırasında meydana gelen hemodilüsyonel aneminin organ disfonksiyonuna neden olduğu, morbidite ve mortaliteyi arttırdığına dair çok sayıda çalışma bildirilmiştir (150,151). Bizim çalışmamızda; MECC kullanılan hastalarda

KPB dan ayrılma sırasında Hct değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda transfüzyon oranları daha düşük bulunmuştur. Koroner baypas operasyonları sırasında yapılan transfüzyonun uzun dönem sağ kalım oranlarını düşürdüğü bilinmektedir (152,153). Bu veriler perfüzyon teknolojisini, daha düşük prime volüm ile çalışılmasına olanak veren ve daha az temas yüzey alanına sahip devrelerin dizayn edilmesine zorlamaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da; Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan grup ile Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan grup eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyon ihtiyaçları açısından,tüm yatış süreleri göz önünde bulunurularak kıyaslandığında, MECC kullanılan grupta istatistiksel açıdan da anlamlı bir azalma görmekteyiz($p < 0,05$).Bu bağlamda da minimal ekstrakorporeal sirkülasyon, son dönemde popüler olmaya başlamıştır. Çalışmalarda sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçlerinin MECC kullanılan sistemlerde düşük saptanması mortalite ve morbidite açısından avantaj getireceğini düşündürmekle birlikte MECC kullanımının morbidite ve mortalite açısından uzun dönem sonuçları tam olarak hala gösterilememiştir (154,155). MECC kullanımının belirli bir öğrenme süreci gerektirmesi, perioperatif venöz hava kaçağı riski, mikroemboli kaygısı ve cerrahi alanın aspirasyonunu sınırlandırması gibi nedenler kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca günümüzde konvansiyonel yöntemler ile açık kalp operasyonlarının optimum şekilde, kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarıyla yapılabilmesi ve kullanım kolaylığı, konvansiyonel yöntemlerin daha yaygın olarak kullanımını ortaya çıkarmaktadır (156).

Remadi ve arkadaşlarının MECC devrelerini standart KPB devreleri ile karşılaştırdığı çalışmada da iki grup arasında prime volümler arasında 2 katından fazla fark saptanmıştır. Bu da bu çalışmada ve benzer şekilde Geratti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MECC devreleri kullanılan hastalarda postoperatif Hct değerlerini anlamlı şekilde yükseltmiş sonucta transfüzyon ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır (155,157). Stadler ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada ise intraoperatif aşırı hemodülüsyonun önlenmesi ile benzer şekilde transfüzyon oranlarının düştüğü bildirilmiştir (158).Severdija ve arkadaşlarının standart kardiyopulmoner sistemlerde retrograde otolog prime yöntemi kullanarak

yaptığı çalışmada ise retrograd otolog prime yöntemi ile prime hacminde iki katına yakın bir kazanım elde edilmiştir. Aynı çalışmada elde edilen bu kazanımın, hastaların hem intraoperatif Hct değerlerinde yükselmeye, hemde transfüzyon ihtiyacında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(159).Ohata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise; Kardiyopulmoner baypas sırasındaki ve sonrasındaki Hct değerleri değerlendirilmiş ve MECC devreleri kullanılan grupta anlamlı bir yükseklik gösterilmiştir (160).

