



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

**PEDİATRİK AÇIK KALP CERRAHİSİNDE
PREOPERATİF STEROİD KULLANIMININ POSTOPERATİF
ANTIİNFLAMATUAR ETKİSİ**

Dr.Zeynel DUMAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.H.Hakan POYRAZOĞLU**

ADANA/2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TEŞEKKÜR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tarihçe	3
2.2. Ekstrakorporeal Dolaşım.....	4
2.3. Kardiyopulmoner Bypass.....	5
2.4. Kardiyopulmoner Bypass ve Enflamasyon.....	6
2.4.1.Enflamasyon Patofizyolojisi.....	8
2.4.2. Enflamatuar Yanıt	8
2.4.2.1. Enflamatuar Yanıt Hücreleri.....	9
2.4.2.2. Enflamatuar Mediatorler.....	10
2.5. Akut Faz Reaksiyonları.....	11
2.6. Sitokinler	13
2.6.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri.....	13
2.6.2. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması	14
2.6.2.1. Tümör Nekrotizan Faktör alfa	15
2.6.2.2. İnterlökin 6 (İL-6)	16

2.7. Steroidlerin Genel Özellikleri	17
2.7.1. Steroidlerin Antiinflamatuvar Etkisi.....	18
2.7.2. Metilprednizolon:.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1.Gereç	20
3.2.Yöntem.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	37
7. KAYNAKLAR	44

TEŞEKKÜR

Kardiyovasküler cerrahi eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, aramızdan erken ayrılan rahmetli hocam Prof. Dr. Acar Tokcan başta olmak üzere, değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Tümer Ulus'a, sayın Prof. Dr. O. Kemal Salih'e, sayın Prof. Dr. M. Şah Topçuoğlu'na, sayın Doç. Dr. Hafize Yalınız'a ve bu tezin gerçekleşmesinde emeği geçen tez hocam sayın Doç. Dr. H. Hakan Poyrazoğlu'na, çalışmamın istatistiksel analizleri yapan ve sonuçları yorumlamamda yardımlarını esirgemeyen sayın Prof.Dr.Refik Burgut'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili arkadaşlarım Uz. Dr. Funda Tor, Uz. Dr. M. Kemal Avşar, Uz. Dr. Uğur Göçen, Dr. İhsan Bayraktar, Dr. Bahattin Çiftçi, Dr.Şiir Uçar, Dr. Atakan Atalay, Dr. Yasin Güzel, Dr. Mehmet Aslan, Dr. Yüksel Baştürk ve Dr. Vecih Keklik'e ayrıca desteklerini eksik etmeyen yoğun bakım, servis hemşireleri ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca desteğini ve sevgisini benden hiçbir zaman esirgemeyen başta çok değerli Annem ve Babam olmak üzere, aileme ve varlığını hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Nihal'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grup I ve Grup II'deki hastaların kross klemp süresi değerleri.

Tablo 2: Grup I ve Grup II'de, Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4 ortalama TNF- α değerleri.

Tablo 3: Grup I dönemler arası ortalama TNF- α değerleri arasındaki farklılık.

Tablo 4: Grup II dönemler arası ortalama TNF- α değerleri.

Tablo 5: Grup I ve Grup II'de, Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4 ortalama İL-6 değerleri.

Tablo 6: Grup I dönemler arası ortalama İL-6 değerleri.

Tablo 7: Grup II dönemler arası ortalama İL-6 değerleri.

Tablo 8: Tüm hasta grubunda (N:30) Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4'teki ortalama TNF- α ve İL-6 değerleri.

Tablo 9: Ortalama ekstubasyon süresinin grup I ve grup II'deki değerleri.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Grup I ve Grup II’de kross klemp sürelerinin karşılaştırılması.

Şekil 2: Dönem I, Dönem 2, Dönem 3, Dönem 4’te TNF- α değerlerinin Grup I ve Grup II’deki değişimlerinin karşılaştırılması.

Şekil 3: Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3, Dönem 4’te TNF- α değerlerinin Grup I ve Grup II’deki şekli.

Şekil 4: Tüm hasta grubunda (N=30) her bir dönemdeki TNF- α değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 5: Tüm hasta grubunda (N=30) Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4’teki İL-6 değerleri.

Şekil 6:Dönemler arası TNF- α değerlerinin değişimi ve TNF- α değerlerinin dönemler arası değişiminin Grup I ve Grup II’deki karşılaştırılması.

Şekil 7: Dönemler arası İL-6 değer değişimi ve İL-6 değerlerinin dönemler arası değişiminin Grup I ve Grup II’deki karşılaştırılması.

Şekil 8: Grup I ve Grup II’de ekstubasyon sürelerinin karşılaştırılması.

KISALTMA LİSTESİ

ARK	: Arkadaşları
ASD	: Atrial septal defekt
CBG	: Kortizol bağlayan globulin
CRP	: C reaktif protein
KPB	: Kardiyopulmoner bypas
İL-6	: İnterlökin 6
KPB	: Kardiyopulmoner by-pass
MODS	: Multipl organ disfonksiyon sendromu
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

ÖZET

Pediatric Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Steroid Kullanımının Postoperatif Antiinflatuar Etkisi

Modern kalp cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilen kardiyopulmoner bypassın (KBP) kullanılmaya başlanmasından bu yana, birçok faktör ile sistemik enflamatuar sürecin aktivasyonu sonucu, vücutta yaygın olarak multiorgan fonksiyon bozuklukları oluşabilir.

Kardiyopulmoner bypassa girilmesi ile kompleks ve çok komponentli bir enflamatuar cevap oluşur. Bu durum erişkinlere nazaran bağışıklık sistemleri nispeten zayıf olan çocuklarda daha sık görülmektedir. Gerek pediatrik gerekse erişkin kalp cerrahisinde, kardiyopulmoner bypass sonucu gelişen immun sistemin aktivasyonunda rol alan etkenlerden biri de sitokinlerdir. İnterlökin-6 (İL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF α) gibi proinflatuar sitokin salınımı sonucu sistemik enflamatuar yanıt aktive olabilmektedir. Uzun yıllardır iltihabi reaksiyonu baskıladığı bilinen ve bu nedenle geniş kullanım alanı bulmuş olan steroidlerin kardiyopulmoner bypass öncesi kullanımı, birçok mekanizmayla enflamatuar yanıtı baskılamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Kardiyopulmoner bypass altında opere edilen asiyanotik konjenital kalp hastalarında operasyon öncesi steroid kullanımının, enflamatuar mediatörler olan interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa seviyelerine etkisi, postoperatif ekstubasyon süreleri ile ilişkisinin değerlendirilerek anti-inflatuar etkinliğinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Anahtar Sözcükler: Konjenital kalp hastalığı, Kardiyopulmoner bypass, Steroid, Tümör nekrozis alfa İnterlökin-6, Kross klemp süresi.

ABSTRACT

Since cardiopulmonary bypass (CPB) which is accepted as the startpoint of modern cardiovascular surgery is used, depending lots of factors as a result of activation of systemic inflammatory processes diffuse multiorgan dysfunctions can be seen in the organism.

After starting cardiopulmonary bypass a complex and sophisticated inflammatory process occurs. This situation is seen in childrens more frequently compared to matures because childrens immun system is immature compared to matures. Cytokines are important factors for activation of immun system in both children and matures. Systemic inflammatory response can be activated by release of proinflammatory cytokines like interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha. Using of steroids ,which are known as antiinflammatory and have a broad use of this property for many years, depresses inflammatory process by many mechanisms.

The aim of this study; evaluating relation of preoperative steroid use and interleukin-6 and tumor necrosis alpha levels, postoperative extubation time if steroids have antiinflammatory affect or not.

Key Words: Congenital heart disease, Cardiopulmonary bypass, Steroids, Tumor necrosis alpha, Interleukin-6, Cross clamp time.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Pediyatrik kalp cerrahisi, siyanotik ve asiyantotik konjenital hastalıklarda etkinliği kabul edilmiş bir işlemdir. Bu operasyonların çoğunluğu kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılmakta ve bununla kompleks enflamatuvar olaylara yol aıtığı bilinmektedir. Pediyatrik kalp cerrahisinde gelişen enflamasyon, kardiyopulmoner bypass esnasında kanın yabancı yzeyeyle teması, iskemi ve reperfzyon hasarı, soğuma ve ısıtma dđnemlerinde gelişen ısı değişiklikleri ve bunların srezeleri, endotoksinler ve nihai olarak operatif travma ile ilgilidir. Enflamasyon, organizmanın zararlı etkenlere karşı geliştirdiği bir savunma mekanizmasıdır. Enflamasyon organizmada çoklu organ yetmezliğine yol aıabilmektedir. Bu nedenle morbidite ve mortalite oranlarını da etkileyen faktörlerden birisidir. Erişkinlere nazaran çocuklarda immün sistemin daha zayıf olduğu bilinen bir durumdur. Konjenital kalp hastalığına bağlı olarak da pediyatrik hastaların fiziksel gelişim geriliğini de hesaba katacak olursak, çocukların enflamasyon gelişimine daha yatkın olduğunu söylemek yanlış olmaz. Bu sebeple pediyatrik hastaları gelişebilecek enflamatuvar hadiselerden mđmkün olduğuunca uzak tutmak gerekmektedir.

Enflamasyon bilinen birçok önemli biyolojik srezeele ortaya çıkmaktadır. Bu srezeelelerin gelişiminden sorumlu olan birçok mekanizma bilinmektedir. Bugün için bu srezeelede aktif rol oynayan tariflenmiş birçok mediatör mevcuttur. Protein yapısındaki bu mediatörlere proinflamatuvar mediatör adı verilir. Sitokinler, sistemik enflamasyonda anahtar rol oynayan bu mediatörlerdendir. Özellikle TNF alfa ve İL-6 bunlardan en iyi bilinenleri ve üzerlerinde en çok ıalışma yapılanlarıdır. Pediyatrik açık kalp cerrahisi, cerrahi tekniğin niteliği ve buna ek olarak da cerrahi sonrası kısa dđnem sağkalım oranına bağlı olarak başarı yzdesi değişen özel bir cerrahidir. Pediyatrik açık kalp cerrahisi sonrası mekanik ventilatör desteğinin srezesi de enflamatuvar srezeci etkileyen bir parametredir.

Enflamatuvar srezeci baskılamak, pediyatrik açık kalp cerrahisinde son derece önemlidir. Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen enflamatuvar srezecin tedavisine yönelik klinik araştırmalar devam etmektedir. Steroid ilaıların, proinflamatuvar mediatörleri baskılamak suretiyle antienflamatuvar etkinliğe sahip oldukları yönünde birçok ıalışma mevcuttur. Biz bu ıalışmada, operasyon öncesi steroid kullanımının TNF alfa ve İL-6

değerlerine etkisini araştırarak, postoperatif mekanik ventilatör destek süresine etkisinin olup olmadığına bakarak, antienflamatuar etkinliğini göstermeyi hedeflemekteyiz.

Elde ettiğimiz tüm TNF alfa ve İL-6 değerleri ile postoperatif ekstubasyon süresinin, steroid kullanımı ile değişkenliğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Hekimliğin gelişiminde kalp her zaman korkulan ve özellikle cerrahi açıdan uzak durulması gereken bir organ olarak akıllarda kalmıştır. Prof. Sherman'ın şu sözleri kalp cerrahisinin gelişimi konusunda son derece dikkat çekicidir: “Kalbe olan mesafe sadece birkaç santimetre olduğu halde cerrahi bu yolu ancak 2400 yılda katedebilmiştir”.¹

Özellikle 16. ve 17. yy'de kalp yaralarına dokunulmaz ilkesi yavaş yavaş gerçekliğini yitirmiştir. 1761'de Morgagni ilk defa otopsi bulgularına dayanarak kalp tamponadını tanımlamıştır. 1882'de Block, tavşan deneyleriyle myokardı başarı ile dikişlediğini bildirmiş, 1891'de Dalton tarafından ilk kez perikarda girişim yapılarak, perikard başarıyla dikilebilmiştir. Bundan 5 yıl sonra da Ludwig Rehn bir kalp yaralanmasında, hastanın myokardını dikerek olguyu yaşatan ilk cerrah olmuştur. Bu ameliyat kalp cerrahisinin miladı olarak bilinir ve kalp cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilir.

