

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

**KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE KORONER  
ARTER BYPASS GREFT UYGULANAN OLGULARDA  
SİSTEMİK ENFLAMATUAR YANITIN AZALTILMASINDA  
OLMESARTAN MEDOKSİMİLİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Abdulgani KILINÇ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Oktay BURMA**

**ELAZIĞ  
2012**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Oktay BURMA

**Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Oktay BURMA \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada sürekli desteklerini gördüğüm tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Oktay BURMA'ya, zamansız bir şekilde aramızdan ayrılan değerli hocam Prof. Dr. Ali RAHMAN'a, bilgi, öneri ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ayhan UYSAL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarında katkılarından dolayı İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Handan AKBULUT'a, tezin yazılmasında bilgi, tecrübe ve önerileriyle bana yol gösteren Gazi Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Vedat BULUT'a, bilgi, tecrübe ve önerilerinden yararlandığım Anestezi Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. M. Kemal BAYAR'a, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ hocama ve Anestezi Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım ve klinikteki tüm personel arkadaşlara sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beni tüm zorluk ve sıkıntılara rağmen, okutup bugünlere getiren ve hiçbir fedakarlıktan sakınmayan canım Annem ve Babam'ın saygıyla ve hürmetle naçizane ellerinden öperek sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Altı yıl gibi uzun bir zaman zarfında ihtisas eğitimim boyunca bir an olsun desteğini benden hiç esirgemeyen ve sürekli çalışmaya teşvik eden ve moralimin yüksek olmasını sağlayan canımdan çok sevdiğim eşim Şenay Sevil'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Canımdan çok sevdiğim, iş yoğunluğumdan dolayı istemeyerek de olsa zaman zaman çok kısa sürelerle ihmal etmek zorunda olduğum biricik kızlarım Zelal Yağmur ve Zeynep Damla'ya en derin sevgi ve duygularımı sunarım.

## ÖZET

Kardiyopulmoner bypass (KPB) ile koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi sonrası sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS) sıklıkla gözlenir. Anjiotensin II reseptör blokleri olan olmesartan'ın enflamatuar etkileri azalttığı bilinmektedir. Bu çalışmada KPB uygulanan hastalarda olmesartan tedavisinin SIRS'a etkisi araştırıldı.

Çalışmaya 30-80 yaş arası, KABG uygulanacak 50 hasta (kadın: 14, erkek: 36) alındı, hastalar randomize 2 gruba ayrıldı, (Grup K: Kontrol, Grup O: Olmesartan). Grup K'daki hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadı. Grup O'daki hastalara preoperatif 5 gün önceden başlayıp postoperatif 35. güne kadar 10 mg/gün, günde tek doz, operasyon günü 30 mg olmesartan verildi. Tüm hastalardan anestezi induksiyonu öncesi (T<sub>1</sub>), kros klemp konduktan 5 dk sonra (T<sub>2</sub>), kros klemp alındıktan 5 dk sonra (T<sub>3</sub>), protamin infüzyonu sonrası (T<sub>4</sub>), postoperatif 3. gün (T<sub>5</sub>) ve postoperatif 35. gün (T<sub>6</sub>) olmak üzere altı dönemde kan alınarak IL-6, IL-10 ve IL-18'in serum düzeyleri incelendi. Ayrıca preoperatif (T<sub>1</sub>) ve postoperatif 35. gün (T<sub>2</sub>) serum örneğinde h-CRP düzeyleri değerlendirildi.

Olmesartan alanlarda h-CRP düzeylerinin postoperatif 35. gün anlamlı olarak azaldığı saptandı (p<0.05). Her iki grupta IL-6 düzeylerinin induksiyon öncesi döneme göre diğer dönemlerde anlamlı arttığı (p<0.05), tüm hastalarda IL-10 düzeylerinin operasyon süresince anlamlı olmak üzere gittikçe arttığı, postoperatif dönemde azalmasına rağmen bazal değerlere göre yüksek olduğu (p<0.05), IL-18 düzeylerinin ise her iki grupta bazal değerlere göre arttığı (p<0.05), bu artışın olmesartan grubunda daha belirgin olduğu saptandı (p<0.05).

KABG operasyonu uygulananlarda olmesartan uygulanmasının IL-6 ve IL-18'in etkilerini ve düzeylerini azaltmadığı, IL-10 düzeylerini artırdığı, özellikle postoperatif dönemde enflamatuar yanıtı (h-CRP) azaltarak gelişebilecek postoperatif komplikasyonların azaltılabileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik enflamatuar yanıt sendromu, h-CRP, İnterlökin-6, İnterlökin-10, İnterlökin-18.

## **ABSTRACT**

### **THE EFFECTIVENES OF THE OLMESARTAN MEDOXIMIL IN REDUCING THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH CARDIOPULMONARY BYPASS DEVICE**

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is common following coronary artery bypass graft (CABG) surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). It is known that olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, reduces the inflammatory reactions. In this study, the effect of olmesartan therapy in patients undergoing CBP was evaluated on SIRS in patients undergoing CBP.

The study included 50 patients (14 women, 36 men) aged between 30 and 80 years, those were randomly divided into two groups (Group K: control; Group O: olmesartan). Patients in the group K were not given any treatment. Patients in the group O were administered olmesartan 10 mg/day as daily single dose beginning preoperatively 5 days before the surgery and continuing until postoperative day 35; patients in this group were given 30 mg olmesartan on the day of surgery. Six blood specimens were collected from each patient in different times, prior to the induction of anesthesia ( $T_1$ ), 5 minutes after the insertion of cross clamp ( $T_2$ ), 5 minutes after the removal of cross clamp ( $T_3$ ), after protamine infusion ( $T_4$ ), on the postoperative day 3 ( $T_5$ ), and on the postoperative day 35 ( $T_6$ ). Serum levels of IL-6, IL-10 and IL-18 were analyzed in each specimen. The level of h-CRP was also determined in preoperative basal ( $T_1$ ) and postoperative day 35 ( $T_2$ ) serum specimens.

It was found that h-CRP levels of the patients given olmesartan reduced significantly on the postoperative day 35 ( $p < 0.05$ ). In both groups, it was observed that in comparison with the period prior to the induction, IL-6 levels significantly increased in other periods ( $p < 0.05$ ). It was found that IL-10 level increased gradually and significantly during the surgery in all patients, in the postoperative period, although it reduced, it was still higher than basal level ( $p < 0.05$ ). It was observed that IL-18 level increased in both groups in comparison with basal levels ( $p < 0.05$ ) and this increase was more remarkable in olmesartan group ( $p < 0.05$ ).

We concluded that the use of olmesartan in CABG operations did not reduce levels and effects of IL-6, IL-18, but increased levels of IL-10 and decreased possible

complications especially with decreasing inflammatory response (h-CRP) in postoperative period.

**Keywords:** Systemic inflammatory response syndrome, h-CRP, Interleukin-6, Interleukin-10, Interleukin-18

## İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass	2
1.1.1.1. Prime Volümü	5
1.1.1.2. Kardiyopulmoner Bypassın Komponentleri	5
1.1.1.3. Kardiyopulmoner Bypassın Uygulanması	7
1.1.1.4. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri	9
1.1.1.4.1. Kanülasyona Bağlı Komplikasyonlar ve Sorunlar	9
1.1.1.4.2. Kalp-Akciğer Pompasının Kendisine Ait Komplikasyonlar	10
1.1.1.4.3. Vücut ve Sistemler Üzerine Olan Olumsuz Etkiler	10
1.1.2. Kalp Cerrahisinde Sistemik Enflamatuvar Yanıt	17
1.1.2.1. Genel Özellikler	17
1.1.2.1.1. İnflamasyonda rol oynayan mediyatörler	21
1.1.2.1.1.1. Hümorale Komponentler	21
1.1.2.1.1.2. Hücresel Komponentler	35
1.1.2.2. Kazanılmış İmmün Yanıt	37
1.1.2.3. Enflamatuvar yanıtta genetik polimorfizmlerin rolü	38
1.1.2.4. Klinik Özellikler	39
1.1.2.4.1. Koroner arter hastalığı ve sitokinler	39
1.1.2.4.2. Kalp Cerrahisinde Sitokinler	40
1.1.2.5. Sistemik Enflamatuvar Yanıtta Antienflamatuvar Tedavi Stratejileri	41
1.1.2.6. Sistemik Enflamatuvar Yanıtta Korunmada Teknik Modifikasyonlar	44

1.1.2.6.1. Heparin kaplı dolaşım	44
1.1.2.6.2. Ultrafiltrasyon	45
1.1.2.6.3. Lökositlerin uzaklaştırılması	45
1.1.2.6.4. Kardiyopulmoner bypass sıcaklığı	45
1.1.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron-Sistemi	46
1.1.3.1. Anjiyotensin II'nin Fizyolojik Etkileri	47
1.1.3.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim	48
1.1.3.3. Anjiyotensin II ve Reseptörleri	49
1.1.3.4. Renin-Anjiyotensin Sistemi İnhibitörleri	53
1.1.3.4.1. Renin İnhibitörleri	53
1.1.3.4.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	54
1.1.3.4.3. Anjiyotensin II AT <sub>1</sub> Reseptör Blokerleri	56
1.1.1.5. Olmesartan	58
1.1.3.6. Anjiyotensin II Reseptör Blokerlerinin Antienflamatuar Etkileri	63
2. GEREÇ VE YÖNTEM	65
3. BULGULAR	67
4. TARTIŞMA	72
5. KAYNAKLAR	78
6. ÖZGEÇMİŞ	104

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Kalp-akciğer makinesinin komponentleri	6
<b>Tablo 2.</b> KPB sonucu oluşan hormonal değişiklikler.	14
<b>Tablo 3.</b> Enflamasyonda rol alan faktörler	20
<b>Tablo 4.</b> Kardiyak cerrahi sonrası sitokinlerin salınım zamanları	41
<b>Tablo 5.</b> Sistemik enflamatuvar yanıtta korunmada kullanılan ilaçların etkileri	41
<b>Tablo 6.</b> Grupların Özellikleri	67
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki h-CRP düzeyleri	67
<b>Tablo 8.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri	70

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kalp-akciğer makinesinin hastaya bağlanma şekli.	7
<b>Şekil 2.</b> Kanülasyonun şematik görünümü.	8
<b>Şekil 3.</b> Kardiyopulmoner bypassın oluşturduğu sistemik enflamatuvar yanıtta rol oynayan faktörler	20
<b>Şekil 4.</b> Kompleman aktivasyonu	22
<b>Şekil 5.</b> Dendritik hücreler (DC)'lerin T hücrelerine antijen sunumu ve diğer faktörler	25
<b>Şekil 6.</b> Kan yabancı yüzey etkileşimi	44
<b>Şekil 7.</b> Renin-anjiyotensin sisteminin şematik sunumu	46
<b>Şekil 8.</b> Ang II'nin üretimi ve doku seviyesinde etkileri	47
<b>Şekil 9.</b> İnsan AT <sub>1</sub> reseptörünün şematik gösterilmesi	51
<b>Şekil 10.</b> Renin-anjiyotensin sistemi ve ADE'lerin etki yerleri.	54
<b>Şekil 11.</b> Olmesartanın yapısal formülü	58
<b>Şekil 12.</b> Olmesartan medoksomil ve esteriye haldeki olmesartanın kimyasal yapısı	59
<b>Şekil 14.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki h-CRP düzeyleri	70
<b>Şekil 15.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-6 düzeyleri	71
<b>Şekil 16.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-10 düzeyleri	70
<b>Şekil 17.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-18 düzeyleri	71

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACT</b>	: Activated clotting time (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı).
<b>ADE</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>Ang</b>	: Anjiotensin
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptid
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokerleri
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuvar distress sendromu
<b>AT<sub>1</sub>R</b>	: Anjiotensin II tip 1 reseptör
<b>AT<sub>2</sub>R</b>	: Anjiotensin II tip 2 reseptör
<b>BK</b>	: Bradikinin
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin mono fosfat
<b>CNP</b>	: C-tip natriüretik peptid
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DC</b>	: Dendritic cell
<b>DKDS</b>	: Düşük kalp debisi sendromu
<b>DİK</b>	: Dissemine intravasküler koagülopati
<b>ECMO</b>	: Ekstrakorporeal membran oksijenatör
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>eNOS</b>	: Endotelial nitrik oksit sentetaz
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>G-CSF</b>	: Granulosit-koloni stimüle edici faktör
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-makrofaj-koloni stimüle edici faktör
<b>Gp</b>	: Glikoprotein
<b>h-CRP</b>	: High sensitive C-reaktif protein
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IP<sub>3</sub></b>	: İnositoltrifosfat

<b>IL-R</b>	: IL-reseptör kompleksi
<b>ICAM</b>	: İntrasellüler adezyon molekülü
<b>KABG</b>	: Koroner arter bypass greft
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner bypass
<b>LVEDV</b>	: Sol ventrikül end diastolik volüme
<b>LVESV</b>	: Sol ventrikül end sistolik volüme
<b>MAC</b>	: Membran attack complex
<b>MAF</b>	: Makrofaj aktive edici faktör
<b>MCP</b>	: Monosit kemoatraktant protein
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj-koloni stimüle edici faktör
<b>MHC</b>	: Majör histocompatibility complex
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>MIP</b>	: Makrofaj enflamatuar protein
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>NK</b>	: Naturel killer
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentetaz
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PECAM</b>	: Platelet-endotel hücre adezyon molekülü
<b>PDE</b>	: Fosfodiesteraz
<b>PDEİ</b>	: Fosfodiesteraz inhibitörleri
<b>PF-4</b>	: Trombosit faktör-4
<b>PMNL</b>	: Polimorf nukleer lökosit
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PTPases</b>	: Phosphotyrosine phosphateses
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RAS</b>	: Renin-angiotensin sistemi
<b>RAAS</b>	: Renin-angiotensin-aldosteron sistemi
<b>SIRS</b>	: Sistemik enflamatuar yanıt sendromu
<b>TCR</b>	: T-cell receptor
<b>TF</b>	: Tissue factor

<b>TFPI</b>	: Tissue factor pathway inhibitor
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktör
<b>T<sub>H</sub></b>	: T helper
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>TNF-R</b>	: TNF reseptör
<b>t-PA</b>	: Doku plazminojen aktivator
<b>Treg</b>	: Regülatuvar T
<b>TxA<sub>2</sub></b>	: Tromboxan A <sub>2</sub>
<b>VCAM</b>	: Vascular cell adhesion molecule
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktör

## 1. GİRİŞ

Dünyadaki tüm olumsuzluklara rağmen artan yaş ortalaması kalp ve damar hastalıklarında da artışa sebep olmuştur. Bu da kardiyak cerrahi girişimlerin artışını beraberinde getirmiştir. Bu girişimler, genelde gerek cerrahi açıdan kolaylık sağlanması ve gerekse hastanın diğer organlarının yeterli perfüzyonunun sağlanması için sıklıkla kardiyopulmoner bypass (KPB) desteği ile gerçekleştirilir.