Çalışmamız az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın tek merkezde yürütülmesi; tüm hastaların aynı cerrahi ekip ve aynı anestezi ekibi tarafından opere edilmesi nedeniyle müdahalelerin bağdaşık olmasını sağlasa da hasta sayısının az olması, kliniğimizde uygulanan rutin uygulama gereği konvansiyonel KPB sistemi kullanılan grupta retrograd otolog prime yapılmaması ve kardiyopleji protokolünün iki grup arasında farklılık göstermesi çalışmanın zayıf noktaları olarak görülmektedir. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması kronik böbrek yetmezliği (KBY), serebrovasküler olay, myokardiyal enfarktüs ve mortalite gibi postoperatif komplikasyonları neden sonuç ilişkisi içinde incelemek için de yeterli değildir. Çalışmaya preoperatif ejeksiyon fraksiyonu normal seviyelerde, preoperatif böbrek fonksiyon testleri normal, karaciğer fonksiyonları normal, kronik hastalığı ve inflamatuvar belirteçleri negatif olan nispeten düşük riskli hasta grubu dahil edilmiştir. Düşük riskli hasta grubunda açık kalp operasyonlarının standart yöntemlerle düşük morbidite ve mortalite oranları ile yapılabildiği gerçeğinden yola çıkarak daha yüksek riskli hasta grubunda daha değerli kazanımlar elde edilebileceği düşünülebilir. Bu bağlamda bu çalışmanın daha yüksek riskli hasta grubunda, uzun kpb süresi gerektiren daha komplike ameliyatlarda, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda veya preoperatif sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda da yapılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmamızda kardiyopulmoner sistemlerinin modifikasyonunun yani minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemlerinin kullanımının postoperatif transfüzyon ihtiyacı ve sistemik inflamatuvar yanıt üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, benzer demografik özellikte, benzer kross ve KPB süresi olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtın şiddetini gösterdiğini düşündüğümüz moleküller (IL-6, IL-8, TNF- α , Nötrofil elastaz ve CRP) kullanılmıştır. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif değişik zamanlarda alınan örneklerinde bu moleküllerin ortalama kan plazma konsantrasyonlarının KPB sonrasında belirgin şekilde yükseldiği görülmüştür. Bu moleküllerin postoperatif ortalama değerleri her iki grup açısından kıyaslandığında her iki grup açısından IL-6 açısından 6. Saat, TNF- α açısından 48. saat ve Nötrofil elastaz açısından 30. dakika değerleri dışında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında postoperatif IL-6, IL-8, TNF- α , Nötrofil elastaz ve CRP ortalama değerlerinin alınan tüm zamanlarda iki grupta farklı hipotermi protokolleri uygulanmasına rağmen, anlamlı farklılık oluşturulması ileri için olası kazanımlar vadetmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan en belirgin fark minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemlerinin kullanımı ile beraber prime hacminin ve kan-yüzey temas alanının azaltılmasıydı. Bu fark minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan grupta intraoperatif ve postoperatif Hct değerlerini yükseltti, aynı zamanda postoperatif eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonu ihtiyacını da belirgin olarak azalttı. Çalışmaya katılan hasta sayısının az sayıda olması ayrıca bu hastaların nispeten düşük riskli hastalardan oluşması postoperatif gelişen komplikasyonlar ve olası kazanımlar ile ilgili bir sonuç çıkarmak için yeterli değildi.

Konvansiyonel sistem kullanılan grupta ortalama ventilasyon süresi $10,46 \pm 1,83$ saat, MECC kullanılan grupta ise $6,21 \pm 1,73$ saat, KPB ayrıldıktan sonraki Htc düzeyleri ise; Grup K da $28,82 \pm 4,39$, Grup M de $32,71 \pm 3,98$ olarak belirlendi. Yine eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu Konvansiyonel sistem kullanılan grupta ortalama $1,70 \pm 0,66$ paket olarak gerçekleşirken, Minimal ekstrakorporeal

dolaşım sistemi kullanılan grupta ortalama $0,93 \pm 0,89$ paket olarak gerçekleşti,postoperatif Taze Donmuş Plazma (TDP) transfüzyonu ihtiyacı da aynı Şekilde Konvansiyonel kardiyopulmoner baypas sistemi kullanılan grupta $2,51 \pm 1,05$ paket olarak,Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan grupta ise $0,93 \pm 1,14$ paket olarak gerçekleşti ve bu iki fark ta istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak alışmamızda Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemlerinin daha düşük prime hacmi kullanımına olanak verdiğini bununda intraoperatif hemodülyasyonu azalttığını ve postoperatif transfüzyon ihtiyacını azalttığını gösterdik. Ancak Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi ile Konvansiyonel Kardiyopulmoner baypas sistemi arasında inflamatuvar yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.Minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemlerinin kardiyopulmoner baypas sırasında daha düşük ısılara inilerek,inflamatuvar yanıt üzerine hipoterminin olumlu etkilerinden faydalanarak, sistemik inflamatuvar cevabın azaltılması konusunda fayda getirebileceği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Stephenson Larry W. History of Cardiac Surgery. Ed: Cohn LH, Cardiac Surgery in the Adult.2008 3rd Edition,3-28, McGraw-Hill, Pennsylvania, USA
2. Gibbon JH Jr. Application of mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. Minn Med 1954;37,171-85
3. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE. The result of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. Surg Gynecol Obstet 1955;101:446-66
4. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. Surgery 1955;38:11-29
5. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT. Intracardiac surgery with the aid of mechanical pump-oxygenator system(Gibbon type): Report of eight cases. Mayo Clinic Proc 1955;30:201-6
6. Dorson W.J. and Loria J.B. Heart Lung Machines. Webster's Encyclopaedia of Medical Devices and Instrumentation. Wiley 3:1998 / 1440-1457.
7. Galletti P.M. Cardiopulmonary bypass: A historical perspective. Artificial organs 17:1993 / 675-86.
8. Kolff W.J. and Balzer R. The Artificial Coil Lung. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs 1:1955 / 39-42.
9. Dutton RC., et al. Development and Evaluation of a New Hollow Fibre Membrane Oxygenator. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs 17:1971 / 331-36.
10. Gaylor JDS. Membrane Oxygenators: Current Developments in Design and Application. Journal of Biomedical Engineering 10:1988 / 541-47.