Kalp cerrahisinin konjenital kalp hastalıklarının tedavisine kapılarını 1938 yılında açtığı kabul edilmektedir ki bu tarihte Robert Gross tarafından ilk kez başarılı bir şekilde patent duktus arteriosus (PDA) tedavi edilmiştir. Aynı yıl içinde Gross, Hufnagel ile birlikte aort koarktasyonlarının cerrahi olarak tedavisinin mümkün olabileceği fikrini savunmuş ve ardından ilk kez aort koarktasyonu cerrahi girişimini yapmıştır. Dünya Savaşı yıllarında John Hopkins Üniversitesi'nde pediatrik kardiyolojinin temellerini atan Helen Taussig, Alfred Blalock'a siyanotik olgularda yapılabilecek bir şant ile pulmoner akımın artırılabilmesi düşüncesini açtı. Önceleri yargılanan bu metod, bu ikilinin ortak çalışmaları sonucunda 1944 yılında gerçekleştirilmiş ve kendi isimleri ile anılacak olan şant ameliyatı literatüre girmiştir.² 1952'de Minnesota Üniversitesi'nde John Lewis, Lillehei ve Varco ile birlikte inflow oklüzyon ve hipotermi ile ilk atrial septal defekt ameliyatını gerçekleştirmiştir. Bigelow'un hipotermi tekniğini inflow oklüzyonu ile birlikte 1953'te Colorado Üniversitesi'nde Henry Swan kullanmış ve ilk pulmoner kapak eksizyonu olgusunu gerçekleştirmiştir. 1959'da Charles Drew ise derin hipotermi ile ilk Ventriküler Septal

Defekt ameliyatını yapmıştır. Yeni Zelenda'da Baret-Boyes derin hipotermi ve sirkulatuar arrest ile ameliyat ettiği ilk Fallot tetralojili infant olgularını 20 yıl sonra yayınlacaktır. 1959'da Senning büyük arterlerin transpozisyonunda, venöz akımın intraatrial düzeyde yönlendirilmesini ilk defa uygulamıştır. 1964'te Mustard bu tekniği modifiye etmiştir. 1966'da Ross atrezik pulmoner kapak tedavisi için aortik homogreft by-pass tekniğini kullanmıştır. Bir yıl sonra da Rastelli trunkus arteriozusun düzeltilmesinde yeni bir teknik kullanmıştır. 1972'de Japonya'da Sakaribara tarafından tek ventrikül cerrahi onarımı bildirilmiştir. Trikuspit atrezisinin tedavisi 1971'de Fontan ve Baudet tarafından yayınlanmıştır.

2.2. Ekstrakorporeal Dolaşım

Modern kalp cerrahisini başlatan adım ekstrakorporeal dolaşımın kliniğe girmesidir. Bu tekniğin uygulanabilmesini mümkün kılan iki ayrı önemli buluş vardır: Birincisi kalp kateterizasyon tekniğidir, 1929'da Werner Frossman ilk kalp kateterizasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu teknik 1953'te kateter konması için Seldinger tarafından geliştirilen perkütan yöntem sayesinde ilerletilmiştir. İkinci önemli buluş ise, heparinin Mc. Lean tarafından keşfidir. 1930'lu yıllarda saflaştırılarak klinikte uygulanmaya başlanan heparinin aynı yıllarda Chargoff ve Olson tarafından protamin ile nötralize edilebileceğinin gösterilmesi ile birlikte kalp cerrahisinin gelişiminin önü açılmıştır.

Ekstrakorporeal dolaşım tekniğini kullanarak dünyada ilk başarılı açık kalp ameliyatını John Gibbon yapmıştır. Gibbon 1953'te 18 yaşındaki bir bayan hastada bu tekniği kullanarak atrial septum defektini başarıyla kapatmıştır. 22 yıl süren bir araştırmanın ürünü olan bu yeni uygulama kalp cerrahisinde çığır açmıştır. Bunu izleyen girişimlerdeki olumsuz sonuçlar Gibbon'ı bu müdahaleden soğutmuştur. Minnesota Üniversitesi'nde Lillehei ve ekibi, 1955'te Mayo klinikten Kirklin, Gibbon pompasında bazı modifikasyonlar yaparak başarılı bir klinik seri oluşturmuştur. Kirklin <Mayo-Gibbon-IBM> kalp-akciğer makinesini tamamlayarak o zaman bu makineye üstünlüğü yüzünden Rolls-Royce ismi takılmıştı. Böylece kalp cerrahisi teknolojik gelişmelerden giderek artan oranlarda yararlanmaya başlamıştı. Aynı yıl içerisinde De Wall, Minnesota Üniversitesi'nde köpüklü oksijeneratör geliştirerek klinikte

kullanmaya başlamıştı.³ Açık kalp cerrahisinin gelişmesiyle birlikte konjenital kalp lezyonlarının büyük bir kısmında tam düzelme veya tama yakın düzeltme teknikleri hızla gelişmiştir.

2.3. Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyopulmoner bypass açık kalp cerrahisinin yapılmasına olanak sağlayan modern tıbbın en önemli buluşlardan birisidir. Basit bir ifadeyle, kalp-akciğer makinesi veya kardiyopulmoner bypass, kalp ile akciğerin, pompa ve ventilasyon fonksiyonunu geçici olarak üstlenen kompleks bir cihazdır. Bu makine, açık kalp operasyonlarının gerçekleşmesini sağlar ve modifikasyonları ile de reversibl kardiyak hastalığı olan hastaların geçici olarak desteklenmesinde kullanılır.

Erişkin kalp hastalıklarında olduğu gibi, pediatrik kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde de kalbin hareket etmediği ve kansız bir ortamda çalışılma gerekliliği sözkonusudur. Bu nedenle kalp ve akciğer fonksiyonlarının geçici olarak durdurulması kaçınılmazdır. Bu şekilde kalp ve akciğer fonksiyonlarının durdurularak kanın vücut dışında dolaşmasına ekstrakorporeal dolaşım denir. Yapılan bu işleme de kardiyopulmoner bypass (KPB) adı verilir.

Bu işlem ilk kez 1953 yılında Gibbon tarafından atrial septal defekt tamirinde kullanılmıştır. Kardiyopulmoner bypass esnasında birçok fizyolojik değişken kontrol altında tutulabilmektedir. Bu fizyolojik değişkenler sistemik kan akımı, santral venöz basınç, pulmoner venöz basınç, hematokrit, arteriyel oksijen ve karbondioksit düzeyleri ile hastanın ısısıdır. Kardiyopulmoner bypass'ın sebep olduğu birçok yan etki sözkonusudur. Bunlar koagülasyon bozuklukları, kanın şekilli elemanlarının sistemden geçerken uğradıkları değişiklikler ve kanın değişik yabancı yüzeylerle teması sonucunda ortaya çıkan biyolojik maddelerin salınımı ile ortaya çıkan reaksiyonlardır. Bunların dışında kardiyopulmoner bypass'a bağlı olarak vücutta ateş, kapiller geçirgenlikte artış, interstisyel sıvı birikimi ve lökositoz ile seyreden sistemik değişiklikler tariflenmiştir.⁴

Kardiyopulmoner bypass'ın ana felsefesi kalbe gelen kanın kardiyopulmoner bypass sisteminde toplanması ve daha sonra vücuda geri verilmesidir. Bu sistemde, kalbe ve akciğere uğramayan kanın gaz değişimi ve dolaşım devamlılığı için gerekli

enerjiyi sağlayabilmesi gerekir. Çalışma prensibi olarak kan yerçekimi kuvvetinden hareketle kalp-akciğer makinesine doğru yön alır ve suni akciğer boyunca hareket etmek suretiyle oksijenlenir ve pompa vasıtasıyla aortaya yerleştirilmiş bir kanül yardımıyla arteriyel sisteme geri döner.

Kalp-akciğer makinesinin bir takım komponentleri vardır, bunlar kanı toplayan venöz kanüller, cerrahi alandaki kanın emilmesini sağlayarak bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici sistem (suction), kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (vent), bu komponentlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar, kanın oksijenlenmesini sağlayan bir oksijenatör, kanın ısını ayarlayan ısı değiştirici (heat exchanger), kalbin pompa görevini üstlenen bir pompa, sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre sistemi, oksijenlenmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller ile myokardın elektriksel aktivitesini durdurmak için gerekli kardiopleji sisteminden oluşur.

Bu sistem ve komponentleri günümüzde toksisite ve immünojenitesi düşük olan biyolojik doku ile uyumlu materyallerden elde edilir. Bu şekilde kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen staz, türbülans ve kimyasal etkilerin en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Buna rağmen organ sistemleri üzerine istenmeyen birçok zararlı etkisi de olmaktadır.

2.4. Kardiyopulmoner Bypass ve Enflamasyon

Enflamasyon, vücudun yabancı olarak algıladığı çeşitli enfeksiyon, antijenik uyarı ve zararlı etkilere karşı geliştirdiği hücrel ve humoral immün sistem adı verilen sistemleri içeren kompleks koruyucu bir mekanizmadır. İlk etapta hasar oluşturan etkene karşı gelişen enflamatuar yanıt (enfeksiyöz ve/veya non-enfeksiyöz enflamatuar faktörler, travma, yanık, iskemi ve toksinlere maruz kalma) hasar alanında lokalize kalır ve kendi kendini sınırlamaya çalışır. Ancak suda eriyen enflamatuar mediatörlerin üretimi ve sistemik dolaşıma salınması sonucu enflamasyon hızlı bir şekilde değişime uğrayarak sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS) adı verilen kontrolü güç bir hal alır. SIRS son derece kompleks ve zararlı etkileri fazla olan bir yanıttır.^{5,6} Enfeksiyon ile birlikte SIRS varlığı sepsis olarak adlandırılır. Enfeksiyon normalde steril olan bir

doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmaktadır. SIRS gelişimi için enfeksiyon şart değildir, non-enfeksiyöz nedenlerle de sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir. Eğer kontrol dışı bir durum ortaya çıkarsa çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS) olarak adlandırılan bir tabloyla sonuçlanabilir. MODS iki veya daha fazla organ sisteminde akut veya subakut olarak meydana gelen ve tedavi edilmediği takdirde sistemik homeostazisi bozan ilerleyici işlev bozukluğudur. MODS’de organ işlev bozukluğunun derecesi sendromun dinamik yapısı nedeni ile sürekli değişkenlik gösterir. Göreceli organ işlev bozukluğundan, mutlak yani tam yetmezliğe kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde dağılabilir. Çocuklarda immun sistemin gelişiminin erişkinlere göre zayıf olduğundan, özellikle açık kalp cerrahisi uygulanan pediatrik hastalarda bu durumdan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir.

Kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass’ın kullanılmaya başlandığından bu yana, önemli organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açan bir sistemik enflamatuvar cevap sendromuna yol açtığı bilinmektedir.^{7,8,9} Kardiyopulmoner bypass’a girilmesi ile birlikte kompleks ve çok komponentli bir enflamatuvar reaksiyon dizisi ortaya çıkmaya başlar. Bu reaksiyonların oluşmasında kanın ekstrakorporeal dolaşımında suni yüzeylerle teması, ekstrakorporeal dolaşımın süresi, ameliyat travması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi gibi faktörlerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Sayılan bu faktörlerin neticesinde moleküler düzeyde başlayan birtakım reaksiyonlar kardiyopulmoner bypass sonrası gözlenen pek çok organ disfonksiyonundan sorumlu olabilir. Buradaki organ disfonksiyonu doğrudan enfeksiyon ya da iskemi gibi spesifik nedenlerle olmadığından, pompa sonrası sendromu ya da kardiyopulmoner bypass’a sekonder sistemik enflamatuvar yanıt sendromu olarak alternatif bir terminoloji ile ifade edilir.

Kardiyopulmoner bypass’a bağlı sistemik enflamatuvar yanıt sendromundan sorumlu bilinen 4 ana hasar mekanizması vardır;

- Kanın bypass dolaşımındaki yabancı yüzeylerle etkileşimi ve süresi
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Endotoksemi
- Operasyon travması

Kardiyopulmoner bypass sırasında, pek çok faktör güçlü olarak sepsisle benzeyen enflamatuvar ve anti-enflamatuvar kaskadı başlatarak, kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, hematolojik ve nörolojik fonksiyon bozukluklarını içine alan MODS gelişimine neden olabilmektedir.¹⁰

2.4.1.Enflamasyon Patofizyolojisi

Enflamatuvar yanıtta immün sistemle beraber, trombin, kompleman (C) sistemi, sitokinler, nötrofiller, adezyon molekülleri ve diğer enflamasyon mediatörlerinin aktiflenmesi ve birbirleriyle etkileşimleri önemli rol oynarlar. Koağülasyon, kompleman, fibrinolitik sistem, kinin – kallikrein kaskadını içeren “Humoral amplifikasyon sistemi” olarak adlandırılan homeostazisin sağlanmasında temel olan bu sistemler zinciri, KPB sonrası gelişen sistemik enflamatuvar yanıtın parçalarını oluşturmakta ve klinik uygulamada karşımıza whole body inflammatory response- tüm vücudu etkileyen enflamatuvar yanıt olarak çıkmaktadır. Bu etkileşim sonucu oluşan; ekstrasellüler sıvı artışı, mikrovasküler permeabilite artışı, endotel hasarı, lökositöz, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülopati ve ateşle karakterize bu duruma “perfüzyon sonrası sendromu” adı verilir.¹¹ Enflamasyon birçok araştırmanın konusu olmakla beraber patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır.¹²

2.4.2. Enflamatuvar Yanıt

İmmün sistem vücuda etki eden dış faktörlere karşı iki temel savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunlar doğal ve kazanılmış immünitedir.

Doğal immünite, immün sistemin uyarılmasına sebep olan uyarana karşı özelliği olmayan ve uyarının tekrarlaması durumunda şiddetinde değişme olmayan yanıtlar oluşturmaktadır. Doğal immünitenin komponentleri arasında kompleman sistem aktivasyonu, akut faz proteinlerinde artma, natural killer hücreler ve lizozimal enzim aktivasyonu sayılabilir ve bu çok çeşitli immün sistem sayesinde organizma kendini savunmaktadır.