KPB ile gerçekleştirilen kardiyak cerrahi işlemler hastada sistemik enflamatuvar yanıt (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) sendromunun meydana gelmesini tetikler. KPB'nin enflamasyonu tetiklemesi sitokinler, kompleman sistemi, pıhtılaşma-fibrinoliz kaskadı, hümmoral ve hüccresel immün sistem gibi birçok yolu ilgilendirir. KPB esnasında kan elemanlarının vücut dışı dolaşımı sağlayan kalp-akciğer pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, iskemi/reperfüzyon hasarı (I/R), hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi, oluşan SIRS tablosunun muhtemel nedenleri arasında yer alır (1, 2). Sitokin ve serbest oksijen radikalleri salınımı, kompleman sisteminin aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri, endotelin ve trombosit aktive edici faktörler SIRS'ta majör rol oynarlar (3). Bu enflamatuvar yanıt özellikle postoperatif dönemde myokardiyal disfonksiyon, solunum yetmezliği, renal bozukluklar, nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği (*multiple organs failure*, MOF) gibi komplikasyonların nedeni olabilir (1, 4-7).

Bu enflamatuvar sistem interlökin (IL)-6, IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin ve IL-10 gibi antienflamatuvar sitokinlerin de üretimine yol açar. Proenflamatuvar sitokinlerin KPB boyunca salınması veya oluşması kalp ve diğer organlarda önemli hasarlar oluşturabilir. Bu enflamatuvar yanıt, kanama bozuklukları, pulmoner ve renal disfonksiyon gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine yol açar. Kalp cerrahisi sonrası organ hasarını önleyen ve enflamatuvar yanıtı baskılayan inhibitör mekanizmalar da vardır. Dolayısıyla enflamatuvar ve antienflamatuvar yanıt arasındaki denge hastanın klinik durum ve gidişatı açısından önem arz eder ve proenflamatuvar sitokinlerin MOF'un gelişmesine katkıda bulunacağı da muhakkaktır (8). Diğer taraftan da antienflamatuvar sitokin olan IL-10'un KPB sırasında salınımı proenflamatuvar sitokinlerin üretimini engellemek suretiyle enflamasyona karşı koruyucu bir rol alır (9).

Anjiyotensin (Ang) II ile enflamasyon arasındaki ilişkinin bulunması ile anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve Ang II reseptör bloker (ARB)'lere bağlı kardiyovasküler getirilerin bir kısmının antienflamatuar aktivitelere bağlı olduğu bulunmuştur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) baskılanmış olan çeşitli çalışmalarda kan basıncının etkin bir biçimde azaltılmış olmasının klinik yararlarının daha fazla olacağı gösterildi. ARB'lerin anti-enflamatuar etkinliklerini destekleyen in vitro veriler ile insan monositlerinin irbesartan ya da losartana bağlı olarak monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)'in üretimini inhibe edildiği ve düşük dansiteli lipoprotein ve plazma aktivatör faktör bağımlı olan MCP-1'in salınımının arttığı gözlemlenir (10). Son zamanlarda enflamasyonda ve ateroskleroziste olmesartan ve pravastatin ile yapılan Avrupa Çalışması'nda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Ang II tip 1 reseptör (AT<sub>1</sub>R) blokajı ile vasküler enflamasyonun önemli derecede azaldığı bulunmuştur (11). Objektif olarak enflamasyon markerlerinin olduğu ve olmesartanın antienflamatuar etkinliğini değerlendirildiği bu primer çalışmada; high sensitive C-reaktif protein (hCRP), high-sensitive tümör nekroz faktör- $\alpha$  (h-TNF- $\alpha$ ), IL-6, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ve MCP-1 değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, AT<sub>1</sub>R reseptör antagonisti olan olmesartan ile tedavide esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 6 haftalık gibi erken zamanlı bir tedavi ile vasküler enflamasyonun biyokimyasal markerlerinde önemli bir azalma olmuştur. Buradan da Ang II reseptör antagonistlerinin antienflamatuar özelliklerinin olması, bu ilaçların kardiyovasküler olaylar üzerinde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır (11).

Biz de bu görüşlerden yola çıkarak KPB sebebiyle belirgin bir enflamasyon olduğu düşüncesiyle olmesartan medoksimilin KPB'deki antienflamatuar etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass**

Tüm ameliyatlarda olduğu gibi kalp ameliyatlarında da, yapılacak cerrahi işlemlerin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için cerrahi alanın kansız ve hareketsiz olması gereklidir. Bizzat kalbin kendisinin vücuda kanı pompalamasından dolayı, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımını başka bir mekanizmayla sağlanamadığı sürece cerrahi işlem için kalbin durdurulması ve kandan arındırılması mümkün

değildir, çünkü kan dolaşımı durduğunda öncelikle beyin hücreleri en fazla 5 dakika gibi kısa bir zamanda ölür.

Kalp cerrahisinde cerrahi tekniklerin uygulanmasında kansız ve hareketsiz bir alanın sağlanabilmesi için, kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak yürütecek cihaza kalp-akciğer makinesi (pompa); kalp ve akciğerlerin de devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp-akciğer makinesiyle sağlandığı bu duruma ise ekstrakorporeal dolaşım (vücut dışı dolaşım) denir. Bu şekilde yapılan işleme KPB ve bu yöntem kullanılarak yapılan kalp ameliyatlarına da açık kalp ameliyatı denir.

Kalp-akciğer makinesinin geliştirilmesi sayesinde kalp cerrahisinde KPB'nin kullanılması açık kalp cerrahisi terminolojisinin kullanılmasına sebep olmuştur. Özellikle daha önceleri cerrahi tedavisi yapılamayan kalp içindeki anomalilerin de onarılması mümkün olmuştur (12).

Açık kalp makinası için ilham kaynağı, 1858 yılında Brown-Sequard'ın ampute edilmiş bir ekstremitenin oksijenlenmiş kanla canlılığını koruduğunu göstermesi olmuştur (13). İlk yapay açık kalp makinesi olarak 1885'te Von Frey ve Gruber tarafından dönen bir silindir içine yerleştirilen bir film üzerinden kanın akmasıyla gaz alış-verişinin temin edildiği şekilde tariflenmiş ve 1895'te Jacobi, kesip dışarı çıkarılarak ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinde bu düzenele kanı dolaştırarak oksijenlemeyi denemiştir (14, 15).

Kalp-akciğer makinesinin temel gereksinimlerinden birisi antikoagülasyondur. Heparin 1915'te bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından bulunmuştur. İlk sonuçlar 1926'da bildirilmiş, 1920'de yapılan hayvan deneyleriyle heparinin etkili bir antikoagülan olduğu gösterilerek literatürdeki yerini almıştır (12).

Gerçek anlamda kalp-akciğer makinesi kullanılarak KPB ile yapılan ilk intrakardiyak operasyon, 1951'de Dennis tarafından gerçekleştirilmiştir. ASD nedeniyle ilk opere edilen hasta kan kaybı ve cerrahi olarak yaratılan triküspit darlığı nedeniyle, ikinci hasta ise massif hava embolisi nedeniyle kaybedilmiştir (16). John Gibbon kalp-akciğer makinesinin gelişimine belki de herkesten daha fazla katkıda bulunan kişidir. İlk düşünce 1931'de massif pulmoner embolili bir hastanın tedavisi için yapılan arayışlar sonucu ortaya çıkmıştır. Kanın toplardamardan alınıp oksijenlenebileceği bir cihazda toplanması ve daha sonra bir pompa vasıtasıyla tekrar

atar damardan dolaşıma katılması fikri kalp-akciğer makinesinin temeli olarak düşünülmüştür ve ilk başarılı kalp operasyonu 1953'te John Gibbon tarafından atriyal septal defekt (ASD) onarımı ile yapılmıştır (12, 17).

Bindokuzyüzedördüncü yılında C. Walton Lillehei, kalp-akciğer makinesi yerine bir insanı kalp-akciğer makinesi olarak kullanarak biyolojik kalp-akciğer (kros-sirkülasyon) ile ventriküler septal defekti tamir etmiş, ancak bu hasta postoperatif 10. günde enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiş olsa da, Lillehei 1955'te ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, atriyoventriküler kanal defektlerinin dahil edildiği 32 hasta yayınlamıştır. Temmuz 1955'de kros-sirkülasyon sistemine DeWall ve Lillehei tarafından gerçekleştirilen bir bubble oksijenatör eklenmiştir. Bubble oksijenatör fikri Lillehei ve ekibinin bir gün ameliyat sonrasında bira içerken biranın köpüğünden esinlenerek yola çıkmıştır. Daha sonra üretilen bubble oksijenatör yaklaşık 15 dolarlık maliyetle üretilmiş ve çok sayıda kalp ameliyatının başarı ile gerçekleştirilmesine yardımcı olmuştur. Kros-sirkülasyon tekniği bu tarihten sonra kullanılmamıştır. Kalp akciğer makinesiyle ilk başarılı operasyonlar serisi 1955'te John Kirklin tarafından yayınlanmıştır (12, 17).

Ülkemizde kalp cerrahisinin gelişimine baktığımızda ise ilk çalışmalar 1950'li yıllarda perikardiyektomi ve kapalı mitral kommissurotomi ile başlamıştır. İlk açık kalp ameliyatı 1960'da Hacettepe Hastanesi'nde Mehmet Tekdoğan tarafından yapılan ASD tamiridir. Türkiye'de kalp-akciğer makinesi kullanılarak seri halde açık kalp ameliyatları 1962'de Aydın Aytaç ve Mehmet Tekdoğan tarafından sürdürülmüştür. Siyami Ersek ve ekibi 1963 yılında Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkez'inde açık kalp ameliyatlarına başlamış ve Türkiye'deki ilk kapak ameliyatlarını Siyami Ersek, Kemal Beyazıt ve arkadaşları gerçekleştirmiştir. Bindokuzyüztümüşbir ile altmışyedi yılları arasında sadece Haydarpaşa ve Hacettepe Hastanelerinde KPB tekniği kullanılarak kalp cerrahisi operasyonları yapılmıştır. ABD ve Avrupa'daki yenilikleri takiben modern donanımlı kalp-akciğer makineleri 1980-1990 yılları arasında ülkemizde kalp ve damar cerrahisi merkezlerinde yaygın kullanıma girmiştir (18).

KPB, kalp-akciğer makinesi olarak adlandırılan bir cihaz tarafından sağlanır. Bu cihaz, akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ile kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadan ibarettir. Sürekli gelişim halinde olan teknolojiye paralel

olarak bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri ve kan elektrolit değerleri sürekli olarak monitorize edilebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir.

#### **1.1.1.1. Prime Volümü**

Öncelikle kalp-akciğer makinesi hazırlanır. Başlangıç volümü (prime volüm) ile hatlar hava ve partiküllerden temizlenmelidir. KPB sırasında oluşturulacak hipotermi kan viskozitesini artırır ve mikrovasküler yatakta dolaşım bozulabilir (19). Bu durumun önlenmesi için hemodilüsyon yapılmalıdır. Prime solüsyonu ile sağlanan hemodilüsyon KPB’da kan hücreleri ve proteinlere olan travmayı azaltır, idrar miktarını artırarak  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  klirensini artırır ve akut tubuler nekroz riskini azaltır, özellikle hipotermi esnasında kanın viskozitesini düzeltir (19). Ayrıca gereksiz kan ürünü kullanımı ve bundan kaynaklanabilecek olumsuzluklar; muhtemel viral ve diğer enfeksiyonlar da önlenmiş olur.

Optimal hemodilüsyon derecesi için fikir birliği yoktur. Ancak çoğu merkezde orta derecede hipotermi (28-32 °C) uygulanan hastalarda hematokritin 20-25 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir. Isınma esnasında oksijen ihtiyacındaki artış dikkate alınarak bu değer 30 mg/dl civarına yükseltilmelidir. Yine hemodilüsyonun güvenli alt limiti hala netlik kazanmamıştır. Ancak 15 mg/dl’nin altındaki hematokrit değerlerine inilmesi genellikle hemodilüsyonun zararlı etkilerini ortaya çıkarır. Aşırı hemodilüsyon, özellikle KPB’den ayrılma döneminde subendokardiyal koroner dolaşımda bozulma ve dilüsyonel koagülopati sıklığında artışa yol açar (20).