11. Hessel EA II. Cardiopulmonary bypass circuitry and cannulation techniques in Graviee GP, Davis RF, Utley JR (eds): Cardiopulmonary Bypass Baltimore: Williams and Wilkins, 1993:55-59
12. Hammon JW. Extracorporeal Circulation. Ed: Cohn LH, Cardiac Surgery in the Adult.2008 / 3rd Edition, 349-414, McGraw-Hill, Pennsylvania, USA
13. Voorhess Me, Elgas R. Membrane And Bubble Oxygenators. In: Kay Ph. Techniques In Extracorporeal Circulation. Oxford: Butterworth-Heinemann,1992 / 42-55.
14. Esato K, Eiseman B. Experimental Evaluation Of The Gore-Tex Membrane Oxygenator. J Thorac Cardiovasc Surg,1975 / vol.5, 690-697.
15. Büket S, Çağatay E, Uç H. Kardiyopulmoner Bypass. In: Mustafa Paç, Atif Akçevin, Serap Aykut Aka, Suat Buket, Tayyar Sarioğlu. Kalp Ve Damar Cerrahisi,2004 / Mn Medikal & Nobel.
16. Page Pa, Haller Ja. Clinical Evaluation Of The New Harvey H200 Disposable Blood Oxygenator. J Thorac Cardiovasc Surg, 1974 / vol.67,213-220.
17. M. Boodhwani, F.D. Rubens, D. Wozny et al. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg, 87 (2009), 489–495.
18. Nishinaka T, Nishida H, Endo M, Miyagishima M,Ohtsuka G, Koyanagi H. Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. Artif Organs 1996;20:707-10
19. Kehara H, Takano T, Ohashi N, Terasaki T, Amano J. Platelet Function During Cardiopulmonary Bypass Using Multiple Electrode Aggregometry: Comparison of Centrifugal and Roller Pumps. Artif Organs. 2014 Apr 9 doi:10.1111/aor.12299 [Epub ahead of print].
20. Orenstein JM, Sato N, Aaron B, Buchholz B, Bloom S. Microemboli observed in deaths following cardiopulmonary bypass surgery: silicone antifoam agents

- and polivinyl chloride tubing as sources of emboli. *Hum Pathol* 1982;13:1082-90
21. Paparella D, Yau TM, Young E Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. *Eur J. of Card-Thorac Surg* 21:2002 / 232-44.
 22. Menasché P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 107:1994 / 293-9.
 23. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:1994 / 626-35.
 24. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1993 / 1008-16.
 25. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today* 11:1990 / 443-9.
 26. Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *Journal of infectious disease* 171:1995 / 225-8.
 27. Hummel M, Czerlinski S, Friedel N, Liebenthal C, Hasper D, von Baehr R, Hetzer R, Volk HD. Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation. *Critical care medicine* 22:1994 / 448-54.

28. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:1994 / 636-41.
29. Paparella D, Yau TM, Young E Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. *Eur J. of Card-Thorac Surg* 21:2002 / 232-44.
30. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112: 676-92
31. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothoracic Surg* 22:2002 / 527-33.
32. S. Apostolakis, K. Vogiatzi, V. Amanatidou, D.A. Spandidos. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 84 (3) (2009)353–360
33. S.K. Ahuja, P.M. Murphy. The CXC chemokines growth-regulated oncogene (GRO) alpha, GRObeta, GROgamma, neutrophil-activating peptide-2, and epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78 are potent agonists for the type B, but not the type A, human interleukin-8 receptor. *J Biol Chem*, 271 (34) (1996), 20545–20550
34. W.A. Boisvert, L.K. Curtiss, R.A. Terkeltaub. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol Res*, 21 (2–3) (2000), 129–137
35. W.A. Boisvert Modulation of atherogenesis by chemokines *Trends Cardiovasc Med*, 14 (4) (2004), 161–165
36. K. Riesenber, R. Levy, A. Katz, S. Galkop, F. Schlaeffer. Neutrophil superoxide release and interleukin 8 in acute myocardial infarction: distinction between complicated and uncomplicated states. *Eur J Clin Invest*, 27 (5) (1997), 398–404