Kazanılmış immünite yine doğal immünite gibi kardiyopulmoner bypass ile uyarılabilmekte ve şiddetli enflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur. Kazanılmış

immunitenin özelliği ise T ve B lenfositler vasıtası ile oluşmasıdır. Uyarıcı ile ikinci kez karşılaşıldığında yanıt daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. Kardiyopulmoner bypass tüm vücutta etkileri olan, yaygın bir enflamatuvar yanıtı sebeptir.

2.4.2.1. Enflamatuvar Yanıt Hücreleri

Endotel

Tüm damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir squamoz epitel tabakasıdır. Endotel bugün günümüzde endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Dinamik bir doku olan endotel; vazoaftif maddelerin sekresyonunda ve düzenlenmesinde, lökosit adezyonunda görev alır. Endotel'in damar duvarı ile kan arasında antitrombojenik bir bariyer oluşturmalarının yanında kardiovasküler hemostazisin sürdürülmesinde de önemli fonksiyonları vardır. Endotel bu işlevlerini; yüzey proteinleri ve lokal olarak salgıladığı "solubl faktörler"(endotel kaynaklı biyolojik aktif ajanlar) aracılığı ile yapmaktadır. Endotel'in bu işlevleri temel olarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyondur. Son dönemlerde damar biyolojisi alanında önemli gözlemlerden biri de endotel hasarının kardiovasküler cerrahide öneminin anlaşılmış olmasıdır. Endotel fiziksel uyarılara ileri derece hassastır, uyarılar endotelde değişikliklere ve inflamatuvar yanıtta artışa yol açar. Kardiyopulmoner bypass sırasında endotelial hücreler uyarılmaktadır, selektin adı verilen ve monositler ile nötrofillerin endotelial hücrelere adezyonunu sağlayan sitokinlerin salınımıyla bu adı geçen hücrelerin etkinliği artmaktadır. Ayrıca nitrik oksit sentaz aktivitesinin artış göstermesine bağlı olarak da kapiller permeabilite artışı, kemotaksi sonucu enflamatuvar bölgeye toplanan şekilli elemanların sayısında artar. Nitrik oksit dışında endotelial hücreler son derece güçlü vazokonstriksiyona yol açan endotelin-1'i de salgırlar.¹³

Nötrofiller

Nötrofiller granülosit olarak da adlandırılan lökosit hücreleridir. Lökositlerin en sık bulunan tipleridir, toplam lökosit sayısının %70 ini oluşturan nötrofillerin yaşam süreleri çok kısadır(ortalama olarak bir günden az). Kemik iliğinde üretilen aktif

fagositozlardır. Nötrofiller kardiyopulmoner bypass esnasında şiddetli olarak uyarılırlar. Buna ek olarak sitotoksin etkinliğini potansiyalize ederek total vücut enflamatuar yanıtının birçok tablosunu ortaya çıkarırlar.¹⁴ Nötrofil sayısı KPB başlangıcında hemodilüsyona bağlı olarak azalsada KPB süresince enflamatuar yanıtı bağlı olarak artar.¹⁵

Monositler

Lökositlerin %7 sini oluştururlar, kemik iliğinde üretildikten sonra kan dolaşıma geçer ve dokulara ilerlerler. Dokularda bu monositler ayrı makrofaj türlerine olgunlaşırlar. Fagositik özellikli hücreler olup KPB sırasında aktive olmaktadır. Salgılamış oldukları moleküller fagozom içerisinde tutulur, nitrik oksit salınımı yaparak oksijen metabolitleri ile etkileşime girerler.¹⁶

Trombositler

Hematopoezde görev alan kan pulçuklarıdır, platelet olarak da adlandırılan trombositlerin dolaşımdaki ömrü 9-10 gündür. Membranlarına bağlı lizozomlara sahip olup bunlardan asit hidrolaz sentezler ve salınımını sağlarlar. KPB esnasında trombin tarafından aktiflenerek KPB'ya bağlı enflamatuar yanıtın oluşumuna katkıda bulunurlar.

2.4.2.2. Enflamatuar Mediatörler

Özellikle sitokinler ve anaflatoksinler olarak adlandırılan biyolojik aktif proteinler kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen enflamatuar sürece eşlik eden önemli araçlar olarak günümüzde halen araştırılmaktadır. Örneğin C3a, C4a ve C5a anaflatoksinleri, kapiller permeabilityi artırır ve nötrofil ile monosit kemotaksisinde önemli rol oynarlar. KPB sırasında pulmoner damar rezistansının, ödemin ve ekstravasküler akciğer sıvısının artmasına ve nötrofil sekestrasyonuna yol açarlar. Diğer plazma protein sistemlerini de aktive etme özelliği bulunduğu için C3a en önemli anaflatoksindir.¹⁷ Anaflatoksinler dışında bir diğer enflamatuar mediatör de sitokinlerdir.

2.5. Akut Faz Reaksiyonları

Akut faz cevabı, enflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Açık kalp ameliyatı sırasında gelişen akut faz reaksiyonu, kanın yabancı bir yüzey olan nonendotelize KPB hatlarına temasına, bu temasın süresine, cerrahi travmaya, iskemi reperfüzyona ve endotoksemi gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir.¹⁸ Bilindiği gibi infeksiyon, hücre hasarı, iskemi ve enflamasyona bağlı olarak vücutta bazı proteinlerin üretiminde bir artış meydana gelir, çoğu karaciğer orjinli olan proteinlere akut faz proteinleri (akut faz reaktanları) denir. Akut faz proteinleri, pozitif ve negatif akut faz proteinleri olmak üzere ikiye ayrılır. CRP, alfa-1 antitripsin, ferritin, fibrinojen, seruloplasmin pozitif akut faz reaktanları olup enflamasyonla beraber serum değerlerinde artış gözlenir. Albumin, prealbumin ve transferrin de negatif akut faz reaktanlarıdır, bunların serum seviyeleri enflamasyonda azalmaktadır. Akut faz proteinleri tarafından gerçekleştirilen reaksiyonlara da akut faz yanıtı adı verilir. Kardiyopulmoner bypassa bağlı gelişen akut faz reaksiyonlarından sorumlu faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz;

a.Kompleman sistemi aktivasyonu: Kompleman sistemi bir canlıdan patojenlerin temizlenmesine yardım eden biyokimyasal bir kaskaddır. İmmün sistemin önemli bir komponentidir, enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol alır. Kompleman sistemin aktivasyonunda klasik ve alternatif olmak üzere iki major yol vardır. Kompleman sisteminin alternatif yolla aktivasyonu sonucu “anaflatoksinler” denilen C3a, C5a fragmanlarının seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir. C5 fragmanının aktivasyonu ile klasik ve alternatif yolda ortak inaktif C5b-9 kompleksi aktiflenir. Bu kompleks ise arasıdonik asit metabolizmasını aktifler ve bu yolla meydana gelen ürünler granülosit aktivasyonuna sebep olur. Tüm bu mekanizmalar lökosit aktivasyonuna ve oluşan metabolitlerin başta akciğerler ve çeşitli organlarda birikimiyle disfonksiyon gelişiminden sorumludur.

b.Endotoksinler: Kardiyopulmoner bypass sonrası kanda endotoksinin varlığı yapılmış olan çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁹ Endotoksinler bakterilerin (gram-negatif) duvarındaki lipopolisakkaridin sistemik dolaşıma karışması ile oluşur. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini ve IL-6 salınımını uyartabilir.²⁰

c.Kontakt Aktivasyon: Ekstrakorporeal devrenin fizyolojik olmayan yüzeylerine kanın teması sonucu hücrel ve humoral mediyatörler kontakt protein kaskadını aktive eder. Kontakt aktivasyon kaskadında 4 protein görev alır: Faktör XII (Hageman faktör), faktör XI, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK). Kan ekstrakorporeal devreye temas edince prekallikrein ve HMWK varlığında F XII aktif formuna döner (XIIa). FXIIa, FXI" i aktive eder, intrinsek koagülasyon kaskadı süreci sonunda trombin oluşumu gerçekleşir, prekallikrein de kallikreine dönüşür. Kallikrein FXII" nin aktivasyonu arttırır, HMWK" dan bradikinin oluşumunu arttırır ve plazminojenin plazmine dönmesini sağlar.²¹

d.İskemi: Kardiyopulmoner bypass ve aorta kross-klempi myokardial hipoksi ve iskemiye oluşturarak proinflatuar mediatörleri artırabilir. İskeminin neticesinde salınan kompleman, histamin, endotoksin ve trombin kompleks mekanizmalar iler enflatuar reaksiyonları şiddetlendirmektedir.

e.Proinflatuar Mediatörler: Hücrel immünite ve enflamasyon arasındaki bağlantıyı sağlama dışında, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflatuar olayları düzenleyen, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidlerdir. Üzerinde halen birçok çalışma mevcut olmasına rağmen, günümüzde en iyi bilinen proinflatuar mediatörler sitokinlerdir. Kardiyopulmoner bypassın sitokin salınımını indüklediği kabul gören bir görüştür.

2.6. Sitokinler

Hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan, immun sistem hücreleri tarafından salgılanan protein ve peptidlerin bir grubudur. Özellikle lenfatik sistemdeki matür lenfositler tarafından üretilirler. Sitokinlere başlangıçta, sadece lenfositler tarafından üretildikleri sanıldığından Lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve Monokin adı verilmiştir. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve Sitokin ismi kullanılmaya başlanmıştır. Sitokinlerin son yıllarda platelet²² ve endotel hücrelerinden²³ de üretildikleri gösterilmiştir. Çoğu peptid ve glikoprotein yapıdadır. Günümüze değin 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır. Hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler, lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevap yanında hematopoez, yara iyileşmesi ve diğer biyolojik olayları düzenlerler. Sitokinler hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderek oradaki hücrelere etki ettiklerinden, hormonlara benzerler.²⁴ Ancak, farklı olarak özelleşmiş bezler tarafından salgılanmazlar, etkileri daha geniştir ve dış uyaranlara yanıt olarak salınırlar. Her sitokin belirli hücre grubundan uyarana yanıt olarak salınır. Hedef hücrelerin, fonksiyonunu, diferansiasyonunu, motilitesini ve büyümesini etkiler. Sitokin ya tek başına ya da diğer sitokinlerle koordine olarak salınır. Sitokinler diğer sitokin ve mediyatörlerin salınımını indükleyebilir ve biyolojik etki kaskadını başlatabilir. Sitokinlerin bir kısmı interlökin olarak adlandırılır, bir kısmı ise bilinen isimleriyle anılmaktadır.

2.6.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler çok geniş bir protein ailesi olmakla beraber bu moleküllerin birçok ortak özellikleri vardır. Sistemik veya lokal etki gösterirler. Bazıları klasik hormon davranışı gösterirler. En önemli etkilerinden biri de hücre proliferasyonunda rol almalarıdır. Moleküler düzeyde etki mekanizmaları halen araştırma konusu olmakla beraber, genel hatlarıyla sitokinlerin özelliklerini şu şekilde sıralayabiliriz;

- Naturel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık, enflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini

salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

-Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır.

-Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha doğru olur.

-Sitokinlerin aynı hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

-Sitokinler birbirlerinin fonksiyonlarını ve sentezini etkilerler.

-Sitokinler hedef hücrelerin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.

-Sitokinler bir çok hedef hücrenin bölünmesini düzenlerler.

-Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

2.6.2. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması

Anaflatoksinler gibi bir diğer enflamatuvar yanıt mediatörleri olan sitokinlerin doğal immuniteye eşlik ederek enflamasyonu tetikleyen İL-6 ve TNF alfa tipi en iyi bilinenleri olup akut faz cevabının major mediatörleridir. Etki şekilleri son derece kompleks olup, herhangi bir stimulasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur. Karşılıklı etkileşerek ve feedback mekanizmalar ile birbirlerini indükleyebilirler. Hatta bazı tip sitokinler kendi salınımlarını dahi indükleyebilir. Ayrıca lenfosit aktivasyonu, büyümeyi düzenleme gibi fonksiyonlara sahip olan bu protein parçacıklarının lökosit büyümesine eşlik ettikleri üzerinde halen çalışmalar yapılmaktadır. Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Sitokinleri genel etki mekanizmalarına göre 4 ana sınıfa ayırmak mümkündür.

a.Doğal immuniteye aracılık eden sitokinler

- Tip I interferonlar (INF)
- Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)
- İnterlökin 1 (İL-1)
- İnterlökin 6 (İL-6)
- Kemokinler

b.Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiyal düzenleyicileri

- İnterlökin 2 (İL-2)
- İnterlökin 6 (İL-6)
- Transforming büyüme faktörü-beta (TGF beta)

c.İmmunité aracığıyla enflamasyonu düzenleyenler

- İnterferon gama
- Lenfotoksin
- İnterlökin 10 (İL-10)
- İnterlökin 5 (İL-5)
- İnterlökin 12 (İL-12)

d.İmmatür Lökosit büyümesine eşlik edenler

- İnterlökin 3 (İL-3)
- Granulosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GM-CSF)
- Monosit-makrofaj koloni stimulatör faktör (M-CSF)
- Granulosit koloni stimulatör faktör (G-CSF)
- İnterlökin 7 (İL-7)
- İnterlökin 9 (İL-9)
- İnterlökin 11 (İL-11)

2.6.2.1. Tümör Nekrotizan Faktör alfa

Nonglikolize bir transmembran proteini olup, molekül ağırlığı 17 kD'dir. İki çeşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- α (orijinal olarak **kaşektin** de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- β (Lenfotoksin) dir.²⁵ Her iki tip aynı reseptörlere bağlanır ve de etkileri birbirinden farklıdır.²⁶

İnflamatuar cevabın indüksiyonunda olan temel görevine ek olarak, diğer sitokin yollarının indüksiyon ve salınımını sağlar. Ayrıca ateş, C reaktif protein, fibrinojen,

serum amiloid A proteini gibi karaciğer kaynaklı plazma proteinlerinin üretimini tetikler. Mononükleer fagositler ve endotelin genel aktivasyonuna yol açar. TNF'nin biyolojik birçok etkisi tanımlanmıştır. Bunlar mikroplara karşı verilen inflamatuvar yanıtta aktif rol alma, inflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri aktive etme, İL-6 ile sinerjik etki göstererek mononükleer fagositleri uyarma, nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini arttırmasıdır. Ayrıca enfeksiyon gelişimiyle endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir, vasküler endotel hücrelere etki ederek İL-1 ve İL-6'nın salınımını uyarır, kompleman faktör 3, haptoglobulin, CRP, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezinin arttırır.²⁷ Damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive etmesi TNF alfanın bilinen diğer etkisidir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada TNF alfa'nın enflamasyon sürecine eşlik etmesi dışında birçok özel etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır, bunlar:

- Myokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır.
- Vasküler düz kasları gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır.
- İntravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.