#### **1.1.1.2. Kardiyopulmoner Bypassın Komponentleri**

Kalp-akciğer makinesinin temel bileşenleri şunlardır:

- Kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller,
- Cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem (suction),
- Kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (vent), venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar,
- Kanın oksijenlenmesini sağlayacak oksijenatör,

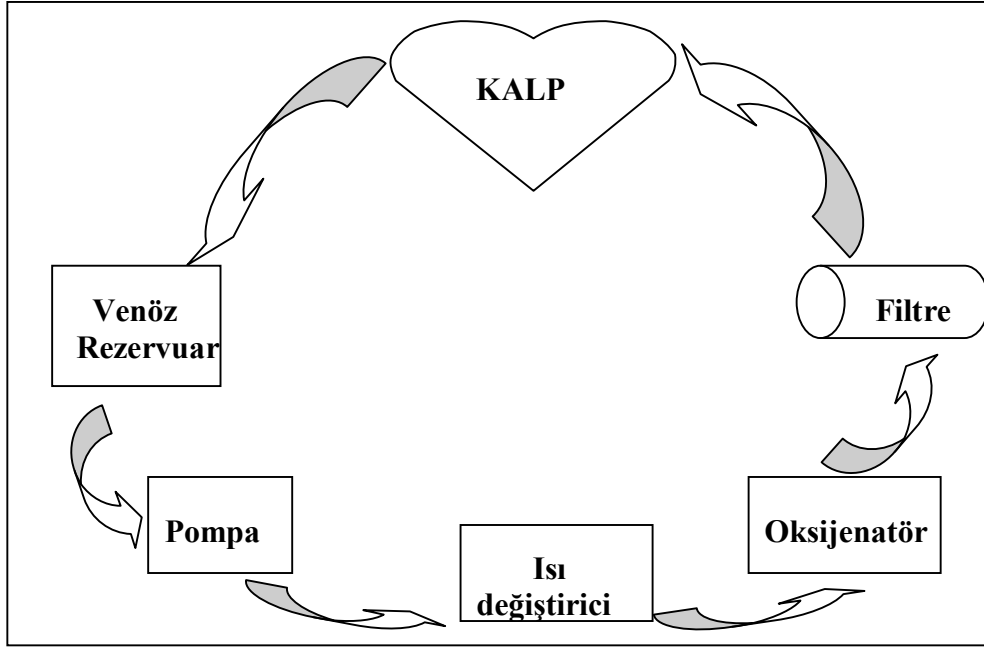
- Kanın soğutulup ısınmasını sağlayan bir ısı değıştirici makine,
- Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa,
- Sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre sistemi,
- Oksijenmiş ve fitre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller,
- Sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitör sistemi.

Kalp akciğer makinesi, bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistemleri de içerir. Kalp akciğer makinesinin ana yapıları ile birlikte yardımcı yapıları Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** Kalp-akciğer makinesinin komponentleri

TEMEL PARÇALAR	YARDIMCI PARÇALAR
Arteriyel kanül	Kardiyopleji sistemi
Venöz Kanül	Diyaliz/Ultrafiltrasyon filtresi
Emici sistemler	Cell saver (Hücre koruyucu) sistem
Venöz rezervuar	
Oksijenatör	
Isı değıştirici	
Pompa	
Filtre	
Monitör sistemi	

Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen paslanmaz çelik, titanyum, polivinilkorid, teflon, sikon poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden oluşur. Kanın yabancı yüzey ile teması sırasında meydana gelen türbülans, staz ve kimyasal etkiler en aza indirilmiştir (21). Şekil 1’de KPB’de kullanılan kalp-akciğer makinesi şematize edilmiştir.



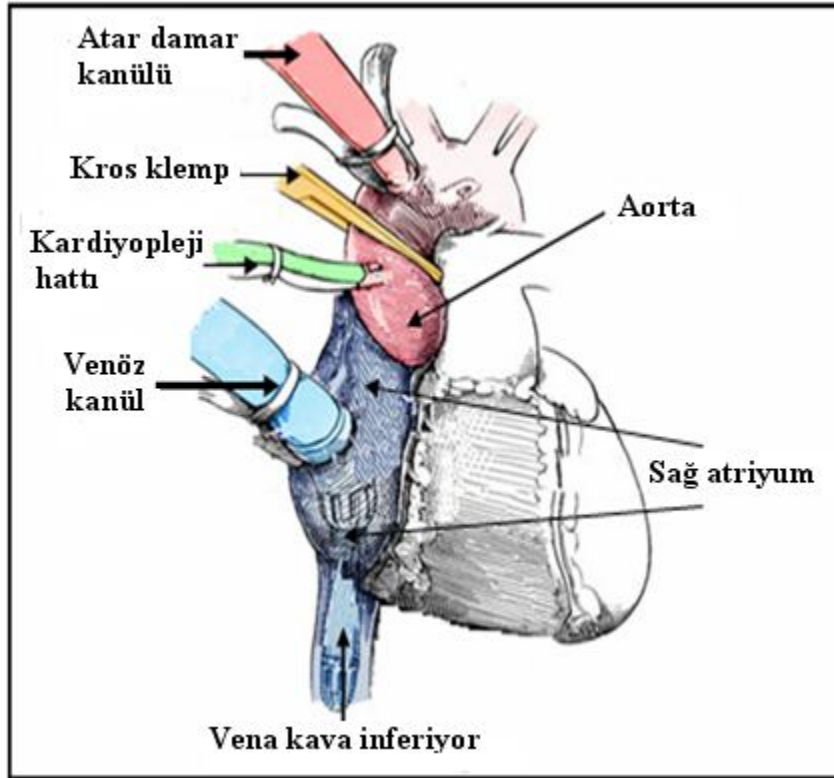
**Şekil 1:** KPB’ta kullanılan kalp-akciğer makinesinin hastaya bağlanma şekli.

### 1.1.1.3.Kardiyopulmoner Bypass’ın Uygulanması

Minimal invazif cerrahi uygulamaları gibi birkaç uygulamanın dışında yaygın olarak genel anestezi altında median sternotomi sonrası perikard açılır. KPB’de kan nonendotelial yüzeylerle temas edeceği için, pıhtılaşmayı önlemek üzere heparin verilerek antikoagülasyon sağlanır. Heparin, trombinin aktivitesini inhibe eden antitrombin III (AT-III)’ü aktive ederek antikoagülasyonu sağlar. Heparinin etkinliği günümüzde hala yaygın olarak kullanılan, aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (activated clotting time; ACT) ile izlenmektedir. ACT 400 sn’nin üzerine çıktıktan sonra pompaya girilir. Hasta soğutmaya başlanır. Kalp-akciğer makinesi ile vücut kan dolaşımı sağlanırken, ısı değiştirici ile kanın ısısı azaltılarak vücut ısısı düşürülür (22).

Aort kanülasyonu genelde asendan aortaya yapılır. Bazı durumlarda (porselen aorta, redo vaka, kros klemp koymanın mümkün olmadığı aort diseksiyon ve anevrizmaları gibi) asendan aortaya kanül yerleştirmek mümkün olmayabilir, bu durumda kanülasyon için femoral, iliak veya aksiller arter kullanılabilir. Venöz kanülasyon genelde sağ atriyum apendiksinden, bazen süperiyor vena cava veya femoral venden yapılabilir (Şekil 2). Venöz kanül yolu ile vücuttan alınan kan venöz rezervuarda toplanır. Daha sonra KPB devresi, oksijenatör ve ısı değiştiriciden

geçirildikten sonra asendan aortaya yerleştirilen kanülden, kalp ve akciğerler bypass edilerek yeniden sistemik dolaşıma verilir. Aortaya pompalanan kanın koroner dolaşıma geri dönmesi ve kalbin pompa sırasında çalışmasını önlemek için aortanın arteryel kanül ile kalp arasında kalan bölümüne kros klemp konulur. Aortanın, kros klemp ile kalp arasında kalan proksimal bölümüne yerleştirilen kardiyopleji kanülünden kardiyoplejik sıvı verilirken, bu kanül ile aynı zamanda kalpteki kanı da çekip aspire etmek mümkündür. Kardiyopleji, koroner arterler vasıtasıyla kalbe ulaşarak kalbi durdurur. Böylece, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımı ve myokard korunması sağlanırken, hareketsiz ve kansız bir kalpte ameliyat gerçekleştirilir.



**Şekil 2:** Kanülasyonun şematik görünümü.

Uygulanan kardiyak cerrahi işlem tamamlandıktan sonra kros klemp kaldırılır ve kalp çalışmaya başlar. Bu sırada ısı değiştirici ile kanın ısısı artırılarak vücut sıcaklığı yeniden normale döndürülür. Kan basıncı ve kalp hızı, vücut ısısı, arteryel kan gazında oksijenasyon ve elektrolit değerleri normal ise yavaş yavaş KPB sonlandırılır.

KPB sonrası pompadan çıkılırken heparinin antikoagulan etkisi sıklıkla protamin ile nötralize edilir. Heparin nötralizasyonunda yaygın olarak kullanılan protamin dozu, her 100 Ü heparin için 1,1-3 mg protamindir. Protamin uygulamasına bağlı olarak gelişen istenmeyen reaksiyonlar 3 tiptedir (23). **Tip I;** en sık rastlanan tip olup hipotansiyonla karakterizedir. **Tip II;** immünolojik reaksiyonlar olup, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon ve nonkardiyak pulmoner ödemdir. **Tip III;** pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yetmezliğinin geliştiği öldürücü olabilen reaksiyonlardır. Hastaların bir kısmında, kalbin kendi kasılma gücüyle normal kan basıncı sağlanamaz ve kalp akciğer makinesi yeniden çalıştırılarak pompaya girilir. Yine kalbin çalışması sağlanamazsa gerekli hemodinamik destek için dopamin, dobutamin ve adrenalin gibi inotropik ilaçlar başlanır; buna rağmen başarısız olunursa intra aortik balon pompası desteği ile pompadan çıkılır (24).

#### **1.1.1.4. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri**

Daha az invazif yöntemlere başvurulmasında en önemli etkenlerden biri KPB'nin bazı komplikasyonları beraberinde getirmesidir. Çalışan kalpte bypass, KPB'ye gerek olmayan cerrahi yöntemlerin yanı sıra kardiyoloji alanında koroner ve kapak lezyonlarına, septal defektlere perkütan girişimlere olan ilgiyi artırmıştır (25).

Membran oksijenatör, filtre ve hava dedektörlerinin kullanılmasıyla gelişebilecek komplikasyonlar en aza indirilmesine rağmen KPB'nin fizyolojik olmaması nedeniyle komplikasyon olasılığını tamamen ortadan kaldırmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle cerrah, anesteziist ve perfüzyonistin gelişebilecek komplikasyonları önceden bilmesi KPB'nin güvenliğini artırmada en önemli basamaktır. KPB'nin etkisi hastanın heparinizasyonu sonrası kanülasyonu ile başlar ve kalp-akciğer pompasından ayrıldıktan sonra reperfüzyon döneminde devam eder (25).

##### **1.1.1.4.1. Kanülasyona Bağlı Komplikasyonlar ve Sorunlar**

###### *Arteriyel kanülasyona ait sorun ve komplikasyonlar*

Arter kanülasyonu nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlar ateroemboli, kanülün uygunsuz yerleştirilmesi, arteriyel hatta yüksek basınç oluşması, arter yaralanması, kanama, disseksiyon, yetersiz veya fazla serebral perfüzyondur (25).

### *Venöz kanülasyona ait sorun ve komplikasyonlar*

KPB'ta venöz kanülasyon sağ atriyal apendiks, inferior vena kava, superior vena kava, femoral ve internal juguler ven yoluyla yapılabilir. Sinoatriyal nod superior atriyo-kaval bileşkede yer almakta olup, sağ atriyal apendiks veya superior vena kavanın kanülasyonu sırasında sinoatriyal nod hasarı meydana gelebilir. Bu durum geçici ileti bozukluklarına yol açabileceği gibi kalıcı atriyum pili gerektirecek kalıcı ileti bozukluklarına da yol açabilir. Sağ atriyal apendiksin kanülasyonu sırasında klemp nedeniyle sağ koroner arter hasarı görülebilir ve safen ile bypass gerekebilir (25).

İnferior ve superior vena kavalının dönülmesi sırasında kavalarda yaralanma meydana gelebilir. İnferyor kanülün fazla ilerletilmesi hepatik ven dönüşünü bozarak postoperatif hepatik fonksiyonlarda bozulma meydana getirebilir. Superior kanülün fazla ilerletilmesi sonucu ise üst vücut bölgesinin venöz dönüşü bozularak serebral ödeme ve postoperatif nörolojik komplikasyonlara neden olabilir (26).

#### **1.1.1.4.2. Kalp-Akciğer Pompasının Kendisine Ait Komplikasyonlar**

Kalp-akciğer makinesinin kendisine ait komplikasyonlara 1/1000-1500 oranında rastlanılmaktadır (27). Bu arızalar genel olarak şunlardır;

- a. *Masif hava yolu embolisi,*
- b. *Oksijenatör arızasına bağlı intraoperatif fark edilmeyen hipoksi gelişir.*
- c. *Elektrik arızalarına bağlı pompanın durması ile dolaşım yetmezliği gelişir.*

#### **1.1.1.4.3. Vücut ve Sistemler Üzerine Olan Olumsuz Etkiler**

##### **a) Kalp üzerine olan etkiler**

Cerrahi tekniklerdeki ve miyokardial koruma yöntemlerindeki gelişmelere rağmen KPB sonrası gelişen düşük kalp debisi sendromu (DKDS) önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Postoperatif DKDS görülme oranı yaklaşık % 9'dur. Yapılan cerrahi işlemler, kros klemp sırasında oluşan miyokard iskemisi, reperfüzyon hasarı, enflamatuar ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu KPB sonrası kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın nedenleri arasında sayılabilir (28).

KPB sırasında oluşan enflamatuar yanıt ve nötrofil aktivasyonu miyokard ödemine yol açar. Bypass sırasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstrüksiyon, C3a negatif inotrop ve güçlü nötrofilik kemotaktik etkiye sahiptir

(29). Proenflamatuar sitokinlerden tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ 'nın miyokard kontraktilitesini ve vasküler tonusu azaltan etkisi de KPB sonrası DKDS'nin nedenlerinden biridir (29, 30).

Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak membran atak kompleks (MAC)-1 adezyon reseptörleri vasıtasıyla kardiyak myositlere ve endotel hücrelerine yapışırlar. Böylece kardiyak disfonksiyon ve myokard ödemi görülür. Kardiyak disfonksiyonda kullanılan iki terim *hibernasyon* ve *stunning*'dir. Hibernasyon uzun süreli azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül fonksiyon bozukluğudur. Stunning ise iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanması sonrasında hücre ölümü olmaksızın myokard disfonksiyonu olmasıdır (31, 32). Aşağıda stunning nedenleri verilmiştir:

- Serbest oksijen radikallerinin salınımı,
- Sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu,
- Mitokondrilerde yetersiz enerji üretimi,
- Myoflamentlerin kalsiyuma azalmış duyarlılığı,
- Kalsiyum artışı,
- Ekstrasellüler kollajen matriks hasarı.