37. E. Romuk, B. Skrzep-Poloczek, C. Wojciechowska et al. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. *Eur J Clin Invest*, 32 (9) (2002), 657–661
38. C. Herder, J. Baumert, B. Thorand et al. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 (9) (2006), 2147–2152
39. S.M. Boekholdt, R.J. Peters, C.E. Hack et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24 (8) (2004), 1503–1508
40. G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee, R.D. Bies, R. Lebovitz, D.L. Mann. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*, 92 (1995), 1487-1490
41. G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict, H. Oral, J.B. Young, D.L. Mann. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 27 (1996), 1201-1204
42. G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee, J.B. Durand, R.D. Bies, J.B. Young, D.L. Mann. Tumor necrosis factor α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*, 93 (1996), 704-708
43. F. Chua, G.J. Laurent. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 3 (2006), 424–42
44. M. Scholz, G. Wimmer-Greinecker, A. Simon, O. Dzemali, H.Y. Chang, P. Kleine, G. Matheis, A. Moritz. Perioperative elastase activity in cardiac surgery and its role in endothelial leakage. *Inflamm. Res.*, 52 (2003), 433–438
45. J. Langhorst, S. Elsenbruch, J. Koelzer, A. Rueffer, A. Michalsen, G.J. Dobos. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and

- PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am. J. Gastroenterol.*, 103 (2008), 162–169
46. K. Ishihara, Y. Yamaguchi, S. Uchino, T. Furuhashi, S. Yamada, S. Kihara, K. Mori, M. Ogawa. ICAM-1 signal transduction in cells stimulated with neutrophil elastase. *Dig. Dis. Sci.*, 51 (2006), 2102–2112
47. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 11:2003 / 793-807.
48. Patel VB, Robbins MA, Topol EJ. C-reactive protein: a 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease. *Cleveland journal of Medicine* 68:2001 / 527-34.
49. Assadpour Piranfar M. The Correlation between High-Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) Serum Levels and Severity of Coronary Atherosclerosis.. *Int Cardiovasc Res J.* 2014 Jan;8(1):6-8
50. Luisa Corral, María L. Carrió, Josep L. Ventura, Herminia Torrado, Casimiro Javierre, David Rodriguez-Castro, Elisabet Farrero, José Valero, Daniel Ortiz. Is C-Reactive Protein a Biomarker for Immediate Clinical Outcome After Cardiac Surgery? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia -Volume* 23, Issue 2, April 2009, 166–169
51. Kats S, Schönberger JP, Brands R, Seinen W, Van Oeveren W. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Apr;39(4):451-8.
52. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FS, Hollenberg JP, Barbut D. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 110:1995 / 1302-11.

53. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesthesia and analgesia* 66:1987 / 825-32.
54. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic surgery* 59:1995 / 1300-3.
55. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *Journal of Thoracic and cardiovascular surgery* 110:1995 / 349-62.
56. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 1: 19-32, 2006.
57. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *The Annals of thoracic surgery* 84:2007 / 1264-71.
58. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 119:2009 / 495-502.
59. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 23:2008 / 1970-4.
60. Y. Abu-Omar, C. Ratnatunga. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion*, 21 (2006),209–213
61. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 12:1998 / 567-86.

62. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 119:2009 / 2444-53.
63. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, Blesovsky A, Murray A, Pearson DT, James OF. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 21:1983 / 1119-23.
64. Parizkova, Andrew Snell and Barbora Cardiopulmonary Bypass. Ed: Sunit Ghosh, Florian Falter and David J. Cook, Organ damage during cardiopulmonary bypass.2009 / 140-152, Cambridge University press, Cambridge.
65. George Asimakopoulos, FRCS, Peter L. C. Smith, FRCS, Chandana P. Ratnatunga, FRCS, and Kenneth M. Taylor, MD. Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1107–15.
66. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*-2002 Jul;97(1):215-52.
67. Bronicki RA, Backer CL, Baden H, Mavroidis C, Crawford SE, Gren TP. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1490-1495
68. Judith L. Kristeller, Arthur Jankowski and Travis Reinaker. Role of Corticosteroids during Cardiopulmonary Bypass. *Hosp Pharm.* Mar 2014; 49(3): 232–236.
69. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J of Card-Thorac Surg* 21;2002 /232-44.
70. Victoria McMullan, R. Peter Alston. The effect of the suspension of the License for Aprotinin on the Care of Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Survey of

Cardiac Anesthesiologists and Surgeons Opinions in the United Kingdom. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia Volume 24, Issue 3, June 2010, 418–421

71. D.T. Mangano, I.C. Tudor, C. Dietzel. The risks associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 354 (2006), 353–365
72. D.T. Mangano, Y. Miao, A. Vuylsteke et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 297-(2007), 471–479
73. Gaudel Y, Duvelleroy M. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:459-70
74. Castillo R, Rodrigo R, Perez F, Cereceda M, Asenjo R, Zamorano J, Navarrete R, Villalabeitia E, Sanz J, Baeza C, Aguayo R. Antioxidant therapy reduces oxidative and inflammatory tissue damage in patients subjected to cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011 Apr;108(4):256-62.
75. Stanger O, Aigner I, Schimetta W, Wonisch W. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Tohoku J Exp Med*. 2014;232(2):145-54.
76. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, et al. Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: Is there a role for vitamin E? *J Surg Res* 1986;40:519-27
77. Yau TM, Weisel RD, Mickle DAG, et al. Vitamin E for coronary bypass operations. *J Thorac Card Surg* 1994;108:302-10
78. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 18;2004 / 425-38.
79. Grawlee J, Hornick P. Cardiopulmonary bypass principles and practise. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. 2000

80. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM: Ischemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:314-8
81. Mentzer RM, Rahko PS, Molina-Viamonte V, et al: Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1997;79:38-43
82. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, et al: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-89
83. Gunaydin S. Emerging technologies in biocompatible surface modifying additives: quest for physiologic cardiopulmonary bypass. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2:2004 / 295-302.
84. Teligui L, Dalmayrac E, Mabilieu G, Macchi L, Godon A, Corbeau JJ, Denommé AS, Bouquet E, Boer C, Baufreton C. An ex vivo evaluation of blood coagulation and thromboresistance of two extracorporeal circuit coatings with reduced and full heparin dose. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar 14.
85. Ovrum E, Brosstad F, Am Holen E, Tangen G, Abdelnoor M, Oystese R. Complete heparin-coated (CBAS) cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin dose; effects on coagulation and fibrinolysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(6):449-55
86. Belway D, Rubens FD. Currently available biomaterials for use in cardiopulmonary bypass. *Expert Rev Med Devices* 3:2006 / 345-55.
87. Jordan SW, Chaikof EL. Novel thromboresistant materials. *J Vasc Surg* 45:2007 / A104-15.
88. Hedi H Schreurs, Marianne J Wijers, Y. John Gu, Wim van Oeveren, Ron T van Domburg, Johan H de Boer, Ad J.J.C. Bogers Heparin-coated bypass circuits:

- effects on inflammatory response in pediatric cardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery*-Volume 66, Issue 1, July 1998, 166–171
89. John Parker Gott, William A Cooper, Frank E Schmidt Jr, W.Morris Brown III, Carolyn E Wright, John D Merlino, James D Fortenberry, W.Scott Clark, Robert A Guyton. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 66, Issue 3, September 1998, 747–753.
90. Sinci V, Kalaycioglu S, Gunaydin S, Imren Y, Gokgoz L, Soncul H, Ersoz A. Evaluation of heparin-coated circuits with full heparin dose strategy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular surgery* 5:1999 / 156-63.
91. Vibeke Videm, Tom Eirik Mollnes, Erik Fosse, Brit Mohr, Kåre Bergh, Tor-Arne Hagve, Ansgar O. Aasen, Jan L. Svennevig. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, April 1999, 794–802
92. J. Mark Redmond, A. Marc Gillinov, R. Scott Stuart, Kenton J. Zehr, Jerry A. Winkelstein, Ahvie Herskowitz, Duke E. Cameron, William A. Baumgartner. Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 55, Issue 4, April 1993, 917–922
93. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM, Treanor P, Osman A, Patalis E, Arkin C, Diamond R, Babikian V, Lazar HL, Shemin RJ. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Annals of Thoracic surgery* 65:1998 / 425-33.
94. Y.J. Gu, Willem van Oeveren, Cornelia Akkerman, Piet W. Boonstra, Rob J. Huyzen, Charles R.H. Wildevuur. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 56, Issue 3, September 1993, 474–479