2.6.2.2. İnterlökin 6 (İL-6)

İnterlökin-6 (İL-6) yaklaşık 26 kD'lık sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilirler.^{28,29} İL-6 geni 7. kromozomda lokalizedir. Birçok hücre üzerine etki gösteren bir sitokindir. Esas etkisi İL-1 ve TNF- α ile sinerji içinde çalışarak T hücrelerini stimüle etmek, akut faz cevabı başlatmak, hipotalamik ateş merkezini indüklemek, B hücre replikasyonunu, diferansiyonunu arttırmak, hematopoez ve trombopoezi desteklemektir. En iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Hepatik akut faz cevabının en önemli indükleyicisidir.

İL-6'nın enflamatuvar yanıtta rol oynaması dışında bilinen birçok etkisi de mevcuttur bunlar:

-fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur .^{30,31}

-B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar.

-Kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir.³²

İL-6 genellikle, KPB başladıktan 30 dk-2 saat sonra plazmada ortaya çıkar, 4-6 saat sonra pik yapar ve 3-5 gün plazmada kalır, akut faz proteinlerindeki yükselmeden önce plazmada görülür.³³

2.7. Steroidlerin Genel Özellikleri

Steroid deyimi, dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Bu halkalar A,B,C ve D diye adlandırılır. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve estrogenler gibi temel steroid türevleri elde edilir. Bunlar pregnan, androstan ve estrandır. Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler.

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedavi protokollerine 1940'larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli bir çok türevleri yapılmıştır.

Kortizol ve diğer doğal glukokortikoidler adrenal korteksin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarında, dezoksikokortikosteron ve aldosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomerüloza tabakasında kolesterolden sentez edilirler.

Kortikosteroidlerin hücre içi etkileşiminin ardından, hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkileri ortaya çıkar. Kortikosteroidler vücutta birçok metabolik değişikliklere yol açarlar. Kortikosteroidlerin karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarının regülasyonundaki önemli görevleri dışında antiinflamatuvar ve

immunosupresif etkileri de bilinmektedir. Bunun dışında kardiyovasküler ve santral sinir sistemleri, sıvı elektrolit dengesi ve iskelet kası fonksiyonları da kortikosteroidlerden etkilenir. Doğum eylemindeki etkileri, strese karşı korunma ve kalsiyum metabolizmasındaki rolleri bilinen diğer fonksiyonlarıdır. Steroidler karaciğer ve böbrekte metabolize olup inaktif metabolitlerine döner.³⁴

2.7.1. Steroidlerin Antiinflamatuvar Etkisi

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut enflamatuvar süreç ve özellikle kronik enflamasyonu inhibe ederler. İnflamatuvar hadise hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, iradyasyon gibi) bağlı olursa olsun inhibe edilir. Enflamasyonun erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, lokal ödem, lökosit migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi gibi) inhibe ederler. Antijen antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu allerjik iltihap olayı da glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Makrofajların aktivasyonunu ve onların İL-1 ve TNF- α sentezlemesini ve salıvermesini önlerler, kompleman sistemini inhibe ederler. Glukokortikoidler kardiyopulmoner bypassa bağlı gelişen inflamatuvar sürecin hem erken fazı (artmış kapiller geçirgenlik, ödem oluşumu, lökosit migrasyonu) hem de geç fazını (kapiller proliferasyon, kollajen birikimi) baskılar.³⁵ Yine, glukokortikoid kullanımının hem plazma endotoksini hem de IL-6 düzeylerindeki intraoperatif artışları azalttığı gösterilmiştir.³⁶ Ayrıca steroidler ile yapılan premedikasyon sonrası, endotoksin salınımı ve lökosit integrin molekulu ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Glukokortikoidler, uyaran bağımlı proinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu farklı hücrelerde farklı transkripsiyon yollarını inhibe ederek azaltırlar.³⁷

2.7.2. Metilprednizolon:

Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal sentetik halidir. Dokulara penetrasyonu fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir. Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoid ilaçlardandır ve dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir. Glukokortikoid reseptör (GR)'e bağlanmak suretiyle etki gösterir ki bu

reseptör, üç temel bölümden oluşan 777 aminoasitli sitoplazmik bir proteindir. Transaktivasyon aktivitesi olan amino ucu modülasyon bölgesini, DNA heliksi ile ilişkiyi sağlayan iki çinko parmağından oluşan uç DNA bağlanma bölgesini ve karboksiterminal uçta hormon bağlanma bölgesini oluşturur.³⁸

Metilprednizolon i.m. veya i.v. enjeksiyon ya da i.v. infüzyon yolu ile kullanılır. Antiödematöz, antialerjik ve immünsüpresif etkiler diğer başlıca etkileridir. İyatrojenik Cushing sendromu, psşik bozukluklar, peptik ülser oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyona meyil oluşumu, ciltte atrofi, diyabet oluşumu, myopati, halsizlik, büyümenin supresyonu, ödem, hipokalemi ve görme ile ilgili tesirler olmak üzere bir çok doza bağımlı yan tesiri vardır. Çocuklarda günlük doz 1-5 mg/kg iken yetişkinlerde 60-120 mg arasındır. Son yıllardaki çalışmalar özellikle şok durumlarında daha yüksek dozlarda kullanılabildiğini göstermektedir. İnflamatuvar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit (NO) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'nın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak metilprednizolonun inflamatuvar yanıtı azaltmadaki temel etki mekanizmaları arasında sayılabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Gereç

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Aralık 2009 ve Mart 2010 tarihleri arasında asiyanotik konjenital kalp hastalığı nedeniyle kardiyopulmoner bypass (KBP) yardımıyla ameliyat edilen 30 hasta alındı. Bu hastalar rastgele seçildi ve ilk 15'ine steroid tedavisi uygulandı(Grup I), sonraki 15'ine ise steroid verilmedi(Grup II).

3.2.Yöntem

Çalışmaya toplam 30 hasta dahil edildi. Bunlardan ilk 15 ine(hasta seçimi rastgele yapıldı) ameliyat öncesi anestezi indüksiyonuyla beraber 5 mg/kg dozunda Prednol-L amp. İV puşe şeklinde yapıldı. Diğer 15 hastaya ise herhangi bir premedikasyon uygulanmadı. Çalışmaya alınan hastalardan preoperatif (Dönem 1), Kardiyopulmoner bypass'ın kros klemp fazının 5. Dakikasında (Dönem 2) , Kardiyopulmoner bypassın sonlandırılmasından 2 saat sonra (Dönem 3) ve postoperatif 24. saat kalp cerrahi yoğun bakımda (Dönem 4) alınan arteriyel kan örneklerinden İnterlökin-6 (pg/ml) ve TNF-a (pg/ml) düzeyleri ölçüldü.

Serum İL-6 incelemesi için 2 cc arteriyel kan biyokimya tüpüne konarak laboratuvara gönderildi. Laboratuvarda mikro ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Serum TNF-a incelemesi için 2 cc arteriyel kan biyokimya tüpüne konarak laboratuvara gönderildi. Laboratuvarda mikro ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Hastaların her birinin peroperatif kross klemp süreleri(dk.) ve postoperatif ekstübasyon süreleri(saat) kaydedildi.

Serum İL-6 ve TNF-a değerlerinin kross klemp süresi ve ekstübasyon süreleri ile olan korelasyonu incelendi.

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde

olarak, sürekli ölçümlerse (ekstübasyon süresi ve toplam kross klemp süresi gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Farklı zamanlarda aynı bireylerin sürekli ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümlerde çok değişken analiz yöntemi kullanıldı. Bu yöntem tekrarlı ölçümlerin gruplar içindeki değişimini test etmenin yanında, tekrarlanmış ölçümlerin kendi aralarındaki farklılığı da test eder. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p:0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

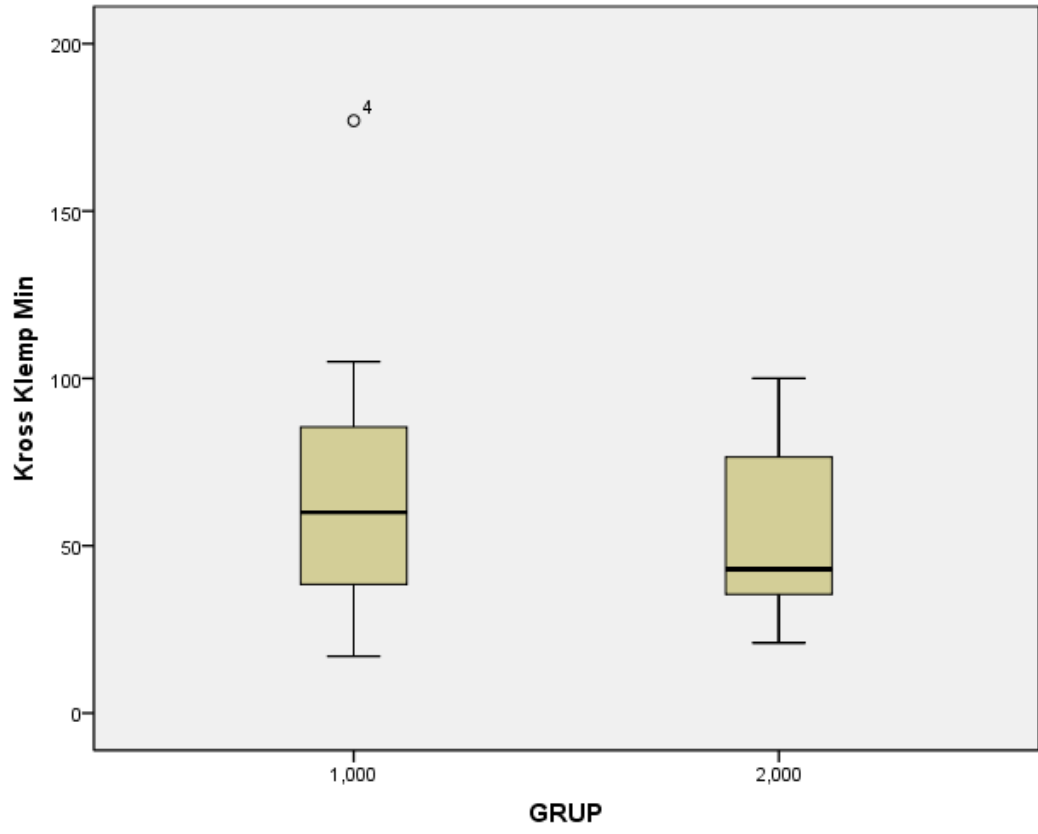
İstatistiksel veri olarak kross klemp süresi Grup I ve Grup II'deki değerleri: Grup I'de ortalama kross klemp süresi $66,40 \pm 40,84$ dakika ölçülmüşken, Grup II'de bu süre $55,40 \pm 27,76$ dakika bulundu(Tablo 1). Kross klemp süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında, kross klemp süresinde istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 1. Grup I ve Grup II'deki hastaların kross klemp süresi değerleri.

	Grup I (N=15)	Grup II (N=15)	P
Kross Klemp Süresi (dk)	66,40±40,84	55,40±27,76	0,567

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup I ve Grup II'deki kross klemp sürelerinin karşılaştırılması şekil 1'de görülebilmektedir. Grup I'de 4 hastada uç değer saptanmıştır. Bunun dışında Grup I ile Grup II arasında kross klemp süreleri farklı ölçülmedi. Görsel olarak farklılık olmadığı Box Plotta görülebilmektedir(Şekil 1)



o:dağılımdaki uç değerler

Şekil 1. Grup1 ve Grup II’de kross klemp sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 2: Grup I ve Grup II’de, Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4 ortalama TNF- α değerleri.