Kardiyoplejik arrest sırasında anaerobik miyokard metabolizması devreye girip glikolizis ve asidozla sonuçlanan laktat üretimi meydana gelmektedir. Miyokardial laktat düzeyi arrest sırasında yetersiz miyokard korumasının göstergesidir (33).

#### **b) Akciğerler üzerine olan etkiler**

KPB'de en çok hasar gören organların başında akciğer gelmektedir. Postoperatif mikro atelektaziler görülebileceği gibi akut respiratuvar distress sendromu gibi çok ciddi klinik tablolar da ortaya çıkabilir. Preoperatif dönemde solunum fonksiyon testleri bozuk olan, sigara içen ve şişman hastalarda postoperatif akciğer komplikasyonu gelişme riski daha yüksektir (25).

KPB sırasında prime solüsyonu nedeniyle hemodilüzyon meydana gelmekte ve plazma onkotik basıncı düşmektedir. Bu durum akciğerlerde interstisyel aralıkta sıvı birikimine neden olur. Pompaya albumin eklenmesi ile onkotik basınç düşüşü azaltılabilir (34).

Postoperatif akciğerlerde atelektazi sık karşılaşılan durumlardan biridir. KPB sırasında akciğerler genellikle söndürülmekte veya sabit ya da aralıklı olarak şişirilmektedir. Bu durum atelektazi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca trakeal yapı nedeniyle iyi aspirasyon yapılamadığından en sık sol alt lop atelektazileri muhtemeldir. KPB, tip II alveol hücrelerinin sayısını azaltır ve bu azalmaya paralel olarak sürfaktan yapımı da azalır. Azalan sürfaktan postoperatif atelektazilerin gelişiminde rol oynar (35). Atelektaziden korunmada peroperatif, KPB altında iken akciğerleri bir iki kez havalandırmak ve postoperatif ekspirasyon sonu pozitif basınç uygulaması yararlı olur (36).

KPB'nin akciğerlere yaptığı etki hemorajik şok ve endotoksemiye benzer. Bundan dolayı bu akciğerlere “şok akciğeri” denmektedir. Özellikle KPB süresi 150 dakikayı geçtiğinde akciğer hasarı belirginleşir (37).

KPB'nin yarattığı pompa akciğerinden korunmak için; arteryel filtre ve membran oksijenatör kullanmak, uygun hemodilüsyonu sağlamak ve pulmoner vasküler distansiyondan kaçınmak gerekir. Yine bu amaçla steroidler, prostoglandin (PG)'ler (*PGE*, *Prostosiklin*, *ilioprost*), aprotinin, nifedipin, N-asetil sistein ve ambroxol gibi ilaçlar denenmekte olsa da tam olarak yararlılıkları gösterilememiştir (21).

#### **c) Böbrekler üzerine olan etkiler**

KPB, renin, anjiyotensin, katekolaminler ve antidiüretik hormon (ADH) seviyelerinde artışa neden olur. Renal vazokonstrüksiyon, renal kan akımında azalma ve kortikal iskemi nedeniyle % 8-10 hastada 1-2 gün süren geçici oligüri görülür; hastaların % 1,5'inde ciddi böbrek yetmezliği gelişebilir ve diyaliz gerekebilir. Preoperatif renal disfonksiyonu bulunanlarda postoperatif yetmezlik daha sıktır ve özellikle serum kreatinini 2,5 gr/dl'yi aştığında görülür (38). Bir çalışmada, KPB'de meydana gelen renal hasarın, lökosit aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu ve lökosit filtrelerinin kullanımıyla riskin azaltılabileceği bildirilmiştir (39).

#### **d) Nörolojik sistem üzerine olan etkiler**

Açık kalp cerrahisi sonrası görülen nörolojik komplikasyonlar iki grup altında incelenebilir (40). Tip I hasarı inme, geçici iskemik atak, stupor ve koma oluşturur. KPB sonrası inme oranı % 1-5 arasındadır. Tip II nörolojik hasarda ise entellektüel fonksiyonlarda bozukluk, konfüzyon, ajitasyon, oryantasyon bozukluğu, hafıza

kaybı, nöbet ve kognitif bozukluk görülmektedir. Tip 2 hasar, Tip I hasara göre daha siktir ve görülme oranı % 20-80 arasındadır. Tip 2 hasarın büyük bir bölümü geçici olup hızlı ve tam olarak iyileşir (40).

#### **e) Gastrointestinal sisteme etkiler**

Gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları KPB sonrası çok sık görülmemesine rağmen (% 0,41-3) yüksek mortaliteye (% 13,9) sahiptir. GİS komplikasyonuna bağlı mortaliteyi artıran en önemli neden tanı konmasındaki güçlüktür (41).

KPB sonrası en sık görülen komplikasyonlar GİS kanaması, pankreatit, ülser perforasyonu, mezenterik iskemi, ileus, kolesistit, divertikülit ve karaciğer yetmezliğidir. KPB'da splanknik perfüzyon da azalır. Mukoza bariyerinin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon, sepsis ve multiorgan yetmezliği meydana gelebilir (42). Karaciğer enzimleri postoperatif dönemde hafifçe yükselebilir ve olguların % 10-20'sinde hafif ikter görülebilir. Hastaların % 3'ünde amilaz yüksekliği olabilir; ancak % 1'den az olguda nekrotizan pankreatit meydana gelir (43). Karaciğerde dramatik enzim yükselmesiyle giden ve mortalitesi yüksek olan bir komplikasyon da akut fulminant hepatittir. Mide veya düodenum ülserleri de daha çok strese bağlıdır (44).

#### **f) Endokrin sistem üzerine etkiler**

Doku perfüzyon yetersizliği, hipotermi ve kanın yabancı yüzeylerle teması nedeniyle katekolaminler, kortizol, PG'ler, kompleman sistemi bileşenleri, insülin ve diğer birçok hormon dolaşıma kontrolsüz miktarda salınır (45). KPB süresince hem total, hem de serbest tiroid hormonu konsantrasyonları azalır ve 24 saat düşük kaldıktan sonra bazal seviyeye döner (46). Sol ventrikül disfonksiyonlu koroner arter hastalarında, eksojen T<sub>3</sub>'e olumlu yanıtlar alınmıştır; eksojen T<sub>3</sub> verilen hasta grubunda inotrop ihtiyacı verilmeyen gruba göre daha az bulunmuştur (47). KPB sırasında yetersiz insülin salınımı, hipotermi nedeniyle glukozun kullanımının azalması, epinefrin, norepinefrin ve kortizol gibi hormonların artması sonucu kan glukoz düzeyi artar. Hipotermi sırasında insülin cevabı azalırken, ısınma sırasında artmaya başlar, glukagon salınımı artar ve hiperglisemi meydana gelir (48). KPB'de oluşan hormonal değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir (21).

**Tablo 2.** KPB sonucu oluşan hormonal değişiklikler.

<b>Hormon</b>	<b>KPB'nin başında</b>	<b>KPB'nin sonunda</b>	<b>Postop erken dönem</b>
Adrenalin	↓	↑	–
Noradrenalin	↑	↑	↑/↓ /N
Kortizol	↓	↑	↑
ACTH	↓	↑	↑
Aldosteron	↓	↓	↑
T <sub>3</sub> (triiodotironin)	↓	↓	↓
T <sub>4</sub> (tiroksin)	↓/ N	↓/ N	↓/ N
TSH (tiroid stimulan hormon)	↓	↓/ N	↓/ N
PTH (paratiroid hormon)	↓	↑	N
İnsülin	↓	↑	–
ADH (antidiüretik hormon)	↑	↑	↑
BNP (brain peptid hormon)	↑	↑	↑

*Katekolaminler:* Adrenal medulladan salgılanan epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) KPB'nin başında hemodilüsyona bağlı olarak azalmasına karşın hipotermi ile adrenalin düzeyleri preoperatif düzeylere göre on kat, noradrenalin düzeyleri ise beş kat artış gösterir. Vazokonstriktör etkilerinden dolayı kan basıncı artışına, kardiyak debi ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olurlar (49).

*Kortizol:* Diğer bir stres hormonu olan kortizol salınımı, KPB sırasında metabolik strese yanıt olarak artar. Dilüsyona bağlı rölatif şekilde azalmış gözükse de, kortizol artışını postoperatif 48. saate kadar devam ettirir (50).

*Vazopressin (Antidiüretik Hormon: ADH):* ADH veya vazopressin posterior hipofizden salgılanan hipotalamik bir hormondur ve KPB'nin özellikle başlangıç aşamasında salgılanması artar. Antidiüretik etkisi nedeniyle böbrekten su atılımını azaltır. Vazokonstriktör etkisi nedeniyle internal torasik arterde vazospazma yol açtığı gösterilmiştir (51). Sol atriyal gerilme ve volum reseptörleri ADH salınımı ile yakın ilgilidir. Ani oluşan hipotansiyon, KPB başında oluşan sirküle kan volümünde azalma veya kalp volümünü azaltan ventler ADH salınımına neden olur (52). ADH'daki bu yükseklik postoperatif 1-2 gün kadar devam eder. Yüksek konsantrasyonlarda periferik vasküler rezistansı artırır, renal ve koroner kan akımını azaltır (21).

*Natriüretik peptid sistem:* Natriüretik peptid sistem (NPS); kalp kökenli ANP (Atriyal Natriüretik Peptid) ve BNP (Brain Natriüretik Peptid) ile endotelial duvar orjinli C-tip natriüretik peptid (CNP)'den oluşur. BNP ilk olarak domuz beyininden

izole edildiği için bu ad verilmiştir (53). CNP'nin renal aktivitesi olmayıp vazodilatatör ve büyüme inhibitörü olan nöropeptiddir. ANP atriyal distansiyona cevap olarak salınır (54). BNP düzeyleri sol ventrikül fonksiyonları ile yakın ilişkilidir. KPB ile BNP düzeylerinde artış meydana gelir (53). Konsantrasyonların bazal seviyeye inmesi postoperatif üç haftayı bulur.

*Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi:* Plazma renin seviyesi KPB sırasında ve sonrasında artar. Reninin artması ile anjiyotensinojen Ang I'e, Ang I de ADE ile Ang II'ye dönüşür. Ang II vazokonstrüktör etkisinin yanında adrenal bezlerden aldosteron salınımını da artırır ve sonuçta bu da böbrek distal tubüllerden sodyum (Na<sup>+</sup>) emiliminin artırır (49). KPB sırasında pulsatil akımın, pulsatil olmayan akıma göre plazma renin düzeyini daha az artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (55).

#### **g) Hematolojik sistem üzerine olan etkiler**

KPB'nin hematolojik sistem üzerine yarattığı en önemli sonuç hemolizdir. Hemolizde eritrosit zarları parçalanır, hemoglobini açığa çıkararak serbest plazma hemoglobini artar ve bu da hücre içi potasyumu artırır. Hemoliz hatlardan geçerken kanın maruz kaldığı travma ve perikard bölgesinden plazminojen içeren kanın aspire edilmesi ile oluşur. Fakat negatif aspirasyona bağlı hemoliz daha etkilidir. Hatlardaki akımın fizyolojik laminer akım şeklinde olması hemolizi azaltır (21).

Hücre travmayı önlemek için pompa başı ayarlarının iyi yapılması gerekmektedir. Pompa başları çok sıkıştırılırsa mekanik travma, gevşek kalırsa turbülans nedeniyle yine hemoliz artar. KPB sırasında hemoliz yaratan diğer yapılar filtreler ve oksijenatörlerdir. Özellikle prime sıvısına kan konacaksa bunun filtreden geçirilmesi hemolize neden olur (21).

Heparine rağmen KPB sırasında koagülasyon mekanizması da aktive olur. KPB sırasında kanın yabancı yüzeylerle teması intrinsek koagülasyon mekanizmasını harekete geçirir. Böylece KPB sırasında tüketim, hemodilüsyon, pompa devrelerinde birikim ve denatürasyondan dolayı koagülasyon faktörlerinde bir miktar azalma olur (56). Pıhtılaşma faktörlerinin aşırı harcanıp tüketim koagülopatisinin görüldüğü Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) KPB'nin çok nadir bir komplikasyonudur. Kanın şekilli elemanlarından trombositler de eritrositler gibi aynı nedenlerle etkilenerek sayılarında azalma ve fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir (57).

Hipotermi, kompleman ve serotonin gibi maddeler trombositleri aktive eder. Aktive trombositlerden güçlü bir vazokonstrüktör ajan ve trombosit agonisti olan tromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) salınır. TxA<sub>2</sub> trombosit hemostazında ve SIRS'ta rol oynar (21).

Uzun süren KPB, antitrombosit ilaç ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri alanlarda trombositlerdeki bozukluk daha fazladır. Trombositlerin adezyon, agregasyon özellikleri ve hemodilüsyon sayesinde azalan trombosit sayısı ve parçalanmaları ile ortaya çıkan granüller kanama zamanını uzatır. Bu kanama zamanındaki uzama yaklaşık 4-12 saatte normale döner. KPB'daki trombosit sayısındaki azalma ise yaklaşık % 30-50 kadardır. Eğer kanama için risk faktörü oluşturacaksa trombosit verilir. Kanama yoksa trombositler tehlikeli sınıra gelmedikçe (30.000/m<sup>3</sup>) trombosit verilmesine gerek yoktur. KPB sonrası kanama devam ediyor ve trombosit disfonksiyonu düşünülüyorsa daha yüksek trombosit değerlerinde trombosit suspansiyonu verilebilir. KPB sırasında fibrinolitik sistem de aktive olur. Trombin ile stimüle olan endotelial hücrelerde doku plazminojen aktivatör (t-PA) ortaya çıkar. Bu da plazminojeni plazmine çevirerek fibrini parçalar. Postoperatif kanamalarda bu fibrinolitik aktivasyonun rolü de vardır (57).