95. William P. Wagner, Peter C. Johnson, Kathleen A. Thompson, Gary C. Marrone. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: Hemostatic alterations and postoperative blood loss -The Annals of Thoracic Surgery Volume 58, Issue 3, September 1994, 734–741
96. Richard Hall. Identification of Inflammatory Mediators and Their Modulation by Strategies for the Management of the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery., Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. Volume 27, Issue 5, October 2013, 983–1033
97. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, et al: Heparin bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: An evaluation of their effect on clinical outcomes. Eur J Cardiothorac Surg 31:2007 / 1058-1069.
98. Tevaearai HT, Mueller XM, Seigneul I, Burki M, Horisberger J, Stumpe F, Von Segesser LK. Trillium coating of cardiopulmonary bypass circuits improves biocompatibility. The international journal of Artificial organs 22:1999 / 629-34.
99. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. Perfusion 19:2004 / 5-12.
100. Segers PA, Heida JF, de Vries I, Maas C, Boogaart AJ, Eilander S. Clinical evaluation of nine hollow-fibre membrane oxygenators. Perfusion 16:2001 / 95-106.
101. Erdal Simsek, Kasim Karapinar, Onursal Bugra, Ahmet Tulga Ulus, Ali Sarigul. Effects of albumin and synthetic polypeptide-coated oxygenators on IL-1, IL-2, IL-6, and IL-10 in open heart surgery. Asian Journal of Surgery. Volume 37, Issue 2, April 2014, 93–99
102. Piet Borgdorff, Rogier H. van den Berg, Martijn A. Vis, Gerard C. Van den Bos, Geert Jan Tangelder. Pump-induced platelet aggregation in albumin-coated extracorporeal systems. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Volume 118, Issue 5, November 1999, 946–952

103. Belway D, Rubens FD. Currently available biomaterials for use in cardiopulmonary bypass. *Expert Rev Med Devices* 3:2006 / 345-55.
104. Jordan SW, Chaikof EL. Novel thromboresistant materials. *J Vasc Surg* 45:2007 / A104-15.
105. Gunaydin S, Farsak B, Kocakulak M, Sari T, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Clinical performance and biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate)-coated extracorporeal circuits. *Annals of Thoracic surgery* 74:2002 / 819-24.
106. Mueller XM, Jegger D, Augstburger M, Horisberger J, von Segesser LK. Poly2-methoxyethylacrylate (PMEA) coated oxygenator: an ex vivo study. *The international journal of artificial organs* 25:2002 / 223-9.
107. Baykut D, Bernet F, Wehrle J, Weichelt K, Schwartz P, Zerkowski HR. New surface biopolymers for oxygenators: an in vitro hemocompatibility test of poly(2-methoxyethylacrylate). *European journal of medical research* 6:2001 / 297-305.
108. Von Segesser LK, Tönz M, Leskosek B, Turina M. Evaluation of phospholipidic surface coatings ex-vivo. *The international journal of artificial organs* 17:1994 / 294-9.
109. Chen S, Zheng J, Li L, Jiang S. Strong resistance of phosphorylcholine self-assembled monolayers to protein adsorption: insights into nonfouling properties of zwitterionic materials. *Journal of the American Chemical society* 127:2005 / 14473-8.
110. Hayward JA, Chapman D. Biomembrane surfaces as models for polymer design: the potential for haemocompatibility. *Biomaterials* 5:1984 / 135-42.
111. De SF, Van BY, Caes F, François K, Arnout J, Bossuyt X, Taeymans Y, Van NG. Phosphorylcholine coating offers natural platelet preservation during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 17:2002 / 39-44.

112. Thiara AS, Andersen VY, Videm V, Mollnes TE, Svennevig K, Hoel TN, Fiane AE. Comparable biocompatibility of Phisio-and Bioline-coated cardiopulmonary bypass circuits indicated by the inflammatory response. *Perfusion* 25:2010 / 9-16.
113. Marcoux J, Sohn N, McNair E, Rosin M, Smith G, Lim H, Mycyk T, Meng Q. Outcomes comparison of 5 coated cardiopulmonary bypass circuits versus an uncoated control group of patients undergoing cardiac surgery. *Perusion* 24:2009 / 307-15.
114. Vohra HA, Whistance R, Modi A, Ohri SK. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:707042.
115. H.J. Pentilä, M.V.K. Lepojärvi, K.T. Kiviluoma, P.K. Kaukoranta, I.E. Hassinen, K.J. Peuhkurinen. Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 71 (2001), 565–571
116. S.R. Gundry, M.A. Romano, O.H. Shattuck, A.J. Razzouck, L.L. Bailey. Seven-year follow-up of coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg*, 115 (1998), 1273–1278
117. P.P. Chang, M.S. Sussman, J.V. Conte et al. Post-operative ventricular function, and cardiac enzymes after on-pump versus off-pump CABG surgery. *Am J Cardiol*, 89 (2002), 1107–1110
118. J.H. Levy, K.A. Tanaka. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 75 (2003), 715–720
119. Kofidis T, Baraki H, Singh H, Kamiya H, Winterhalter M, Didilis V, Emmert M, Woitek F, Haverich A, Klima U. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion*. 2008 May; 23(3):147-51.

120. Assad Haneya, Alois Philipp, Christof Schmid, Claudius Diez, Reinhard Kobuch, Stephan Hirt, Wolfgang Zink and Thomas Puehler. Minimised versus conventional cardiopulmonary bypass: outcome of high-risk patients. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*-2009 Nov-Volume 36, Issue 5. /844-848.
121. Zeitani J, Buccisano F, Nardella S, Flaminio M, Prati P, Chiariello G, Venditti A, Chiariello L. Mini-extracorporeal circulation minimizes coagulation abnormalities and ameliorates pulmonary outcome in coronary artery bypass grafting surgery. *Perfusion*. 2013 Jul; 28(4):298-305.
122. C. Wiesenack, A. Liebold, A. Philipp et al. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organ*, 28 (2004), 1082–1088A.
123. Franz F. Immer, Andreas Ackermann, Erich Gygax, Mario Stalder, Lars Englberger, Friedrich S. Eckstein, Hendrik T. Tevaeearai, Juerg Schmidli, Thierry P. Minimal extracorporeal circulation is a Promising Technique for Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 84, Issue 5, November 2007, 1515-1521.
124. J. P. Remadi, Z. Rakotoarivelo, P. Marticho, and A. Benamar, "Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with new mini-extracorporeal circulation Jostra System or a standard cardiopulmonary bypass," *American Heart Journal*, 2006 - vol. 151, no. 1, 198.e1–198.e7.
125. Skrabal CA, Steinhoff G, Liebold A. Minimizing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery. *ASAIO J*. 2007 Jan-Feb;53(1):32-5.
126. G. S. Aldea, L. O. Soltow, W. L. Chandler, et al., "Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits," *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2002 vol. 123, no. 4, 742–755.

127. M. Westerberg, A. Bengtsson, and A. Jeppsson, "Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response," *The Annals of Thoracic Surgery*, 2004 vol. 78, no. 1, 54–59.
128. F. Formica, F. Broccolo, A. Martino et al. Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation versus off pump: evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137 (2009), 1206–12
129. T. Ohata, M. Mitsuno, M. Yamamura et al. Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on hemostasis in coronary artery bypass grafting: analysis of inflammatory response and hemodilution. *Asaio J*, 54 (2008), 207–209.
130. M. Valtonen, T. Vähäsilta, T. Kaila-Keinänen, K. Kuttila. New mini-extracorporeal circulation system (ECC.O) is a safe technique in coronary surgery. *Scand Cardiovasc J*, 41 (2007), 345–350
131. R.A. Huybregts, A.M. Morariu, G. Rakhorst et al. Attenuated renal and intestinal injury after use of a mini-cardiopulmonary bypass system. *Ann Thorac Surg*, 83 (2007), 1760–1766.
132. M. Perthel, L. El-Ayoubi, A. Bendisch, J. Laas, M. Gerigk. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg*, 31 (2007), 1070–1075.
133. Castiglioni, A. Verzini, F. Pappalardo et al. Minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 83 (2007), 586–591.
134. J.H. Chung, N. Gikakis, A.K. Rao, T.A. Drake, R.W. Colman, L.H. Edmunds Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 93 (1996), 2014–2018.

135. J. Schönberger, P.A. Everts, J.J. Hofmann. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg*, 59 (1995), 1549–1555.
136. Y. Fromes, D. Gaillard, O. Ponzio, et al., “Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation,” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 22 (2002), no. 4, 527–533.
137. T. Ohata, M. Mitsuno, M. Yamamura, et al., “Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting,” *Journal of Artificial Organs*, vol. 10n (2007), no. 2, 92–95.
138. C. Beghi, F. Nicolini, A. Agostinelli, et al., “Mini-cardiopulmonary bypass systemml: results of a prospective randomized study,” *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 81 (2006), no. 4, 1396–1400.
139. H. Takai, K. Eishi, S. Yamachika, S. Hazama, K. Nishi, T. Ariyoshi, S. Nakaji, I. Matsumaru. The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 10 (2004), 178–182
140. M. Abdel Aal, N. ElNahal, B.M. Bakir, M. Fouda. Mini-cardiopulmonary bypass impact on blood conservation strategy in coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 12 (2011), 600–604
141. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Annals of Thoracic surgery* 61:1996 / 1714-20.
142. 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* 28:2005 / 127-132.

143. Myers GJ, Gardiner K, Ditmore SN, Swyer WJ, Squires C, Johnstone DR, Power CV, Mitchell LB, Ditmore JE, Cook B. Clinical evaluation of the Sorin Synthesis oxygenator with integrated arterial filter. *J Extra Corpor Technol* 37:2005 / 201-206.
144. Ak K, Isbir S, Tekeli A, Ergen A, Atalan N, Dogan S, Civelek A, Arsan S. Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiovascular surgery* 134:2007 / 447-83.
145. Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH, Lehot JJ, Cannesson M. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Critical care* 13:2009 / R180.
146. Alataş O, Colak O, Büyükkidan B, Portakal O, Tanriverdi B. Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-8 plasma levels during and after cardiopulmonary bypass: correlations with creatine kinase and creatine kinase MB. *Clinical and experimental medicine* 1:2001 / 13-8.
147. Quing M, Vazquez Jimenez JF, Klosterhalfen B, et al. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. *Shock* 2001;15;372-7
148. P. Menasche, S. Haydar, J. Peynet et al. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 107 (1994), 293–299
149. F. Le Deist, P. Menasche, C. Kucharski et al. Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelial cell adhesion. *Circulation*, 92 (1995), 354–358
150. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult:

- should current practice be changed? *Journal of Cardiovascular surgery* 125:2003 / 1438-50.
151. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, Lesser ML, Isom OW, Gold JP. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 96:1997 / II-194-9.
152. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Annals of Thoracic surgery* 74:2002 / 1180-6.
153. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, Fabri BM, Rashid A. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *European journal of Cardiothoracic surgery* 27:2005 / 592-8.
154. Anastasiadis K, Antonitsis P, Haidich AB, Argiriadou H, Deliopoulos A, Papakonstantinou. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2013 Apr 5; 164(2):158-69.
155. Remadi JP, Marticho P, Butoi I, Rakotoarivelo Z, Trojette F, Benamar A, Beloucif S, Foure D, Poulain HJ. Clinical experience with the mini-extracorporeal circulation system: an evolution or a revolution? *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):2172-5.
156. Curtis N, Vohra HA, Ohri SK. Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. *Perfusion* 25:2010 / 115-24.
157. Gerritsen WB, van Boven WJ, Wesselink RM, Smelt M, Morshuis WJ, van Dongen HP, Haas FJ, Aarts LP. Significant reduction in blood loss in patients undergoing minimal extracorporeal circulation. *Transfusion medicine* 16:2006 / 329-34.

158. Stalder M, Gygax E, Immer FF, Englberger L, Tevaearai H, Carrel TP. Minimized cardiopulmonary bypass combined with a smart suction device: the future of cardiopulmonary bypass? *Heart Surgery Forum* 10:2007 / E235-8.
159. Severdija EE, Heijmans JH, Theunissen M, Maessen JG, Roekaerts PH, Weerwind PW. Retrograde autologous priming reduces transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 26:2011 / 315-21.
160. Ohata, Toshihiro; Mitsuno, Masataka; Yamamura, Mitsuhiro; Tanaka, Hiroe; Kobayashi, Yasuhiko; Ryomoto, Masaaki; Yoshioka, Yoshiteru; Tsujiya, Noriko; Miyamoto, Yuji. Beneficial Effects of Mini-Cardiopulmonary Bypass on Hemostasis in Coronary Artery Bypass Grafting: Analysis of Inflammatory Response and Hemodilution. *ASAIO Journal Issue: Volume 54(2), March/April 2008, 207-209*