	Grup I (N: 15)	Grup II (N: 15)
Dönem 1 (Ort$\pm$SS)	0,40 $\pm$ 0,28 (pg/ml)	1,58 $\pm$ 1,07 (pg/ml)
Dönem 2	4,33 $\pm$ 6,43	7,16 $\pm$ 7,43
Dönem 3	4,37 $\pm$ 5,31	8,31 $\pm$ 8,56
Dönem 4	1,65 $\pm$ 2,41	6,22 $\pm$ 7,30

*** Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup I’de Dönem 1’deki ortalama TNF- α değeri 0,40 $\pm$ 0,28 pg/ml olarak ölçüldü. Grup I’de Dönem 2’deki ortalama TNF- α değeri 4,33 $\pm$ 6,43 pg/ml ölçüldü. Grup I’de Dönem 3’teki ortalama TNF- α değeri 4,37 $\pm$ 5,31 pg/ml ölçüldü. Grup I’de Dönem 4’teki ortalama TNF- α değeri 1,65 $\pm$ 2,41 pg/ml ölçüldü. Grup I’de Dönem 1 ile Dönem 2’deki TNF- α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,03). Grup I’de Dönem 1 ile Dönem 3’deki TNF- α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,04). Ancak Grup I Dönem 1 ile Dönem 4 TNF- α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Grup I Dönem 1 ile Grup II Dönem 1 TNF- α değerleri arasında istatistiksel farklılık saptandı(p<0,05). Grup I Dönem 2 ile Grup II Dönem 2 TNF- α değerleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı(p=0,27). Grup I Dönem 3 ile Grup II Dönem 3 TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak şiddetli farklılık saptandı(p<0,01). Grup I Dönem 4 ile Grup II Dönem 4 TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu(p<0,05). Grup I ve Grup II arasında tekrarlayan 4 ölçümde de TNF- α değerleri arasında farklılığın devam ettiği saptandı (p=0,03).

Grup I Dönem 1 ve Grup II Dönem 1 TNF- α değerleri arasındaki farklılık düzeltildikten sonra elde edilen, Grup I Dönem 3 ve Grup II Dönem 3 TNF- α değerleri arasında istatistiksel farklılığın anlamlı düzeyde devam ettiği saptandı (p<0,05). Grup I Dönem 1 ve Grup II Dönem 1 TNF- α değerleri arasındaki farklılık düzeltildikten sonra

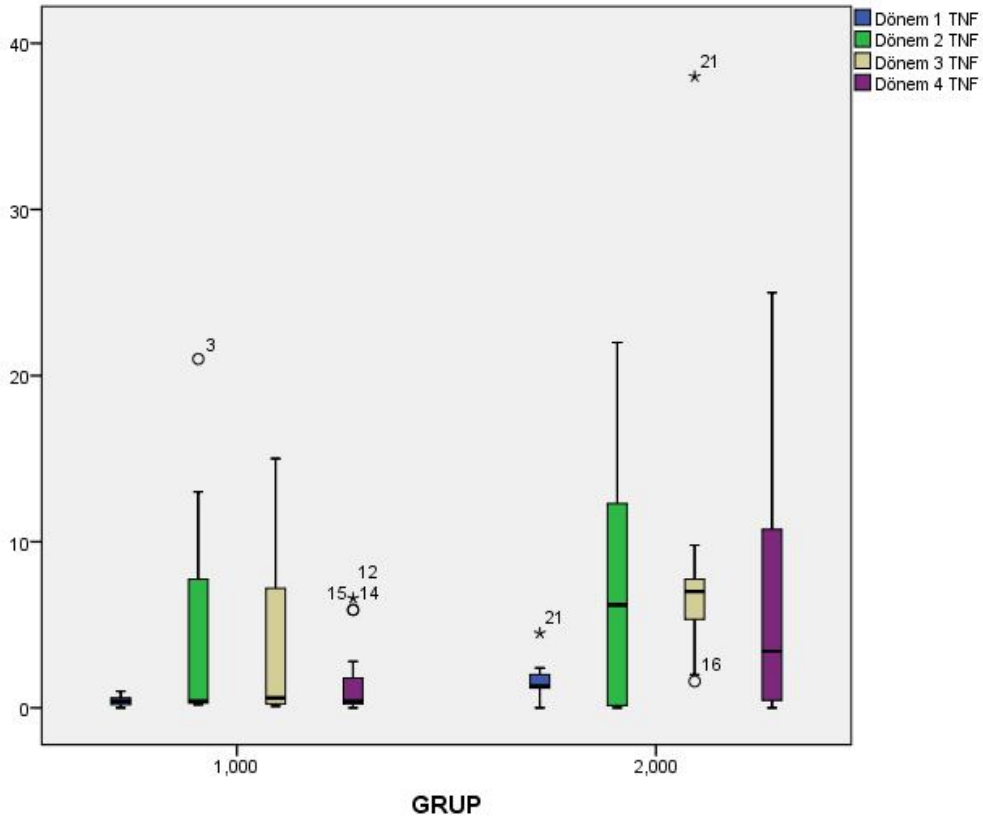
elde edilen, Grup I Dönem 4 ve Grup II Dönem 4 TNF- α değerleri arasındaki istatistiksel farklılığın da anlamlı olarak devam ettiği saptandı ($p<0,05$).

Tablo 3. Grup I dönemler arası ortalama TNF- α değerleri arasındaki farklılık.

	Dönem 1 (Ort $\pm$	P
Grup I	0,40$\pm$0,28(pg/ml)	Dönem 1-2=0,035 Dönem 1-3=0,041 Dönem 1-4=0,107

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup I’de Dönem 1’den Dönem 2 ve Dönem 3’e geçişte TNF- α değerlerinin arttığı ve Dönem 4’te ortalama TNF- α değerinin azaldığı görülmüştür. Grup I Dönem 3’te TNF- α değerlerinin maksimum seviyede olduğu görülmektedir (Şekil 2).



O: Dağılımdaki uç değerler

Şekil 2. Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3, Dönem 4'te TNF-α değerlerinin Grup I ve Grup II'deki değişimlerinin karşılaştırılması.

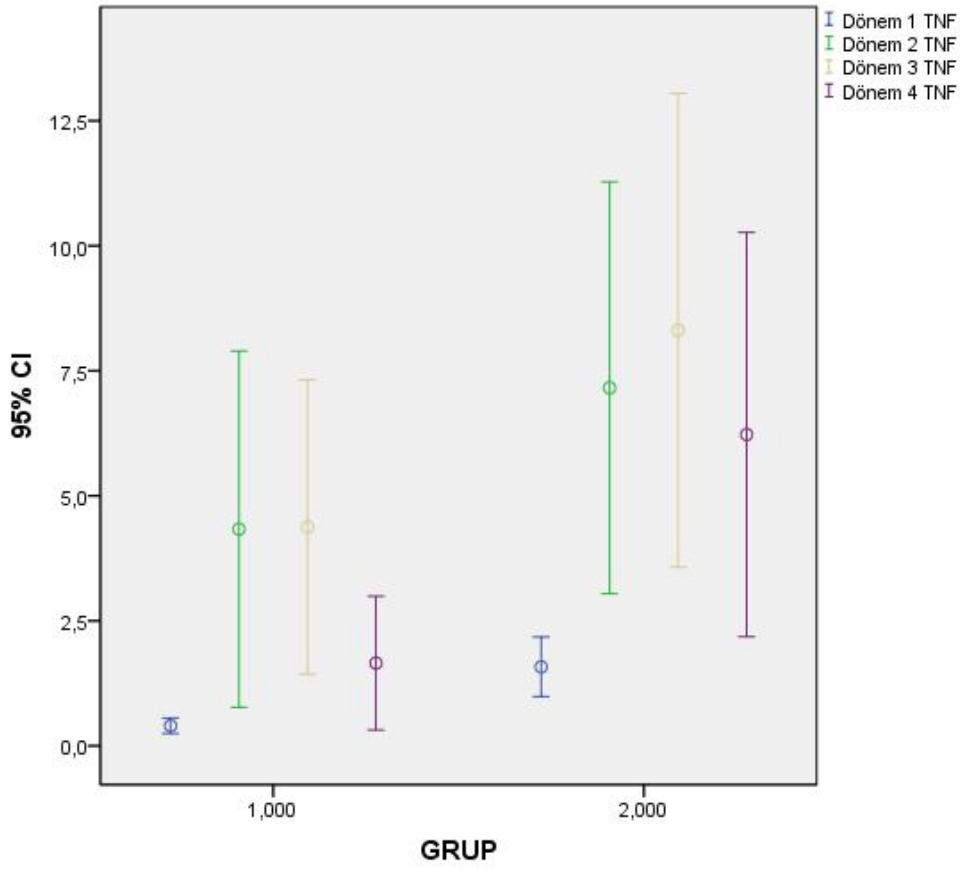
Grup II'de Dönem 1'deki ortalama TNF-α değeri $1,58 \pm 1,07$ pg/ml ölçüldü (Tablo 4). Grup II'de Dönem 2'deki ortalama TNF-α değeri $7,16 \pm 7,43$ pg/ml ölçüldü. Grup II'de Dönem 1 ve Dönem 2 ortalama TNF-α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,015$). Grup II'de Dönem 3'deki ortalama TNF-α değeri $8,31 \pm 8,56$ pg/ml ölçüldü. Grup II'de Dönem 1 ve Dönem 3 ortalama TNF-α değerleri arasında istatistiksel olarak güçlü anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,001$). Grup II'de Dönem 4'teki ortalama TNF-α değeri $6,22 \pm 7,30$ pg/ml ölçüldü. Grup II'de Dönem 1 ve Dönem 4 ortalama TNF-α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,069$).

Tablo 4. Grup II dönemler arası ortalama TNF- α değerleri.

	Dönem 1 (Ort$\pm$	P
Grup II	1,58 $\pm$ 1,07(pg/ml)	Dönem 1-2=0,015 Dönem 1-3=0,001 Dönem 1-4=0,069

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup II Dönem 1’den Dönem 3’e geçişte, TNF- α değerlerinde ciddi farklılık olduğu gözlenmiştir (Şekil 3). Grup II’de Dönem 4 TNF- α değerlerinin yüksek seviyede olduğu görülebilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3, Dönem 4’te TNF- α değerlerinin Grup I ve Grup II’deki şekli.

İstatistiksel veri olarak Grup I ve Grup II’de ortalama İL-6 değerleri Tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5. Grup I ve Grup II’de, Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4 ortalama İL-6 değerleri.

	Grup I (N: 15)	Grup II (N: 15)
Dönem 1(Ort±SS)	0,59±1,29 (pg/ml)	12,07±14,13 (pg/ml)
Dönem 2	20,4±22,69	115,58±290,68
Dönem 3	604,49±351,96	236,06±310,80
Dönem 4	87,80±77,20	44,48±76,44

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup I Dönem 1 deki ortalama İL-6 değeri 0,59±1,29 pg/ml ölçüldü (Tablo 5). Grup I Dönem 2’de ortalama İL-6 değeri 20,40±22,69 pg/ml ölçüldü. Grup I’de Dönem 1 ve Dönem 2’deki ortalama İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,004). Grup I Dönem 3 İL-6 ortalama değeri 604,49±351,96 pg/ml ölçüldü. Grup I’de Dönem 1 ve Dönem 3’teki ortalama İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,01). Grup I Dönem 4 ortalama İL-6 değeri 87,80±77,20 pg/ml ölçüldü. Grup I’de Dönem 1 ve Dönem 4’deki ortalama İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 6).

Tablo 6. Grup I dönemler arası ortalama İL-6 değerleri.

	Dönem 1 (Ort±	P
Grup I	0,59±1,29(pg/ml)	Dönem 1-2=0,04 Dönem 1-3=0,01 Dönem 1-4=0,001

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup II Dönem 1 ortalama İL-6 değeri $12,07 \pm 14,13$ pg/ml ölçüldü (Tablo 5). Grup II Dönem 2 ortalama İL-6 değeri $115,58 \pm 290,68$ pg/ml ölçüldü. Grup II’de Dönem 1 ve Dönem 2’deki ortalama İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,007$). Grup II Dönem 3 ortalama İL-6 değeri $236,06 \pm 310,80$ pg/ml ölçüldü. Grup II’de Dönem 1 ve Dönem 3’teki ortalama İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,003$). Grup II Dönem 4 ortalama İL-6 değeri $44,48 \pm 76,44$ pg/ml ölçüldü. Grup II Dönem 1 ve Dönem 4’te İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,069$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grup II dönemler arası ortalama İL-6 değerleri.

	Dönem 1 (Ort±	P
Grup II	$12,07 \pm 14,13$ (pg/ml)	Dönem 1-2=0,007 Dönem 1-3=0,003 Dönem 1-4=0,069

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup I ve Grup II’de dönemler arası İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,005$). Ancak Grup II’de preoperatif Dönem 1 ile postoperatif Dönem 4 İL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p>0,05$) İL-6 değerlerinde postoperatif dönemde Grup II için preoperatif dönem değerlere göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

İstatistiksel veri olarak Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4 TNF- α ve İL-6'nın tüm hasta gruplarındaki değerleri (N:30) Tablo 8'de görülebilmektedir.