KPB'da hemodilüsyona bağlı olarak önce bir lökosit sayısında azalma ve sonrasında da orta derecede bir artış görülür. C5a, C5b, kallikrein, IL-1, faktör XIIa KPB sırasında nötrofilleri aktive eder. Nötrofiller de elastaz, miyeloperoksidaz, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit gibi bir çok enzim ve sitotoksik ürün salgılar. Bu maddeler kapiller permeabilite ve interstisyel ödemde artışa neden olur (21).

Monositlerin KPB'da aktivasyonu diğer kan elemanlarına oranla daha yavaştır. Kompleman sistemi, endotoksin, biyomateryaller monosit aktivasyonunda rol oynar. Monositler trombositlerle konjugatlar oluşturur. Yine monositlerden IL-6, IL-8 gibi sitokinler oluşur. KPB ile monositlerin antijen sunma, IL sentezleme ve mitojenlere yanıtı azalır (21).

KPB ile total lenfosit ve spesifik alt grupları azalır. Bu azalma KPB sonrasındaki ilk haftaya kadar görülebilir. KPB ile lenfosit, sitokin ve immunglobulinlerde oluşan değişiklik, lökosit fagositozunun azalması postoperatif enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Endotelial hücreler kan viskozitesinde, damar tonüsünün sağlanmasında rol oynayan fakat dolaşımda bulunmayan hücrelerdir. Bu

hücrelerden prostasiklin, trombomodulin, protein S ve heparan sülfat yanında oksit (NO) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif maddeler ile t-PA salgılanır. KPB ile prostasiklin konsantrasyonları artış gösterirken KPB'nin sonlarına doğru azalır (21).

### **1.1.2.Kalp Cerrahisinde Sistemik Enflamatuvar Yanıt**

Kalp cerrahisi mortalitesi düşük ama, postoperatif morbiditesi sık olan bir cerrahi teknik olup, atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül disfonksiyonu, enfeksiyon, GİS disfonksiyonu, akut akciğer hasarı, renal bozukluk gibi nonkardiyak etiyojolojiye dayanan komplikasyonlar gelişebilir (58).

Bindokuzyüzelliüç yılında ilk olarak J. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde uygulanan KPB, günümüzde bazı olgularda uygulanabilen çalışan kalpte bypass (off-pump) tekniğine rağmen kalp cerrahisinde standart bir yöntem olarak önemini korumaktadır. Yaygın kullanım nedeniyle KPB teknikleri ve komplikasyonları üzerinde literatürde çok detaylı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında KPB uygulanan olgularda meydana gelen sistemik enflamatuvar yanıt geniş bir yere sahiptir. KPB sonrası meydana gelen bu patolojik tabloyu tanımlamada sepsis benzeri sendrom, hiperdinamik dolaşım, postperfüzyon sendromu, yaygın intravasküler pompa sonrası sendrom veya SIRS gibi çeşitli adlandırmalar yapılmaktadır. Meydana gelen SIRS, pulmoner, renal, GİS, santral sinir sistemi, myoepikardiyal disfonksiyon, koagülopati, vazokonstrüksiyon, interstisyel sıvı miktarında artış, hemoliz, ateş, enfeksiyona karşı duyarlılığın artması ve lökositoz gibi çeşitli patolojik olaylara neden olmaktadır (4, 5, 59-63).

Son yıllarda KPB'nin oluşturduğu bu SIRS'tan korunmak amacıyla KPB uygulamadan yapılan çalışan kalpte bypass tekniği ön plana çıkmaya başlamıştır. Bazı cerrahlar bu tekniği uygulayarak SIRS sonucu oluşan multiorgan disfonksiyonlarından kurtulmak suretiyle morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini öne sürmektedir. Diğer taraftan bu hastalarda KPB'nin oluşturduğu SIRS'dan korunmak mümkün olmakla birlikte uygulanan cerrahi işlemin neden olduğu enflamatuvar yanıtın kurtulmak mümkün olamamaktadır (5, 64-65).

#### **1.1.2.1. Genel Özellikler**

İmmün yanıt, vücutta meydana gelen çeşitli patolojik olaylarda organizmayı korumak üzere oluşturulan bir savunma durumudur. Bu savunma sisteminde

doğuştan var olan ve sonradan kazanılan bazı faktörler önemli rol oynamaktadır. Doğuştan var olan faktörler arasında fagositik ve natural killer (NK) hücreler ile kompleman, lizozim ve akut faz proteinleri sayılabilir. Sonradan kazanılan faktörler ise T ve B hücreleri ile bu hücrelerden salınan antikor gibi solubl faktörlerdir. Kazanılmış immünitede önce spesifik bir madde ile karşılaşılır, daha sonra bu madde ile yeniden karşılaşıldığında bir immün yanıt oluşumu söz konusudur. Bu da, kazanılmış immünitenin oluşturduğu yanıtta anımsama ve spesifikliğin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (4, 63, 66).

Vücudun herhangi bir bölgesinde meydana gelen enfeksiyon veya yaralanmaya karşı oluşturulan enflamasyonun bazı özellikleri vardır. Bunlardan en önemlileri enflamasyon bölgesinde *kızarıklık, sıcaklık, şişme ve ağrıdır*. Enflamasyonun olduğu bölgede dilate olan kapillerlere eritrositlerin dolması sonucu kızarıklık oluşurken, kan akımındaki artışa bağlı olarak da sıcaklık meydana gelir. Yine aynı bölgedeki dokularda sıvı veya hücrelerin birikmesi sonucu ödem, artmış olan doku sıvısının sinirlere oluşturduğu basınç sonucu da ağrı oluşur (67).

Enfeksiyon, antijenle karşılaşma veya doku hasarı sonucu oluşan enflamasyonda amaç mikroorganizmaları ve iritanları ortadan kaldırmak ve doku tamirini hızlandırmaktır. Aşırı enflamasyon doku hasarına öncülük eder, şiddetli ise fizyolojik dekompensasyona neden olarak organ disfonksiyonu ve ölüme neden olur (67).

Enflamasyon akut ve kronik olmak üzere iki kısımda incelenir. Kronik enflamasyon romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, aterosklerozis ve enflamatuar barsak hastalıklarında gözlenmektedir. Bu bozukluklarda haftalar, aylar veya yıllar süren enflamasyon söz konusudur (63, 66).

Akut enflamasyonda, olayın oluşumu kısa bir süreyi (günler saatler ve hatta daha kısa) içerir. Vazodilatasyon, proteinden zengin sıvının (plazma) eksüdasyonu ve özellikle nötrofiller gibi hücrelerin hasar yerine göçü söz konusudur ve hatta bazı durumlarda koagülasyon sistemi de aktive olmaktadır (67).

Vazodilatasyon, akut enflamasyonun klasik görünümüdür ve hasar yerinde kızarıklık ve ısı artışı meydana gelmektedir. Enflamasyonun neden olduğu vazodilatasyon esas olarak NO salınımı sonucudur. NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) etkisiyle L-argininden sentezlenir. NOS'un üç izoformu vardır. Endotel

hücrelerinden (eNOS) ve nöronal hücrelerden (nNOS), mikrobiyal ürünlerin veya proenflatuvar sitokinlere maruz kalımdan sonra aktive olan lökositlerde oluşan inducible NOS (iNOS)'tur. NO oluşumu siklik guanozin monofosfata (cGMP) bağımlı mekanizmalar ile düz kaslarda gevşeme oluşturur. Majör vasodilatatör PG'ler PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2α</sub>'dır. Bu mediatörler araşidonik asit üzerinden siklooksijenaz yoluyla oluşmaktadır. Enflamasyonun neden olduğu vazodilatasyon başlangıçta yeni mikrovasküler yatakların açılmasını izleyen arteriollerde gözlenir (63, 66).

Enflamasyonun erken bulgularından biri de ödem oluşumudur. Ödem ana nedeni histamin, bradikinin (BK), lökotrienler, kompleman komponentleri, substans P ve platelet aktive edici faktör (PAF)'ın etkisiyle proteinden zengin sıvının interstisyel aralıkta birikmesidir. Bu faktörler küçük kan damarlarındaki bariyerin fonksiyonunu değiştirerek kapiller ve venüllerde su ve protein için geçirgenliği artırır. Aynı zamanda enflamasyonun erken döneminde hasar bölgesinde kapiller hidrostatik basınç artar ve bu da lokal vazodilatasyonla sonuçlanır (63, 66).

Transmigasyon fenomeni marginasyon, rolling, adezyon, diapedezis ve kemotaksis'ten oluşur. Migrasyonda kan akımının merkezinde bulunan nötrofiller damarın periferine doğru hareket ederler. Bundan sonra nötrofiller ve endotel hücreleri arasında adezyon etkileşimi olur. Adeziv etkileşimler, selektinler ve diğer ligandlar tarafından kolaylaştırılan lökosit rollingine izin verir (67).

Aderanstan sonra nötrofiller ekstravasküler çevreye geçmek için endotele ve bazal membrana penetre olurlar. Nötrofiller, retrakte olan endotel hücrelerinin arasından geçer. İlave olarak platelet-endotel hücre adezyon molekülü-I (PECAM-I) adezyonu kolaylaştırır. PECAM-I, nötrofillerde olduğu gibi endotel hücrelerinin lateral yüzlerinde vardır (63, 66).

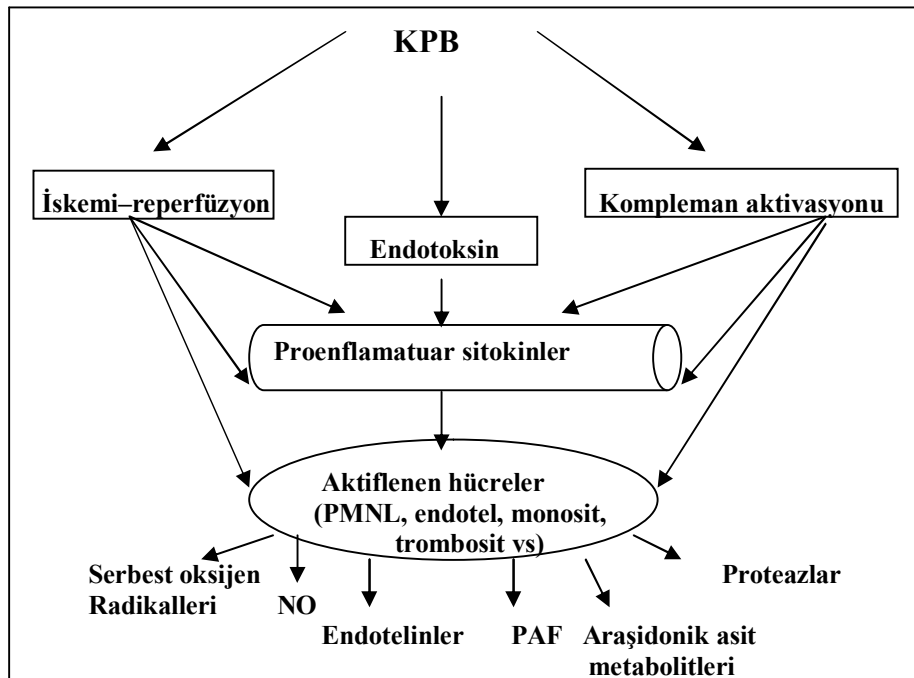
Nötrofiller ve diğer lökositlerin hasar veya enfeksiyon yerine migrasyonun kolaylaştırılması için solubl molekül olan kemoattractantlar gereklidir. Kemoattractantlar sitokin ve kemokin gibi lökosit ürünleridir (67).

Vücudun herhangi bir bölgesinde meydana gelen enflamasyonda etkili olan humoral ve hücrel faktörler Tablo 3'te kısaca özetlenmiştir (67). Buradaki faktörlerden bir veya birkaçı enflamasyonun oluşumunu tetikleyen nedenler olabilmektedir.

**Tablo 3.** Enflamasyonda rol alan faktörler

<b>Hümmoral faktörler</b>	<b>Hücreseel faktörler</b>
Temas aktivasyonuylu oluşanlar <ul style="list-style-type: none"><li>- Faktör XIIa</li><li>- Trombin</li><li>- Kallikrein</li><li>- Fibrinojen yıkım ürünleri</li></ul>	Endotel hücreleri Nötrofiller PMNL (polimorfo nükleer lökositler) Monositler Trombositler
Kompleman	
Sitokinler <ul style="list-style-type: none"><li>- Tümör nekroz faktör</li><li>- İnterlökinler</li><li>- Lökotrienler</li></ul>	
Reaktif oksidanlar	
Endotoksinler	
Metaloproteinazlar	

KPB sırasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması, cerrahi travma, çeşitli organlarda oluşan iskemi-reperfüzyon, vücut sıcaklığındaki değişiklikler, kompleman aktivasyonu, endotoksin, sitokin ve adezyon moleküllerinin salınımı sonucu lökosit aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, PAF, NO ve endotelin gibi çeşitli maddelerin oluşumuyla meydana gelen enflamatuar yanıt Şekil 3'te kısaca özetlenmiştir (4, 5, 59-63).



**Şekil 3:** KPB'nin oluşturduğu sistemik enflamatuar yanıtta rol oynayan faktörler.

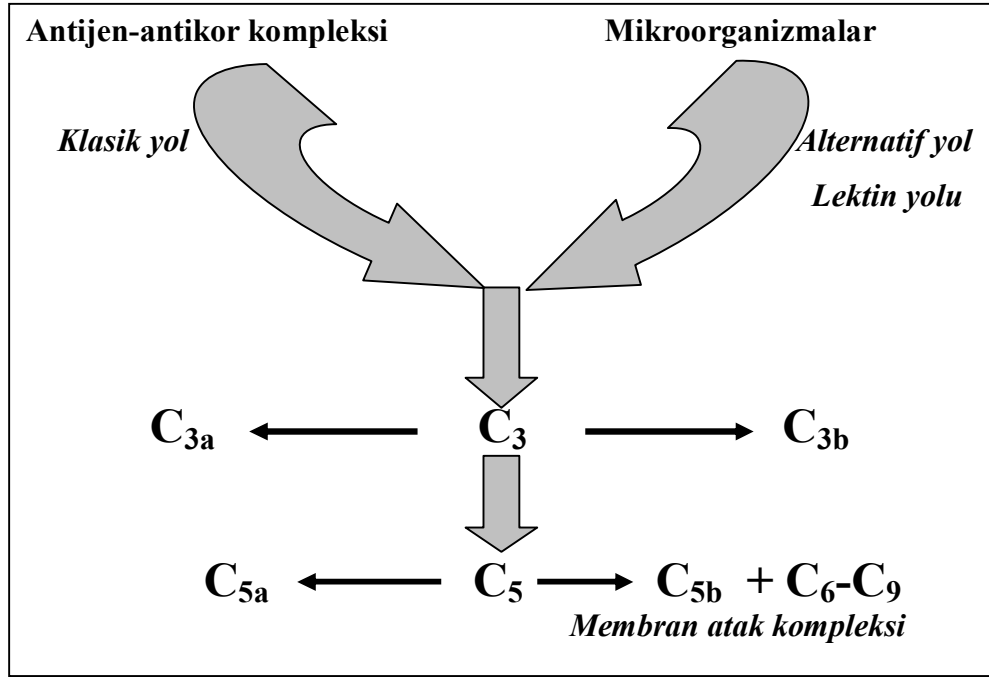
### 1.1.2.1.1. Enflamasyonda rol oynayan mediyatörler

#### 1.1.2.1.1.1. Hümorale Komponentler

##### a) Kompleman sistemi ve aktivasyonu

Kompleman sistemi, vücutta yabancı maddelere karşı ortaya çıkan 30'dan fazla glikoproteinden oluşan bir sistemdir. İlk basamakta inaktif halde bulunan bu sistem, aktive olduğunda işlerlik kazanır. KPB esnasında kanın biyolojik olmayan yüzeylerle teması bu aktivasyonu başlatan en önemli etkidir. Kompleman aktivasyonu vücutta 3 yolla ortaya çıkar . Bunlar; klasik, alternatif ve lektin yollarıdır (68). KPB sırasında ise sadece klasik ve alternatif yollar rol alır.

İlk önce Faktör XII etkisi ile klasik yoldan  $C_1$  aktive olur. Bu  $C_2$  ve  $C_4$  üzerinden  $C_3$  aktivasyonuna yol açar (69). Bu sistem doku hasarı sırasında aktive olur. İmmün globulin (Ig) M ve IgG antikorları mikropların yüzeyine bağlanır ve *klasik yolu aktive eder*. *Alternatif yol* ise klasik yoldan sonra keşfedilmiştir. Bu, mikrobiyal yüzeyler tarafından direkt olarak tetiklenir ve kompleman komponenti  $C_3$ 'ü bağlar. **Lektin yolu** mannose-binding lektin tarafından aktive edilir, mikrobiyal glikoproteinler ve glikopeptidler ile etkileşir. Bu yolların herhangi biri kompleman komponenti  $C_3$ 'ün  $C_{3a}$  ve  $C_{3b}$ 'ye ayrılmasını aktive eder.  $C_{3a}$ , nötrofiller için kemoatraktanttır.  $C_{3b}$ , fagositler tarafından tanınmayı kolaylaştırmak için mikropların yüzeyine bağlanır ve fagositozu düzenler. İlave olarak  $C_{3b}$ , diğer kompleman kompleksleri ile proteolitik bir kompleks oluşturur ve bu da  $C_5$ 'i  $C_{5a}$  ve  $C_{5b}$ 'ye ayırır.  $C_{5a}$ , nötrofiller için kemotaktik faktördür, enflamasyon yerinde vasküler permeabilityi değiştirir.  $C_{5b}$ , mikrobiyal yüzeye bağlanır,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$  ve  $C_9$ 'un oluşturduğu membran atak kompleks oluşumunu düzenler (şekil 4). Membran atak kompleks; mikrobiyal hücre membranlarının bozulmasına neden olur ve en sonunda ölümüne neden olur (4, 5, 60, 63, 70).



Şekil 4. Kompleman aktivasyonu

#### b) Sitokinler

Sitokinler, ufak moleküllü protein yapısında hücre içi iletimde rol alan molekülüdür. Etkilerini hedef hücrede yer alan reseptörler üzerinden gösterirler. Başlıca lökosit ve endotel olmak üzere kanın tüm şekilli elemanları ve vücuttaki diğer hücreler de sitokin salgırlar. Günümüzde moleküler yapıları birbirinden farklı 100'den fazla sitokin tanımlanmıştır. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  KPB sırasında ilk yükselen sitokinlerdir. Bu sitokinler, hem daha fazla TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salgısına, hem de IL-6 ve IL-8, gibi diğer sitokinlerin salınımına yol açarlar. Vücutta, yukarıda belirtilen enflamatuar sitokinlere karşı yer alan en önemli sitokin ise, eski isimiyle sitokin sentezi inhibitör faktör (CSIF) olarak bilinen IL-10'dur (66, 70-71).

Sitokinler hücreler arası sinyal proteinleridir. Lokal veya sistemik immün enflamatuar cevap yanında yara iyileşmesi, hematopoez ve diğer biyolojik olayları düzenler. Molekül ağırlıkları 6 ile 60 kilo dalton (kD) arasında değişir.  $10^{-9}$ - $10^{-15}$  molar konsantrasyonda aktive gösterecek potansiyele sahiptirler ve hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Endokrin hormonlardan farklı olarak özelleşmiş bezler tarafından salgılanmazlar, ama etkileri hormonlara benzer. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderler ve oradaki hücrelerde etki

gösterirler. Hormonlardan farklı olarak etkileri daha geniştir ve eksternal stimulusa cevaben oluşurlar. TNF ve diğer birçok IL vücutta meydana gelen enflamasyonda çok önemli rol alırlar (72). Lenfositlerden salınanlar lenfokin; monosit ve makrofajlardan salınanlar ise monokin adını alır. Transforming growth faktör (TGF)- $\beta$ , eritropoetin, stem cell faktör, monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF) gibi bir kısım sitokinler sadece kanda saptanabilirler ve uzak hedef hücrelerine etki edebilirler. Bunun dışında çoğu parakrin ve otokrin etki şeklinde lokal olarak yakın bölgelere etki yaparlar (73).

Sitokin salgısı KPB'nin hemen başlangıcında artmaya başlar ve ameliyat sonrası 12-24. saatlerde en yüksek seviyeye ulaşır. KPB ve aortik kros klemp süreleri sitokin salgısını etkileyen en önemli parametrelerdir (73).

Sitokinler ve sitokin olmayan mediatörler doğumsal yanıtın büyüklüğünü tanımlamada önemlidir. Sitokinler, özellikle immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan küçük ve orta büyüklükteki proteinlerdir ve genellikle küçük miktarlarda oluşturulurlar. Sitokinlerin isimlendirilmesinde iki temel sınıflandırma kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi IL'dir ve bunlar keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılır. Günümüzde en son olarak IL-1'den başlayarak IL-37'ye kadar numaralandırılmıştır. Diğer numaralandırma işlemi de TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  gibi özel isimler verilmesidir (63, 71, 74, 75-78). Sitokinlerin hücre aktivasyonu oluşturabilmesi için spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir.

#### *İnterlökinler ve İnterferon (INF) - $\gamma$*

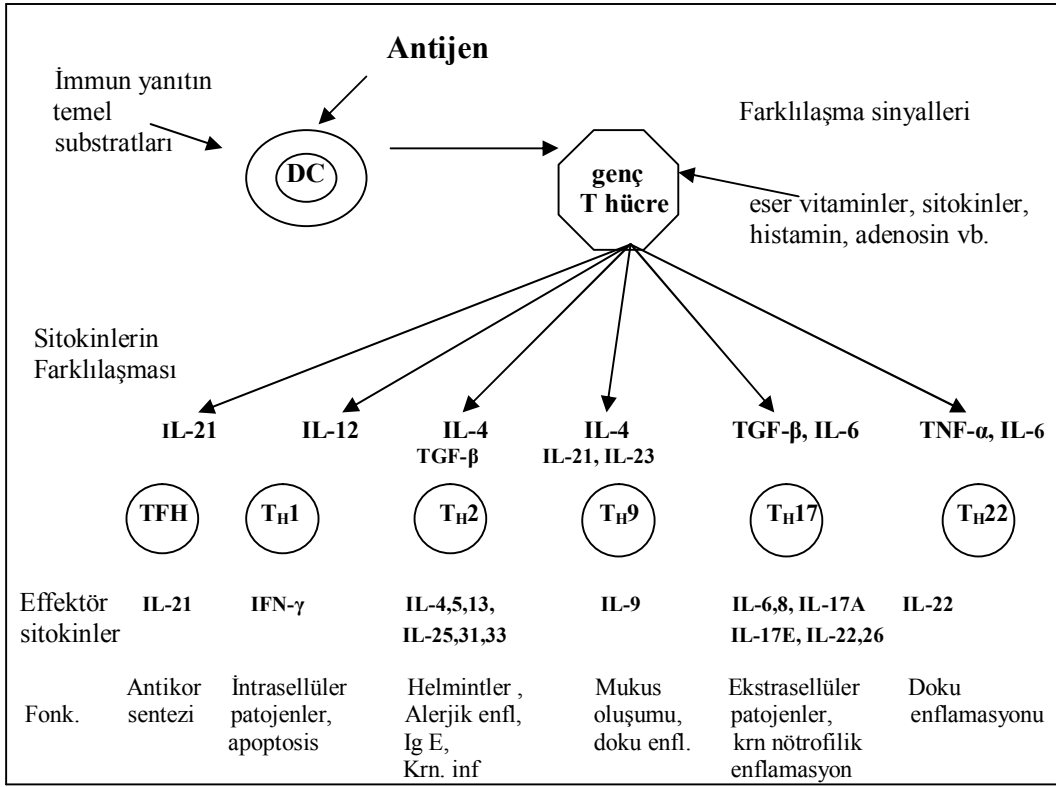
IL-1'in bulunduğu 1977'den beri, IL'ler hakkında yaklaşık 200.000 makale yayınlandı. Spesifik reseptörlere bağlanıp lökosit molekülleri arasında iletişimi sağlayan sekrete edilen proteinlere IL adı verilmiştir. Bu adlandırma aralıksız olarak geliştirdi ve IL-1 familyasının yeni üyelerinin tayini için öneriler yapıldı (79). T helper (T<sub>H</sub>) hücreleri sitokin profiline göre 2 gruba ayrılırlar. CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T hücrelerince salınır ve antijen sunan hücreler ve sitokinler ile etkileşirler. CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T hücreler kendi içlerinde T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>9, T<sub>H</sub>17, T<sub>H</sub>22 ve T-foliküler efektör hücreler olarak adlandırılırlar. Sitokinlerin kendi doğalarına özgü nitelikleri açısından, kemokinlere olan yanıt ve diğer hücreler ile olan etkileşimler sonucunda bu T hücreleri enflamasyonun çok farklı tiplerini hazırlayabilirler. Alerjik hastalıkların gelişimi

sırasında efektör T<sub>H</sub>2 hücreler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 (80, 81) üretir ve IL-25, IL-31 ve IL-33 katkısıyla T<sub>H</sub>2 cevabı ve enflamasyonda rol oynar (Şekil 5) (82).

### *IL-1*

IL-1 ilk bulunan, ateşe yol açan insan lökositik pirojen proteindir (83). IL-1b cDNA, klonlaması sonrasında IL-1b'nin insanda ateşe yol açtığı görülmüştür (84). İki proteinden oluşur (dimer). Bunlar IL-1a ve IL-1b'dir (85).

Makrofajlar, monositler, lenfositler, keratinositler, fibroblastlar ve sinovyal bazal hücrelerden olmak üzere birçok hücre tarafından salınırlar. IL-1a ve IL-1b 'ye cevap olarak bütün bu hücrelerce IL-1RI salınır. IL-1RII reseptörü ile etkileşir. Pro-IL-1b'nin tek başına biyolojik aktivitesi yoktur (86). IL-1 sağlam bir immün sistemde önemli rol oynar, fonksiyonları adaptif immün sisteme göre çevirir. IL-1a ve IL-1b her ikisi de potent proenflamatuar proteinlerdir ve proliferasyon, diferansiasyon ve farklı adaptif olmayan hücrelerin spesifik immunokompetant hücreler üzerine etkisini artırıcı yapıya sahiptir (87). IL-1 ve IL-1RA lokal dokularda enflamatuar hastalıkların oluşumunda etkili olabilmektedir. IL-1'in artmış oranlarda bulunması birçok organda, örneğin eklemler, akciğerler, santral sinir sistemi, GİS ve kan damarlarında enflamatuar ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilmektedir. IL-1 majör enflamatuar mediatör olarak rol alır ve hematopoetik stem hücrelerde ve progenitor hücrelerde bir dengeleyici olduğu tespit edilmiştir (88).



**Şekil 5:** Dentritik hücreler (DC)'lerin T hücrelerine antijen sunumu ve diğer faktörler T hücrelerini indükleyerek IL salgılatır ve TH1, TH2, TH9, TH17, TH22 yada foliküler TH (TFH) hücrelerine farklılaştırır. Bu T hücreleri salgıladığı sitokin profilleri temelinde enflamatuvar cevabı, kemokin cevabını ve diğer hücrelerle etkileşimi sağlarlar (74).

IL-1b kemokin sentezini artırır. IL-8 ile birlikte potent nötrofil kemoatraktan olarak rol alır (89). Nötrofiller proenflamatuvar sitokinlerin tetiklenmesiyle nötrofil granül enzimlerini salarlar ve bu da doku hasarına yol açar (90).

Tek bir IL-1 reseptörü vardır ve bu her iki alt grubu da bağlamaktadır. Esas fonksiyonu enflamatuvar yanıtta arabiluculuk rolü oynamaktır. Fizyolojik etkileri TNF-α'ya benzer. Akut faz reaksiyonlarında önemli rol oynar, bu etki özellikle IL-6 oluşumunun regülasyonunda rol oynar (67).

### IL-2

Esas olarak CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücre reseptörleri (T-cell receptor: TCR) ve antijenlerle aktivasyon sonrasında salınırlar. Pik sekresyonu stimülasyondan 8-12 saat sonra gerçekleşir. Biyolojik cevabı net olarak bilinmemekle birlikte hedef hücreleri CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T hücreleri, NK ve B hücreleridir (74).

T hücre bağımlı immün cevaplarda santral rol oynayıcıdır. T hücrelerinin TCR ve CD28 ile ko-stimülasyonunda IL-2 ve IL-2R salınımı gerçekleşir. IL-2'nin reseptörüne bağlanması T ve B hücrelerinin gelişiminde etkili olmaktadır. IL-2, T hücreleri için esas büyüme faktörü olup CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin tekrarlayan aktivasyonunda faz indükleyici apoptoziste duyarlı hale gelmesine yol açarlar ve regülatuvar T (Treg) hücrelerinde farklı bir mekanizmayla immün cevapları oluştururlar (91).

IL-2 NK hücrelerinin sitolitik fonksiyonlarında proliferasyon ve diferansiasyonunda rol oynarlar. NK'ların stimülasyonu için yüksek miktarlarda IL-2 gereklidir. Daha da önemlisi IL-2 B hücrelerinde büyüme faktörü ve antikor sentezinde bir stimulan olarak görev yapar (74).

#### *IL-6*

Diğer isimleri IFN- $\beta$ 2, B-hücre farklılaştırıcı faktör, B hücre stimulatör faktör 2 (BSF2), hepatosit stimulatör faktör ve hibridoma büyüme faktörüdür (74).

IL-6 orijinal olarak B hücre farklılaştırıcı faktör olarak bulunmuştur. IL-6 herhangi bir IFN aktivitesine sahip değildir, fakat çok fonksiyonlu pleotropik sitokin olarak immün cevabın ayarlanmasında, akut faz cevabında, hematopoez ve enflamasyonda rol almaktadır (92). Geniş spektrumlu biyolojik aktiviteler oluşturmaktadırlar. Hüresel farklılaşma ve hedef hücre üzerine etkiler bunlardan ikisidir. Lökosit trafiği ve aktivasyonunda direkt etkilidir (93).

IL-6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (immünglobulin salınımı), değişik B hücrelerinde büyümeyi uyarma, hepatik akut faz yanıtına yol açma, makrofajlar ve T hücrelerinin etkinleşmesi ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma sayılabilir. Sitokinler arası zengin iletişim (sitokin ağı) IL-6 üretimini düzenler (94).

IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu C-reaktif protein, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlokin -6'nın kontrolü altında sentezlenir (95).

IL-6 hücre defansı ve otoimmünitede önemli rol oynamakta, çünkü birçok otoimmün ve enflamatuar hastalıklarda IL-6'nın düzensiz yetersiz salınımı söz konusudur. IL-6'nın otoimmünitede etkili olduğu ilk olarak kardiyak miksomalı hastalarda gösterilmiştir. Kardiyak miksoma hücreleri IL-6 üretirler ve hastalar otoimmün semptomlar gösterirler (96). IL-6'ya işaret eden diğer otoimmün hastalıklar kronik enflamatuar proliferatif hastalık, B hücre malignitesi ve sistemik lupus eritematozudur (97).

#### *IL-8*

1987'de bir nötrofil-spesifik kemotaktik faktör olarak lipolisakkaridleri stimüle eden (lipopolysaccharide-stimulated (LPS) monositlerden elde edilmiştir ve daha sonraları CXC (ya da  $\alpha$  kemokin) kemokin ailesinden olduğu gösterilip CXCL veya IL-8 olarak adlandırılmıştır (98).

IL-8'in majör etkisi nötrofillerin yeniden yapılandırılması olup, enfeksiyon ya da travma sonrasında gerçekleşmektedir (99). Nötrofil akumilasyonu hızlı bir olay olup 30 dakika içerisinde başlar ve 6 saat boyunca yükselerek devam eder. IL-3'ün varlığında, IL-8 bazofilleri aktive ederek lökotrien ve histamin salınımına yol açar. Böylece, IL-8 doğal immünitede önemli rol oynar. Kemokin fonksiyonu yanında, IL-8 kemik iliğinden periferal kana doğru hematopoetik progenitor hücrelerin salınımını da stimüle eder (100).

IL-8, endotelial hücrelerden vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) aracılığıyla yüksek oranda salınır. Kenar hücreleri ve infiltre makrofajlardan da salındığı bulunmuştur. Anjiogenik aktivitesinin otokrin ve parakrin yollarla yönlendirildiği tahmin edilmektedir (101).

#### *IL-10*

IL-10 ilk olarak 1989'da sitokin sentez inhibitörü olarak tanımlanmıştır. IL-10, 178 aminoasitten oluşup, 36 kD ağırlığındadır. İnsanda başlangıçta, IL-10 esas olarak monositler, T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve DC (Dendritic Cell) tarafından üretilmiştir. (102).

IL-10 enflamatuar cevapta anahtar düzenleyicidir. IL-10'nun immunsuppressif etkileri kişiyi aşırı uyarılmış enflamatuar cevaplara mikrobik enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar gibi durumlara karşı korur. IL-10 primer fonksiyon olarak toll-like receptor (TLR) agonistinin üretimini sınırlar. İndüklenmiş

sitokin ve kemokinleri makrofajlarda ve DC'lerde salgırlar. Direkt etki olarak makrofaj monosit fonksiyonları üzerine major histocompatibility complex (MHC) 2 moleküllerinin ve bunların yardımcı stimülatörü olan CD80/CD86'nın yüzey salınımını azaltır (103).

IL-10, temel olarak immünosüpressif ve immünoeregülatör bir sitokindir. Doğal immün reaksiyonlarla hücre aracılı immünitinin hemostatik kontrolünde gereklidir (104).

IL-10, NK hücrelerinin güçlü bir uyarıcısıdır ve NK hücre aktivasyonunu artırırken, hücre yıkımını da kolaylaştırır. Bundan başka IL 10, doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında bağlayıcı görev üstlenir. Bu işlevini antijen sunucu hücreler için patojenlerin ve ölü hücre artıklarının ortadan kaldırılmasına katkıda bulunarak yapar. Çünkü IL-10'nun indüklediği monosit ve makrofajlar antikor bağımlı sitotoksiste ve opsonize edilmiş partiküllerin fagositozundan sorumludur (105-107).

IL-10'nun bir başka etkisi de, hücre içi siklooksijenaz-2'nin ekspresyonunu azaltıp PGE<sub>2</sub> yapımını inhibe etmesi de, IL-10'nun etkileri arasında sayılabilir. Bu etki hücrede matriks metalloproteinazların inhibisyonuna yol açar. IL-10 ateroskleroz gibi enflamasyonun önemli olduğu vasküler patolojide hem erken hem de ileri evre aterosklerotik plaklarda ekspresse olur ve lokal enflamatuar süreci sınırlandırır (105, 108).

Bundan başka IL-10, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, granülosit-makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), granulosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve TNF- $\alpha$  gibi birçok sitokinlerin inhibisyonunu sağlar, üretimlerini baskılar. Kemokinlerden de monosit kemoatraktant protein (MCP)-1a, (MCP)-1b, RANTES (Regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted protein), IL-8 ve IFN- $\gamma$  protein 10 (IP-10)'nun da salınımını inhibe eder (103).

### *IL-12*

Aktive edilmiş enflamatuar hücreler (monositler, makrofajlar, nötrofiller, mikroglialar, DC'ler gibi) ve az miktarda B hücreler tarafından üretilir (109).

IL-12 bilinen en güçlü NK hücresi uyarandır. NK hücreleri tarafından IFN- $\gamma$ 'nin transkripsiyonunu tetikler ve IL-2 ile kuvvetli bir sinerjizm gösterir. IFN- $\gamma$  üretiminin uyarılmasına ek olarak, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini artırır ve bu hücrelerin büyüme faktörü olarak rol oynar. IFN- $\gamma$ , özellikle sitokin sekresyonunun uyarılmasında, fagositoz ve makrofaj aktivitelerinin düzenlenmesi gibi enflamatuar yanıtın güçlendirilmesinde önemli bir sitokindir. IL-12 intraselüler mikroplara karşı erken doğal immün yanıtın ana mediatörüdür ve hücre aracılı immüntenin anahtar indükleyicisidir (110).

IL-12 ve IFN- $\gamma$  üretiminin veya fonksiyonlarının bloke edilmesinin septik şok sırasında oluşan zararlı enflamatuar etkileri belirgin derecede azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle IL-12 ve IFN- $\gamma$ 'nin sepsis ve SIRS'ın güçlenmesinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (67).

### *IL-18*

IL-18 IL-1 süperfamilyasından proenflamatuar bir sitokindir ve ilk defa 1989'da IFN- $\gamma$  indükleyici faktör olarak tanımlanmıştır ve sonraları gen klonlanması ile IL-18 adını almıştır. IL-18 24 kD'luk inaktif öncül protein olarak sentezlenir. Pro-IL-18 IL-1b'yi caspase-1 yolağında biyolojik aktif molekül olarak kullanır. Caspase-1'in aktivasyonu TLR yolağı aracılığıyla pro-IL-18 matür formuna dönüşerek hücrelerden salınabilir (111).

IL-18 reseptör kompleksi (IL-18R) iki zincirden oluşan heterodimer yapıda olup, IL-1R ailesinin bir üyesidir. Her ikisi de sinyal iletiminin başlatılması için gereklidir. IL-18R'nin  $\alpha$  zinciri ligant bağlanması için gerekliyken,  $\beta$  zinciri ise sinyal için gereklidir (112).

Geniş bir oranda makrofajlar, kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, astrositler ve DC'ler IL-18'i dışa salarlar (113). Tek başına IL-18 saf T hücrelerde az miktarda IFN- $\gamma$  olumuna neden olur, böylece IL-12 kombinasyon durumlarında yüksek miktarda IFN- $\gamma$  salınımı sağlanır (114).

IL-1 ailesinin diğere üyelerinde olduğu gibi IL-18 binding protein (IL-18 BP)'nin hücre dışı formu, sadece bir adet immünoglobulin benzeri formda olup, amino asit dizilerinin bağlandığı IL-18Ra zinciriyle bağlantılıdır (115).

Vücut savunmasında IL-18 önemli bir rol üstlenir. Normal ya da aktiflenmiş immünitede miktarları artar. İn vitro olarak IL-18'in nötralize edilmesi TNF- $\alpha$ , IL-6, INF- $\gamma$ 'nın makrofajlarca sekresyonunu inhibe eder. İlk defa 1999 yılında Gracie ve arkadaşları tarafından (116), insanlarda IL-18'in romatoid artritteki (RA) önemi farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. RA'li hastaların eklemelerinde yüksek oranda IL-18 mRNA'sı ve protein, osteoartritli hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Son çalışmalar, IL-18'in enflamasyonda önemli bir rolünün olduğunu göstermiştir. Yine en son veriler, deneysel ve klinik romatoid sinovitte kronik inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde IL-18'in önemini izah etmiştir (117).

RA gibi IL-18 Crohn hastalığında da önemlidir. Kolit geliştirilen fare modellerinde enflamatuvar patolojiler doku ve serumda artmış IL-18 değerleriyle ilişkilendirilmiştir. Anti IL-18 tedavisi doz bağımlı olarak kolitin şiddetini azaltmıştır (118). Caspase-1 yetmezlikli fareler IL-18 azlığı içerip, kolit gelişimine dirençli bulunmuşlardır (119).

#### *İnterferon gama (INF- $\gamma$ )*

INF- $\gamma$ , Tip II IFN ailesinin benzersiz üyesidir, ilk defa fitohemaglutin tarafından stimule edilmiş insan lökosit kültüründe virüsler için antiviral ajan olarak 1960 yılında gösterilmiştir (112). INF- $\gamma$ , hem CD4<sup>+</sup> yardımcı T hücreleri hem de tüm CD8<sup>+</sup> T hücreleri ve ayrıca NK tarafından üretilir (120).

INF- $\gamma$ , Tip I IFN ile birçok etkinliği paylaşır. INF- $\gamma$ , antiviral etkiyi artırır, antiproliferatif etkiyi aktive eder. INF- $\gamma$ 'nın işlevsel olarak birçok özelliği vardır (121):

1. INF- $\gamma$  mononükleer fagositlerin güçlü bir aktivatörüdür. INF- $\gamma$ , temel makrofaj aktive edici faktör (MAF) olup, T hücrelerinin makrofajları aktive etmesini sağlar.
2. INF- $\gamma$ , MHC-I molekül ekspresyonunu artırır.
3. INF- $\gamma$  direkt olarak T ve B lenfositlerine etkiyle onların farklılaşmasına yardımcı olur.
4. INF- $\gamma$  nötrofilleri aktive eder.

5. Tip I IFN'den daha fazla miktarda NK hücrelerinin sitolitik aktivitelerini uyarır.
6. IFN- $\gamma$  damar endotel hücrelerinin aktivatörüdür. Ayrıca TNF'nin endotel hücrelerine olan etkilerini güçlendirir.

IFN- $\gamma$ , immun sistemin kazanılmış ve doğal savunmasında aracılık görevi yapan bir sitokindir. İlâveten TH1 yanıtının gelişiminde de rol oynar, IFN- $\gamma$ , lokal olarak lökosit-endotel hücrelerinin regülasyonunda rol oynar. IFN- $\gamma$  çok geniş kemoatraktanların ve adezyon moleküllerinin (ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) -1) olduğu bir süreçte düzenlenirler (122).

IFN- $\gamma$ , RA'nın patogeneğinde de rol almıştır. Arthritis başlangıç ve şiddeti IFN- $\gamma$ 'nın etkisiyle azalmıştır veya nötralize edilmiştir ve hastalığın başlangıcında IFN- $\gamma$ 'nın rolü olduğu ileri sürülmüştür (123). IFN- $\gamma$ , hastalıkların ileri aşamalarındaki enflamatuvar gidişi de inhibe edebilir ve IFN- $\gamma$ 'nın bir yeteneği de IL-17 sekresyonunun baskılanmasıdır. Bununla beraber, hastalığın şiddetlenmesi için IL-17 oluşumu gerekli değildir ve IFN- $\gamma$  T hücrelerinde antiproliferatif ve proapoptotik etkiler yoluyla inhibisyona aracılık eder (124).

#### *Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ );*

TNF- $\alpha$  157 aminoasitten oluşan bir polipeptid moleküldür. Hem membrana bağlı hem de salınmış iki formu mevcuttur ve her ikisi de aktiftir. Her iki formunun da esas kaynağı aktif makrofajlardır. Ancak nötrofil, fibroblast, mast hücreleri, lenfosit ve düz kas hücrelerinden de salınmaktadır (125).

Vasküler hücrelerde fosfolipaz A ve PAF sentezini artırır. İlâveten serbest radikaller, süperoksit ve hidroksil gibi reaktif oksijen deriveleri ve nonradikal hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşumu artar (2). Serbest oksijen radikalleri damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olurlar. Monosit, fibroblast ve endotel hücreleri gibi TNF- $\alpha$  ile stimüle olan hücreler koloni stimüle edici faktörleri salgılatırlar (126).

TNF- $\alpha$  monosit ve PMNL'ler için kemotaktik bir ajandır. Fagositoz, endotele yapışma, süperoksit derivelerinin salınımı ve prokögulan aktiviteyi uyarır. Aynı zamanda PGI<sub>2</sub> ve PAF sentezini de stimüle ederek erken dönemde vazodilatasyona, geçirgenlik artışına ve lökosit birikmesine neden olur. TNF- $\alpha$ , aynı zamanda PMNL'leri aktive eden IL-8 ve MCP-1'in salınımına yol açar. Bu da TNF- $\alpha$ 'nın proenflamatuvar bir sitokin olduğunu gösterir (126).

### *Tümör nekroz faktör-beta (TNF-β)*

Esas kaynak T<sub>H</sub>1 hücreleridir. TNF-α ile yakın ilişkilidir. Membrana bağlı formudur. Her ikisi de benzer etkili olmakla birlikte invitro ortamda TNF-β daha az potenttir (67).

### *Transforming growth faktör- β<sub>1</sub> (TGF- β)*

TGF-β bilinen en güçlü immün-supresif moleküllerden biridir. TGF-β immün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise etkinleştirerek immün ve enflamatuar cevabı baskılamaktadır (127).

Çeşitli hücrelerden ve dokulardan salgınır. IL-2'ye bağlı T hücre proliferasyonu ve IL-2'nin kendi oluşumunu artıran etkisini inhibe ederek T hücrelerinin büyümesini düzenler (67).

Enflamatuar yanıt süresinin regülasyonunda önemli rol oynar. Güçlü immünosupresif ve immünomodulatör etkili bir sitokindir. MI sonrası reperfüzyonun hasar oluşturacak etkilerini düzenlemek amacıyla eksojen olarak TGF-β verilebilmektedir. TGF-β, miyokardial iskemi sonucu TNF-α salgınımını inhibe eder ve koroner dolaşımında süperoksit anyonu oluşumunu azaltır (67).

### *Granulosit-koloni stimüle edici faktör*

GC-CSF, GM-CSF'yi yapan benzer hücrelerce yapılır. 19 kD'luk bir dimerdir. GC-CSF dolaşımında bulunur. Özellikle granülositlere dönüşecek progenitorlara etki eder. GC-CSF uzağa etki edebildiği için, nötrofil olgunlaşması ve kemik iliğinden serbestleşmesi, kemik iliği dışında oluşan inflamatuvar reaksiyonlardan oldukça fazla etkilenir (128)

### *Makrofaj-koloni stimüle edici faktör (M-CSF)*

Buna CSF-1 de denir. Makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından yapılır. 40 kD'luk bir dimerdir. M-CSF reseptör, C-kit ligant ile yapısal olarak ilişkilidir. M-CSF reseptör geni, başlangıçta viral bir onkojenin normal hücresel kopyası olarak bulunmuştur. M-CSF, daha olgun monositlere dönüşecek olan monosit progenitorlara etki eder. GM-CSF'de olduğu gibi MCSF de dolaşımında bulunmaz ve esas koloni uyaran etkisi, ilik boşluğundaki lokal üretiminden kaynaklanmaktadır (120, 128)

Biyolojik etkilerini M-CSF reseptörleri ile oluşturmaktadır. Makrofaj aktivasyonu, fagosit ve makrofajların hücre öldürme fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol oynar. M-CSF stimülasyonu plazminojen aktivatörleri, PGE, reaktif oksijen ve reaktif nitrojen ürünlerinin oluşumunu artırır (67).

#### *Granülosit-Makrofaj-koloni stimüle edici faktör*

GM-CSF, nötrofil oluşumu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde fizyolojik olarak önemli rol oynar. Hayvansal çalışmalarda GM-CSF'in hematopoetik nötrofil öncül koloni büyümesini düzenlediği, kemik iliği nötrofil depo havuzundan salınımı uyardığı, kemotaksis, oksidatif metabolizma ve fagositozu artırdığı gösterilmiştir (129).

#### *Platelet aktive edici faktör*

Enflamasyonda rol alan hücrelerde yapıp buradan salınan fosfolipit yapısında bir mediatördür. Hücrede şekil değişikliği, granül sekresyonu ve agregasyonunu indükler. Uyarılmış trombositlerden de serbestleştiği için diğer agonistlerin etkilerini kısmen yönlendirdiği düşünülmektedir (130).

PAF reseptörünün moleküler özelliklerini belirlemeye yönelik çalışmalar sürmektedir. Hücre içi ve dışı yedi transmembran domainden oluştuğu gösterilmiştir

PAF'ın reseptörüne bağlanması ile fosfolipaz C (PLC) ve fosfolipaz A2 (PLA2) aktive olur. Aktivasyonun G protein aracılığı ile olduğuna dair çalışma sonuçları bulunmaktadır (131). PAF'ın tirozin kinazı uyardığı da gösterilmiştir (130).

#### *Araşidonik Asit ve Tx<sub>2</sub>*

Egzojen olarak eklenen veya endojen olarak salınan araşidonik asit, siklooksijenaz ile hızla siklik prostaglandin endoperoksitlere (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) dönüşür. Ara ürünler olan endoperoksitler, trombosit aktivasyonuna yol açarlar. Bu metabolitler Tx sentetaz aktivitesi ile Tx<sub>2</sub>'ye dönüşürler. Tx<sub>2</sub> bu yolun majör metabolitidir. Potent vazokonstriktör ve trombosit agonistidir (132).

Trombositlerin endoperoksitler ve Tx<sub>2</sub> için tek tip reseptörü olduğu düşünülmektedir. Endoperoksitler ve Tx<sub>2</sub>'nin trombositlerde spesifik bölgelere bağlanmasını hücrede şekil değişikliği, agregasyon ve granül sekresyonu izler. Tx<sub>2</sub> ile uyarılmış trombositlerde, hücresel ve hücre dışı kaynaklı sitozolik Ca<sup>2+</sup> düzeyi artışı, fosfotidilinositol difosfat (PIP<sub>2</sub>) hidrolizi olduğu gösterilmiştir. c-AMP düzeyini de azaltıcı etkisi vardır (133).

Araşidonik asit lipoksijenaz enzimi aracılığı ile 12-hydroxyeikosatetraenoik asit ve 12-hydroperoxyeikosatetraenoik asit'e dönüşür. Bu ürünler trombosit agregasyon inhibitörüdür. Yüksek konsantrasyonlarda araşidonik asit eklenmesi trombositlerde inhibitör etki oluşturmaktadır (132).

#### **c) Serbest oksijen radikalleri**

Son yıllarda yapılan araştırmalar miyokard iskemi-reperfüzyon hasarının akut enflamatuar yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (5, 134). Reaktif oksidanlar diye adlandırılan maddeler süperoksit, hidrojen peroksit, NO ve hipoklorik asid olup bunlar hücre içi toksik etkiye sahiptirler. Bu maddelerin oluşumunda sitotoksinlerin önemli rolleri vardır (135).

Süperoksid anyonu, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroksil radikalleri, singlet oksijen gibi serbest oksijen radikalleri membran lipidlerini etkileyerek permeabilite artışı oluşturur ve bunun sonucu organ disfonksiyonları oluşturur (7, 59).

#### **d) Enflamasyonda pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu**

Doku hasarı ve enfeksiyon sırasında pıhtılaşma sistemi aktive olmaktadır. Pıhtılaşma sistemi başlıca iki alt gruba ayrılmaktadır (66). İntrensek yol, Hageman Faktörü tarafından aktive edilen plazma proteinleri serisidir. Aktive olan Hageman faktörü protein kaskadının aktivasyonunu tetikler ve en sonunda trombin oluşur. İntrensek yol en sık direkt doku travmaları ile aktive olmaktadır. Ekstrensek yol, doku yüzeylerinde açığa çıkan doku faktörü ile aktive olur. Ekstrensek yol enfeksiyon ve sistemik enflamasyon sırasında aktive olan esas koagülasyon yoludur (66).

Aktive olmuş pıhtılaşma faktörleri enflamatuar sistemi de aynı anda uyarır. Bunun sonucunda endotelden proenflamatuar sitokinler (TNF $\alpha$ , IL-1 gibi) salınır. Bir yandan sitokinler ve enflamatuar mediatörler koagülasyonu daha çok uyarırken, diğer taraftan da trombin ve diğer serin proteazlar da hücre yüzeyindeki reseptörleri daha çok aktive edip enflamasyonu artırır (136). Öte yandan aktif protein C nin endotoksinle uyarılmış monosit/makrofaj kültüründe TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 yapımını baskılayarak anti-enflamatuar etki yaptığı gösterilmiştir (137).

Ayrıca fibrin oluşumunu hasar bölgesinde sınırlayan birkaç kontrol mekanizması da bulunmaktadır. Bunlar; doku faktörü (Tissue factor; TF) yolak inhibitörü, protein C sistemi, damar duvarındaki antitrombin ve

glikozaminoglikanlardır. Bu mekanizmalardaki bozukluklar ile trombotik hastalıklar oluşur. Antitrombin karaciğerde üretilir ve trombinin etkisizleştirir. Fibrinin trombine bağlanması başlıca heparin ve glikozaminoglikanlar tarafından sağlanır. Ayrıca, aktive protein C, monositlerden trombinin uyardığı TNF üretimini de azaltır. Bu nedenle antikoagülan ve antiinflamatuvar etkileri vardır. TF yolak inhibitörü trombin oluşumunu düzenler, endotel hücrelerinin yüzeyinde ve plazmada lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. ayrıca TF-VIIa kompleksini inaktive eder (138).

#### **1.1.2.1.1.2. Hücresel Komponentler**

Hücresel komponent sabit, dolayısıyla oksijenatörden geçmeyen endotel hücreleri ile hareketli olan monosit, trombosit ve eritrositlerden oluşur (21).

##### **a) Eritrositler**

KPB'de shear strese bağlı olarak eritrositlerde hasar oluşmaktadır. Bir diğer faktör de kompleman aktivasyonu ile membran attack complex (MAC) tarafından membranlarda oluşturulan hasardır. Eritrositlerin hasarı sonucu oluşan serbest hemoglobin plazma viskozitesini ve onkotik basıncını artırarak doku fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Hemoglobinin oto oksidasyonu sonucu sitotoksik serbest oksijen radikalleri salınır. Eritrositlerin parçalanması sonucu salınan adenosin difosfat (ADP) trombosit fonksiyonlarını değiştirebilir (67).

##### **b) Nötrofil ve damar endoteli**

KPB'nin başlangıcında hemodilüsyonun da etkisiyle nötrofil sayıları düşer. Ameliyat sonrası ise artar. Nötrofil aktivasyonunu artıran en önemli agonistler kallikrein ve C5a'dır (139-140). Nötrofiller aktivasyon sonucu daha fazla adezif olurlar ve ortama serbest oksijen radikalleri gibi sitotoksik maddeler salgırlar. Özellikle akciğerlerde belirgin olmak üzere dokularda nötrofil birikimi sonrası açığa çıkan proteolitik ve de kuvvetli lizozomal enzimler kapiller permeabilitede artışa neden olurlar (141). Sonuç olarak ekstrasellüler ortama sıvı kaçıışı ve elektrolit dengesizliği olur.

KPB'de damar endotelinin aktivasyonu ile humoral faktörler aktif hale gelmektedir. Endotele yapışan nötrofillerin sitotoksik protezları KPB sonrası organlarda meydana gelen hasarda önemli rol oynamaktadır (4, 5, 59, 60, 63, 66, 142, 143).

### **c) Monositler**

Monositler ve makrofajlar genel olarak uzun ömürlü, büyük hücrelerdir. Vücutta bir stimulus sonucu o bölgeye hareket ederek mikroorganizmaların ve hücre fragmanlarının fagositozunda rol alırlar. Ayrıca sitokin salınımında rol oynarlar. KPB sırasında trombin oluşumunda ve proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve MCP-1), PG'lerin ve NO'nun salınımında rol oynarlar. KPB esnasında C5a, trombin, trombosit faktör-4 (PF-4; platelet factor-4) monosit aktivasyonunda önemli rol oynarlar (144).

### **d) Trombositler**

KPB'nin başlangıcı ile beraber ortamdaki trombositler aktive olurlar. Platelet aktivasyonuna yol açan başlıca agonist trombindir (145).

Ayrıca epinefrin, PAF, vazopressin ve katepsin G de trombosit aktivasyonunda rol alır. Trombosit aktivasyonu ile beraber, yüzeydeki glikoprotein (Gp)IIb-III reseptörleri açığa çıkarak ortamdaki fibrinojeni bağlarlar. Bu bağlanma ortamdaki trombositlerin yabancı yüzeylere ve birbirlerine (agregasyon) bağlanmasını sağlar (141). Trombositlerin birbirleriyle bağlanması sonucu geriye dönüşümü olmayan agregasyon meydana gelir. Bu agregat-protein kompleksi, trombosodin tarafından stabilize edilir. Aynı zamanda salınan TxA<sub>2</sub>, platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyona neden olur (59, 4, 5, 66).

Sonuç olarak trombositler oksijenatör ve tüp setlerin iç yüzeylerine bağlanırlar. Bu mekanizma ortamdaki trombositlerin kalitatif olarak bozulmasına yol açar. