

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

KARDİYOPULMONER BYPASS
PRİME VOLÜMÜNDEKİ DEĞİŞİMİN,
İNTRAOPERATİF/POSTOPERATİF KAN KULLANIMI
VE
SİSTEMİK ENFAMASYON
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. REHA TOPAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. SERDAR BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

KASIM,2022

İçindekiler

TABLolar DİZİNİ	ii
GRAfİKLER DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hemodilüsyonel anemi.....	2
2.1.1. Hemodilüsyonun fizyoloji ve patofizyolojisi.....	3
2.2. Kardiyopulmoner bypass ilişkili enflamasyon.....	6
2.2.1. Kardiyopulmoner bypass ilişkili inflamatuvar yanıtın bileşenleri	7
2.2.2. Kardiyopulmoner bypass ilişkili inflamatuvar yanıtta doku hasarı	10
2.2.3. Kardiyopulmoner bypassa karşı inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasında farmakolojik stratejiler	12
2.2.4. Kardiyopulmoner bypassa karşı inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasında teknik stratejiler	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Çalışmanın amacı	19
3.2. Hasta popülasyonu, dışlanma ve dahil edilme kriterleri	19
3.3. Çalışma tasarımı ve parametreler.....	20
3.4. İstatistiksel değerlendirme	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Demografik veriler ve fiziksel özellikler	22
4.2. Böbrek fonksiyon testleri	23
4.3. İntraoperatif parametreler.....	24
4.4. Hemodilüsyonun değerlendirilmesi	26
4.4.1. Hematokrit değerleri	26
4.4.2. Transfüzyon oranları.....	28
4.5. İnflamasyon yanıtının değerlendirilmesi	29
4.5.1. CRP düzeyleri	29
4.5.2. Nötrofil-Lenfosit oranı düzeyleri.....	31
4.5.3. Enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılması.....	33
4.5.4. Kültür pozitifliği ile desteklenmeyen antibiyoterapi revizyonu	33
4.6. Maliyet analizi	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKÇA.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Gruplar arasında cinsiyet dağılımı	22
--	----



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1 CRP düzeylerinin günlere göre değişimi	29
Grafik 2 NLR düzeylerinin günlere göre değişimi	31



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKK	Aortik Kross Klemp
BSA	Vücut Yüzey Alanı
CPB	Kardiyopulmoner bypass
CR-1	Kompleman Reseptör-1
CRP	C-Reaktif Protein
CVP	Santral Venöz Basınç
ECMO	Ekstra-Korporeal Membran Oksijenatörü
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
Hct	Hematokrit
IABP	İntra-aortik Balon Pompası
I-CAM	İnterselüler Adezyon Molekülü
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PE-CAM	Platelet-Endotel Hücre Adezyon Molekülü
Pvi	Prime Volüm İndeksi
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
T.C.	TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TL	TÜRK Lirası
V-CAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

ÖZET

Kardiyopulmoner bypass prime volümündeki değişimin, intraoperatif/postoperatif kan kullanımı ve sistemik enfamasyon üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Kardiyopulmoner bypass, vücuda kan ve oksijen sunumunun devam ettirilebilmesi adına, kalp ve akciğer fonksiyonlarının geçici olarak ekstrakorporeal bir pompa ve oksijenatör sistemine devredildiği bir yöntemdir. Prime volüm yüklenmesi ile ortaya çıkan inflamatuvar yanıt ve hemodilüsyonel anemi, intraoperatif ve postoperatif kan transfüzyon gereksinimi doğurmakta ve bu artmış transfüzyon oranları ile beraber transfüzyon ve inflamasyon ilişkili komplikasyonların da önünü açmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmamızda kardiyopulmoner bypass prime volümünün azaltılması ile beraber hastalardaki transfüzyon oranlarının ve kültür tetkiki yapılması veya antibiyoterapi değişikliği gerektirecek düzeyde sistematik cevap oluşturan inflamasyon arasındaki ilişkiyi ve bu durumun doğurduğu maliyet yükünü değerlendirmeyi amaçladık.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, beş yıllık sürede elektif şartlar koroner arter bypass greftleme operasyonu yapılan 452 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların kardiyopulmoner bypass prime volüm değerleri, vücut yüzey alanlarına bölünerek prime volüm indeksi elde edildi. Çalışma grubu median değerine göre yüksek prime volüm indeksi, düşük prime volüm indeksi olarak ikiye ayrıldı. Veriler, demografik parametreler, intraoperatif parametreler, hemodilüsyon ilişkili parametreler, inflamasyon ilişkili parametreler, maliyet verileri olarak ayrılarak değerlendirildi.

Düşük vücut yüzey alanına sahip olan hastalarda, prime volüm indeksi daha fazla olup bu hastaların, kardiyopulmoner bypass başlangıcından itibaren yapılan tüm hematokrit ölçümlerinde daha anemik seyrettikleri görüldü. Yüksek pvi grubundaki hastaların intraoperatif ve postoperatif kan transfüzyonu oranlarının anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü. İnflamasyon cevabının klinik tabloya yansımalarının, yüksek pvi grubundaki hastalarda anlamlı şekilde daha güçlü olduğu görüldü. Bu hastalarda enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılma oranlarının ve kültür pozitifliği ile desteklenmeyen antibiyoterapi oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek oldukları görüldü. Prime volümün mümkün olduğunca azaltılması ile hastaların toplam tedavi maliyetlerinde de azalma sağlanabileceği izlendi.

Hemodilüsyonel anemi, kardiyopulmoner bypass pratiği için neredeyse altın standart olmasının yanında, olumlu ve olumsuz etkileri nedeni ile oldukça dikkatle ele alınması gereken bir konudur. Transfüzyonlardan ve buna bağlı komplikasyonlardan kaçınılması için mümkün olduğunca düşük kardiyopulmoner bypass prime volümü kullanılması önerilir. Prime volüm düşürücü tekniklerin birbirine üstünlüklerine dair kesin bir görüş birliği bulunmamasından dolayı, kanın yabancı yüzey temasının ve sıvı yüklenmesinin mümkün olan her şekilde azaltılmaya çalışılması önerilir. Ülkemizdeki sağlık ekonomisinin durumu da göz önüne alındığında, cerrahi tedavilerde maliyetin azaltılması hayati önem arz etmektedir.

ABSTRACT

Evaluation of the effects of changes in cardiopulmonary bypass prime volume on intraoperative/postoperative blood use and systemic inflammation.

Cardiopulmonary bypass is a technique which cardiac and pulmonary functions transferred temporarily to the extracorporeal pump and oxygenator system in order to maintain blood and oxygene supply to the body. Inflammatory response and hemodilutional anemia resulting from prime volume overload, lead to the intraoperative and postoperative blood transfusions and this situation open the gates for the increased transfusion rates and inflammatory complications related to transfusions. The aim of this study is evaluate the relationship between the reduction of the cardiopulmonary bypass prime volume and transfusion rates, the inflammation that creates a systematic response that requires culture examination or a modification of antibiotherapy and the cost burden of this situation.

A total of 452 patients who underwent elective coronary artery bypass grafting operation at Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital over a five-year period were included in the study. The prime volume index was obtained by dividing the cardiopulmonary bypass prime volume values of the patients by the body surface areas. The study group was divided into two as high prime volume index and low prime volume index according to the median value. Data were evaluated by dividing demographic parameters, intraoperative parameters, hemodilution-related parameters, inflammation-related parameters, and cost values.

The prime volume index was higher in patients with low body surface area and it was observed that these patients were more anemic in all hematocrit measurements made since the beginning of cardiopulmonary bypass. Intraoperative and postoperative blood transfusion rates were found to be significantly higher in patients in the high pvi group. It was observed that the reflection of the inflammatory response on the clinical picture was significantly stronger in the patients in the high pvi group. It was observed that the rates of culture tests that did not show the presence of infection and the rates of antibiotic therapy not supported by culture positivity were significantly higher in these patients. It was observed that by reducing the prime volume as much as possible, a reduction in the total treatment costs of the patients could be achieved.

Although hemodilutional anemia is almost the gold standard for cardiopulmonary bypass practice, it is a subject that needs to be handled very carefully due to its positive and negative effects. It is recommended to use cardiopulmonary bypass priming volume as low as possible to avoid transfusions and related complications. Since there is no clear consensus on the superiority of the prime volume-reducing techniques over each other, it is recommended to try to reduce the blood's foreign-surface contact and fluid overload in every possible way. Considering the situation of the health economy in our country, it is vital to reduce the cost of surgical treatments.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (CPB), vücuda kan ve oksijen sunumunun devam ettirilebilmesi adına, kalp ve akciğer fonksiyonlarının geçici olarak ekstrakorporeal bir pompa ve oksijenatör sistemine devredildiği bir yöntemdir (1, 2). Sistem, venöz kanın dolaşımdan rezervuara drene edilmesi sonrasında oksijenatör ve arteriyel filtreden geçirilerek dolaşıma geri verilmesi prensibi ile çalışmaktadır. Kalp cerrahisi için hayati öneme sahip olmasının yanında, artmış mortalite ve morbidite riskini de beraberinde getirmektedir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında prime volüm yüklenmesi ile ortaya çıkan hemodilüsyonel anemi, intraoperatif ve postoperatif kan transfüzyon gereksinimi doğurmakta ve bu artmış transfüzyon oranları ile beraber transfüzyon ilişkili komplikasyonların da önünü açmaktadır.

Maruz kalınan yüzeysel veya derin anemi tablosunun metabolik etkilerinin ve transfüzyon ile ilişkili uzun dönem olumsuz etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak, artmış inflamasyon semptomları ile enfektif bulguların ayırt edilmesindeki zorluk nedeni ile erken postoperatif takip döneminde ateş veya akut faz reaktan yüksekliği sergileyen hastalarda, göreceli olarak gereksiz kültür tetkiki yapılması, rutin cerrahi antibiyotik tedavisinin daha güçlü antibiyotikler ile değiştirilmesine ve bu tablonun doğurduğu maliyet yüküne dair veri kısıtlıdır.

Yapmış olduğumuz çalışmamızda kardiyopulmoner bypass prime volümünün azaltılması ile beraber hastalardaki transfüzyon oranlarının ve kültür tetkiki yapılması veya antibiyoterapi değişikliği gerektirecek düzeyde sistematik cevap oluşturan inflamasyon arasındaki ilişkiyi ve bu durumun doğurduğu maliyet yükünü değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemodilüsyonel anemi

Başarılı bir kardiyopulmoner bypass işleminin en önemli şartı dokulara uygun oksijen ve kan akımının sağlanmasıdır. Hemodilüsyon, kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya neden olmasına rağmen, pek çok klinik durumda güvenilirliği ispat edilmiş bir teknik olarak standart pratikte kullanılmaktadır(3). Uygun doku dolaşımının sağlanması için, hemodilüsyon düzeyi ve dolayısı ile de kanın viskozitesi üzerinde ayarlama yapılabilmektedir(4). Bu faydalı etkilerinin yanında, hemodilüsyon ve kardiyak cerrahi sonrası kötü sonuçlar arasındaki ilişkiyi vurgulayan raporlar da mevcuttur. Bireyler veya aynı bireydeki farklı dokular arasında dahi hemodilüsyon tolerans sınırındaki değişkenlik, hemodilüsyonun etkileri konusundaki çelişkili sonuçların nedeni olarak görülmektedir. Kişiler ve dokular arasında gözlenen bu değişkenlik nedeni ile optimal hemoglobin veya hematokrit değerlerinin belirlenmesi mümkün olmamaktadır (5, 6). Yapılan patofizyoloji çalışmalarında hemodilüsyona karşı toleransı belirleyen en önemli etmenin mikrovasküler fonksiyon düzeyi olduğu ve kardiyopulmoner bypass ilişkili komplikasyonların azaltılmasında mikrovasküler kan akımı ve hemodilüsyon ilişkisinin anlaşılmasının değeri gösterilmiştir(7).

Hematokrit düşüşü ve doku oksijenizasyonu arasındaki ilişki, kan akımının artırılması ve lokal tamponlama mekanizmaları ile dokulara kan sunumunun düzenlenmesi gibi pek çok karmaşık sistemi içerisinde barındırmaktadır. Dokulara oksijen sunumu ve perfüzyonun düzenlenmesinde kilit rollerden bir tanesini vasküler endotel oynamaktadır(8). Aynı zamanda vasküler endotel makro ve mikro boyuttaki hemodinamik değişimler arasında bir bağlantı vazifesi de görmektedir. Endotelde meydana gelecek hasar sonucunda, makro hemodinaminin gerekli şartları sağlaması halinde bile dokulara uygun kan akımı ve oksijen sunulamayacaktır (9-11). Bunların yanında hemodilüsyon, mikrovasküler fonksiyonu olumsuz etkilemekte ve global hemodinamik tablonun tamamen iyi olduğu durumlarda dahi dokuların oksijenizasyonu ve kan akımında bozulmaya sebebiyet vermektedir.

2.1.1. Hemodilüsyonun fizyoloji ve patofizyolojisi

Hemodilüsyon, kardiyak cerrahi girişimlerde doku oksijenizasyonunun bozulmadan kan kaybının azaltılması ve transfüzyondan kaçınılması amaçlı olarak sıklıkla kullanılan bir tekniktir. Dokulara oksijen sunumu ve kan akımının devam ettirilebilmesi için hemodilüsyon kaynaklı anemi tablosuna karşı bir dizi tamponlayıcı mekanizma devreye girmektedir. Hemodilüsyonel anemiye karşı sistemde ortaya çıkan ilk uyum mekanizmaları, kardiyak debi ve perfüze olan kapiller miktarının artırılmasıdır. Buradaki uyum mekanizmalarının tamamı, direk olarak hematokrit ile belirlenen, vizkozitenin azaltılması temelinde çalışmaktadır. Poiseuille yasası ile belirtildiği şekilde, kan viskozitesi ve vasküler direnç birlikte azaltmakta ve bu şekilde kan akımında artış sağlanabilmektedir. Mikrosirkülasyonda gözlenen bu değişikliğe ilave olarak hemodilüsyon sayesinde sempatik sistem aktivasyonu meydana gelmekte ve buna bağlı olarak venöz dönüş, akım hacmi ve kalp debisinde artış gözlenmektedir(4). Kardiyak debide gözlenen artış, kalp atım hızını ve dokulara kan sunumunu arttıracak şekilde kapiller perfüzyon basıncında yükselme sağlamaktadır.

Mikrovasküler kan akımı perfüzyon basıncı, kan akımına karşı oluşan direnç ve viskoziteden etkilenmektedir. Normofizyolojik koşullarda, kapiller dolaşımdaki eritrositlerin uzaysal dağılımları ve akım hızları açısından mikrosirkülasyon içerisinde önemli derecede heterojenite mevcuttur(12). Kapiller içerisindeki eritrositlerin dağılımı, kapiller hematokrit düzeyi ile belirlenmektedir. Bu değerlerde görülen heterojenitenin ana sebepleri, kanın parçacıklı yapısı ve eritrositlerin damarın orta kısmında, plazmaya göre daha yavaş hareket etmeleridir. Kan damarı, kendisinden daha küçük damarlara bölünme gerçekleştirdiğinde eritrositler ve plazma, Fahraeus etkisinden dolayı her bir bölgenin direncine bağlı olarak bu damarlar arasında eşit olmayan bir dağılım göstermektedir(13). Küçük damarlardaki akım üzerinde yüksek viskozitenin yaratacağı akım düşüşü, hematokrit düzeyindeki değişiklikler ile tamponlanmaktadır. Normal istirahat koşullarında dokular, bu heterojeniteye karşı tolerans göstermektedirler. Ancak oksijen ihtiyacının arttığı veya oksijen sunumunun bozulduğu durumlarda mikrosirkülasyondaki heterojenite artışının tolerasyonu daha zor olmaktadır(14, 15). Kanın rheolojik özelliklerinden dolayı, sistemik hematokrit değerlerindeki değişimler, kapiller hematokrit düzeylerinde paralel şekilde

izlenmemektedir(16). Makrosirkülasyondaki hematokrit düzeylerinin %50'den fazla azalması durumuna dahi kapiller hematokrit düzeylerinin yaklaşık olarak normal seviyelerde kalabildiği bildirilmiştir(17-20). Hematokrit düzeylerinin %50 seviyesinden daha az düşüş gösterdiği durumlarda kapiller hematokrit düzeylerinin korunması ile dokulara uygun şekilde oksijen sunumu sağlanabilmektedir.

Kapiller kan akımındaki heterojenitenin temel belirleyicilerinden bir tanesi de arteriyoller düzeyinde, aktive endotelden salınan lokal vazodilatörler ve mediyatörler ile kontrol edilen vasküler dirençtir. Kan akımı ve viskozite tarafından oluşturulan gerim stresi, endotel aracılıklı vazodilatörlerin salınımı için önemli bir uyarandır. Kan viskozitesindeki azalma ile beraber, kan akımına karşı dirençte de düşüş meydana gelmekte ve bu yol ile kapiller damarlardaki eritrosit dağılımında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Kapiller perfüzyondaki bu artış ile dokulara oksijen sunum kapasitesi de artış göstermektedir (21-23). Kapiller dolaşımdaki bu düzenlemenin yanında, vücudun hemodilüsyon veya anemi sırasında geliştirdiği birincil mekanizma sistemik kan akımının arttırılmasıdır. Ancak bu mekanizmanın işlevsel şekilde tamponlama yapabilmesi, büyük oranda mikrosirkülatur fonksiyonların korunmuş olmasına bağlıdır. Mikrosirkülatur fonksiyonların korunmuş olduğu durumlarda bile hemodilüsyon düzeyinde derinleşme meydana gelmesi halinde kardiyak debinin yükseltilmesi gibi tamponlama mekanizmalarının aşamalı olarak tükenmesi ile mikrovasküler kan akımında ilerleyici bozulmalar ortaya çıkabilmektedir. Kompansasyon mekanizmalarının tükenmeye başladığı ve doku oksijenizasyonunda bozulmaların ortaya çıktığı bu hematokrit seviyesi, kritik düzey olarak tanımlanmaktadır. Kritik düzeyin altındaki hematokrit seviyelerine inildiğinde, uygun kan akımının sağlanabilmesi için gerim stresi yeterli olmamakta, buna bağlı olarak vazodilatör salınımlarında azalma, takip eden vazokonstriksiyon ve fonksiyonel kapiller yoğunlukta azalma ortaya çıkmaktadır. Tamponlama mekanizmalarının kalp ve beyin kadar gelişmiş olmamasından dolayı özellikle renal veya gastrointestinal organlar gibi göreceli olarak kritik olmayan organ perfüzyonlarında daha ciddi bozulma görülebilmektedir(24-26).

Krogh modeli, mikrosirkülatur düzeyde doku oksijenizasyonunun açıklamak üzere geliştirilmiştir. Bu modede, bir dokudaki kapiller dolaşım, o dokudaki metabolik

aktivite değişimleri ile düzenlenmekte olup, doku düzeyinde oksijen sunumunun düzenlenmesinde temel etmen kapiller damarların açıklığı ve mikrovasküler kan akımının dağıtımı olarak belirtilmiştir(27). Krogh modelinin ortaya konulmasından sonraki dönemlerde vasküler endotel, vasküler düz kas hücreleri, eritrositler, beyaz kan hücreleri ve plazma viskozitesi gibi kavramların da ortaya konulması ile farklı mekanizmalar da tanımlanmıştır(28).

Krogh modelinin temel varsayımlarından bir tanesi, oksijen değişiminin özel olarak kapiller düzeyde gerçekleştirildiğidir. Bu varsayımın yanlışlığı, kan muhteviyatındaki oksijenin yaklaşık %60 kadarının henüz kapiller ağına ulaşılmadan kullanıldığının ortaya konulması ile farkedilmiştir(15). Bu prekapiller oksijen değişimi ile beraber, mikrovasküler yapılar arasında oksijen değişimi sağlanabilmekte ve kapiller damar içerisindeki eritrositlerin yeniden oksijenizasyonu sayesinde dokulara oksijen sunumunun iyileştirildiği düşünülmektedir (29-31). Hemodilüsyonun tabloya dahil olması ile beraber, prekapiller bölgede daha az oksijen kaybı oluşmakta ve kapiller damarlara daha fazla oksijen gönderilebilmektedir(21, 32). Ilımlı hemodilüsyon sayesinde kapillere daha fazla oksijen gönderilmesi ve kapiller eritrosit dağılımının daha homojen hale gelmesi sağlanarak, oksijen sunumunda daha yüksek yararlanıma ulaşılabilmektedir. Ancak hemodilüsyonun derinleşmesi ile beraber, bu yararlanım yerini olumsuz etkilere bırakmaktadır.

Bazı dokuların daha yüksek oksijen ihtiyacı duyması veya mikrovasküler tamponlama sistemlerinin gelişmiş olup olmamasına bağlı olarak hemodilüsyon düzeyi için genel bir kritik eşik tanımlanamamaktadır. Ayrıca bu dokuların normal fonksiyonunu gösterebildiği minimal hematokrit düzeyleri minimal sistemik hematokrit düzeyinden daha yüksek olabilmektedir (33-35). Dokular arasındaki lokal tolerans değişimi, kardiyopulmoner bypass ilişkili mikrovasküler kan akımı bozulmalarına bağlı olarak da oluşabilmektedir (35). Bunun yanında, mikrosirkülatuar bozulmanın, global oksijen sunumunun sağlanabildiği hematokrit düzeylerinde de ortaya çıkabildiği bildirilmektedir(24).

Hemodilüsyon ile ilişkili olarak kanın oksijen taşıma kapasitesinin düşmesi, beraberinde pek çok tamponlayıcı mekanizmayı da devreye sokmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda,

oksijen sunumunun devam edebilmesi ve dokuların fonksiyonel yapılarını sürdürebilmeleri için gereken minimum hematokrit düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (36). Hem kardiyopulmoner bypass ilişkili mikrosirkülatuar yanıtın, hem de akım paterninde ve hemodinamideki bozulmanın, yüksek kritik hematokrit seviyelerinin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla beraber kardiyopulmoner bypass olmaksızın ortaya çıkan hemodilüsyon tablosuna karşı gelişen tamponlayıcı mekanizmaların, kardiyopulmoner bypass altında izlenen hemodilüsyon tablosunda da aktive oldukları ancak fonksiyonel olmadıkları da öne sürülmektedir.

Kardiyopulmoner bypass üzerine yapılan pek çok çalışma sadece makrohemodinamik parametreler üzerine odaklanırken, mikrosirkülasyonu hedef alan çalışmalarda, ortalama arteriyal basınç gibi global perfüzyon parametreleri uygun sınırlarda olsa dahi, mikrovasküler kan akımı ve doku oksijenizasyonunun yeterli düzeyde sağlanamadığı gösterilmiştir(22, 37, 38). Kardiyopulmoner bypass ilişkili mikrosirkülatuar bozulma, doku ve organlardaki vasküler yatağın özelliklerine bağlı olarak oldukça karmaşık ve çok etkenli bir durum olarak bildirilmektedir (39-42).

2.2.Kardiyopulmoner bypass ilişkili enflamasyon

İnflamasyon süreci, canlı dokuların çeşitli zararlı ajanlara karşı geliştirdiği yanıtların genelleştirilmiş ismidir. Süreçler meydana getiren sebeplerden bağımsız olarak benzer yollar ile oluşmaktadır. Vaskülarize bir dokunun, mekanik, kimyasal veya enfeksiyöz bir nedenle hasara uğramasının ardından immün sistem mekanizmalarının hasar gören bölgede toplanması lokal inflamasyon olarak isimlendirilirken, lokal hasarın kontrol altına alınamaması ve başlangıçta oluşan hasarın yayılması sonucunda sistemik inflamasyon tablosu ortaya çıkmakta ve klinik olarak kendisini Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) şeklinde göstermektedir (43).

Kardiyak cerrahi sonrasında oluşan patofizyolojik süreçler ve bu süreçlerin postoperatif klinik tablo üzerindeki etkileri yaklaşık 40 yıldan beri bilinen ve üzerinde yoğun şekilde çalışılan bir konudur (44). SIRS'ın klinik seyri genellikle farklı hastalık tablolarında benzer olsa da, kardiyak cerrahi hastalarında bu yanıtın kendine

özgü bir yapısı olduğu bilinmektedir (45). Kardiyak cerrahi sonrasında ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta, kanın ekstrakorporeal dolaşım devresi veya kardiyopulmoner bypass devreleri içerisindeki geniş yapay yüzeyler ile teması ve operasyon alanındaki kanın dolaşıma geri döndürülmesini sağlayan aspirasyon sistemleri birincil sorumlular olarak kabul edilmektedir (46). Bununla beraber, büyük organlarda meydana gelen iskemi ve takip eden reperfüzyon, inflame barsaklardan salınan endotoksinler ve mekanik operatif travmalar da kardiyak cerrahi ilişkili inflamasyonun diğer belli başlı nedenleri olarak öne çıkmaktadır. Kardiyak cerrahi ilişkili sistemik inflamasyon yanıtında rol oynayan etmenler üzerinde yapılan çalışmalarda intraoperatif sıvı yükünün de süreçte rol oynadığı gösterilmiştir(47).

Hasar sonucu ortaya çıkan bu inflamatuvar süreç miyokardiyal disfonksiyon, solunum yetmezliği, kanama bozuklukları, renal ve nörolojik disfonksiyon, kanama bozuklukları, bozulmuş karaciğer fonksiyonları ve daha ileri durumlarda çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen bir yelpazede kendisini göstermektedir. Kardiyak cerrahi sonrasında SIRS gelişiminin önlenmesi ve sonuçların iyileştirilmesi amacı ile yeni kardiyopulmoner bypass devreleri ve bileşenleri veya modifiye edilmiş cerrahi teknikler gibi stratejiler geliştirilmeye çalışılıyor olsa da, problemin doğasındaki karmaşık patofizyoloji kolay bir çözüme izin vermemektedir.

2.2.1. Kardiyopulmoner bypass ilişkili inflamatuvar yanıtın bileşenleri

Kardiyopulmoner bypass sırasında meydana gelen akut faz reaksiyonları oldukça karmaşık bir süreçtir. Akut faz yanıtı cerrahi travmanın kendisine bağlı olarak oluşabileceği gibi; kanın ekstrakorporeal dolaşım devresi gibi non-fizyolojik yüzeyler ile teması sonucunda veya endotoksemi, iskemi gibi farklı tetikleyiciler nedeni ile meydana gelebilmektedir. Süreçte rol oynayan mediyatörler de sinerjistik etki göstermekte ve yanıtın güçlendirilmesine neden olmaktadır(48).

Kanın ekstrakorporeal dolaşım devresi elemanlarının iç yüzeylerine teması sonucunda meydana gelen Faktör XII aktivasyonu, prekallikrein-kallikrein dönüşümünü sağlayarak intrinsik koagülasyon yolağının başlamasına neden olmakta ve trombin formasyonuna ilerleyen bir süreç başlatılmaktadır. Bu temas neticesinde özellikle alternatif yolak aracılığı ile kompleman sistemi de aktive olmaktadır. Endotel

hücrelerinde bulunan ve kompleman C3 aktivasyonunu kısıtlayan yüzey inhibitörleri, ekstrakorporeal dolaşım devrelerinde bulunmadığından dolayı, temas yolu ile meydana gelen bu aktivasyon neticesinde kallikrein aktive olmakta ve nihai olarak anflaktik ve kemotaktik aktivasyon gösteren C3a ve C5a formasyonları oluşturulmaktadır(49). Kardiyopulmoner bypassa yanıt olarak alternatif yolak aktivasyonunun yanında, klasik yolak elemanları olan C4 ve C2 aktivasyonu da eş zamanlı olarak meydana gelebilmektedir. Ancak C4 ve C2 aktivasyonları daha yoğun olarak heparin-protamin kompleksi neticesinde ortaya çıkmakta ve *off-pump* koroner bypass cerrahisi gibi protamin uygulaması yapılmayan hastalarda bu aktivasyonun gözlenmediği bildirilmektedir(50). Kompleman anaflatoksinlerinin aktivasyonu, lökositlerden eksprese edilen bir transmembran glikoproteini olan CR1 (Kompleman Reseptör-1) ile düzenlenmekte olup, CR-1 hem klasik hem de alternatif yolak üzerinde oldukça güçlü proinflamatuvar aktiviteye sahiptir(51).

Kompleman sistemi aktivasyonu ve bozunma ürünleri diğer immünmodülatör elemanların ve proinflamatuvar sitokinlerin de üretim ve aktivasyonunu etkilemektedir (52, 53). Sitokinler interselüler haberciler olarak rol oynamakla beraber, başlangıçta sadece lenfatik sistem üzerindeki lökositlerden üretildiği düşünülen immün sistem elemanlarıdır. Ancak yapılan çalışmalarda sitokin üretimi ve salınımından sadece lenfositlerin değil plateletler ve endotel hücreleri gibi farklı elemanların da sorumlu oldukları gösterilmiştir (54, 55). İnflamatuvar yanıtın ortaya çıkışı ve düzenlenmesinde TNF- α , IL-6,8 ve 10 gibi sitokinler ve bunların arasındaki denge değişimleri önemli rol oynamaktadır(56). Proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerindeki artış, kardiyak cerrahi sonrası olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir. Bununla beraber, yapılan deneysel çalışmalarda, TNF- α ve nitrik oksit sentetazın sinerjistik olarak sistemik vasküler geçirgenliği arttırdığı, pulmoner vasküler bariyer disfonksiyonuna neden olduğu ve akciğer sıvı içeriğinde artış ile beraber oksijenizasyonda bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir(56, 57). Aynı zamanda kardiyopulmoner bypass sırasında artan TNF- α düzeylerinin, böbrekler üzerinde glomerüler fibrin depozisyonu, selüler infiltrasyon ve vazokonstüksiyona neden olarak, glomerüler filtrasyon hızını etkilediği ve renal disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58).

Kardiyopulmoner bypass ilişkili immün yanıtta rol oynayan bir diğer etmen endotoksemdir. Gram negatif bakterilerden replikasyon veya hücre duvarı parçalanması sırasında salınan lipopolisakkaritler (LPS) endotokseminin temel nedenidir. Endotoksinler plazmada LPS bağlayıcı proteine bağlanmakta ve bu serum proteininin konsantrasyonları akut faz reaksiyonu sırasında yükselme göstermektedir. Makrofajlar üzerinde yer alan CD14 reseptörleri ile etkileşen endotoksin-LPS bağlayıcı protein kompleksi, TNF- α salınımını uyarmaktadır (59). Bakteriyal LPS'ler aynı zamanda endotel hücrelerini de IL-6 üretmek üzere uyarmaktadır(60). Literatürde mevcut olan çalışmalarda kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde hastaların kanlarında endotoksinlerin varlığı gösterilmiştir(61, 62). Mevcut olan bir diğer çalışmada ise kompleks konjenital kardiyak defekti olan çocuk hastaların kanlarında preoperatif dönemde izlenen yüksek endotoksin düzeylerinin negatif prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir(63).

Proinflamatuvar sitokinler ve endotoksinler, endotel ve vasküler düz kas hücrelerini nitrik oksit sentaz enziminin indüklenebilir formu olan iNOS aracılığı ile nitrik oksit (NO) salınımı için uyarmaktadır. Nitrik oksit, pulsatil akım veya gerim stresi gibi fizyolojik uyaranlar karşısında vazomotor tonusu düzenlemektedir(64). iNOS çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive ederek, büyük miktarlarda NO üretimi sağlamakta ve burada üretilen nitrik oksit, inflamatuvar yanıtta vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlikten sorumlu tutulmaktadır. SIRS tablosunda meydana gelen organ disfonksiyonunda iNOS ile üretilen nitrik oksitin önemli rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca, TNF- α ile indüklenen iNOS üretimimin pulmoner vasküler geçirgenliği artırarak akciğer ödemeine neden olduğu daha önce belirtilmiş olmakla beraber, iNOS'un kardiyak “*stunning*” tablosu üzerinde de etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bunun karşıtı olarak endotel hücrelerinden üretilen cNO'nun (kalsiyum bağımlı NO) ise koruyucu rol oynadığı ve kardiyopulmoner bypass sonrasında salınımının bozulduğu gösterilmiştir (65-67).

Hem kardiyopulmoner bypassın kendisi hem de aortik kross klemp uygulaması myokardiyal hipoksi ve iskemiye neden olabilmekte, burada ortaya çıkan iskemi/hipoksi tablosu proinflamatuvar uyaranları tetiklemektedir. Kompleman aktivasyonu, histamin, proinflamatuvar sitokinler, endotoksinler, trombin ve iskemi

etkileri bir araya gelerek endotel hücrelerini ve lökositleri aktive ederek inflammatuar sitotoksitate tablosunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aktive olan transkripsiyon faktörleri, bu hücrelerin sitoplazmalarından çekirdeklerine kadar devam eden bir proinflammatuar uyarı başlatarak, nihai doku-organ hasarına neden olacak, inflammatuar mediyatörlerin transkripsiyon transkripsiyon ve aktivasyonunu sağlamaktadır.

2.2.2. Kardiyopulmoner bypass ilişkili inflammatuar yanıtta doku hasarı

Başlangıçta aktive olan selektinler (Endotel hücreleri ve plateletlerdeki E-selektin ve P-selektin ve Lökositlerdeki L-selektin), endotel hücreleri ile lökositler ve plateletler arasında sialyl-Lewis ligantları aracılığıyla, düşük afiniteli bağlanmaya neden olarak dolaşımdaki nötrofillerin hasar görmüş dokuya doğru göçünü sağlamaktadırlar. Nötrofillerin aktive olmasını takiben, platelet aktive edici faktör (PAF), IL-8 gibi sitokinlerin üretimi ve lökosit yüzeyinde yer alan MAC-1(CD11/CD18) integrinlerinin ekspresyonunda artış meydana gelmektedir. Üretilen sitokinler endotel hücre yüzeyinde, interelüler adezyon molekülü (I-CAM), vasküler hücre adezyon molekülü (V-CAM) ve platelet-endotel hücre adezyon molekülü (PE-CAM) ve immünglobülin ailesinin tüm üyelerinin ekspresyonlarında artışa neden olmaktadır(68). Lökositler ile endotel hücreleri arasındaki I-CAM ve V-CAM bağlanması neticesinde PE-CAM tarafından kontrol edilen transendotelial migrasyon, interstisyel sıvıya geçiş, proteolitik enzimler, lökotrienler ve serbest oksijen radikalleri gibi lizozomal içeriklerin salınımı başlamaktadır. Buradan salınan ajanlar sayesinde endotel hücrelerinde ve myosit membranlarında, lipid peroksidasyonu meydana gelmekte ve ödem, hücre disfonksiyonu,ve ölümü ile sonuçlanan süreç ortaya çıkmaktadır(69). İntegrinler ile platelet yüzeyindeki P-Selektinler arasındaki bağlanma sayesinde lökosit-platelet mikroagregatları oluşmakta ve endotel hücrelerinden NO salınımının da serbest oksijen radikalleri ile inhibe olması neticesinde ortaya çıkan vazokonstriksiyon ile beraber etki göstererek mikrovasküler obstrüksiyonlara neden olmaktadır. Oluşan mikrovasküler obstrüksiyonlar, reperfüzyon sırasında görülen no-reflow fenomeninden sorumlu tutulmaktadır(70). Kardiyopulmoner bypass, solübl adezyon moleküllerinin seviyelerinde artışa neden olmakta, ancak görülen artış birkaç saat içerisinde normal düzeylere geri dönmektedir. Adezyon molekülleri düzeylerinde

izlenen bu artış her ne kadar kısa süreli olsa da, postoperatif dönemde izlenen çoklu organ ve sistem disfonksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Aortik kross klemp kaldırılmasından sonraki dönemde adezyon molekülü ekspresyonlarındaki artış ve inflamatuvar mediyatör düzeyleri arasında gözlenen ilişki de bu savı destekler niteliktedir(70).

Kardiyopulmoner bypass ile beraber, plateletler granülleri içerisindeki, platelet faktör-4, B-tromboglobulin ve tromboksan-B gibi mediyatörleri serbest bırakmakta ve membranlarında P-Selektin eksprese etmektedirler(71).

Kardiyopulmoner bypass hatlarına bağlı travma, heparin ve hipotermi platelet aktivasyonu üzerindeki temel tetikleyiciler olarak bilinmektedir. Platelet aktivasyonu, aynı zamanda plateletlerin agregasyon kabiliyetinde kayıp meydana gelerek, kardiyopulmoner bypass altında yapılan kardiyak cerrahi girişimler sonrasında gözlenen kanama diatezi ve koagülopatinin ana sebebini oluşturmaktadır. Aynı zamanda aktive olan plateletler ile aktive olan lökositler (özellikle monositler) arasında meydana gelen etkileşim sayesinde, plateletler de kardiyopulmoner bypassa karşı oluşan inflamatuvar reaksiyona dahil olarak reperfüzyon hasarının güçlenmesine neden olmaktadır(70).

Apoptoz, geri dönüşsüz DNA hasarına bağlı şekilde ortaya çıkan genetik olarak indüklenmiş hücre ölümüdür. Reperfüzyon hasarı mekanizmasında rol oynayan TNF- α gibi mediyatörlerin, apoptozu indükleyerek hücre ölümüne yol açtıkları gösterilmiş olmakla beraber mekanizmalar ve olası etkileşimler tam olarak aydınlatılamamıştır (72-74).

Vasküler tonus kaybı, kapiller geçirgenlik, sıvı ve lökosit ekstrasvazasyonu ve organ disfonksiyonu gibi mekanizmalar, kardiyopulmoner bypassa verilen inflamatuvar yanıt ile oluşan vazokonstiktör ajanlar ile müdahale gerektirecek düzeyde vazodilatasyon, düşük kardiyak debi sendromu, ciddi pulmoner veya renal yetersizlik gibi komplikasyonlarının ortaya çıkışında rol oynamaktadır.

Bireyler arasında, kardiyopulmoner bypassa karşı oluşan inflamatuvar yanıtın derecesi ve buna bağlı ortaya çıkan klinik komplikasyonlar açısından oldukça geniş

yelpazede seyreden farklılıklar izlenebilmektedir. Uç noktada çeşitlilik gösteren bu dağılımın sebebi halen anlaşılabilmiş olmasa da, hastaların preoperatif dönemde sahip oldukları inflamatuvar tablonun bu durum üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Sigara kullanımı, psikolojik stres, enfeksiyon, unstabil anjina, kronik inflamatuvar hastalık tablosu gibi faktörler, sistemik inflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendirerek kardiyopulmoner bypassa karşı ortaya çıkan yanıtta ve bu yanıtın klinik sunumunda kötüleşmelere neden olabilmektedir. Bununla beraber, benzer uyaranlara karşı farklı inflamatuvar yanıt oluşmasında bir diğer olası sebebin de genetik predispozisyondaki bireyselilik olduğu düşünülmektedir. Daha önce iskemik kalp hastalıklarında kanıtlanmış olduğu üzere, C-Reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerin, kardiyak cerrahi prognozunun belirlenmesi açısından da kullanılabileceğini öngören raporlar mevcuttur(75).

2.2.3. Kardiyopulmoner bypassa karşı inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasında farmakolojik stratejiler

Glukokortikoidler, inflamasyonun kontrol altına alınmasında uzun zamandan beri kullanımda olan farmakolojik ajanlardır. İnflamatuvar yanıtın hem erken fazında meydana gelen kapiller geçirgenlik artışı, ödem oluşumu ve lökosit göçü gibi olaylar üzerinde, hem de geç fazında meydana gelen kapiller proliferasyon ve kolajen depozisyonu üzerinde etki sahibidir. Kardiyopulmoner bypass sonrasında ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın baskılanmasında glukokortikoidlerin etkin oldukları gösterilmiştir(76). Normotermi veya ılımlı hipotermi altında kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda metilprednizolon ile premedikasyonun pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığı (77, 78), endotoksin salınımı ve lökosit integrin ekspresyonunda azalma oluşturduğunu bildiren yayınlar mevcuttur(79, 80).

Bir serin proteaz inhibitörü olan **aprotinin**, önceleri sadece intinsik pıhtılaşma yolağını inhibe etmek için kullanılmaktayken, daha sonra yapılan çalışmalarda anti-inflamatuvar rolünün de olduğu ortaya çıkartılarak kullanım alanı genişletilmiştir. Düşük doz aprotinin uygulaması da tıpkı glukokortikoidler gibi TNF- α salınımı ve nötrofil integrin ekspresyonunu azaltmaktadır (81-84). Bununla beraber aprotinin uygulamasının kardiyopulmoner bypassa bağlı renal fonksiyon bozulmalarının önüne geçmede etkili olmadığını bildiren yazarlar da mevcuttur(85).

Heparin, kardiyopulmoner bypass sistemlerinin pratiğe girdiği zamandan beri, devre içi pıhtılaşmanın önlenmesi için kullanılmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında plazma heparin düzeyleri oldukça yüksek seviyelere ulaşmasına rağmen, koagülasyon sistemi aktivasyonu ve trombin formasyonu tamamı ile engellenememektedir. Temel kullanım amacı antikoagülasyon olmasına rağmen, diğer glikozaminoglikanlar ile benzer şekilde heparinin de anti-inflamatuar etkinliği olduğu bilinmektedir (86-91).

Fizyolojik olarak tüm memeli canlıların mast hücrelerinde mevcut olan heparin endojen glikozaminoglikanlar ile benzer şekilde yüksek düzeyde asidik karakter göstermekte olup, koagülasyon sistemi, fibrinoliz proteinleri, büyüme faktörleri ve sitokinler-kemokinler gibi immün sistem proteinlerine bağlanabilmektedir (92, 93). Heparinin antiinflamatuar etkinliği, nötrofillerin, üzerindeki selektin ekspresyonunun baskılanması ile dokulara geçişinin engellenmesi, nötrofil proteaz, insan lökosit esteraz ve katepsin-G gibi inflammatuar yolak elemanlarının inhibisyonunu sağlanması, NF- κ B, TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflammatuar sitokinlerin translokasyon ve transkripsiyonlarını azaltılması ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunun baskılanması gibi birden fazla noktada ortaya çıkmaktadır (94-100). Yapılan çalışmalarda hem unfraksiyone formunun hem de düşük molekül ağırlıklı formunun benzer anti-inflamatuar etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş ve kültür ortamındaki monositler üzerinde IL-6, IL-8, IL-1 β ve NF- κ B ekspresyonlarını benzer şekilde inhibe edebildikleri bildirilmiştir(97).

Günümüzde Covid-19 enfeksiyonu ve buna bağlı aşırı immün yanıt üzerine yapılan çalışmalarda heparinin antikoagülan etkinliğinin yanında inflamasyon üzerinde de baskılayıcı etkilerinin olduğu bir kez daha gündeme gelmiş ve neredeyse kalp cerrahisi var olduğu zamandan beri kullanılan bu ajan tekrar araştırma konusu olmaya başlamıştır(88, 89, 101-103).

Proinflammatuar sitokinlerin uyarısı sonucunda nötrofillerden salınan serbest oksijen radikallerinin, iskemi reperfüzyon döneminde meydana gelen endotel hasarında rol oynadığı bilinmektedir.

Reaktif oksijen türevleri, metabolizmanın normofizyolojik koşullarında aerobik solunum sırasında ortaya çıkan ürünlerdir. Normal şartlar altında hücreler bu reaktif oksijen türevlerine karşı enzimatik veya serbest nötralizasyon aktiviteleri ile üretim ve indirgenmeyi dengede tutarak, kendilerini korumaktadırlar. Ancak stres gibi durumlarda bu denge, serbest radikal üretim yönüne doğru kayarak, lipid, protein ve DNA'da önemli hasar meydana getirebilmektedir(104-106). Etiyolojisinde oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın yer aldığı, diyabet, renal ve pulmoner hastalıklarda, kardiyopulmoner bypassa karşı çok daha şiddetli immün yanıt oluşabilmektedir(107). Bununla beraber kardiyopulmoner bypass altında kanın sürekli olarak non-endothelized yüzeyler ile teması neticesinde dolaşımdaki polimorfonükleer lökositler, (nötrofiller) yüzeylerindeki L-selektin ve CD11b/CD18 ekspresyonlarını değiştirerek aktive olmaktadır (108-111). Kardiyopulmoner bypass sırasında meydana gelen iskemik hasar ile beraber ATP depleksyonu da ortaya çıkmaktadır. Aerobik solunumun bozulması sonucunda ortaya çıkan laktik asit gibi ürünler hücre homeostazını bozarak membran iyon gradientlerinde ciddi kayıplara neden olmaktadır (106, 108, 109, 112-114). İskemi sonrasında gerçekleşen reperfüzyon, önemli miktarlarda reaktif oksijen türevi meydana getirecek olan bir dizi reaksiyonun başlamasında öncü rol oynamaktadır. Oksijenin indirgenmesi ile üretilen süperoksit anyonları, hücre içerisinde hidroksil radikallerine kadar ilerleyen zincirleme reaksiyonlara neden olabilmektedir (108, 109, 114).

Reaktif oksijen türevlerinin etkileri, elektron vericisi veya alıcısı olabilen antioksidan maddeler tarafından nötralize edilmektedir. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan oksidatif stresin baskılanması için propofol, L-arjinin veya N-Asetil Sistein gibi antioksidan ajanlar intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir(115).

Propofol üzerinde bulunan fenol-hidroksil grubu, vücudun doğal durumunda antioksidan olarak işlev yapan Vitamin-E ile benzerlik göstermekte, lipid peroksidasyonunu önleyerek güçlü antioksidan etkinlik sağlamaktadır (116-119). Metabolizmada peroksinitrit toplayıcısı olarak görev alan propofol aynı zamanda NF- κ B aktivasyonunu da inhibe ederek hem oksidatif stresi hem de inflamatuvar yanıtı baskılayıcı yönde rol oynamaktadır(119-122). İskemi-reperfüzyon modeli üzerinden

yapılan hayvan çalışmlarında propofolün, hepatik, renal, kardiyak ve pulmoner sistemler üzerinde oksidatif strese karşı koruyucu etkinliği olduğu gösterilmiştir(123). Bununla beraber kardiyak cerrahi hastalarında kardiyopleji solüsyonu içerisinde verilen propofolün, iskemi-reperfüzyon hasarına karşı myokardiyal koruma sağladığı bildirilmiştir (124).

L-arjinin, nitrik oksit sentezinde rol oynayarak immün sistem ve vasküler homeostaz üzerinde etki göstermektedir. Yapılan çalışmlarda kardiyak cerrahi hastalarında oral L-arjinin preparatları kullanılması, serum H₂O₂ üretimini baskıladığı ve nitrik oksit biyoyararlanımında artış sağladığı ve bunların klinik sunumu olarak da postoperatif egzersiz kapasitesinde artış meydana getirdiği gösterilmiştir (125-129). Koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda kardiyopleji içerisinde L-arjininin verilmesinin, özellikle bozuk sol ventrikül fonksiyonlarına sahip hastalarda superoksit dismutaz aktivitelerini arttırarak oksidatif stresi azalttığı ve myokardın oksijen kullanımını güçlendirerek myokardiyal hasara karşı koruyucu etki gösterdiği de bildirilmiştir(125, 130, 131).

N-asetil sistein, hem serbest radikal toplayıcısı olarak hem de nötrofil agregasyon inhibitörü olarak etkisini göstermektedir. Koroner arter bypass greftleme operasyonu sırasında intravenöz infüzyon yolu ile uygulanmasının plazmada, oksidan ve preinflamatuvar maddelerin düzeylerini azalttığı bildirilmiştir(132, 133). Kardiyopleji solüsyonu içerisinde uygulandığında ise serum malodialdehit, glutatyon, katalaz, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz seviyeleri üzerinde etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (134-136).

Kardiyopulmoner bypassa karşı gelişen immün yanıtın baskılanmasında umut veren yaklaşımlardan bir tanesi de kompleman inhibitörleri ve monoklonal antikorlardır. Bu yöntemler ile akut faz reaksiyonu ve iskemi-reperfüzyon hasarı ilişkili doku hasarının baskılanması amaçlanmaktadır. Henüz oldukça taze bir alan olmakla beraber bu alan üzerinde daha ileri çalışmlar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.4. Kardiyopulmoner bypassa karşı inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasında teknik stratejiler

2.2.4.1.Yüzey Kaplamaları:

Kardiyopulmoner bypass devreleri içerisinde yerleştirilen bir kaplama katmanı sayesinde kanın yabancı yüzey ile teması engellenebilmektedir. Üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve bu sonuçların kliniğe yansımalarının bildirildiği raporlar çelişkili olsa da, bu devrelerin kullanımı ile kompleman aktivasyonunda, sitokin salınımında ve lökosit aktivasyonunda azalma sağlandığı bildiren çok sayıda yayın mevcuttur (137-141). Yüzey kaplamaları biyopasif veya biyoaktif olarak iki gruba ayrılabilir. Biyopasif kaplama sistemlerinde kan ve yabancı yüzey etkileşiminin en aza indirilmesi ve protein adsorbsiyonunun engellenmesi amaçlanmaktadır. Lökositler ve immün sistem ilişkili proteinlere karşı görünmezlik etkisi kazandırılması için poli-etilenglikol veya betainler gibi zwitterionik hidrofobik moleküller kullanılmaktadır. Bu kaplamalara alternatif olarak non/mikro ölçekte özel yüzey topolojileri ve düşük yüzey enerjisi yolu ile süperhidrofik özellik gösteren, bu sayede yüzeyin kan ile temasını engelleyen yüzeyler kullanıma sunulmuştur. Biyoaktif yüzey kaplama sistemlerinde ise koagülasyon faktörlerinin, plateletlerin veya immün elemanların aktivasyonunun inhibisyonu amaçlanmaktadır. Bu kaplamaların içeriğinde proteinler, peptidler, doğal veya sentetik farmakolojik ajanlar bulunabilmektedir (142-147). Her kaplama stratejisi kendi içerisinde avantaj ve dezavantajlara sahip olmakla beraber, biyopasif kaplamalar daha uzun ömürlü olmaları ile öne çıkmaktadır. Biyoaktif kaplamalar, kan bileşenleri ile etkileşimin engellenmesi açısından daha güçlüdür. Ancak bu kaplamalarda, doyumluk, tüketim ve bozunma nedeni ile aktivitenin zamanla kaybolma riski daha yüksektir(142, 146). Ticari olarak kullanıma sunulan pek çok farklı kaplamaya sahip devreler olmasına karşın, heparin kaplaması halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Heparin kaplı devre kullanılan hastalarda postoperatif kan kaybı, eritrosit transfüzyon ihtiyacı, mekanik ventilasyon zamanı ve yoğun bakım kalış sürelerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (148, 149). Yüzey kaplamalarının anti-inflamatuvar etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda heparin ve fosforil-kolin kaplı devreler öne çıkmaktadır (150).

2.2.4.2.Pulsatilité

Pulsatilité sayesinde, mikrosirkülatuar dolaşım ve lenfatik drenajın devamlılığı için daha yüksek enerjili bir kan akımı elde edilebilmektedir. Aynı ortalama arteriyel basınç değerlerinde, pulsatil akım ile non-pulsatil akıma göre yaklaşık 2,4 kat daha fazla enerji elde edilebilmektedir. (151). Burada kazanılan enerjinin tamamı mikrosirkülasyona aktarılamıyor olsa da, hem non-pulsatil akımın erken dönemlerinde meydana gelen baroreseptör uyarımı ve buna bağlı sempatik sistem aktivasyonunun neden olduğu vazokonstriksiyon, pulsatil akımda daha düşük şiddette görüldüğü için hem de daha yüksek enerji içerdiği için pulsatil akım ile daha yüksek kapiller açıklık oranı ve kapiller kan akımı elde edilebilmektedir (152-155).

Vasküler endotelin, özellikle nitrik oksit gibi maddelerin salınımı ile kan akımının kontrolü ve immün sistem üzerinde etkisi mevcuttur(156-158). Glikokaliks tabakası, kan akımı ve damar duvarı arasında bulunan, vazodilatasyon/vazokonstriksiyon, pro-inflamatuar/anti-inflamatuar, pro-koagülan/antikoagülan aktiviteler arasındaki dengenin korunmasında ve nitrik oksit sentaz aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan jel benzeri bir yapıdır. Pulsatil akımın, aynı zamanda glikokaliks tabakasının bütünlüğünü koruma açısından da daha iyi olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur(154, 159, 160).

Geri akım, sisteme hava girişi, kavitasyon ve hemotravma risklerinden dolayı senrifugal pompalar ile pulsatil akım sağlanması pratikte mümkün olmamaktadır. Pulsatil akımın sağlanmasında roller pompalar çok daha efektif sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Her ne kadar roller pompalarda oldukça ciddi hemodinamik enerji düzeylerine ulaşılsa da, bu enerjinin yaklaşık %80'i sistem elemanlarınca absorbe edilmekte ve ancak düşük bir enerji arteriyel sisteme aktarılabilmektedir. Olabilecek en mükemmel pompa sisteminde dahi oksijenatör ve arteriyel kanül gibi etmenlerin varlığından dolayı fizyolojik pulsatilitéye ulaşılması mümkün görünmemektedir(161, 162).

Endovasküler girişimler veya off-pump cerrahi gibi teknik modifikasyonların varlığına rağmen, kardiyopulmoner bypass kullanımı pek çok kardiyak cerrahi girişim için olmazsa olmaz konumunu korumaktadır. Kardiyopulmoner bypassa karşı gelişen

inflatuar cevap üzerine etkili bir takım yollar ve sistemler aydınlatılabılmış olsa da bu yolların tek başına inhibisyonu, cevabın klinik tabloda etki oluşturacak düzeyde baskılanmasında yetersiz kalmaktadır. İnflamasyonun baskılanmasında moleküler düzeyde yürütülen çalışmalar ve kardiyopulmoner bypass sistemlerinin daha biyo-uyumlu hale getirilmesine yönelik yapılan çalışmalar birbirine paralel kulvarlarda ilerlemektedir. Kardiyopulmoner bypass sistemlerinin iyileştirilmesinde güncel olarak ele alınan amaç, sistemlerin mümkün olduğunca küçültülmesidir. Kanın daha az yabancı yüzey ile teması ve daha düşük prime volüm kullanımı sayesinde inflamatuvar yanıt baskılanabilmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışmanın amacı

Yapmış olduğumuz çalışmamızda koroner arter bypass greftleme operasyonu yapılan hastalarda, kardiyopulmoner bypass prime volümünün azaltılması ile beraber transfüzyon oranlarındaki değişim ve kültür tetkiki yapılması veya antibiyoterapi değişikliği gerektirecek düzeyde sistematik cevap oluşturan inflamasyon gelişim sıklığı arasındaki ilişkiyi ve bu durumun doğurduğu maliyet yükünü retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

3.2.Hasta popülasyonu, dışlanma ve dahil edilme kriterleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 01.01.2016-31.12.2020 tarihleri arasında elektif şartlarda koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalar, perfüzyonist notlarından taranarak çalışmada değerlendirilmek üzere ele alındı.

Çalışma bünyesinde toplamda 2037 hastaya ait veriler incelendikten sonra, dışlanma kriterleri de uygulanarak 452 hastanın intraoperatif verileri kaydedildi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Probel HBYS üzerinden ikinci veri taraması yapıldı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlendi.

- Acil şartlarda operasyona alınan hastalar;
- 18 yaşından küçük hastalar;
- Yakın dönem myokard enfarktüsü geçiren hastalar;
- Erken postoperatif takip dönemi (postoperatif ilk 4 gün) içerisinde kanama veya başka bir neden ile revizyon operasyonu gereksinimi olan hastalar;
- Aortik kross klemp (AKK) kullanılmaksızın, çalışan kalpte cerrahi yapılan hastalar;
- Preoperatif dönemde renal fonksiyon bozukluğu görülen hastalar;
- Hastane yatışı içerisinde (intraoperatif veya postoperatif dönemde) mortalite izlenen hastalar;

- Solid organ transplantasyonu veya daha önce geçirilmiş kan transfüzyonu öyküsü olan hastalar;
 - Daha önce geçirilmiş açık kalp cerrahisi öyküsü olan hastalar (redo vaka);
 - Postoperatif dönemde intra-aortik balon pompası (IABP) veya ekstrakorporeal membran oksijenatörü (ECMO) ihtiyacı doğan hastalar ve operasyon odasında ventrikül ödemi gibi nedenlerden ötürü sternal kapamanın mümkün olmadığı, “açık göğüs” (open sternum) olarak yoğun bakım ünitesine alınan hastalar;
 - İnfektif endokardit tanısı ile opere edilen hastaları;
 - Sistemik romatolojik hastalık öyküsü bulunan hastalar;
 - Hepatit, HIV gibi süregen sistemik viral hastalık öyküsü mevcut olan hastalar;
 - Preoperatif döneminde Hematokrit $< \%30$ olan hastalar;
 - Preoperatif dönem tetkiklerinde akut faz reaktanı yüksekliği bulunan hastalar;
 - Postoperatif takip sürecinde pozitif kültür tetkiki olan hastalar;
- çalışma dışı bırakıldı.

3.3.Çalışma tasarımı ve parametreler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı), intraoperatif dönem verileri (operasyon tipi [kaç adet koroner artere müdahale edildiği], CPB prime volüm değerleri, CBP süreleri, AKK süreleri, giriş CVP değerleri, çıkış CVP değerleri, CPB sistemi üzerinden eklenen kristaloid miktarları, operasyon sonunda rezervuarda kalan volüm miktarları, CPB sırasındaki idrar miktarları, minimum sıcaklık değerleri ve kullanılan oksijenatör), laboratuvar tetkikleri (preoperatif Hematokrit (Hct) değerleri, CPB başlangıcı kross klemp öncesi, kross klemp sonrası, CPB sonundaki Hct değerleri, CPB sırasında ölçülen minimum Hct düzeyleri, intraoperatif kan kullanımı durumu verileri, ayrıca preoperatif ve postoperatif dönemlere ait renal fonksiyon testleri (BUN, Kreatinin düzeyleri), postoperatif kan transfüzyonu gereksinimi, preoperatif dönem ve postoperatif 0,1,2,3. günlerde hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLR) değerleri, postoperatif takip periyodunda negatif sonuç döndüren kan, idrar veya balgam kültürü yapılması gereksinimi ve postoperatif dönemde kültür pozitifliği ile desteklenmeksizin antibiyoterapi revizyonu yapılması verileri toplandı. Hastalara yapılan operasyonlara o dönemde SUT tarafından öngörülen ödeme miktarları ve hastaların yatışlarına ait

fatura tutarları oranlanarak bir SUT indeksi parametresi oluşturuldu ve hastaların maliyet analizleri bu parametre üzerinden yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların prime volüm değerlerinin, hasta bazı karakteristiklere göre standardize edilmesi için Dickinson ve ark. tarafından yapılan çalışmada kullanılan BSA değerleri ile oranlama yöntemi uygulandı(163). Elde edilen pvi (prime volüm indeksi) parametresi median değeri olan 895 ml/m² düzeyi sınır olarak belirlendi ve buna göre çalışma grubu düşük pvi (%50,2 n=227) ve yüksek pvi (%49,8 n=225) olarak iki alt gruba ayrıldı. Çalışmada toplanan verilerin analizi bu gruplar arasında yapıldı.

3.4.İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS Paket Programı v.20.0 (IBM Inc, Chicago,USA) ve Microsoft Excel v.2016 (Microsoft Inc, USA) kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler, normal dağılıma uyması durumuna göre parametrik veya non-parametrik testler kullanılarak değerlendirildi. Normallik testleri SPSS programındaki normallik testi sonuçları, histogram, q-q plot, skewness-kurtosis parametrelerinin değerlendirilmesi ile yapıldı. Hastalardan elde edilen değerler ortalama±standart sapma, yüzde, ve sayı (n) olarak sunulmuş, aynı zamanda yapılan istatistiksel testlerde de p değerinin 0,05'den düşük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

- Çalışma için DEU Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 2021/25-18 karar numarası ile onay alındı.
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimlik Makamı'ndan hastane sistemi üzerinden verilerinin toplanması için izin alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler ve fiziksel özellikler

Hastaların %77,7'si (n=351) erkek %22,3'ü (n=101) kadın cinsiyetinde olup gruplamadan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ortalama yaş $61,29 \pm 9,39$ yıl, ortalama boy değerleri $169,04 \pm 8,98$ cm, kilo değerleri $79,22 \pm 13,62$ kg ve BSA değerleri ise $1,89 \pm 0,19$ m² olarak görülmüştür.

- Pvi değerlerinde göre gruplama yapıldıktan sonra gerçekleştirilen analizlerde erkek/kadın oranlarının;
 - Düşük pvi grubunda : **4,8:1**
 - Yüksek pvi grubunda : **2,6:1**

düzeylerinde olduğu izlenmiştir. Bu değerlere yönelik yapılan istatistiksel değerlendirmede yüksek pvi grubunda kadın cinsiyetin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür. (p=0,008)

Tablo 1 Gruplar arasında cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kadın
Düşük PVi	%82,8 (n=188)	%17,2 (n=39)
Yüksek PVi	%72,4 (n=163)	%27,6 (n=62)

- Ortalama yaş değerlerinin;
 - Düşük pvi grubunda : $60,14 \pm 9,46$
 - Yüksek pvi grubunda : $62,44 \pm 9,21$

yıl düzeyinde olduğu izlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yüksek pvi grubundaki hastaların anlamlı şekilde daha yüksek yaşta oldukları görülmüştür (p=0,009).

- Ortalama boy değerlerinin;
 - Düşük pvi grubunda : 171,20±8,19
 - Yüksek pvi grubunda : 166,85±9,23

santimetre düzeylerinde olduğu izlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yüksek pvi grubundaki hastaların anlamlı şekilde daha kısa boya sahip oldukları görüldü (p=0,0001)

- Ortalama kilo değerlerinin;
 - Düşük pvi grubunda : 82,18±13,69
 - Yüksek pvi grubunda : 76,24±12,90

santimetre düzeylerinde olduğu izlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yüksek pvi grubundaki hastaların anlamlı şekilde daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları görüldü (p=0,0001)

- Ortalama BSA değerlerinin;
 - Düşük pvi grubunda : 1,95±0,19
 - Yüksek pvi grubunda : 1,84±1,18

m² düzeylerinde olduğu izlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yüksek pvi grubundaki hastaların anlamlı şekilde daha düşük vücut yüzey alanına sahip oldukları görüldü (p=0,0001)

4.2.Böbrek fonksiyon testleri

- Preoperatif dönemde kaydedilen BUN değerleri ortalaması;
 - Düşük pvi grubunda : 17,32±4,99
 - Yüksek pvi grubunda : 16,99±5,51

mg/dl düzeylerinde olup, yapılan istatistiksel analizde preopreatif BUN değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,337).

- Preoperatif dönemde kaydedilen serum kreatinin değerleri ortalaması;
 - Düşük pvi grubunda : 0,84±0,17
 - Yüksek pvi grubunda : 0,82±0,20

mg/dl düzeylerinde olup, yapılan istatistiksel analizde preoperatif serum kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,413).

- Postoperatif dönemde kaydedilen BUN değerleri ortalaması;
 - Düşük pvi grubunda : 17,95±4,95
 - Yüksek pvi grubunda : 17,97±4,83

mg/dl düzeylerinde olup, yapılan istatistiksel analizde postoperatif BUN değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,981$).

- Postoperatif dönemde kaydedilen serum kreatinin değerleri ortalaması;
 - Düşük pvi grubunda : $0,89\pm0,19$
 - Yüksek pvi grubunda : $0,90\pm0,22$

mg/dl düzeylerinde olup, yapılan istatistiksel analizde postoperatif serum kreatinin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,538$).

4.3.İntraoperatif parametreler

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama kardiyopulmoner bypass süreleri, $82,42\pm24,69$ dakika olmakla beraber;
 - Düşük pvi grubunda : $77,29\pm24,45$
 - Yüksek pvi grubunda : $87,59\pm23,88$

dakika düzeyinde oldukları izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda kardiyopulmoner bypass sürelerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama aortik kross klemp süreleri $45,42\pm15,86$ dakika olup;
 - Düşük pvi grubunda : $42,91\pm15,35$
 - Yüksek pvi grubunda : $47,96\pm15,98$

dakika düzeyinde oldukları izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda aortik kross klemp sürelerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

Yaptığımız çalışmamızda hastaların kardiyopulmoner bypass sırasındaki volüm dengeleri, kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonunda ölçülen santral venöz basınç düzeyleri, kardiyopulmoner bypass sırasındaki idrar miktarları, kardiyopulmoner bypass üzerinden eklenen kristaloid volüm miktarları ve operasyon sonunda rezervuarda kalan volüm miktarları üzerinden değerlendirilmiştir.

- Kardiyopulmoner bypass öncesi ölçülen santral venöz basınç değeri ortalamaları, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $5,59\pm2,86$ mmHg düzeyinde olup;
 - Düşük pvi grubunda : $5,55\pm2,75$
 - Yüksek pvi grubunda : $5,63\pm2,95$

mmHg düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kardiyopulmoner bypass öncesi santral venöz basınç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,982$)

- Kardiyopulmoner bypass çıkışında kaydedilen santral venöz basınç ortalama değeri, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $7,98\pm2,92$ mmHg düzeyinde olup;
 - Düşük pvi grubunda : $7,83\pm2,69$
 - Yüksek pvi grubunda : $8,13\pm3,13$

mmHg düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kardiyopulmoner bypass çıkışında kaydedilen santral venöz basınç değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,272$).

- Kardiyopulmoner bypass sırasında devre üzerinden eklenen kristaloid volüm miktarı ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $557,52\pm443,77$ ml olup gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : $556,74\pm430,24$
 - Yüksek pvi grubunda : $558,31\pm457,97$

ml düzeyinde olduğu izlendi. Hastalara kardiyopulmoner bypass sırasında devre üzerinden eklenen volüm miktarları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,911$)

- Hastaların kardiyopulmoner bypass süresindeki idrar miktarları dakikada kilogram başına mililitre düzeyinde ele alınarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kardiyopulmoner bypass sırasındaki idrar çıkışı $0,10\pm0,07$ ml/kg/dk düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : $0,11\pm0,07$
 - Yüksek pvi grubunda : $0,10\pm0,06$

ml/kg/dk düzeylerinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında, kardiyopulmoner bypass sırasındaki idrar çıkış miktarları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,479$)

- Operasyon sonunda rezervuarda kalan ve hastaya geri verilemeyen volüm miktarları, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $104,42\pm226,05$ ml düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : $104,85\pm235,78$
 - Yüksek pvi grubunda : $104\pm216,31$

ml düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında operasyon sonunda venöz rezervuarda kalan volüm miktarı açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,609$).

4.4.Hemodilüsyonun değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif dönemde, kardiyopulmoner bypass başlangıcında, aortik kross klemp konulmadan önce ve aortik kross klemp kaldırıldıktan sonra, kardiyopulmoner bypass çıkışında ölçülen hematokrit değerlerine ilave olarak kardiyopulmoner bypass sırasında ve postoperatif dönemde kaydedilen en düşük hematokrit düzeyleri üzerinden istatistiksel analiz yapıldı. Ayrıca hastaların intraoperatif dönemde maruz kaldıkları hemodilüsyonun sonucu olarak intraoperatif veya postoperatif kan transfüzyonları oranları arasında karşılaştırma yapıldı.

4.4.1. Hematokrit değerleri

- Preoperatif dönemde ölçülen hematokrit değerleri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $40,72\pm4,84$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında
 - Düşük pvi grubunda : $40,94\pm4,66$
 - Yüksek pvi grubunda : $40,51\pm5,01$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede preoperatif dönemde hematokrit değerleri açısından yüksek pvi ve düşük pvi grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,348$).

- Kardiyopulmoner bypass başlangıcında kaydedilen hematokrit düzeyleri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $27,89\pm4,35$ düzeyinde olmakla beraber, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : $28,75\pm4,05$
 - Yüksek pvi grubunda : $27,02\pm4,48$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda kardiyopulmoner bypass başlangıcında ölçülen hematokrit değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,0001$).

- Aortik kross klemp yerleştirilmeden önce ölçülen hematokrit değerleri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $27,72 \pm 4,15$ düzeyindeyken, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında,

- Düşük pvi grubunda : $28,30 \pm 3,91$
- Yüksek pvi grubunda : $27,12 \pm 4,30$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda aortik kross klemp yerleştirilmeden önce ölçülen hematokrit değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,002$).

- Aortik kross klemp kaldırıldıktan sonra ölçülen hematokrit değerleri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $26,84 \pm 3,17$ düzeyinde olmakla beraber, gruplar arasında değerlendirilme yapıldığında,

- Düşük pvi grubunda : $27,26 \pm 3,11$
- Yüksek pvi grubunda : $26,41 \pm 3,18$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubundaki hastaların, aortik kross klemp kaldırıldıktan sonra kaydedilen ölçümlerde anlamlı şekilde daha düşük hematokrit düzeylerine sahip oldukları görüldü ($p=0,004$).

5. Kardiyopulmoner bypass çıkışında ölçülen hematokrit değerleri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $27,50 \pm 3,21$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $27,91 \pm 3,27$
- Yüksek pvi grubunda : $27,09 \pm 3,11$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubundaki hastaların, kardiyopulmoner bypass çıkışında kaydedilen ölçümlerde anlamlı şekilde daha düşük hematokrit düzeylerine sahip oldukları görüldü ($p=0,009$).

- Hastaların postoperatif dönemde yapılan tetkiklerinde ölçülen en düşük hematokrit değerleri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $27,53 \pm 2,94$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $27,91 \pm 3,07$
- Yüksek pvi grubunda : $27,14 \pm 2,77$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubundaki hastaların, postoperatif takipte kaydedilen ölçümlerinde anlamlı şekilde daha düşük hematokrit düzeylerine sahip oldukları görüldü ($p=0,004$).

- Kardiyopulmoner bypass sırasında kaydedilen en düşük hematokrit değeri ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $25,23\pm3,35$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : $25,81\pm3,21$
 - Yüksek pvi grubunda : $24,63\pm3,39$

düzeylerinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubundaki hastaların, kardiyopulmoner bypass sırasında ölçülen en düşük hematokrit değerlerinin, düşük pvi grubundaki hastalara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,004$).

4.4.2. Transfüzyon oranları

- Kardiyopulmoner bypass desteği sırasında kan kullanım oranı, çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında %29,4 ($n=133$) düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : %19,4 ($n=44$)
 - Yüksek pvi grubunda : %39,6 ($n=89$)

düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde, kardiyopulmoner bypass sırasındaki kan kullanım oranlarının, yüksek pvi grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

- Postoperatif dönemde kan kullanım oranı, çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında %56,4 ($n=255$) düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : %30 ($n=68$)
 - Yüksek pvi grubunda : %83,1 ($n=187$)

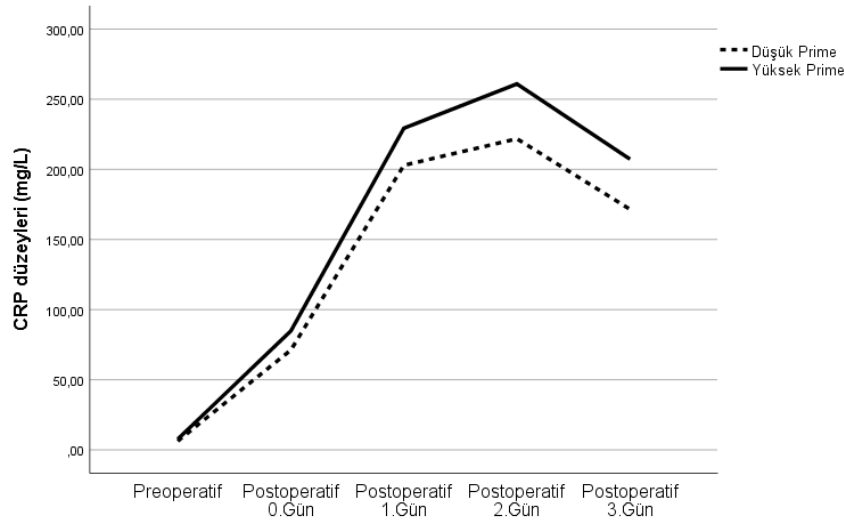
düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde, postoperatif dönemdeki kan kullanım oranlarının, yüksek pvi grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

4.5. İnflamasyon yanıtının değerlendirilmesi

Klinik düzeyde inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi, CRP, NLR düzeyleri, enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılması ve kültür pozitifliği ile desteklenmeyen antibiyoterapi revizyonu yapılması parametreleri üzerinden değerlendirildi.

4.5.1. CRP düzeyleri

Hastaların preoperatif dönemde kaydedilen en son CRP düzeyleri, postoperatif 0, 1, 2 ve 3. günlerde kaydedilen CRP düzeyleri, düşük ve yüksek prime volüm indeksi grupları arasında karşılaştırıldı.



Grafik 1 CRP düzeylerinin günlere göre değişimi

- Preoperatif dönemde kaydedilen en son CRP düzeyi ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $6,97 \pm 8,32$ mg/L düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : $6,31 \pm 7,46$
 - Yüksek pvi grubunda : $7,64 \pm 9,07$

mg/L düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde preoperatif dönem CRP düzeyleri açısından düşük pvi ve yüksek pvi grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,189$).

- Postoperatif 0. günde kaydedilen CRP ortalamaları, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $77,97 \pm 60,52$ mg/L düzeyinde olup, değerlendirme gruplar arasında yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $71,15 \pm 33,11$
- Yüksek pvi grubunda : $84,75 \pm 78,39$

mg/L düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunun postoperatif 0. gün CRP düzeylerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,004$).

- Postoperatif 1. günde kaydedilen CRP ortalamaları, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $215,90 \pm 78,83$ mg/L düzeyinde olup, değerlendirme gruplar arasında yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $202,94 \pm 90,35$
- Yüksek pvi grubunda : $229,34 \pm 62,33$

mg/L düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunun postoperatif 1. gün CRP düzeylerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

- Postoperatif 2. günde kaydedilen CRP ortalamaları, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $240,93 \pm 70,70$ mg/L düzeyinde olup, değerlendirme gruplar arasında yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $221,80 \pm 66,59$
- Yüksek pvi grubunda : $260,92 \pm 69,57$

mg/L düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunun postoperatif 2. gün CRP düzeylerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

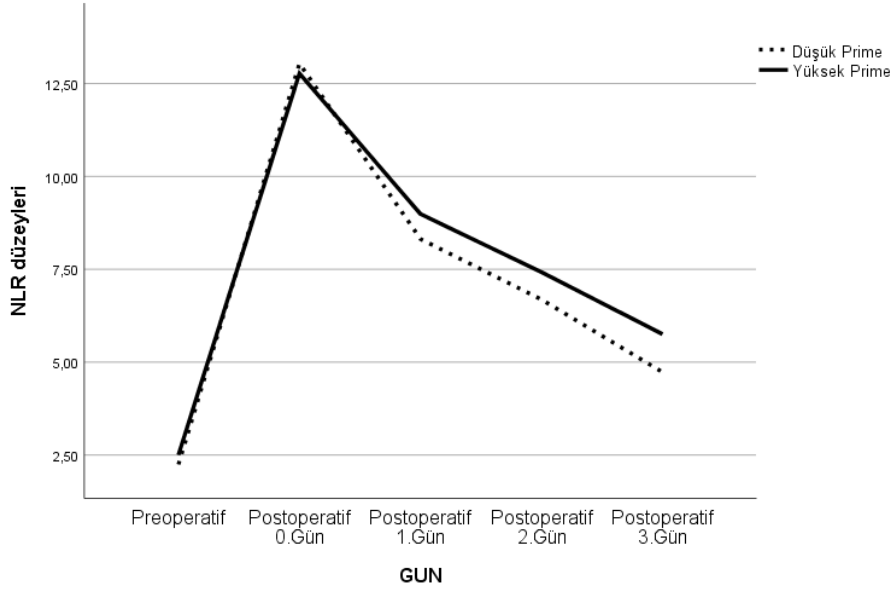
- Postoperatif 3. günde kaydedilen CRP ortalamaları, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $189,05 \pm 114,93$ mg/L düzeyinde olup, değerlendirme gruplar arasında yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $171,51 \pm 93,67$
- Yüksek pvi grubunda : $207,26 \pm 131,05$

mg/L düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunun postoperatif 3. gün CRP düzeylerinin anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$).

4.5.2. Nötrofil-Lenfosit oranı düzeyleri

Hastaların preoperatif dönemde yapılan en son hemogram tetkikinden ve postoperatif 0, 1, 2 ve 3. günlerde hesaplanan NLR düzeyleri, düşük ve yüksek prime volüm indeksi grupları arasında karşılaştırıldı.



Grafik 2 NLR düzeylerinin günlere göre değişimi

- Preoperatif dönemde yapılan en son hemogram tetkikinden hesaplanan NLR düzeyi ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $2,37\pm1,19$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $2,24\pm0,89$
- Yüksek pvi grubunda : $2,50\pm1,42$

düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde preoperatif dönem NLR düzeyleri açısından düşük pvi ve yüksek pvi grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,159$).

- Postoperatif 0. günde yapılan hemogram tetkikinden hesaplanan NLR düzeyi ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $12,91\pm6,71$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $13,03\pm6,92$
- Yüksek pvi grubunda : $12,77\pm6,48$

düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde postoperatif 0. gün NLR düzeyleri açısından düşük pvi ve yüksek pvi grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,899$).

- Postoperatif 1. günde yapılan hemogram tetkikinden hesaplanan NLR düzeyi ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $8,63\pm3,74$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $8,27\pm3,32$

- Yüksek pvi grubunda : $8,98\pm4,09$

düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde postoperatif 0. gün NLR düzeyleri açısından düşük pvi ve yüksek pvi grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,187$).

- Postoperatif 2. günde yapılan hemogram tetkikinden hesaplanan NLR düzeyi ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $7,04\pm4,59$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $6,69\pm5,29$

- Yüksek pvi grubunda : $7,42\pm3,73$

düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubundaki, postoperatif 2. gün NLR düzeylerinin, anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. ($p=0,0001$).

- Postoperatif 3. günde yapılan hemogram tetkikinden hesaplanan NLR düzeyi ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $5,24\pm3,38$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;

- Düşük pvi grubunda : $4,73\pm2,42$

- Yüksek pvi grubunda : $5,75\pm4,07$

düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubundaki, postoperatif 3. gün NLR düzeylerinin, anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. ($p=0,0001$).

4.5.3. Enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılması

- Enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılma oranı, çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında %46,9 (n=197) düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : %29,1 (n=66)
 - Yüksek pvi grubunda : %64,9 (n=146)

düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde, enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılma oranlarının, yüksek pvi grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü (p=0,0001).

4.5.4. Kültür pozitifliği ile desteklenmeyen antibiyoterapi revizyonu

- Kültür pozitifliği ile desteklenmeyen antibiyoterapi revizyonu yapılması oranı, çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında %27,7 (n=125) düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında;
 - Düşük pvi grubunda : %11,5 (n=26)
 - Yüksek pvi grubunda : %44 (n=99)

düzeyinde izlendi. Yapılan istatistiksel analizde, kültür pozitifliği ile desteklenmeyen antibiyoterapi revizyonu yapılma oranlarının, yüksek pvi grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü (p=0,0001).

4.6. Maliyet analizi

Hastaların postoperatif yoğun bakım kalış süreleri, postoperatif toplam hastanede kalış süreleri ve fatura tutarlarının o dönemde SUT üzerinde aynı operasyon için ödenen tutara bölünmesi ile elde edilen oran üzerinden maliyet analizi gerçekleştirildi.

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yoğun bakımda kalış süreleri $2,21 \pm 1,80$ gün olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında ortalama yoğun bakımda kalış süresinin;
 - Düşük pvi grubunda : $1,75 \pm 1,02$
 - Yüksek pvi grubunda : $2,68 \pm 2,24$

gün düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda yoğun bakımda kalış sürelerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,0001$).

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların postoperatif toplam hastane yatış süreleri ortalaması $7,48\pm3,11$ gün olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında postoperatif hastane yatış süresi ortalamalarının;

- Düşük pvi grubunda : $5,53\pm1,87$
- Yüksek pvi grubunda : $9,43\pm2,90$

gün düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda postoperatif toplam hastane kalış sürelerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,0001$).

- Hastaların fatura bedellerinin o döneme ait SUT fiyatlarına bölünmesi ile elde edilen yüzdelik değer ortalaması, çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda $\%94,54\pm29,07$ düzeyinde olup, gruplar arasında değerlendirme yapıldığında bu oranların;

- Düşük pvi grubunda : $\%91,60\pm27,20$
- Yüksek pvi grubunda : $\%97,50\pm30,61$

düzeyinde olduğu izlendi. Yapılan istatistiksel analizde yüksek pvi grubunda yer alan hastalarıda toplam hastane maliyetinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,021$).

5. TARTIŞMA

Hemodilüsyon, kardiyopulmoner bypass prosedürlerinde standart uygulamalardan bir tanesidir. Kardiyopulmoner bypass sırasında gözlenen hemodilüsyon, genel olarak iyi tolere edilebilmesine karşın, literatürde kardiyopulmoner bypass sonrası perioperatif mortalite ve morbidite açısından bağımsız risk faktörlerinden birisi olarak gösterilmektedir(35, 164, 165). Burada izlenen tutarsızlık, tolere edilebilir hemodilüsyon düzeylerinde dahi, tüm dokuların işlevselliğini koruyabileceği uygun oksijen sunumunun sağlayamayabileceğini düşündürmektedir. Hemodilüsyonun seviyesi ve ortaya çıkacak olumsuz etki düzeyi arasındaki ilişki halen net olarak ortaya konulamamış olmakla beraber, sonuçlar üzerinde etkili olan anestezi, hemodinamik bozulma, sistemik inflamatuvar yanıt, sıcaklık ve transfüzyon gibi faktörler, tabloyu daha karmaşık hale getirmektedir(4, 36, 166-168). Ayrıca özellikle mikrosirkülasyon üzerinde etkili komorbiditeler, kardiyopulmoner bypass sırasındaki hemodilüsyon ile ilişkili olumsuz etkilerin daha güçlü şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır (167).

Kardiyak cerrahinin uygulanmaya başladığı erken dönemlerde, prime solüsyonu olarak kan kullanılmasından dolayı, Hct değerlerinin, normal veya normale yakın düzeylerde seyrettiği operasyonlar gerçekleştirilebilmekteyken, bu operasyonlar ile ilişkili olarak, yüksek renal, nörolojik ve pulmoner komplikasyonlar görülmesinden dolayı, kalp-akciğer makinesini hazırlamak için kansız normal salin kullanımı ilk kez 1959 yılında Panico ve Neptune tarafından tanımlanmıştır (169). Asanginöz çözeltilerle ilgili, hayvan çalışmalarından ve kan kullanılmayan acil operasyonlarda elde edilen daha fazla deneyim ile, hemodilüsyonun daha geniş çapta kullanımı mümkün olmuştur(163, 170, 171). 1962 yılında Denton Cooley ve arkadaşları %5 dekstroze ve salin ile prime edilmiş kardiyopulmoner bypass devrelerinin kullanıldığı 100 hastalık bir seri rapor etmişler, bu çalışmada renal, nörolojik ve pulmoner komplikasyon oranlarında anlamlı azalma görüldüğünü bildirmişlerdir (172). Hemodilüsyon, kardiyopulmoner bypass desteği altında gerçekleştirilen kardiyak cerrahi girişimlerin kaçınılmaz bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kavramın sadece hematokrit değerindeki düşüşten daha fazlasını içerdiği, koagülasyon faktörleri, farklı kan hücreleri, esansiyel iyon ve sıvı düzeylerini de değiştirdiği ve bu

yolla da kardiyak cerrahi sonrası sonuçlar üzerinde etkili olduğu unutulmamalıdır(173, 174).

Literatürde prime volüm ilişkili hemodilüsyonel aneminin kısa ve uzun dönemde ortaya çıkabilen olumsuz klinik sonuçlar ile dolaylı yoldan veya direkt olarak ilişkilendirildiği raporlar mevcuttur (163, 165, 172, 175-192). Kardiyak cerrahi hastalarında hemodilüsyona karşı tolerans, yukarıda belirtilen faktörlerden dolayı oldukça geniş yelpazede izlenmektedir(4, 166, 167). Örneğin koroner arter bypass greftleme operasyonu yapılan hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada kritik hematokrit düzeyinin düzeyini en az %15 olarak belirtilirken, literatürdeki diğer çalışmalarda bu değerin %20 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (191, 193-196). Ciddi düzeylerdeki hemodilüsyonun bir diğer olası sonucu da kanın vital organ perfüzyonu için yönlendirilmesi ve buna bağlı olarak renal veya gastrointestinal organlar gibi göreceli olarak kritik olmayan organ perfüzyonlarındaki bozulmadır. Hemodilüsyonel anemi tablosunda, bu organlar, kalp ve beyin gibi organlara nazaran daha fazla hipoksi ile karşılaşmaktadırlar (4, 21).

Hemodilüsyon direk olarak sıvı tutulumu meydana getirmekte ve kardiyopulmoner bypass sonrasında transfüzyon oranlarında artışa neden olmaktadır (178, 197-199). Kardiyopulmoner bypass ve hemodilüsyon maruziyeti sonrasında ekstraselüler sıvı hacminde artış ve vücut ağırlığında artış (ödem formasyonu) sıklıkla karşılaşılan tablolardır (200). Sıvı tutulumu, vücuda yüklenen sıvının tipine ve miktarına bağlı olarak değişkenlik sergilemektedir(201-205).

Kardiyopulmoner bypass ilişkili ödem çok faktörlü bir seyir izlemekle beraber, tek başına hemodilüsyonun yarattığı etkilerden ayrılamamaktadır(206). Bununla beraber, kritik hastalarda interstisyel sıvı tutulumu ve kötü sonuçlar arasındaki ilişkinin vurgulandığı yayınlar mevcuttur(205, 207-209). Kardiyopulmoner bypass sırasında sıvı tutulumu 500 ml'den daha fazla olan hastalarda, 500 ml'den daha düşük sıvı tutulumu olan hastalara göre daha fazla olumsuz sonuç gözlemlendiği bildirilmiştir (207). Gene aynı çalışmada 500 ml düzeyinden daha fazla sıvı tutulumu olan hastalarda minimal hematokrit düzeyi %25'ten düşük hasta oranının daha fazla olduğu, benzer şekilde 500 ml'den daha düşük sıvı tutulumu olan hastalarda ise minimal hematokrit düzeyinin %26'dan fazla olduğu rapor edilmiştir(207).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda hastaların preoperatif ve postoperatif dönem böbrek fonksiyon testleri açısından gruplar arasında fark göremedik. Bununla beraber hastaların kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonrası santral venöz basınç düzeyleri, eklenen kristaloid solüsyonu, çıkartılan idrar ve operasyon sonrası venöz rezervuarda kalan volüm miktarları açısından düşük ve yüksek pvi grupları arasında fark izlenmedi. Yüksek pvi grubunda yer alan hastaların kardiyopulmoner bypass başlangıcında karşılaştıkları sıvı yükünün dolaşımdan çıkarak doku ödemeine dönüştüğü düşünüldü.

Böbrekler, kardiyopulmoner bypass ilişkili hemodilüsyona karşı en hassas organlardan bir tanesidir. Yapılan çalışmalarda kardiyak cerrahi sonrası renal fonksiyon bozukluğu görülme oranları ile kardiyopulmoner bypass sırasındaki hemodilüsyon düzeyi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (210). Renal mikrovasküler kan akımının hemodilüsyondan ne şekilde etkilendiğinin aydınlatılmasına yönelik yapılan deneysel çalışmalarda, normovolemik hemodilüsyon altındayken, total renal kan akımı arttırılsa da renal kortikal ve mikrovasküler oksijen seviyelerinde düşüş izlendiği, özellikle hemodilüsyonun başlangıç safhasında renal kortekse oksijen sunumunun oldukça kritik seyrettiği bildirilmiştir(211).

Kardiyopulmoner bypass sırasında ölçülen hematokrit düzeyleri ile postoperatif akut böbrek hasarı gelişimi arasında doğrusal bir ilişki gösterilememiştir. Çeşitli çalışmalarda kardiyopulmoner bypass sırasında böbrek hasarından kaçınmak için sağlanması gereken minimum hematokrit düzeyi %22-24 arasında bildirilmektedir(165, 179, 193, 212-214). Ayrıca hem düşük hem de yüksek hematokrit düzeyleri postoperatif renal hasar ile ilişkilendirilmektedir. Kardiyopulmoner bypass sırasında ölçülen minimal hematokrit değerleri %21'in altında olan hastalarda renal hasar riskinin 2.3 kat, %25'in üzerinde olanlarda ise 1.8 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir(194). Kan transfüzyonu alan hastalarda kardiyopulmoner bypass sonrası renal hasar görülme oranı daha yüksek olarak gösterilmiştir (179, 213). Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda, postoperatif dönemde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişiminden ziyade, preoperatif dönemde hiçbir renal problemi olmayan ve postoperatif dönemde de klinik açıdan semptomatik böbrek hasarı bulgusu olmayan hastalarda sıvı tutulumunun etkileri karşılaştırılmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde kardiyopulmoner bypass prime volümünden dolayı

meydana gelen sıvı yüklenmesinin, hastaların renal fonksiyonları normal olsa dahi postoperatif süreçteki sıvı elektrolit yönetimini olumsuz etkileyebileceği sonucuna ulaşılabilmektedir.

Hemodilüsyon ile nörokognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki diğer organlar kadar net değildir. Bu durumun, hemodilüsyonun düzeyindeki derinleşmeye karşılık, serebral kan akımının diğer organlara göre daha sıkı kontrol altında tutulmasından dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda minimum hematokrit düzeylerinin %21 seviyesinin altına indiği her bir puan için stroke riskinde yaklaşık %10'luk bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir (212). Bir diğer çalışmada, kardiyopulmoner bypass sırasında %20 düzeyinden daha düşük hematokrit izlenen hastalarda, %27 düzeyinin üzerinde tutulan hastalara göre daha fazla nörokognitif bozulma gözlemlendiği bildirilmiştir(215). Düşük hematokrit düzeylerinde serebral perfüzyon basıncı ve kan akımının daha fazla olduğu gösterilmiş olmasına karşın, yüksek hematokrit düzeylerinde kardiyopulmoner bypass uygulanan hastaların daha olumlu nörolojik sonuçlar sergilediği bildirilmektedir. Bu durumun sebebinin, düşük hematokrit düzeylerinde artan serebral kan akımının aynı zamanda hemotravmayı da arttırarak beyine yönelik daha fazla embolik yük getirmesi olduğu düşünülmüştür(216).

Kardiyopulmoner bypass sırasında hemodilüsyon maruziyetinin azaltılması, kardiyak cerrahide kan koruma ve transfüzyondan kaçınma stratejilerinden birisidir. Hemodilüsyon ile beraber kanın oksijen taşıma kapasitesinde meydana gelen azalmanın kardiyopulmoner bypass sonrasında transfüzyon riskini arttırdığı daha önce belirtilmiş olmakla beraber (178, 198), kardiyak cerrahi sonrasında transfüze edilen her bir ünite kan ürününün, mortalite ve morbidite üzerinde anlamlı artışa neden olduğu bildiren yayınlar da mevcuttur (178, 217-220). Ranucci ve arkadaşları tarafından kan ürünü kullanılmaksızın kardiyak cerrahi uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hem preoperatif hem de intraoperatif dönemdeki düşük hematokrit değerlerinin morbidite üzerinde majör belirteçlerden oldukları gösterilmiştir. Bununla beraber, intraoperatif hematokrit düzeylerinin %28'in üzerinde tutulabildiği hastalarda, preoperatif dönemdeki anemik tablonun etkisini kaybettiği aynı zamanda kan transfüzyonu almamış olsalar dahi hematokrit düzeyini %25'in

altına düşürecek derecedeki hemodilüsyonun kardiyopulmoner bypass ilişkili morbiditeler açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (178).

Kardiyopulmoner bypass ilişkili hemodilüsyon ve düşük hematokrit değerleri, postoperatif sonuçların iyileştirilmesine yönelik değiştirilebilir bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Hemodilüsyonun engellenebilmesi adına, değişen BSA aralıklarına göre uyarlanmış boyutlarda (uzunluk ve çap olarak) CPB devrelerinin kullanımı, operasyon sırasında geri döndürülemeyen kan kaybının azaltılması, sıvı yönetiminin daha sıkı kontrol edilmesi, otolog retrograd prime gibi tekniklerin kullanılmasını öneren raporlar mevcuttur(221-223).

Kardiyopulmoner bypass ilişkili hemodilüsyonel anemi ve transfüzyon gerekliliğinin özellikle izole koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda mortalite, morbidite ve uzun dönem komplikasyonlar ile ilişkisi pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Yapılan yayınlarda, kardiyopulmoner bypass sırasındaki hematokrit değeri $<25\%$ olan hastalarda mortalite, stroke gelişimi, kardiyopulmoner bypasstan ayrılmada zorluk veya kardiyopulmoner bypassa geri dönme gereksinimi, intra-aortik balon pompası veya inotrop gereksinimi oranlarının da korele olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise kardiyopulmoner bypass sırasındaki hematokrit değeri 19% 'un altına inen hastalarda mortalite oranlarının hematokrit değeri $\geq 25\%$ olan hastalardan iki kat fazla olduğu rapor edilmiştir (191, 224, 225). Kardiyopulmoner bypass sırasında hematokrit değeri $<24\%$ olan hastalarda kardiyak cerrahi sonrası akut böbrek yetersizliği riskinin anlamlı şekilde artış gösterdiğini bildiren çalışmalar ile beraber bir diğer çalışmada ise, hematokrit değeri $<22\%$ olan hastalarda, stroke, myokard enfarktüsü, düşük kardiyak debi, böbrek yetersizliği, uzamış mekanik ventilatör desteği, pulmoner ödem ve kanama nedenli re-eksplorasyon gereksiniminin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (165, 175, 193, 194).

Yapmış olduğumuz çalışmada preoperatif dönemdeki anemik tablo, çalışmadan dışlanma kriteri olarak belirlenmesinden ötürü, hematokritin transfüzyonlar yolu ile yerine konması ve preoperatif aneminin etkileri değerlendirilemedi. Ancak preoperatif dönemde anemik seyri olmayan hastalarda dahi

hemodilüsyonun sonuçlarının kliniğe yansıyacak düzeyde güçlü olabileceğini gösterdik.

Çalışmamızda değerlendirmiş olduğumuz hasta popülasyonunda, preoperatif dönem hematokrit değerleri arasında fark izlenmemiş olmasına rağmen, kardiyopulmoner bypass başlatıldıktan sonraki tüm aşamalarda yapılan ölçümlerde yüksek pvi grubunun daha düşük hematokrit düzeylerine sahip olduklarını gördük. Her ne kadar çalışmamızda ele aldığımız hasta grubunda, literatürdeki çok düşük hematokrit değerlerini deneyimlememiş olsak da, yüksek pvi grubunda, kardiyopulmoner bypass sırasında izlenen en düşük hematokrit değeri ortalaması olan %24-25 arasındaki düzeylerde dahi transfüzyon ve hemodilüsyon ilişkili olumsuz sonuçların daha yüksek oranda ortaya çıktığını ve kardiyopulmoner bypass prime volüm miktarındaki azalmanın hem intraoperatif hem de postoperatif kan transfüzyonlarını anlamlı şekilde azaltacağını gösterdik.

Kardiyopulmoner bypass ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt, ekstrakorporeal dolaşım sırasında kanın yabancı yüzey ile teması neticesinde, daha önceden tanımlanmış pek çok proinflamatuvar sitokinin sisteme salınması ile meydana gelmektedir. Dolaşıma salınan inflamatuvar belirteç seviyelerine bağlı olarak bu yanıt, subklinik seviyede kalabilmekte veya ciddi organ disfonksiyonu/mortalite gelişimine neden olabilmektedir (226, 227). Kardiyopulmoner bypass ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, hem erişkin hem de pediatrik kalp cerrahisinde pek çok olumsuz sonuç ile ilişkilendirilmektedir (75, 228). Literatürde mevcut olan yayınlarda, inflamasyonun değerlendirilmesi amacı ile kullanılan tetkiklerin, çoğunlukla özel çalışma kitleri gerektirmesi ve maliyetli olmaları nedeni ile rutin pratikte kullanımlarını mümkün görünmemektedir. Daha düşük maliyetli ve hızlı sonuç alınabilen biyo-belirteçlerin tanımlanması ve bunların klinik seyir üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalarda; rutin pratikte zaten yapılan tam kan sayımı tetkikinden elde edilebilmesi ve maliyet efektif olması nedeni ile Nötrofil-Lenfosit oranının öne çıktığı görülmektedir (229-232). Kardiyak cerrahi geçiren erişkin hastalarda, perioperatif NLR değerlerindeki artışın, kötü postoperatif sonuçlar ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcut olmakla beraber, pediatrik popülasyondaki hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, erken dönem

düşük debi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu, aynı zamanda kısa-uzun dönem mortalite ile korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir (233, 234). Pediatrik popülasyonda, kardiyak cerrahi sonrası NLR düzeylerinin değişimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, postoperatif dönemde artan NLR düzeylerinin, uzamış mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri ile korele olduğu bildirilmiştir (235, 236). Erişkin hasta popülasyonunda NLR'nin prediktif değerine yönelik yapılan çalışmalarda, akut koroner sendrom nedenli primer koroner girişim uygulanan hastalarda myokard perfüzyonuna ve uzun dönem sağkalıma dair bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (237-241).

Bizim çalışmamızda, yüksek prime volüm yükünün ve/veya buna bağlı transfüzyonların yarattığı bağışıklık cevabının klinik tablodaki yansımalarının, özellikli analiz gerektirmeyen tetkikler kullanılarak rutin takip şartlarında tespit ve ayırt edilebilmesi amaçlandı. Bu amaçla neredeyse her hasta için günlük rutin biyokimya tetkiklerinde istenilen CRP ve Nötrofil-Lenfosit Oranı parametreleri kullanıldı. Hastaların yapılan takip sürecinde CRP tetkikleri açısından preoperatif dönemde gruplar arasında farklılık izlenmezken, yüksek pvi grubunda tüm erken postoperatif takip dönemi boyunca daha yüksek CRP düzeyleri olduğu görüldü.

Alternatif tetkik olarak ele aldığımız NLR değerlerinin analizinde ise, yüksek pvi grubundaki inflamatuvar yanıtın, düşük pvi grubundaki yanıt gibi postoperatif 1 veya 2. günden itibaren hızla sönümlenmeye başlamadığını daha yavaş çözülme gösterdiği izlendi. Postoperatif 0. ve 1. günlerde hesaplanan NLR değerleri açısından gruplar arasında fark izlenmemesinden dolayı kardiyopulmoner bypassa karşı gelişen immün cevabın sadece bir patlama karakterinde değil dokulara kaçan sıvının dolaşıma geri dönmesi ile devam eden daha yavaş seyirli ve uzun süre boyunca ortaya çıkan bir reaksiyon yapısında olduğu düşünüldü.

C-Reaktif Proteinin serumdaki yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir(242-245). CRP düzeylerinin postoperatif 2. günde bile göreceli olarak yüksek kalmaya devam etmesi ve eş zamanlı ortaya çıkan ateş gibi semptomların varlığı klinisyeni zorlu bir ikileme düşürmekte ve kültür tetkiki yapılarak enfeksiyon ajanının gösterilmesi ve hastanın almakta olduğu rutin cerrahi antibiyotik profilaksisinin enfeksiyon etkeni kültürde üretilmeksizin daha güçlü ajanlara değiştirilmesi yollarından birisini seçmeye

itmektedir. Literatürde kardiyopulmoner bypass prime volüm düzeyi ile enfeksiyon varlığını göstermeyen kültür tetkiki yapılması veya antibiyoterapinin daha güçlü ajanlara değiştirilmesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen sonuçlar, kardiyopulmoner prime volümündeki değişimin, postoperaotif takip sürecinde kültür tetkiki yapılması veya antibiyoterapi revizyonu üzerinde direk etkili olduğunu göstermektedir. Bunun değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Koroner arter bypass greftleme operasyonları erişkin kardiyak cerrahinin en sık yapılan operasyonlarından. ABD kökenli raporlarda koroner arter bypass greftleme operasyonunun yıllık toplam maliyetinin yaklaşık 7 milyar dolar olduğu belirtilmektedir(246, 247). Ülkede yıllık yaklaşık 400 bin koroner arter bypass greftleme operasyonu gerçekleştirildiği düşünüldüğünde, operasyon başına 38 bin dolar gibi bir maliyet ile karşılaşılmaktadır (248, 249). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu rapora göre, 2021 yılında tedavi edici sağlık hizmetlerine yaklaşık olarak 52 milyar Türk Lirası (TL) harcama yapıldığı görülmektedir. Bununla beraber aynı raporda, Kızılay'a yaklaşık 7 milyar TL, mal ve hizmet alımı giderlerine 40 milyar TL ödeme yapıldığı belirtilmektedir(250). T.C. Sağlık Bakanlığı'na ayrılan yaklaşık 100 milyar TL bütçenin yaklaşık yarısını tedavi edici sağlık hizmetleri oluşturmaktadır. Bu durum ülkemize özgü olmayıp, dünyanın en gelişmiş ekonomilerine sahip ülkeler için bile "bütçedeki büyük bir çıkış kalemi" olarak varlık göstermektedir. ABD sağlık sistemine harcanan 3,5 trilyon doların yaklaşık %30'u ve toplam yatan hasta bakım ücretlerinin %50'sini cerrahi harcamaların oluşturduğu rapor edilmektedir(251).

Kardiyak cerrahi girişimler, sahip oldukları bu yüksek maddi hacim nedeni ile global olarak sağlık hizmetlerinde maliyet düşürme çalışmaları açısından potansiyel bir hedef haline gelmektedir. Ülkemizde bir koroner arter bypass greftleme operasyonu için bakanlıkça öngörülen ücretin yaklaşık 13-25 bin TL arasında kaldığı ve aynı operasyon için muassır sağlık hizmeti sunumunu konusunda aynı derece içerisinde olduğumuz ülkelerdeki değerler, göz önünde tutulduğunda, maliyet düşürme çalışmalarının sistemi yükten kurtarmak veya kaynakların

serbestleştirilmesinden daha önce sağlık kurumlarının hayatta kalması ve sağlık hizmetini devam ettirebilmesi doğrultusunda önem arz ettiği anlaşılabilmektedir. Bu nedenle kardiyak cerrahide maliyetlerin azaltılması, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği veya resmi sağlık sistemlerinin birinci amacı olması gereken koruyucu sağlık hizmetlerine daha fazla kaynak ayrılabilmesi için esastır.

Kardiyak cerrahi için maliyetlerin azaltılması sadece ulusal anlamda değil küresel anlamda da önemlidir. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının yüksek düzeyli ameliyat gereksinimi durumunda, bunun doğuracağı katastrofik maliyetin altından kalkamayacağı göz ardı edilemez bir gerçektir. Bu problemin çözümü amacı ile pek çok cerrahi teknik, postoperatif takip, preoperatif tetkik modifikasyonları veya ekonomik teoriler ortaya konulmuş olmakla beraber, maliyet düzenlemesi için kısıntı veya modifikasyon yapılan alanların, postoperatif dönem hasta sağkalımı ve morbidite gelişimi açısından ek riskler doğurabilmesi ihtimali, problemi çözmekten ziyade daha da zorlu bir hale getirmiştir (252-255).

Kardiyak cerrahide ortaya çıkan maliyet, intraoperatif dönemde kullanılan malzemeler ve postoperatif takip süreci arasında yaklaşık eşit şekilde paylaşılmaktadır. Maliyetin en düşük risk ile düşürülmesi için her iki noktanın da potansiyel hedef olarak değerlendirilerek üzerinde düzeltmeler yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Kan kullanımı ve antibiyoterapi, hem intraoperatif döneme hem de postoperatif döneme etki eden iki önemli ve değiştirilebilir faktör olarak öne çıkmaktadır.

Kardiyak cerrahiler, ihtiva ettiği yüksek kanama riski ve hemodilüsyon maruziyetinden dolayı en fazla kan kullanılan operasyonlardandır(256). Cerrahi sırasında kan kullanımı oranları, hastanın preoperatif dönemdeki anemisine, yaşına ve en önemlisi de yapılacak prosedürün komplekslik düzeyine göre %40-90 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır(256-258). Aynı zamanda kendi içerisinde yüksek risk barındıran bir cerrahide, kan transfüzyonu oranlarının bu denli yüksek olması, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, volüm yüklenmesi, artmış inflamatuvar cevap, olası mikroorganizma kontaminasyonu neticesinde enfeksiyon, artmış hastane yatış süreleri gibi komplikasyonların da önünü açmaktadır(259). Olası komplikasyon

maliyetleri ve kendi maliyeti bir araya geldiğinde, kan transfüzyonları daha dikkatli yapılması gereken bir işlem durumuna gelmektedir(259, 260).

İnanış nedeni ile kendisine transfüzyon yapılmasını kabul etmeyen kişiler üzerinde yapılan geniş çaplı çalışmalarda, eğer hastanın komorbidite oluşturacak ek bir hastalığı yok ise hemoglobin konsantrasyonu 7,1-8 g/dl düzeylerine kadar aneminin komplikasyonsuz şekilde tolere edilebildiği gösterilmiştir. Azaltılmış transfüzyon uygulamasının, daha iyi olduğu veya konvansiyonel transfüzyon uygulamalarından daha kötü olmadığını bildiren raporlara rağmen, özellikle koroner arter bypass greftleme operasyonu geçiren hastalarda yaş ve hastalığın patofizyolojisi nedeni ile çoğunlukla eşlik eden en az bir hastalık bulunması, tolere edilebilen anemi limitini daha yukarı taşımaktadır(3, 261-263).

Allojenik kanın uygun şekilde ve uygun zamanda kullanımı hayat kurtarıcı olmasının yanında uygunsuz endikasyon ile ve gereksiz kullanımı da bir o kadar zararlı olabilmektedir(264). Kardiyak cerrahi girişimler sırasında yapılan transfüzyonların da bu zararlı etkiler ya da olumsuz sonuçları doğurma ihtimali mevcuttur. Anemi ve kan transfüzyonu bir araya geldiğinde, tek başına oluşturabileceklerinden daha büyük zararlı etki meydana getirdiğinden dolayı, kan transfüzyonu yapılması kaçınılmaz ise mümkün olan en düşük ünite düzeyinde transfüzyon yapılması önerilmektedir(265). Ancak kan transfüzyonlarından mümkün olduğunca kaçınılması gerektiğini savunan raporların yanında, halen rutin pratik uygulamalarında kan veya kan ürünü transfüzyonlarını kanıta dayalı olmayan şekilde, kolay volüm replasmanı yolu olarak kabul eden cerrahlar mevcuttur (266-268). Kan kullanımında, bu şekildeki yanlış uygulamaların azaltılması sayesinde, kaynakların hastaların daha çok yararlanabileceği şekilde dağıtılabilmesi mümkün olacaktır.

Hastalarda uygunsuz kan transfüzyonlarının yarattığı olumsuz etkilerin önlenbilmesinde bir diğer mevcut yöntem de kardiyopulmoner bypass prime volümünün düşürülmesi ve hastanın perioperatif seyri boyunca hemodilüsyona bağlı derin anemiye maruz kalmadan izlenmesidir. Hemodilüsyon, kan akımını ve viskoziteyi olumlu yönde etkilemesine rağmen, hasta kanının kristaloid solüsyon ile karışmasını takiben meydana gelen anemi, cerrahi sırasında kan transfüzyonu gereksinimini ortaya çıkartmaktadır. Kardiyopulmoner bypass pratiğinde rutin olarak

kullanılan bir teknik olmasına rağmen, literatürde hemodilüsyon ile pek çok morbidite ve mortalitenin ilişkilendirildiği raporlar mevcuttur(4, 168, 193, 198, 210, 214-216, 269).

Kardiyak cerrahide hemodilüsyonun ve buna bağlı transfüzyon ihtiyacının azaltılabilmesi için pek çok çalışma yapılmış ve bunların sonucunda preoperatif veya intraoperatif olarak hastadan otolog kan alınması, eritrositleri konsantre etmek ve hematokriti yükseltmek için “cell saver” sistemleri kullanılması, kaybedilen kanın ototransfüzyonu, pıhtılaşma yolağı üzerinde etkili farmakolojik ajanlar kullanımı ile kardiyopulmoner bypass sonrası kanamanın azaltılması, hemofiltrasyon gibi teknikler ortaya konulmuştur. Bu seçenekler arasında yapılan çalışmalarda sadece “cell saver” ve/veya hemofiltrasyon uygulamalarının cerrahi bakımda gelişme sağladığı görülmüştür(222, 270-272).

Kardiyak cerrahide kan koruma stratejilerinin büyük bölümü transfüzyondan kaçınma ve düşük kan değerlerine uyum sağlama üzerine geliştirilmekle beraber, kardiyopulmoner bypass sırasında akut normovolemik hemodilüsyon veya hemokonsantrasyon da kan koruma amaçlı olarak kullanılabilen daha az bilinen tekniklerdendir. Kan koruma kılavuzları, kan transfüzyonlarının azaltılması için değiştirilebilir faktörlerin tanımlanması gerektiğini önermektedir(273-276). Society of Thoracic Surgeons, Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA), European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS)/European Association for Cardio Thoracic Anesthesiology (EACTA)/European Board of Cardiovascular Perfusion (EBCP) gibi pek çok otoritenin önerilerinde, retrograd otolog prime tekniği gibi hemodilüsyonel anemiden kaçınma yöntemlerini, kan koruyucu stratejiler olarak kabul edilmektedir(276, 277). Society of Thoracic Surgery tarafından yayınlanan kan koruma kılavuzu, kardiyopulmoner bypass prime volümünün düşürülmesi ve hemodilüsyonel aneminin en aza indirilmesini, takip eden dönemdeki kan transfüzyonlarının önüne geçilmesinde, öneri düzeyi I ve kanıt seviyesi A şeklinde önerilmiştir. Kılavuzların yanında, bağımsız olarak kurumlar içerisinde yürütülen çalışmalarda da, prime volüme bağlı hemodilüsyonel aneminin etkilerinin azaltılmasının klinik sunum ve transfüzyonları engelleme üzerindeki etkinliği gösterilmiştir(278-281). Vücut yüzey alanına göre optimize edilmiş değişken

boyutlarda oksijenatör ve kardiyopulmoner bypass devrelerinin kullanımı, tamamen minimize edilmiş CPB sistemlerinin kullanımı, retrograd otolog prime gibi teknikler veya pompa-masa arasındaki mesafenin mümkün olduğunca azaltılıp hat boylarının kısaltılması diğer prime volüm düşürücü stratejilerdendir(192, 221, 282-284).

Retrograd otolog prime ile, maliyet artırıcı ekstra malzeme kullanılmadan prime volüm miktarı düşürülebilmektedir (222, 281). Prime işleminde hastanın kendi kanının kullanıldığı bu metod ile beraber kardiyopulmoner bypass sonrasındaki hiperdinamik fazın da baskılandığı da bildirilmiştir(285). Yapılan çalışmalarda retrograd otolog prime kullanılması ile özellikle küçük vücut yüzey alanına sahip hastalarda kardiyopulmoner bypass sırasındaki hemodilüsyonun ve kan transfüzyonlarının ve intraoperatif hematokritin aşırı düşmesini engellenebildiği gösterilmiştir(192, 221). Bunun tam zıddını savunan raporlar da olduğu gibi yakın zamanlı yapılan geniş çaplı bir meta-analizde, yapılan çalışmaların hasta seçimi, transfüzyon sınır hematokrit düzeyi, postoperatif takip stratejileri gibi noktalar açısından farklılıklar göstermesi nedeni ile ortak bir sonuca varılamadığı görülmektedir (286). Ancak, özellikle anemik veya küçük vücut yüzey alanına sahip hastalarda retrograd otolog prime tekniği kullanımında daha yüksek intraoperatif hematokrit değerleri sağlanabildiği göz önünde tutulmalıdır (287). Bu hasta popülasyonunda hemodilüsyonun zararlı etkilerinden kaçınılması adına her zaman retrograd otolog prime tekniği kullanılması önerilmiş olsa da (222), ilerleyen süreçte edinilen tecrübeler, pratik uygulamada bunun mümkün olmadığı göstermiştir. İlk ve belki de en önemli nedeni, retrograd otolog prime işleminin hemodinamisi instabil olan hastalarda güvenle uygulanamamasıdır. Normalde hastadan, hemodinamisinin izin verdiği ölçüde 500-1000ml arasında oksijenize kanın sisteme geri alınması prensibine dayalı bu teknikte, hastanın zaten instabil seyreden hemodinamisinin iyice bozulması, güvenli şekilde uygulamaya izin vermemektedir(222). Ayrıca hastanın hemodinamisi stabil olsa dahi, retrograd otolog prime işlemine başlanılacağı sırada ortalama arteriyal basınç değerlerinin yaklaşık 100 mHg düzeylerinde olması gereksinimi ve işlemin doğası gereği neden olduğu fenilefrin ile müdahale gerektirecek düzeyde hemodinamik instabilite, standart prime işlemine göre daha fazla zaman gerektirmesi ve özellikle hipovolemi tablosundaki acil tablolarda kullanılamaması, retrograd otolog prime tekniği konusunda çekincelere neden olmaktadır(222, 288, 289).

Prime volüm azaltıcı tekniklerden bir diğeri mini-kardiyopulmoner bypass sistemleridir. Bu sistemlerde prime volümde ciddi miktarda azalma sağlanırken sahadan aspire edilen kan da geri kazanılabilmektedir(290). Mini-kardiyopulmoner bypass devrelerinde standart olarak entegre baloncuk kapağı, sentrifugal pompa, ısı değiştirici, oksijenatör ve opsiyonel olarak oto-transfüzyon/cell-saver sistemleri bulunmaktadır. Konvansiyonel kardiyopulmoner bypass sistemlerinden farklı olarak mini-kardiyopulmoner bypass sistemlerinde rezervuar ortadan kaldırılmış, hatlar mümkün olan en kısa hale getirilmiş ve bu sayede sistemin prime edilmesi için gereken sıvı miktarı 1800 ml'den yaklaşık olarak 600 ml düzeylerine kadar düşürülebilmektedir.

Tamamen kapalı devre olarak tasarlanan mini-kardiyopulmoner bypass sistemlerinde hava-kan teması engellenmektedir. Bunun yanında sahadan aspire edilen hava ile temas etmiş, lipid, doku debrisleri ile kontamine olmuş ve immün-koagülasyon kaskadları açısından aktive olmuş kanın direk hastaya infüze edilmek yerine cell-saver sisteminden geçirilmesi ile kardiyopulmoner bypass ilişkili komplikasyonların önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Bu sistemlere yönelik yapılan çalışmalarda, konvansiyonel kardiyopulmoner bypass sistemleri ile arasında klinik sonuçlar açısından fark gösterilememiş olmasına rağmen, muhtemelen hemodilüzyon ve koagülasyon kaskadı aktivasyonunu azalttığı için postoperatif kanama, kan transfüzyonu miktarlarında, serebral mikroembolizasyon oranlarında azalma sağladığını ve postoperatif renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildiren raporlar mevcuttur(291-293). Sistemin faydalı olduğu noktalar kadar, vent kullanımı olmadığından dolayı kalbin tamamen dekomprese edilememesi ve venöz hattan sisteme hava girmesine bağlı gaz embolisi gelişim riskinin yüksek olması gibi dezavantajları da mevcuttur. Bu kısıtlamalarından dolayı mini-kardiyopulmoner bypass sistemlerinin kullanımı genellikle koroner arter cerrahilerinde ön plana çıkmaktadır(292-294).

Çalışmamızda yüksek pvi grubundaki hastaların anlamlı şekilde daha yüksek yoğun bakımda kalış, postoperatif toplam hastane yatışı ve toplam fatura tutarına sahip olduklarını gördük. Bu sonuçların altında yatan temel sebeplerden birisinin, değiştirilmiş antibiyotik uygulamalarında tedavi süresi gerekliliği olduğundan dolayı yatış süresinin uzaması olduğu düşünüldü. Bununla beraber, yapılan transfüzyon

işlemlerinin, alınan kültür tetkiklerinin ve hastaya enfeksiyon etkeni ispatlanmaksızın başlanan antibiyoterapilerin başlı başına maliyet arttırıcı olarak ele alınabileceği unutulmamalıdır. Prime volümün azaltılabilmesi için hangi teknik kullanılırsa kullanılsın, sonuçta elde edilecek olan kazanç, hasta ve cerrah için konforlu bir tedavi ve takip süreci iken, ülkemiz ve halkımızın da sürdürülebilir, modern ve doğru sağlık hizmetine ulaşımına devam edebilmesi olacaktır.

,



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Literatürde belirtildiği şekilde preoperatif dönemde maruz kalınan anemik tablo, intraoperatif ve postoperatif dönemi etkilemektedir.
- Hemodilüsyonel anemi, kardiyopulmoner bypass pratiği için neredeyse altın standart olmasının yanında, olumlu ve olumsuz etkileri nedeni ile oldukça dikkatle ele alınması gereken bir konudur.
- Düşük vücut yüzey alanlı hastalarda mümkün olduğunca düşük kardiyopulmoner bypass prime volümü kullanılması önerilir.
- Prime volüm düşürücü tekniklerin birbirine üstünlüklerine dair kesin bir görüş birliği bulunmamasından dolayı, kanın yabancı yüzey temasının ve sıvı yüklenmesinin mümkün olan her şekilde azaltılmaya çalışılması önerilir.
- Ülkemizdeki sağlık ekonomisinin durumu da göz önüne alındığında, cerrahi tedavilerde maliyetin azaltılması hayati önem arz etmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Polomsky M, He X, O'Brien SM, Puskas JD. Outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Impact of preoperative risk. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;145(5):1193-8.
2. Moore GJ, Pfister A, Trachiotis GD. Outcomes for off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk groups: a historical perspective. *The heart surgery forum*. 2005;8(1):E19-22.
3. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):409-17.
4. Tsui AK, Dattani ND, Marsden PA, El-Beheiry MH, Grocott HP, Liu E, et al. Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2010;57(8):779-91.
5. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Minimum hematocrit at differing cardiopulmonary bypass temperatures in dogs. *Circulation*. 1998;98(19 Suppl):II170-4; discussion II5.
6. Murphy GS, Hessel EA, 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesthesia and analgesia*. 2009;108(5):1394-417.
7. Salazar Vazquez BY, Martini J, Chavez Negrete A, Tsai AG, Forconi S, Cabrales P, et al. Cardiovascular benefits in moderate increases of blood and plasma viscosity surpass those associated with lowering viscosity: Experimental and clinical evidence. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2010;44(2):75-85.
8. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Critical care medicine*. 2002;30(5 Suppl):S229-34.
9. Leach RM, Treacher DF. Oxygen transport-2. Tissue hypoxia. *Bmj*. 1998;317(7169):1370-3.

10. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Critical care*. 2005;9 Suppl 4:S3-8.
11. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Microvascular pressure and functional capillary density in extreme hemodilution with low- and high-viscosity dextran and a low-viscosity Hb-based O₂ carrier. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;287(1):H363-73.
12. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusion: physiology of oxygen transport. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2007;21(2):163-71.
13. Pries AR, Fritzsche A, Ley K, Gaehtgens P. Redistribution of red blood cell flow in microcirculatory networks by hemodilution. *Circulation research*. 1992;70(6):1113-21.
14. Walley KR. Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *Journal of applied physiology*. 1996;81(2):885-94.
15. Wegner J. Hemodilution: physiology and pathophysiology. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. 2012:62-85.
16. Pries AR, Secomb TW. Rheology of the microcirculation. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2003;29(3-4):143-8.
17. Vicaut E, Stucker O, Teisseire B, Duvelleroy M. Effects of changes in systemic hematocrit on the microcirculation in rat cremaster muscle. *International journal of microcirculation, clinical and experimental*. 1987;6(3):225-35.
18. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skinfold model. *The American journal of physiology*. 1998;275(6):H2170-80.
19. Long DS, Smith ML, Pries AR, Ley K, Damiano ER. Microviscometry reveals reduced blood viscosity and altered shear rate and shear stress profiles in microvessels after hemodilution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(27):10060-5.

20. Barker MC, Golub AS, Pittman RN. Erythrocyte-associated transients in capillary PO₂: an isovolemic hemodilution study in the rat spinotrapezius muscle. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;292(5):H2540-9.
21. van Bommel J, Siegemund M, Henny CP, Trouwborst A, Ince C. Critical hematocrit in intestinal tissue oxygenation during severe normovolemic hemodilution. *Anesthesiology*. 2001;94(1):152-60.
22. Schwarte LA, Fournell A, van Bommel J, Ince C. Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs. *Journal of applied physiology*. 2005;98(3):1070-5.
23. Hutter J, Habler O, Kleen M, Tiede M, Podtschaske A, Kemming G, et al. Effect of acute normovolemic hemodilution on distribution of blood flow and tissue oxygenation in dog skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 1999;86(3):860-6.
24. Tsai AG, Hofmann A, Cabrales P, Intaglietta M. Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with "fresh" and "old" red blood cells: the experimental evidence. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2010;43(1):69-78.
25. Tsai AG, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. *Biorheology*. 2001;38(2-3):229-37.
26. Mirhashemi S, Ertefai S, Messmer K, Intaglietta M. Model analysis of the enhancement of tissue oxygenation by hemodilution due to increased microvascular flow velocity. *Microvascular research*. 1987;34(3):290-301.
27. Intaglietta M, Johnson PC, Winslow RM. Microvascular and tissue oxygen distribution. *Cardiovascular research*. 1996;32(4):632-43.
28. Raat NJ, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox sanguinis*. 2007;93(1):12-8.
29. Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiological reviews*. 2003;83(3):933-63.

30. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology*. 2009;24:107-16.
31. Ellis CG, Ellsworth ML, Pittman RN. Determination of red blood cell oxygenation in vivo by dual video densitometric image analysis. *The American journal of physiology*. 1990;258(4 Pt 2):H1216-23.
32. Kuo L, Pittman RN. Effect of hemodilution on oxygen transport in arteriolar networks of hamster striated muscle. *The American journal of physiology*. 1988;254(2 Pt 2):H331-9.
33. Mathru M, Solanki DR, Woodson LC, Funston JS, Ozkan O, Henkel SN, et al. Splanchnic oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans. *Anesthesiology*. 2006;105(1):37-44.
34. van Bommel J, Siegemund M, Henny Ch P, Ince C. Heart, kidney, and intestine have different tolerances for anemia. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2008;151(2):110-7.
35. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2323-34.
36. Liam BL, Plochl W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(5):1203-8.
37. den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, van Domburg RT, Hofland J, Luthen C, et al. Impaired sublingual microvascular perfusion during surgery with cardiopulmonary bypass: a pilot study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(1):129-34.
38. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(5):1396-403.
39. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(6):1868-75.

40. Ruel M, Khan TA, Voisine P, Bianchi C, Sellke FW. Vasomotor dysfunction after cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004;26(5):1002-14.
41. Lehle K, Preuner JG, Vogt A, Rupprecht L, Keyser A, Kobuch R, et al. Endothelial cell dysfunction after coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;32(4):611-6.
42. Balciunas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, Baublys A. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules. *Medicina*. 2009;45(6):434-9.
43. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
44. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion*. 1999;14(4):269-77.
45. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion*. 2001;16(5):353-60.
46. Courtney JM, Zhao X, Qian H. Biomaterials in cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 1999;14(4):263-7.
47. Fujii Y, Shirai M, Takewa Y, Tatsumi E. Cardiopulmonary Bypass with Low-Versus High-Priming Volume: Comparison of Inflammatory Responses in a Rat Model. *ASAIO journal*. 2016;62(3):286-90.
48. Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest*. 1999;116(4):892-8.

49. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *The New England journal of medicine*. 1981;304(9):497-503.
50. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542-8.
51. Kyriakides C, Wang Y, Austen WG, Jr., Favuzza J, Kobzik L, Moore FD, Jr., et al. Moderation of skeletal muscle reperfusion injury by a sLe(x)-glycosylated complement inhibitory protein. *American journal of physiology Cell physiology*. 2001;281(1):C224-30.
52. Fischer WH, Jagels MA, Hugli TE. Regulation of IL-6 synthesis in human peripheral blood mononuclear cells by C3a and C3a(desArg). *Journal of immunology*. 1999;162(1):453-9.
53. Takabayashi T, Vannier E, Clark BD, Margolis NH, Dinarello CA, Burke JF, et al. A new biologic role for C3a and C3a desArg: regulation of TNF-alpha and IL-1 beta synthesis. *Journal of immunology*. 1996;156(9):3455-60.
54. Mantovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(1):406-14.
55. Soslaw G, Morgan DA, Jaffe JS, Brodsky I, Wang Y. Cytokine mRNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine*. 1997;9(6):405-11.
56. Donnelly RP, Freeman SL, Hayes MP. Inhibition of IL-10 expression by IFN-gamma up-regulates transcription of TNF-alpha in human monocytes. *Journal of immunology*. 1995;155(3):1420-7.
57. Worrall NK, Chang K, LeJeune WS, Misko TP, Sullivan PM, Ferguson TB, Jr., et al. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction

via NO-dependent and -independent mechanisms. The American journal of physiology. 1997;273(6):H2565-74.

58. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. The Journal of surgical research. 1999;85(2):185-99.

59. Giroir BP. Mediators of septic shock: new approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. Critical care medicine. 1993;21(5):780-9.

60. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, Kishimoto T, Loskutoff DJ, Carson DA, et al. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. Journal of immunology. 1989;142(1):144-7.

61. Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E, Baker S. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Critical care medicine. 1993;21(2):210-7.

62. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Jama. 1996;275(13):1007-12.

63. Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, et al. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. Chest. 2000;117(6):1706-12.

64. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. The New England journal of medicine. 1993;329(27):2002-12.

65. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, Cheng X, Fukuyama N, Arai Y, et al. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. The Journal of clinical investigation. 1998;101(10):2207-14.

66. Sato H, Zhao ZQ, Jordan JE, Todd JC, Riley RD, Taft CS, et al. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1997;113(2):399-409.

67. Engelman DT, Watanabe M, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, 3rd, Deaton DW, et al. Constitutive nitric oxide release is impaired after ischemia and reperfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;110(4 Pt 1):1047-53.
68. Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, Misso NL, Newman M, Thompson PJ, et al. Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;118(5):930-7.
69. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular research*. 1999;43(4):860-78.
70. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovascular research*. 1999;41(3):722-30.
71. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE. Effects of extracorporeal circulation and heparin on the phenotype of platelet surface antigens following heart surgery. *Thrombosis research*. 2000;97(6):379-86.
72. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circulation research*. 1997;81(2):137-44.
73. Stammberger U, Gaspert A, Hillinger S, Vogt P, Odermatt B, Weder W, et al. Apoptosis induced by ischemia and reperfusion in experimental lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69(5):1532-6.
74. Aeber H, Kirchner S, Keyser A, Birnbaum DE, Holler E, Andreesen R, et al. Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;18(5):589-93.
75. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;21(2):232-44.

76. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesthesia and analgesia*. 1997;85(4):766-82.
77. Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Critical care medicine*. 1999;27(3):545-8.
78. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II347-53.
79. Hill GE, Alonso A, Thiele GM, Robbins RA. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesthesia and analgesia*. 1994;79(1):23-7.
80. Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, Schmartz D, DeSmet JM, Yim AP, et al. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;117(5):1004-8.
81. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;110(6):1658-62.
82. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, et al. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2019;13(2):158-73.
83. Fudulu DP, Schadenberg A, Gibbison B, Jenkins I, Lightman S, Angelini GD, et al. Corticosteroids and Other Anti-Inflammatory Strategies in Pediatric Heart Surgery: A National Survey of Practice. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2018;9(3):289-93.
84. Keski-Nisula J, Arvola O, Jahnukainen T, Andersson S, Pesonen E. Reduction of Inflammation by High-Dose Methylprednisolone Does not Attenuate Oxidative Stress in Children Undergoing Bidirectional Glenn Procedure With or Without Aortic

Arch or Pulmonary Arterial Repair. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(6):1542-7.

85. Dekker NAM, van Leeuwen ALI, van Meurs M, Moser J, Pankras JE, van der Wel NN, et al. Preservation of renal endothelial integrity and reduction of renal edema by aprotinin does not preserve renal perfusion and function following experimental cardiopulmonary bypass. *Intensive care medicine experimental*. 2021;9(1):30.

86. Despotis GJ, Joist JH. Anticoagulation and anticoagulation reversal with cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: an update. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1999;13(4 Suppl 1):18-29; discussion 36-7.

87. Brister SJ, Ofosu FA, Buchanan MR. Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant? *Thrombosis and haemostasis*. 1993;70(2):259-62.

88. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouet-Astrie CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2020;319(2):L211-L7.

89. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thrombosis research*. 2008;122(6):743-52.

90. Ludwig RJ. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation. *Current drug discovery technologies*. 2009;6(4):281-9.

91. Hirsh J. Heparin. *The New England journal of medicine*. 1991;324(22):1565-74.

92. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Advances in pharmacological sciences*. 2015;2015:507151.

93. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):258S-75S.

94. Wakefield TW, Greenfield LJ, Rolfe MW, DeLucia A, 3rd, Strieter RM, Abrams GD, et al. Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1993;69(2):164-72.
95. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(5):827-37.
96. Gilotti AC, Nimlamool W, Pugh R, Slee JB, Barthol TC, Miller EA, et al. Heparin responses in vascular smooth muscle cells involve cGMP-dependent protein kinase (PKG). *Journal of cellular physiology*. 2014;229(12):2142-52.
97. Hochart H, Jenkins PV, Smith OP, White B. Low-molecular weight and unfractionated heparins induce a downregulation of inflammation: decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor-kappaB in LPS-stimulated human monocytes. *British journal of haematology*. 2006;133(1):62-7.
98. Rao NV, Argyle B, Xu X, Reynolds PR, Walenga JM, Prechel M, et al. Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands. *American journal of physiology Cell physiology*. 2010;299(1):C97-110.
99. Salas A, Sans M, Soriano A, Reverter JC, Anderson DC, Pique JM, et al. Heparin attenuates TNF-alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut*. 2000;47(1):88-96.
100. Thourani VH, Brar SS, Kennedy TP, Thornton LR, Watts JA, Ronson RS, et al. Nonanticoagulant heparin inhibits NF-kappaB activation and attenuates myocardial reperfusion injury. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(6):H2084-93.
101. Buijsers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de Mast Q, van der Vlag J. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59:102969.

102. Shi C, Tingting W, Li JP, Sullivan MA, Wang C, Wang H, et al. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. *Carbohydrate polymers*. 2021;254:117232.
103. Conzelmann C, Muller JA, Perkhofer L, Sparrer KM, Zelikin AN, Munch J, et al. Inhaled and systemic heparin as a repurposed direct antiviral drug for prevention and treatment of COVID-19. *Clinical medicine*. 2020;20(6):e218-e21.
104. Noctor G, Lelarge-Trouverie C, Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. *Phytochemistry*. 2015;112:33-53.
105. Barzegar Amiri Olia M, Schiesser CH, Taylor MK. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Organic & biomolecular chemistry*. 2014;12(35):6757-66.
106. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(11):4405-9.
107. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
108. Kawahito K, Kobayashi E, Ohmori M, Harada K, Kitoh Y, Fujimura A, et al. Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. *Artificial organs*. 2000;24(1):37-42.
109. Haga Y, Hatori N, Yoshizu H, Okuda E, Uriuda Y, Tanaka S. Granulocyte superoxide anion and elastase release during cardiopulmonary bypass. *Artificial organs*. 1993;17(10):837-42.
110. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;75(2):S715-20.
111. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1997;11(3):341-54.

112. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British journal of pharmacology*. 2008;153(1):21-33.
113. Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacology & therapeutics*. 2001;89(1):29-46.
114. Gadaleta D, Fahey AL, Verma M, Ko W, Kreiger KH, Isom OW, et al. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;108(4):642-7.
115. Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:189863.
116. Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesthesia and analgesia*. 1998;86(2):252-8.
117. Kokita N, Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 1996;84(1):117-27.
118. Li YC, Ridefelt P, Wiklund L, Bjerneroth G. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(5):633-8.
119. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *British journal of anaesthesia*. 1992;68(6):613-8.
120. Zhao S, Xie LJ, Zhang JX, Li LF. [Effects of propofol on the activation of nuclear factor-kappaB and cardiomyocytes apoptosis during myocardial ischemia/reperfusion injury in rats]. *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi = Zhongguo yingyong shenglixue zazhi = Chinese journal of applied physiology*. 2010;26(3):291-5.
121. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicology and applied pharmacology*. 1994;129(1):163-9.

122. Eriksson O, Pollesello P, Saris NE. Inhibition of lipid peroxidation in isolated rat liver mitochondria by the general anaesthetic propofol. *Biochemical pharmacology*. 1992;44(2):391-3.
123. Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesthesia and analgesia*. 2006;103(3):527-32.
124. Rogers CA, Bryan AJ, Nash R, Suleiman MS, Baos S, Plummer Z, et al. Propofol cardioplegia: A single-center, placebo-controlled, randomized controlled trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;150(6):1610-9 e13.
125. Kiziltepe U, Tunctan B, Eyileten ZB, Sirlak M, Arikbuku M, Tasoz R, et al. Efficiency of L-arginine enriched cardioplegia and non-cardioplegic reperfusion in ischemic hearts. *International journal of cardiology*. 2004;97(1):93-100.
126. Doutreleau S, Rouyer O, Di Marco P, Lonsdorfer E, Richard R, Piquard F, et al. L-arginine supplementation improves exercise capacity after a heart transplant. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1261-7.
127. Lim DS, Mooradian SJ, Goldberg CS, Gomez C, Crowley DC, Rocchini AP, et al. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. *The American journal of cardiology*. 2004;94(6):828-31.
128. Karu I, Taal G, Zilmer K, Pruunsild C, Starkopf J, Zilmer M. Inflammatory/oxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2010;44(2):119-24.
129. Cavalca V, Tremoli E, Porro B, Veglia F, Myasoedova V, Squellerio I, et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013;17(6):923-30.
130. Andrews DT, Sutherland J, Dawson P, Royse AG, Royse C. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery. *Anaesthesia and intensive care*. 2012;40(1):99-106.

131. Carrier M, Perrault LP, Fortier A, Bouchard D, Pellerin M. L-arginine supplemented nondiluted blood cardioplegia: a clinical trial. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2010;51(2):283-7.
132. Peker O, Peker T, Erdogan D, Ozaydin M, Kapan S, Sutcu R, et al. Effects of intravenous N-acetylcysteine on periprocedural myocardial injury after on-pump coronary artery by-pass grafting. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2008;49(4):527-31.
133. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, Sargin M, Senay S, Yalcin AS, et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia-reperfusion injury in bypass surgery. *Heart and vessels*. 2006;21(1):42-7.
134. Vento AE, Nemlander A, Aittomaki J, Salo J, Karhunen J, Ramo OJ. N-acetylcysteine as an additive to crystalloid cardioplegia increased oxidative stress capacity in CABG patients. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2003;37(6):349-55.
135. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves L, Jr., Scorzoni Filho A, Origuela EA, et al. Blood cardioplegia with N-acetylcysteine may reduce coronary endothelial activation and myocardial oxidative stress. *The heart surgery forum*. 2009;12(1):E44-8.
136. Prabhu A, Sujatha DI, Kanagarajan N, Vijayalakshmi MA, Ninan B. Effect of N-acetylcysteine in attenuating ischemic reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Annals of vascular surgery*. 2009;23(5):645-51.
137. Videm V, Mollnes TE, Fosse E, Mohr B, Bergh K, Hagve TA, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. I. Biocompatibility markers and development of complications in a high-risk population. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;117(4):794-802.
138. Moen O, Hogasen K, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Venge P, et al. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(1):105-11.

139. te Velthuis H, Baufreton C, Jansen PG, Thijs CM, Hack CE, Sturk A, et al. Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;114(1):117-22.
140. Wan S, LeClerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(4):1230-5.
141. Zhang M, Pauls JP, Bartnikowski N, Haymet AB, Chan CHH, Suen JY, et al. Anti-thrombogenic Surface Coatings for Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Narrative Review. *ACS biomaterials science & engineering*. 2021;7(9):4402-19.
142. Werner C, Maitz MF, Sperling C. Current strategies towards hemocompatible coatings. *J Mater Chem*. 2007;17(32):3376–84.
143. Jokinen V, Kankuri E, Hoshian S, Franssila S, Ras RHA. Superhydrophobic Blood-Repellent Surfaces. *Advanced materials*. 2018;30(24):e1705104.
144. Ye SH, Arazawa DT, Zhu Y, Shankarraman V, Malkin AD, Kimmel JD, et al. Hollow fiber membrane modification with functional zwitterionic macromolecules for improved thromboresistance in artificial lungs. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*. 2015;31(8):2463-71.
145. Kovach KM, Capadona JR, Gupta AS, Potkay JA. The effects of PEG-based surface modification of PDMS microchannels on long-term hemocompatibility. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2014;102(12):4195-205.
146. Maitz MF, Martins MCL, Grabow N, Matschegewski C, Huang N, Chaikof EL, et al. The blood compatibility challenge. Part 4: Surface modification for hemocompatible materials: Passive and active approaches to guide blood-material interactions. *Acta biomaterialia*. 2019;94:33-43.
147. Gorbet M, Sperling C, Maitz MF, Siedlecki CA, Werner C, Sefton MV. The blood compatibility challenge. Part 3: Material associated activation of blood cascades and cells. *Acta biomaterialia*. 2019;94:25-32.
148. Stammers AH, Christensen KA, Lynch J, Zavadil DP, Deptula JJ, Sydzyk RT. Quantitative evaluation of heparin-coated versus non-heparin-coated bypass circuits

during cardiopulmonary bypass. The journal of extra-corporeal technology. 1999;31(3):135-41.

149. Kreisler KR, Vance RA, Cruzzavala J, Mahnken JD. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce the rate of red blood cell transfusion during elective coronary artery bypass surgery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2005;19(5):608-11.

150. Sohn N, Marcoux J, Mycyk T, Krahn J, Meng Q. The impact of different biocompatible coated cardiopulmonary bypass circuits on inflammatory response and oxidative stress. Perfusion. 2009;24(4):231-7.

151. Shepard RB, Simpson DC, Sharp JF. Energy equivalent pressure. Archives of surgery. 1966;93(5):730-40.

152. Cornwell WK, 3rd, Tarumi T, Stickford A, Lawley J, Roberts M, Parker R, et al. Restoration of Pulsatile Flow Reduces Sympathetic Nerve Activity Among Individuals With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. Circulation. 2015;132(24):2316-22.

153. Chapleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Pulsatile activation of baroreceptors causes central facilitation of baroreflex. The American journal of physiology. 1989;256(6 Pt 2):H1735-41.

154. McClatchey PM, Schafer M, Hunter KS, Reusch JE. The endothelial glycocalyx promotes homogenous blood flow distribution within the microvasculature. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2016;311(1):H168-76.

155. Khanna AK, Karamchandani K. Macrocirculation and Microcirculation: The "Batman and Superman" Story of Critical Care Resuscitation. Anesthesia and analgesia. 2021;132(1):280-3.

156. Young CN, Fisher JP, Gallagher KM, Whaley-Connell A, Chaudhary K, Victor RG, et al. Inhibition of nitric oxide synthase evokes central sympatho-excitation in healthy humans. The Journal of physiology. 2009;587(Pt 20):4977-86.

157. Raignault A, Bolduc V, Lesage F, Thorin E. Pulse pressure-dependent cerebrovascular eNOS regulation in mice. Journal of cerebral blood flow and

metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2017;37(2):413-24.

158. Seebach J, Donnert G, Kronstein R, Werth S, Wojciak-Stothard B, Falzarano D, et al. Regulation of endothelial barrier function during flow-induced conversion to an arterial phenotype. *Cardiovascular research*. 2007;75(3):596-607.

159. Hoefelijzers MP, ter Horst LH, Koning N, Vonk AB, Boer C, Elbers PW. The pulsatile perfusion debate in cardiac surgery: answers from the microcirculation? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;29(3):761-7.

160. Wadowski PP, Hulsmann M, Schorgenhofer C, Lang IM, Wurm R, Gremmel T, et al. Sublingual functional capillary rarefaction in chronic heart failure. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(2).

161. Wang S, Haines N, Undar A. Hemodynamic energy delivery of the pulsatile flow in a simulated pediatric extracorporeal circuit. *ASAIO journal*. 2009;55(1):96-9.

162. Undar A, Frazier OH, Fraser CD, Jr. Defining pulsatile perfusion: quantification in terms of energy equivalent pressure. *Artificial organs*. 1999;23(8):712-6.

163. Dickinson TA, Wu X, Sturmer DL, Goldberg J, Fitzgerald DC, Paone G, et al. Net Prime Volume Is Associated with Increased Odds of Blood Transfusion. *The journal of extra-corporeal technology*. 2019;51(4):195-200.

164. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(11):1780-6.

165. 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? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125(6):1438-50.

166. De Somer F. Optimal versus suboptimal perfusion during cardiopulmonary bypass and the inflammatory response. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;13(2):113-7.

167. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116(5):471-9.
168. Van der Linden P, De Hert S, Mathieu N, Degroote F, Schmartz D, Zhang H, et al. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology*. 2003;99(1):97-104.
169. Panico FG, Neptune WB. A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump-oxygenator. *Surgical forum*. 1960;10:605-9.
170. Galetti P. The effects of cardiopulmonary bypass on organs. Heart-lung bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation. New York: Grune & Stratton; 1962. p. 232-50.
171. Cooper J, Slogoff S. Hemodilution and priming solutions for cardiopulmonary bypass. In: Gravlee G, Davis R, Utley J, editors. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 124.
172. Cooley DA, Beall AC, Jr., Grondin P. Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia. *Surgery*. 1962;52:713-9.
173. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Bareka M, Georgopoulou S, Karanikolas M, et al. Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2010;5:7.
174. Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(3):439-55.
175. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(3):784-91; discussion 92.
176. Stammers AH, L BM, E AT, Coley T. Does Standardizing Extracorporeal Circuit Design for Cardiopulmonary Bypass Affect Outcomes? Results from a

National Perfusion Registry. The journal of extra-corporeal technology. 2019;51(4):210-20.

177. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, Bertucci C, Frigiola A, Menicanti L, et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion*. 1994;9(5):319-26.

178. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Ballotta A, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89(1):11-7.

179. Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S, Grillone G, Cazzaniga A, Cattabriga I, et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery: An Italian Multicenter Study from the National Cardioanesthesia Database. *Texas Heart Institute journal*. 2006;33(3):300-5.

180. Mossad E, Estafanous F. Con: a hematocrit of 20% is not adequate for separation from cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996;10(2):294-5.

181. Messmer K, Lewis DH, Sunder-Plassmann L, Klovekorn WP, Mendler N, Holper K. Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 1972;4(1):55-70.

182. Kotani Y, Honjo O, Nakakura M, Ugaki S, Kawabata T, Kuroko Y, et al. Impact of miniaturization of cardiopulmonary bypass circuit on blood transfusion requirement in neonatal open-heart surgery. *ASAIO journal*. 2007;53(6):662-5.

183. Kiser K, Sandhu H, Miller CC, 3rd, Holt D. Implementation of a Prescriptive Extracorporeal Circuit and Its Effect on Hemodilution and Blood Product Usage during Cardiac Surgery. *The journal of extra-corporeal technology*. 2020;52(4):295-302.

184. Kay P. *Techniques in extracorporeal circulation*. 3 ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1992.

185. Kawaguchi A, Bergsland J, Subramanian S. Total bloodless open heart surgery in the pediatric age group. *Circulation*. 1984;70(3 Pt 2):I30-7.

186. Jonas R, Elliott M. Cardiopulmonary bypass in neonates, infants, and young children. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994.
187. JA. K. Cardiac anesthesia. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 1993.
188. Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 1998;81 Suppl 1:38-45.
189. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997;96(9 Suppl):II-194-9.
190. Elci ME, Kahraman A, Mutlu E, Ispir CS. Effects of Minimal Extracorporeal Circulation on the Systemic Inflammatory Response and the Need for Transfusion after Coronary Bypass Grafting Surgery. *Cardiology research and practice*. 2019;2019:1726150.
191. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(3):769-76.
192. Campbell JA, Holt DW, Shostrom VK, Durham SJ. Influence of intraoperative fluid volume on cardiopulmonary bypass hematocrit and blood transfusions in coronary artery bypass surgery. *The journal of extra-corporeal technology*. 2008;40(2):99-108.
193. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Critical care medicine*. 2005;33(8):1749-56.
194. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(2):391-400.

195. Groom RC. High or low hematocrits during cardiopulmonary bypass for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery? An evidence-based approach to the question. *Perfusion*. 2002;17(2):99-102.
196. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Sullivan H, Kumar P, Dries DJ. Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Critical care medicine*. 1992;20(10):1420-5.
197. Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2003;51(1):17-21.
198. Dial S, Delabays E, Albert M, Gonzalez A, Camarda J, Law A, et al. Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130(3):654-61.
199. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion*. 2006;46(7):1120-9.
200. Hall TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution. *Chest*. 1995;107(4):1125-33.
201. Kvalheim V, Farstad M, Haugen O, Brekke H, Mongstad A, Nygreen E, et al. A hyperosmolar-colloidal additive to the CPB-priming solution reduces fluid load and fluid extravasation during tepid CPB. *Perfusion*. 2008;23(1):57-63.
202. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology*. 2006;104(6):1223-31.
203. Farstad M, Haugen O, Kvalheim VL, Hammersborg SM, Rynning SE, Mongstad A, et al. Reduced fluid gain during cardiopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(7):855-62.

204. Farstad M, Haugen O, Rynning SE, Onarheim H, Husby P. Fluid shift is moderate and short-lived during acute crystalloid hemodilution and normothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2005;49(7):949-55.
205. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008;109(4):723-40.
206. Hirleman E, Larson DF. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion*. 2008;23(6):311-22.
207. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Turek O, Aksoy N, Karabulut H, et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion*. 2004;19(2):85-91.
208. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care*. 2008;12(3):R74.
209. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care*. 2008;12(4):169.
210. Vermeer H, Teerenstra S, de Sevaux RG, van Swieten HA, Weerwind PW. The effect of hemodilution during normothermic cardiac surgery on renal physiology and function: a review. *Perfusion*. 2008;23(6):329-38.
211. Johannes T, Mik EG, Nohe B, Unertl KE, Ince C. Acute decrease in renal microvascular PO₂ during acute normovolemic hemodilution. *American journal of physiology Renal physiology*. 2007;292(2):F796-803.
212. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2005;80(4):1381-7.
213. Huybregts RA, de Vroeghe R, Jansen EK, van Schijndel AW, Christiaans HM, van Oeveren W. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells

with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(2):331-9.

214. Asopa S, Elahi M. Hemodilution during cardiopulmonary bypass: optimal hematocrit for safe outcome. *Acute cardiac care*. 2007;9(1):63-4.

215. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology*. 2007;107(4):577-84.

216. Halstead JC, Wurm M, Meier DM, Zhang N, Spielvogel D, Weisz D, et al. Avoidance of hemodilution during selective cerebral perfusion enhances neurobehavioral outcome in a survival porcine model. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;32(3):514-20.

217. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001;119(5):1461-8.

218. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1608-16.

219. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(4):1180-6.

220. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, Ross CS, Sellke FW, Likosky DS, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2009;108(6):1741-6.

221. Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, Mulpur A, Hansbro SD, Hobson P. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;73(6):1912-8.

222. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, et al. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(2):426-38; discussion 38-9.
223. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, Lindholm R, Appelblad M, Aberg T. The relative safety of an oxygenator. *Perfusion*. 1997;12(5):289-92.
224. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I43-8.
225. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery I. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478-84.
226. de Jong PR, Schadenberg AW, van den Broek T, Beekman JM, van Wijk F, Coffe PJ, et al. STAT3 regulates monocyte TNF-alpha production in systemic inflammation caused by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PloS one*. 2012;7(4):e35070.
227. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(6):1714-20.
228. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(6):671-9.
229. Kong W, He Y, Bao H, Zhang W, Wang X. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Disease markers*. 2020;2020:9731854.
230. Acarturk Tuncay E, Karakurt Z, Aksoy E, Salturk C, Gungor S, Ciftaslan N, et al. Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:3361-70.

231. Da Silva M, Cleghorn MC, Elnahas A, Jackson TD, Okrainec A, Quereshy FA. Postoperative day one neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of 30-day outcomes in bariatric surgery patients. *Surgical endoscopy*. 2017;31(6):2645-50.
232. Wang Q, Li J, Wang X. The neutrophil-lymphocyte ratio is associated with postoperative mortality of cardiac surgery. *Journal of thoracic disease*. 2021;13(1):67-75.
233. Iliopoulos I, Alder MN, Cooper DS, Villarreal EG, Loomba R, Sahay RD, et al. Pre-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts low cardiac output in children after cardiac surgery. *Cardiology in the young*. 2020;30(4):521-5.
234. Savluk OF, Guzelmeric F, Yavuz Y, Ukil F, Yilmaz A, Cevirme D, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a mortality predictor for Norwood stage I operations. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;67(8):669-76.
235. Xu H, Sun Y, Zhang S. The Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical Outcome in Pediatric Patients After Cardiopulmonary Bypass Surgery: A Retrospective Study. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:308.
236. Gao P, Liu J, Wang X, Zhang P, Jin Y, Bai L, et al. The association between neutrophil-lymphocyte ratio and poor outcomes following infant cardiac surgery. *BMC cardiovascular disorders*. 2021;21(1):529.
237. Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, Srivatsa SS, Mills PK, Srivatsa SS. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiology journal*. 2014;21(5):500-8.
238. Sen N, Afsar B, Ozcan F, Buyukkaya E, Isleyen A, Akcay AB, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):203-10.
239. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2013;111(5):636-42.

240. He J, Li J, Wang Y, Hao P, Hua Q. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts mortality and adverse-outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction in Chinese people. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(7):4045-56.
241. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical biochemistry*. 2018;52:131-6.
242. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
243. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1997;99(2):216-21.
244. Luna CM. C-reactive protein in pneumonia: let me try again. *Chest*. 2004;125(4):1192-5.
245. Al-Zwaini EJ. C-reactive protein: a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal septicaemia? *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2009;15(2):269-75.
246. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England journal of medicine*. 2016;375(10):e22.
247. Healthcare cost and utilization project (HCUP). Available from: <https://www.ahrq.gov/data/hcup/index.html>.
248. Guduguntla V, Syrjamaki JD, Ellimoottil C, Miller DC, Prager RL, Norton EC, et al. Drivers of Payment Variation in 90-Day Coronary Artery Bypass Grafting Episodes. *JAMA surgery*. 2018;153(1):14-9.
249. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Mandal K, Baumgartner WA, Cameron DE, et al. Understanding variability in hospital-specific costs of coronary artery bypass grafting represents an opportunity for standardizing care and improving resource use. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147(1):109-15.

250. Sağlık Bakanlığı T. T.C. Sağlık Bakanlığı 2021 Yılı Faaliyet Raporu: Sağlık Bakanlığı, TC.; 2021 [cited 2022 06.10.2022]. Available from: <https://sgb.saglik.gov.tr/Eklenti/42666/0/2021-faaliyet-raporupdf.pdf? tag1=A479EA3416AA5E001B71B4D2F670F3588B41D42C>.
251. Salenger R, Etchill EW, Fonner CE, Alejo D, Matthew TL, Whitman GJR, et al. Hospital variability in modifiable factors driving coronary artery bypass charges. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2021.
252. Khera R, Valero-Elizondo J, Das SR, Virani SS, Kash BA, de Lemos JA, et al. Cost-Related Medication Nonadherence in Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States, 2013 to 2017. Circulation. 2019;140(25):2067-75.
253. Shrimme MG, Dare AJ, Alkire BC, O'Neill K, Meara JG. Catastrophic expenditure to pay for surgery worldwide: a modelling study. The Lancet Global health. 2015;3 Suppl 2:S38-44.
254. Kini V, Breathett K, Groeneveld PW, Ho PM, Nallamothu BK, Peterson PN, et al. Strategies to Reduce Low-Value Cardiovascular Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2022;15(3):e000105.
255. Mori M, Khera R. Pumping the Breaks on Health Care Costs of Cardiac Surgery by Focusing on Postacute Care Spending. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2020;13(11):e007253.
256. Geissler RG, Rotering H, Buddendick H, Franz D, Bunzemeier H, Roeder N, et al. Utilisation of blood components in cardiac surgery: a single-centre retrospective analysis with regard to diagnosis-related procedures. Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2015;42(2):75-82.
257. Geissler RG, Franz D, Buddendick H, Krakowitzky P, Bunzemeier H, Roeder N, et al. Retrospective Analysis of the Blood Component Utilization in a University Hospital of Maximum Medical Care. Transfusion medicine and hemotherapy :

offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2012;39(2):129-38.

258. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*. 1998;88(2):327-33.

259. Tempe DK, Khurana P. Optimal Blood Transfusion Practice in Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2018;32(6):2743-5.

260. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(1):33-42.

261. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Jr., Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Jama*. 2010;304(14):1568-75.

262. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, et al. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2012;117(1):99-106.

263. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(14):1559-67.

264. Le Manach Y, Syed S. Erythrocyte transfusion: remedy or poison? *Anesthesiology*. 2012;117(6):1153-5.

265. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN, et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71(6):627-35.

266. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Kozek-Langeneker S, Shander A, Richards T, Pavia J, et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(1):15-24.

267. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *British journal of anaesthesia*. 2012;109(1):55-68.
268. Heinisch PP, Reid CS, Meineri M, Luedi MM. Understanding perioperative patient blood management practices in Europe: Are we following the guidelines? *Journal of clinical anesthesia*. 2021;73:110349.
269. Reges RV, Vicente WV, Rodrigues AJ, Basseto S, Alves Junior L, Scorzoni Filho A, et al. Retrograde autologous priming in cardiopulmonary bypass in adult patients: effects on blood transfusion and hemodilution. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2011;26(4):609-16.
270. DeBois WJ, Rosengart TK. Retrograde autologous priming reduces blood use. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(3):987-8.
271. Sakert T, Gil W, Rosenberg I, Carpellotti D, Boss K, Williams T, et al. Cell saver efficacy for routine coronary artery bypass surgery. *Perfusion*. 1996;11(1):71-7.
272. Babka RM, Petress J, Briggs R, Helsal R, Mack J. Conventional haemofiltration during routine coronary bypass surgery. *Perfusion*. 1997;12(3):187-92.
273. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *Jama*. 2016;316(19):2025-35.
274. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111.
275. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood M. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology*. 2015;122(2):241-75.

276. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task F, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;91(3):944-82.
277. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer F, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2020;57(2):210-51.
278. Bronson SL, Scott PD, Blessing JP, Riley JB. Response to letter "Going beyond manufacturers' limitations is not in the best interests of our patients" by Gerard J. Myers. *The journal of extra-corporeal technology*. 2014;46(1):103-4.
279. Ranucci M, Pistuddi V, Carboni G, Cotza M, Ditta A, Boncilli A, et al. Effects of priming volume reduction on allogeneic red blood cell transfusions and renal outcome after heart surgery. *Perfusion*. 2015;30(2):120-6.
280. Boks RH, van Pelt C, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Minimizing the perfusion system by integration of the components. Does it affect the hematocrit drop and transfused red blood cells? A retrospective audit. *Perfusion*. 2015;30(2):127-31.
281. Cormack JE, Forest RJ, Groom RC, Morton J. Size makes a difference: use of a low-prime cardiopulmonary bypass circuit and autologous priming in small adults. *Perfusion*. 2000;15(2):129-35.
282. Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2011;9(2):139-47.
283. McKay C. Perfusion approaches to blood conservation. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007;11(4):252-5.
284. Chatterjee S, Hoff WJ, Pearson P. Advantages to miniaturized cardiopulmonary bypass for adult cardiac surgery. *Clin Exp Cardiol*. 2011;7(7):1-4.
285. Jansen PG, te Velthuis H, Bulder ER, Paulus R, Scheltinga MR, Eijssman L, et al. Reduction in prime volume attenuates the hyperdynamic response after

cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60(3):544-9; discussion 9-50.

286. Vranken NP, Babar ZU, Montoya JA, Weerwind PW. Retrograde autologous priming to reduce allogeneic blood transfusion requirements: a systematic review. *Perfusion*. 2020;35(7):574-86.

287. Hou X, Yang F, Liu R, Yang J, Zhao Y, Wan C, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial. *European journal of anaesthesiology*. 2009;26(12):1061-6.

288. Severdija EE, Heijmans JH, Theunissen M, Maessen JG, Roekaerts PH, Weerwind PW. Retrograde autologous priming reduces transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Perfusion*. 2011;26(4):315-21.

289. Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, Alspach DA, Avram MJ, Vender JS, et al. The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesthesia and analgesia*. 2004;98(5):1201-7, table of contents.

290. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, et al. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artificial organs*. 2004;28(12):1082-8.

291. Liebold A, Khosravi A, Westphal B, Skrabal C, Choi YH, Stamm C, et al. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(2):268-76.

292. Takai H, Eishi K, Yamachika S, Hazama S, Nishi K, Ariyoshi T, et al. The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2004;10(3):178-82.

293. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(4):1396-400.
294. Shameem J, Simon C, Klein AA. Recent advances in cardiopulmonary bypass techniques. *British journal of anaesthesia*. 2010;10(1):20-3.