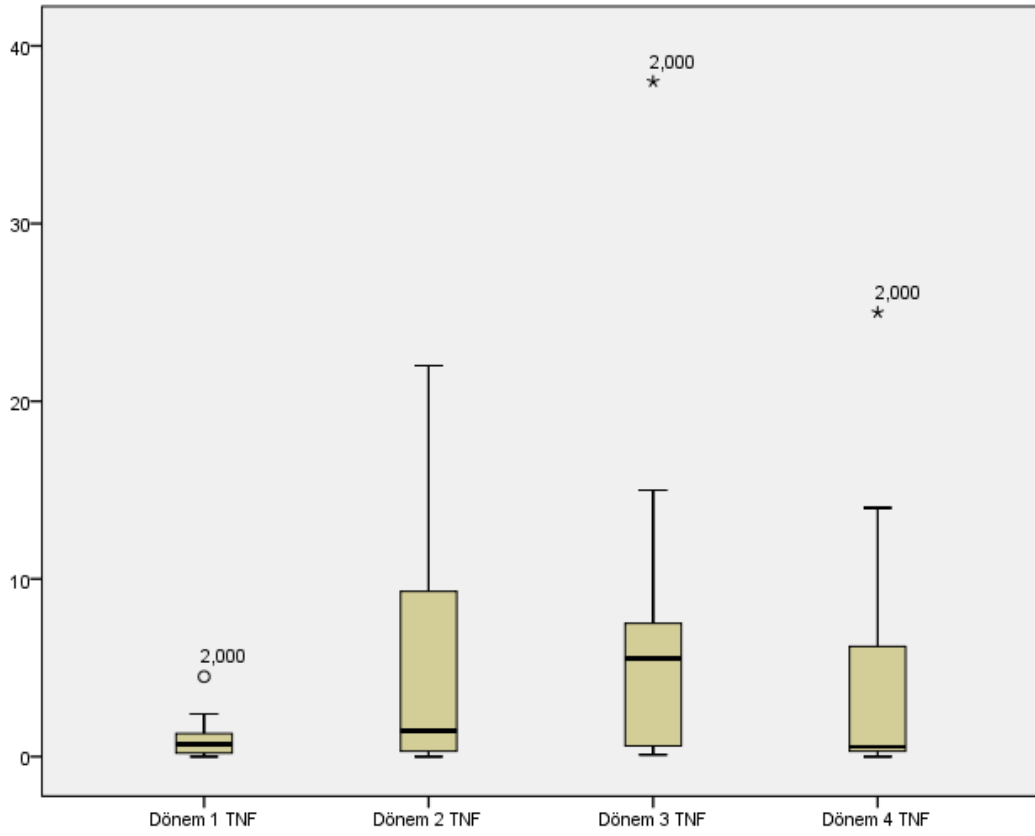
Tablo 8. Tüm hasta grubunda (N:30) Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4'teki ortalama TNF- α ve İL-6 değerleri.

	TNF-α (pg/ml)	İL-6 (pg/ml)
Dönem 1	0,99 $\pm$ 0,14	6,33 $\pm$ 1,83
Dönem 2	5,74 $\pm$ 1,27	67,99 $\pm$ 37,64
Dönem 3	6,34 $\pm$ 1,30	420,28 $\pm$ 60,61
Dönem 4	3,94 $\pm$ 0,99	66,14 $\pm$ 14,02

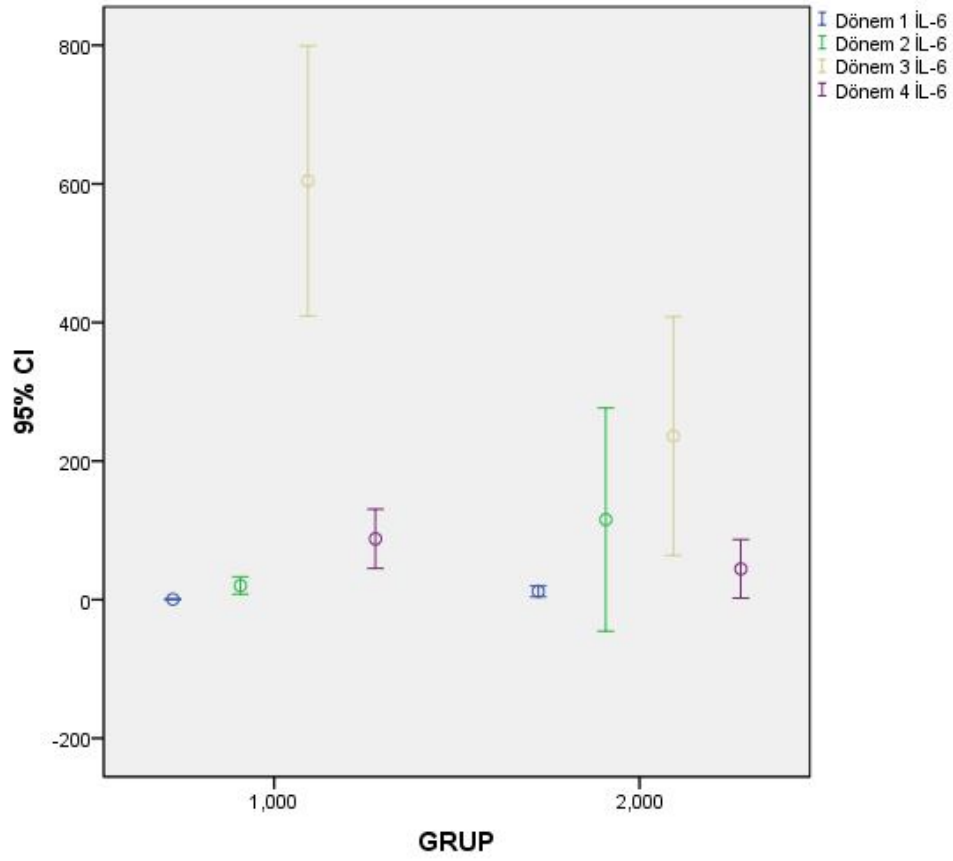
***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Tüm hasta grubunda dönemler arası TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim ($p<0,001$) bulunmuştur. Tüm gruplarda (N=30) Dönem 1 ile Dönem 3 TNF- α değerleri arasında şiddetli bir şekilde istatistiksel farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Yine Dönem 1 ve Dönem 4'te TNF- α değerleri arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p=0,005$).

Tüm hasta grubunda İL-6 değerleri Dönem 2'de artış göstermekte, Dönem 3'te maksimuma ulaşmaktadır. Tüm hasta grubunda İL-6 değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur. Yine tüm hasta grubunda (N=30) Dönem1 ve Dönem 4 İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık kaydedilmiştir ($p<0,001$).

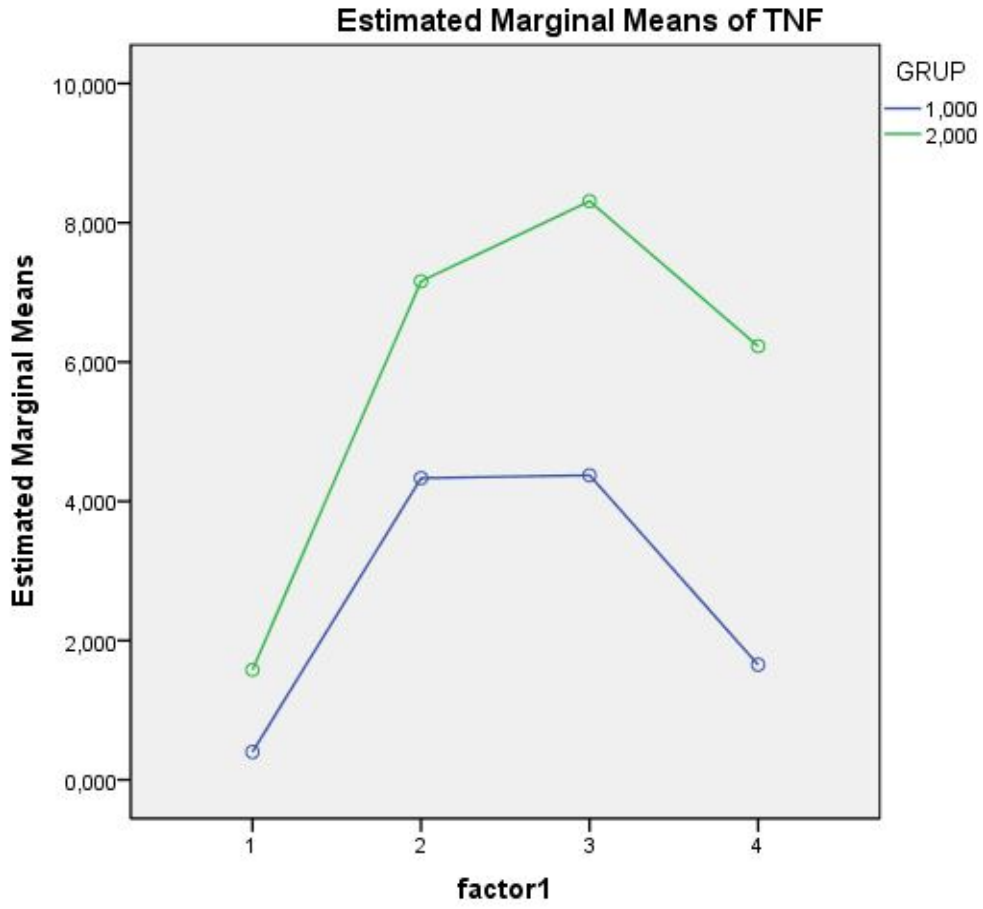


Şekil 4. Tüm hasta grubunda (N=30) her bir dönemdeki TNF- α değerlerinin karşılaştırılması.



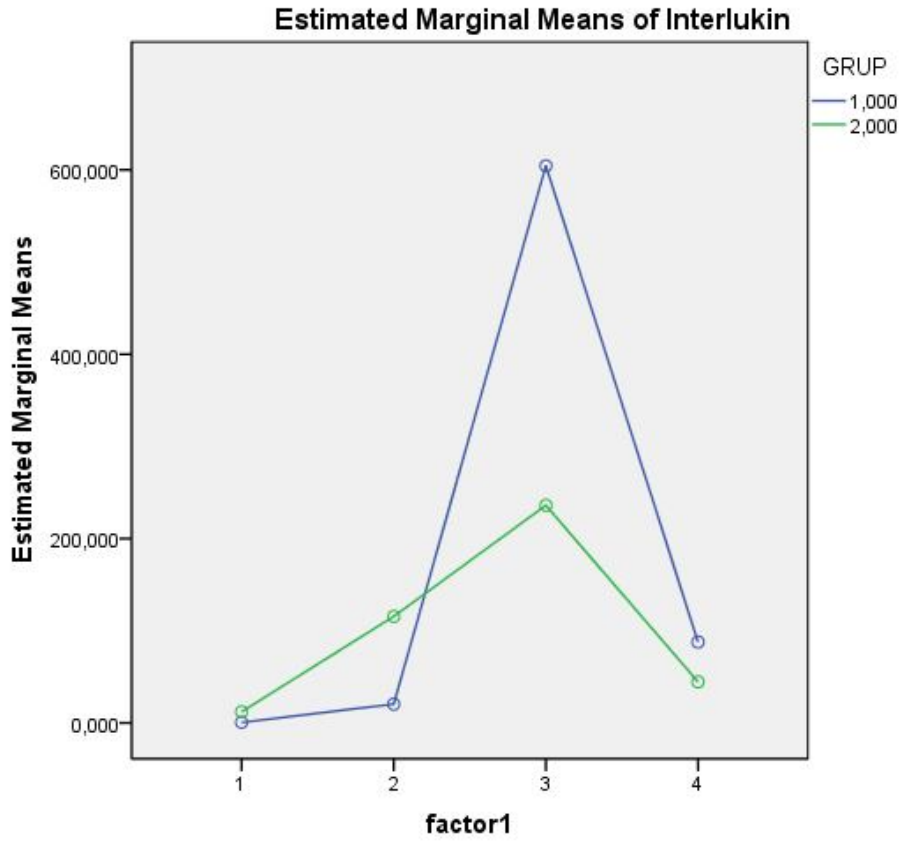
Şekil 5. Tüm hasta grubunda (N=30) Dönem 1, Dönem 2, Dönem 3 ve Dönem 4 teki İL-6 değerleri

Tüm hasta grubunda İL-6 seviyeleri dönemler ilerledikçe artmakta, ancak Grup I Dönem 3'te, Grup II Dönem 3'e nazaran daha yüksek seviyelerde olduğu görülebilmektedir(Şekil 5).



Şekil 6. Dönemler arası TNF- α değerlerinin değişimi ve TNF- α değerlerinin dönemler arası değişiminin Grup I ve Grup II'deki karşılaştırılması.

Grup I ve Grup II arasında 4 ölçümde de istatistiksel farklılık devam etmektedir($p>0,05$). Bu değişim paterninin Grup I ve Grup II'de aynı olduğu saptandı(Şekil 6).



Şekil 7. Dönemler arası İL-6 değer değişimi ve İL-6 değerlerinin dönemler arası değişiminin Grup I ve Grup II'deki karşılaştırılması.

Grup I ve Grup II'de İL-6 değişimi Şekil-6'da görülebilmektedir. Grup I ve Grup II'nin kendi içlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,01$). Bu değişimin paterninin TNF- α değişim paterninden farklı olarak, her iki grupta da aynı olmadığı saptandı ($p=0,05$) (Şekil 7).

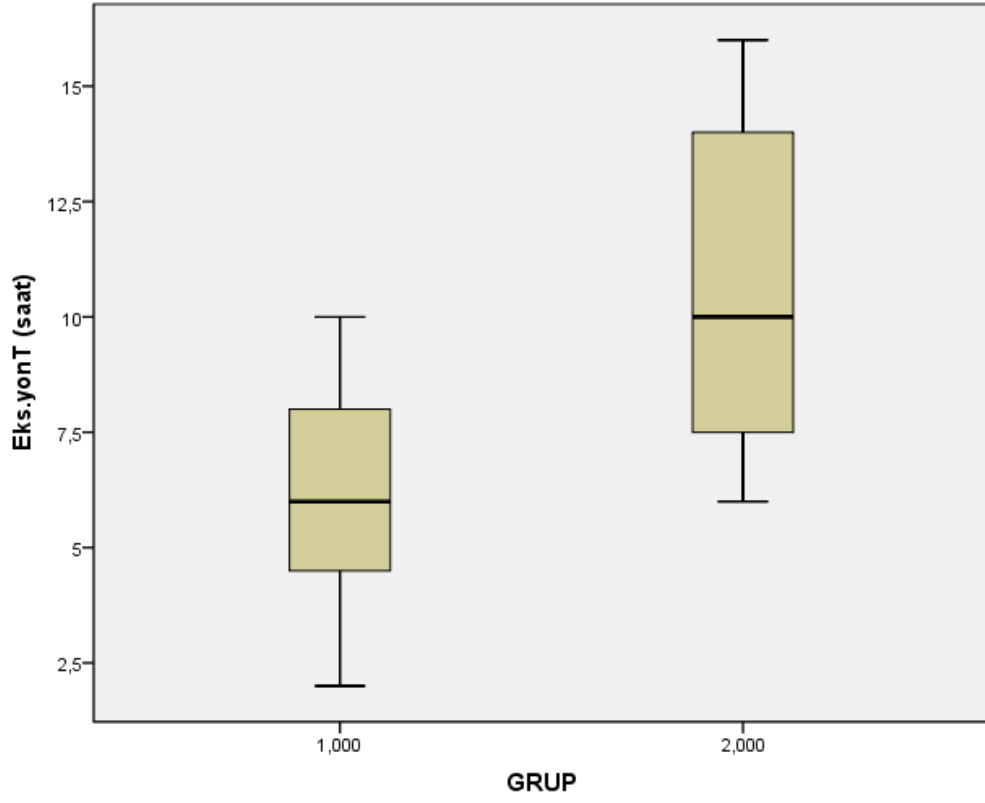
Ortalama ekstubasyon süresinin grup I ve grup II'deki değerleri (Tablo 9). Ekstubasyon süreleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında önemli derece farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Görsel olarak farklılık Box Plotta görülebilmektedir (Şekil 8).

Tablo 9: Ortalama ekstubasyon süresinin grup I ve grup II'deki değerleri.

	Grup I (N=15)	Grup II (N=15)	P
Ekstubasyon süresi(saat)	6,13±2,35	10,60±3,40	0,001

***Tüm karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.**

Grup I'de ortalama ekstubasyon süresi 6,13±2,35 saat iken, Grup II'de ortalama ekstubasyon süresi 10,60±3,40 saat olarak ölçüldü.



Şekil 8. Grup I ve Grup II’de ekstübasyon sürelerinin karşılaştırılması

Grup II’deki hastaların ekstübasyon süresinin Grup I’e nazaran ciddi anlamda uzun olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Basit bir dille bu çalışmada, plasma TNF alfa ve İL-6 düzeylerinin değerlendirilerek, preoperatif metilprednizolon kullanımının kardiyopulmoner bypass'a bağlı gelişen sistemik enflamatuvar yanıtı etkisi araştırılmıştır.

Kardiyopulmoner bypass'ın kompleman ve lökosit aktivasyonuna yol açarak sitokinler gibi enflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açtığı bilinmektedir.³⁹ Bu mediatörler kardiyak cerrahi sonrası gelişen pulmoner ve kardiyak disfonksiyona katkıda bulunurlar.⁴⁰

Bizim çalışmamızda, Grup II hastalarda (steroid verilmeyen) kardiyopulmoner bypass süresince TNF alfa konsantrasyonlarında artışlar olduğu, Dönem 3'te (KPB'ın sonlandırılmasından 2 saat sonra) bu değerlerde pik olduğu gösterildi. Ayrıca postoperatif 24. saatte plasma seviyelerindeki artışların devam ettiği gösterildi. TNF alfa septik şokta rol oynayan primer mediatör olup aktive monosit ve makrofajlardan salınır. TNF alfa'nın ateş, taşikardi, hipotansiyon ve mikrovasküler permeabilite artışına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca TNF alfa'nın çoklu organ yetmezliği ve miyokardial disfonksiyon gelişiminde rolü mevcut olup, kardiyopulmoner bypass süresince iskemi-reperfüzyon, endotoksin salınımı ve kompleman aktivasyonu ile salınımı artmaktadır.⁴¹

Bizim çalışmamızda 2 grupta da kardiyopulmoner bypass süresince TNF alfa plasma seviyelerinde artış olduğu ve Dönem 3'te (KPB'ın sonlandırılmasından 2 saat sonra) pik yaptığı gösterilmiştir. Önceki çalışmalar KPB altında gerçekleştirilen kardiyak cerrahi girişimler esnasında, TNF alfa ve İL-6 değişimlerinin benzer paternde olduğunu göstermiştir.⁴² Burdaki bilgiler kardiyopulmoner bypass'ın kendisinden ziyade kalp ve akciğerin reperfüzyonunun sistemik enflamatuvar yanıtı tetiklediğini göstermiştir. Gerçekten de kardiyak arrest altında gerçekleştirilen kardiyak girişimler esnasında lökositlerin koroner ve vasküler yatakta toplandığı bilinmektedir.⁴³ Bundan başka kan akımının durağanlaşması ile lökositlerin adezyon ve aktivasyonunun kolaylaşmaktadır. Aortik kross klempin kaldırılmasıyla aktive olmuş lökositler sistemik

dolaşım boyunca organlara nşfuz etmekte ve bu şekilde sistemik enflamatuvar yanıt zayıflamaktadır.

Daha şnce yapılmış septik şok şalışmaları metilprednizolon kullanımının hastaların sağkalım sşrelerini arttırdığını gşstermiştir.⁴⁴ Yıllardır kortikosteroidler kardiyak operasyonlarda kullanılmakta ancak etki mekanizmaları, etkinlikleri ve gşvenirlikleri halen tartışma konusudur.

Wan S ve ark.nın KPB sonrası, platelet aktive edici faktşr, nitrik oksit, araşidonik asit metabolitleri ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı ve kompleman ile lşkosit aktivasyonu sonucu endotoksin salınımının indşklendiğini gşsterdikleri şalışmalarında, steroid, aprotinin ve antioksidanlar ile heparin kaplı kardiyopulmoner bypass devrelerinin gelişimi ile bu etkinin minimize edilebileceği şzerinde durmuşlardır.⁴⁵ Yapılan araştırmalarda yşksek İL-6 değerleri ile postkardiyopulmoner bypass sol ventrikşl duvar hareket bozukluğu geliştiği ileri sşrşlmşştşr, aynı araştırmada TNF alfanın kuvvetli nitrik oksit induksiyonu neticesinde de doku hasarı gelişiminden bahsedilmektedir.⁴⁶ Rubens ve ark. yaptıkları şalışmada KPB sonrası gelişen inflamatuvar sşrecin, steroid kullanımıyla minimize edilebileceği şzerinde durmuşlardır.⁴⁷ Biz bu nedenle steroidin buradaki etkisini araştırmak istedik.

Kardiyopulmoner bypass'tan şnce steroid kullanımının kompleman aktivasyonunu azalttıęı⁴⁸, sitokin salınımını řnledięi⁴⁹ ve postoperatif komplikasyonları sınırladığı gşsterilmiştir. Ayrıca yşksek doz steroidlerin metabolik asidoz, hiperglisemi gibi anormal metabolik yanıtla yola aşebildiği bilinmektedir. Biz şalışmamızda anormal metabolik yanıtla yola aşebmadan sistemik enflamatuvar sşrece etkilerini araştırmak için dşşşk doz metilprednizolon (5 mg/kg) kullanmayı tercih ettik.

Shum-tim ve ark.nın kardiyopulmoner bypassın indşklediği sistemik inflamatuvar reaksiyonda, metilprednizolon tedavisinin zamanlamasının etkinliğini değerlendirdikleri şalışmada, hiç steroid verilmeyen hastalarla, peroperatif dşnemde metilprednizolon verilen hastalar arasında inflamasyonun baskılanması anlamında anlamlı farklılık bulamamışken, metilprednizolonun preoperatif dşnemde

uygulanmasıyla KPB'ya bağılı inflamasyonun anlamlı derece baskılandığını ileri sürmektedirler.⁵⁰ Bu nedenle biz de çalışmamızda hastalara metilprednizolonu, preoperatif anestezi induksiyonundan önce uyguladık.

Biz çalışmamızda metilprednizolon kullanımı ile TNF alfa değerlerinde, metilprednizolon kullanmayan gruba göre Dönem 3 ve Dönem 4'te istatistiksel olarak önemli derecede azalış saptadık($p<0,05$). Metilprednizolon kullanmayan hastaların Dönem 1'inde saptanan TNF alfa yüksekliğinin sebebini bilmememize rağmen, 2 grupta bu Dönem 1'de alınan kan örneklerinde saptanan istatistiksel farklılık Kovaryans analiz tekniğı ile istatistiksel olarak giderilmiştir. Ardından yapılan istatistiksel analizlerde 2 grupta Dönem 3 ve Dönem 4'ler arası istatistiksel anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$). Bu durum deksametazon kullanımı ile kalp ve akciğer reperfuzyonundan sonra TNF alfa salınımının baskılandığının gösterildiğı çalışma⁵¹ ile korelasyon göstermektedir. Birçok çalışmada kortikosteroidlerin TNF alfa gen transkripsiyonunu inhibe etmek suretiyle TNF alfa üretimini baskıladığı gösterilmiştir.

Yine çalışmamızda tüm hasta grubunda Dönem 3 ile birlikte İL-6'nın pik değerlerde olduğunu gördük. Metilprednizolon kullanımı ile postoperatif İL-6 değerlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı istatistiksel farklılık saptadık ($p<0,01$). Diğer çalışmalardan farklı olarak metilprednizolon kullanımının İL-6 değerlerinde azalmaya yol açtığını gösteremedik.

Bu çalışmada sitokin seviyeleriyle beraber bir diğer enflamatuvar yanıtın tetikleyicisi olarak kabul gören ventilatörde kalma sürelerini de karşılaştırdık. Kalp cerrahisi postoperatif bakım ünitelerinde, özellikle pediatrik hastaların postoperatif hemodinamik parametrelerini etkileyen faktörlerden birisi, bu hastaların mekanik ventilatör destek süreleridir. Bilindiğı gibi pediatrik açık kalp cerrahisinde, postoperatif erken dönem ekstubasyon kısa dönem sağkalım açısından önemli bir faktördür. Çocuk hastalarda mekanik ventilatör desteğinin kontrolünün sağlanması komplekstir. Ayrıca pediatrik açık kalp cerrahisi vakalarının hemodinamik stabilitesi fizyolojik bir solunum paterniyle ilişkilidir. Bu sebeblerle konjenital kalp hastalığı olan çocukların postoperatif yoğun bakım takiplerinde bazen zorluklar yaşanabilmektedir.

Zupanchich ve ark. kardiyak cerrahi sonrası, mekanik ventilatör desteğinin, sistemik enflamasyonu şiddetlendirdiğini belirtmişlerdir.⁵² Buna benzer bir çalışmada Soares ve ark. uzun süren kardiyopulmoner bypass'ın indüklediği sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun dolayısı ile pediatrik hastaların mekanik ventilatör destek ihtiyacının arttığını ve postoperatif yoğun bakımda kalış sürelerinin uzadığını gösteren başarılı bir çalışma yapmışlardır.⁵³ Bundan dolayı sistemik enflamasyon ile mekanik ventilatör desteğinin, birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiklerini belirtmek gerekir. Bizim çalışmamızda Grup I'de ortalama ekstubasyon süresi $6,13 \pm 2,35$ saat iken Grup II'de ortalama ekstubasyon süresi $10,60 \pm 3,40$ saat bulunmuştur. 2 grup arasında önemli derecede anlamlı farklılık saptadık ($p=0,001$) Bu nedenle steroid alan Grup I hastalarının steroid kullanımıyla postoperatif ekstubasyon süresinin azaldığını tespit ettik. Bu sonuçla preoperatif steroid kullanımının postoperatif yoğun bakımda kalış süresini kısaltacağını düşünüyoruz. Bununla birlikte preoperatif steroid kullanımı ile mekanik ventilatör desteğinin sistemik inflamatuvar yanıtı tetiklemesinin önüne geçilebileceğini ve yol açabileceği diğer komplikasyonları (reentübasyon, enfeksiyon, sepsis, trakeada anatomik değişiklikler vb) minimize edebileceğini de söyleyebiliriz.

Postoperatif dönemde pediatrik hastaların bakımında, karşılaştığımız güçlüklerden bir tanesi de hemodinamik instabiliteye neden olan pulmoner hipertansiyon varlığıdır. Pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalıklarının sık gözlenen bir komponentidir. Pearl JM ve ark. nın melez domuz yavrularında yaptıkları çalışmada, preoperatif steroid kullanımının pulmoner hipertansiyon gelişimini azaltıcı etkisinden bahsetmektedirler.⁵⁴ Biz bu çalışmamızda steroid kullanımı ile ekstubasyon süresinin kısa tutulmasının mümkün olduğunu gördük. Bu çalışmamız steroidler ve pulmoner hipertansiyon üzerinde yapılacak yeni araştırmalar ile pulmoner hipertansiyon tedavisinde ilerlemeler olabileceğini düşündürdü.

Sitokin değerleri ve postoperatif ekstubasyon süreleri arasında bağlantı kurduğumuzda İL-6'dan ziyade TNF alfanın postoperatif ekstubasyon süresi ile ilişkili olabileceği ve bunun üzerinde durulması gerektiği kanısına vardık.

Pediyatrik açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda erken ekstubasyon ile birlikte postoperatif dönemde yeterli kardiyak fonksiyona sahip olmaları da kısa dönem sağkalım için gerekli bir faktördür. Pediyatrik kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım takiplerinde karşılaşılan problemlerden biri de düşük kardiyak output sendromudur. Bu durum kalbin pompalama fonksiyonunun yeterli düzeyde olmadığı ve hipotansiyon, düşük idrar flowu ile pozitif inotropik ajan desteğinin gerek olduğu, kalp yetmezliğinin ileri bir formudur. Jobe ve ark. sıçanlarda çalıştıkları kalp yetmezliği modelinde, proinflatuar mediatör olan TNF alfa'nın kalp yetmezliği patogenezinde rol alabildiğini göstermiş, ayrıca myokardial TNF alfa seviyelerinin kalp yetmezliğinde arttığını ve de myokardial remodelingin bu durumdan negatif yönde etkilendiğini, TNF alfa'nın inhibisyonunun kalp yetmezliğinin progresyonunu yavaşlattığını bildirmişlerdir.⁵⁵ Bilinen net bir TNF alfa seviyesi veya aralığı, kalp yetmezliği gelişimi ile doğru olarak korele edilecek şekilde tanımlanmamıştır ve olasıdır ki TNF alfa seviyesindeki aşırı değişimler, hastaların postoperatif dönemde geçirebilecekleri kalp yetmezliğinin şiddeti ile uyumlu olabilir. Biz alışmamızda, TNF alfanın Grup I'de yani steroid alan hastalarda, diğer gruba göre daha düşük değerlerde olduğunu gözlemledik. Mekanik ventilatör desteğinin sonlandırılması için yeterli kardiyak fonksiyon gerektirmektedir. Bu bilgiler ve çalışmamızın verilerine bakarak, preoperatif steroid kullanımı ile TNF alfa seviyesinde meydana gelebilecek değişimlerinnlebildiğini ve cerrahi sonrası dönemde gelişebilecek kalp yetmezliğininnne geçilebileceğini düşündük. Steroid kullanımı sonucu güçlü kardiyak fonksiyonların elde edilebileceği ve bunun erken ekstubasyon için kolaylık sağlayabileceğini söyleyebiliriz. Bu şekilde hastaların kısa dönem sağkalımı için faydalı olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Rimele T ve ark. yakın geçmişte yapmış oldukları çalışmada, kardiyopulmoner bypass olmaksızın gerçekleştirilen (off pump) girişimler sonrası enflamatuar sürecin daha hafif seyrettiğini göstermişlerdir.⁵⁶ Bu nedenle kross klemp süresi ve total kardiyopulmoner bypass süresinin, postoperatif dönemde enflamatuar yanıt sendromu gelişimini etkileyen parametreler olduğu günümüzde kabul gören bir görüştür. Bizim çalışmamıza alınan gruplarda istatistiksel olarak kross klemp süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,567$). Grup I'de ortalama kross klemp süresi $66,40\pm40,84$ dakika iken, Grup II'de ortalama kross klemp süresi $55,40\pm27,76$ idi (Tablo 1). Grup I'de 4

hastada uç değ er saptandı ( ekil 1). Onun dışında genel olarak kross klemp s ureleri aynı idi. Bu şekilde bir sonuçla, kross klemp s uresinin enflamatuar s ureci tetikleme ihtimalinin önüne geçtik ve steroid verilen grup ile steroid verilmeyen grup hastalarda enflamasyon parametrelerini kross klemp s uresinin etkisi olmaksızın, daha net de erlendirdi imizi s ileyebilmemiz mümkündür.

SONUÇ

TNF alfa ve İL-6'nın proinflamatuvar sitokinlerden olduğu ve enflamatuvar süreçte rol aldıkları günümüzde kabul gören bir görüştür. Biz çalışmamızda kardiyopulmoner bypass'a bağlı olarak serum TNF alfa ve İL-6 değerlerinde kademeli olarak artış olduğunu gördük. Preoperatif dönemde steroid kullanımının postoperatif TNF alfa değerlerini anlamlı bir şekilde baskıladığını ancak İL-6 düzeylerine etkisinin bu derece güçlü olmadığını tespit ettik. Postoperatif erken dönem ekstubasyonda steroidlerin etkin bir şekilde rol alabildiğini ortaya çıkardık. Ekstubasyon süresi ile TNF alfa değerleri arasında bir korelasyon kurulabileceğini gösterdik. Sonuç olarak: pediatrik açık kalp cerrahisinde, preoperatif steroid kullanımının postoperatif yoğun bakım takiplerinde kolaylık sağlayabileceği ve hemodinamik stabilite sağlayarak operasyon başarı oranını arttırabileceğini söyleyebiliriz. Açık kalp cerrahisi uygulanacak pediatrik vakalarda, steroidlerin güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- 1.**Hurt R.** The History of Cardiothoracic Surgery. The Parthenon Publishing Group, London, **1996**.
- 2.**Cooley D.** Fifty years of Cardiovascular Surgery. Ann Thorac Surg **1994**; 57: 1059-63.
- 3.**Cooley D, Belmonte BA, Zeis LB, Schhnur S.** Surgical repair of ruptured interventricular septum following acute myocardial infarction. Surgery **1957**; 41: 930-7.
- 4.**Haddad R, El-Hassan D, Araj A.** Some inflammation related parameters in patients following normo- and hypothermic cardio-pulmonary bypass. Immunopharmacol Immunotoxicol. **2001** May; 23(2):291-302.
- 5.**Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM.** Septic shock. Lancet **2005**;365:63-78.
- 6.**Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM.** Pathophysiology of sepsis and multipl organ dysfunction. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanec PM, eds. Textbook Critical Care. 5 th ed. Philedephia: Elsevier Saunders, **2005**, pp 1249-1258.
- 7.**Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC.** The systemic inflammatory response. Ann Thorac Surg **1997**;64:31-7.
- 8.**Edmunds LH.** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg **1998**;66:12-6.
- 9.**Tulunay M.** Sepsis ve çoğul organ işlev bozukluğu. Tüzüner F, ed; Anestezi Yoğun Bakım Ağrı (içinde). Ankara: MN medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, **2010**:1375-1392.
- 10.**Wan S, LeClerc J.L and Vincent J.L.** Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. Chest **1997**;112:676-692.
- 11.**WW Parmley.** American College of Cardiology. Position report on cardiac rehabilitaton; Recommendations of the American college of cardiology on cardiovascular rehabilitation . J Am Coll Cardiol **1986**;7:451
- 12.**Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD.** Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg **1983**;86:845-857.
- 13.**Paparella D, Yau TM, Young E.** Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur J Cardiothorac Surg **2002**;21:232-244.
- 14.**Downing SW, Edmunds LH Jr.** Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg **1992**;54:1236-1243.
- 15.**Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR.** Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. Blood **1992**;79:1201-1205.

- 16.Wewers MD.** Cytokines and macrophages. In: Remick DG, Friedland JS (eds). Cytokines in Health and Disease. Marcel Dekker; New York, **1997**: 339
- 17.Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM.** Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg **1993**;106:1008-1016.
- 18.Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Overen W.** Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. Chest **1999**; 116: 892-8.
- 19.Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM.** Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Am Med Assoc **1996**; 275:1007-12.
- 20.Jirik FR, Podor TJ, Hirano T.** Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. J Immunol **1989**; 142: 144-7.
- 21.Levy JH.** Complement and contact activation, in Levy JH: Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, **1992**, pp 51-62.
- 22.Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, Brodsky I, Wang Y.** Cytokine m-RNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. Cytokine **1997**; 9: 405-11.
- 23.Montovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P.** Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. Thromb Haemost **1997**;78: 406-14
- 24.Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM.** Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA **1993**;269:1829-1835.
- 25.Jaatela M.** Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor - α /cachectin : Lab Invest **1991**, 64:724-742.
- 26.Aggarwal B, Vilcek J.** Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action. Marcel Dekker, **1992**, pp 1-624.
- 27.Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines.** In: Stites DP, Terr AI, ed. Basic and Clinical Immunology **1994**:105-123.
- 28.Franke A, Lante W, Fackeldey V.** Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. Ann Thorac Surg; **2002**;74: 363–371.
- 29.Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R.** Cytokines and growth factors in renal disease: Nephrol Dial Transplant **1995**, 10: 775-786.

- 30.Sen GC, Lengyel P.** The interferon system. A bird's eye view of its biochemistry: J of Biological Chem **1992**, 267:5017- 5020.
- 31.Kishimoto T.** The biology of interleukin - 6: Blood **1989**, 74 : 1-10.
- 32.Horii y, Muraguchi A, Iwano M.** Involvement of IL -1 in mesangial proliferative glomerulonephritis: J Immunol **1989**, 143 : 3949-3955.
- 33.Franke A, Lante W, Fackeldey V.** Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. Ann Thorac Surg; **2002**;74: 363–371.
- 34.Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR.** The adrenal cortex. In Williams Textbook of Endocrinology. Ed by Wilson JD, Foster DW. Philadelphia: WB Saunders Company, **1992**;489-531.
- 35.Royson D, Fleming JS, Desai JB.** Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. J Thorac Cardiovasc Surg **1986**; 91:759
- 36.Hall R.L, Stafford Smith M., Rocker G.** The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. Anesth Analg **1997**;85:766-782
- 37.Wan S., LeClerc J.L., Huynh C.H., Schmartz D., DeSmet J.M., Yim A.P., Vincent J. L.** Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? J Thorac Cardiovasc Surg **1999**;117:1004-1008.
- 38.Kayaalp Oğuz S.** Kortikosteroidler, Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. RasyonelTedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitabevi. 11. Baskı **2005**; 1079-
- 39.Casey LO.** Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. Ann Thorac Surg. **1993** ;56:S92-S96.
- 40.Tennenberg SD, Bailey WW.** The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. Surgery **1986**;100:134-41.
- 41.Ohkawa F, Ikeda U.** Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. Cardiovasc Res. **1995**;30:711-5
- 42.Ito H, Hamano K.** Relationship between respiratory distress and cytokine response after cardiopulmonary bypass. Surg Today **1997**;27:220-5.
- 43.Ritter LS, Copeland JG.** Fucoidin reduces coronary microvascular leukocyte accumulation early in reperfusion. Ann Thorac Surg **1998**;66:2063-72.

- 44.Christman JW, Holden EP.** Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the septic syndrome. *Crit Care Med* **1995**;23:955-63.
- 45.Wan S, LeClerc JL, Vincent JL.** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* **1997**;112:676-92.
- 46.Hall R.I., Stafford Smith M., Rocker G.** The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* **1997**;85:766-782
- 47.Rubens FD.** Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* **2005** Feb;79(2):655-65.
- 48.Teoh KH, Bradley CA.** Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilatation after warm heart surgery. *Circulation* **1995**;92:347-53.
- 49.Kawamura T, Inada K.** Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anesth* **1995**;42:399-403.
- 50.Shum-Tim D.** Timing of steroid treatment is important for cerebral protection during cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: minimal protection of pump prime methylprednisolone *Eur J Cardiothorac Surg.* **2003** Jul;24(1):125-32.
- 51.Jansen NJG, Van Oeveren W.** Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515-25.
- 52.Zupancich E., Paparella D.** Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2005** Aug;130(2):378-83.
- 53.Soares LC.,** Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass *Arq Bras Cardiol.* **2010** Jan;94(1):127-33.
- 54.Pearl JM.** Preoperative glucocorticoids decrease pulmonary hypertension in piglets after cardiopulmonary bypass and circulatory arrest *Pearl JM Ann Thorac Surg.* **2004** Mar;77(3):994-1000.
- 55.Jobé LJ., Melendez GC.** TNF- α inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **2009** Oct;297(4):H1462-8. Epub 2009 Aug 7.
- 56.Rimele T.** Comparison of inflammatory response during on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Int J Artif Organs.* **2010** Mar;33(3):131-8.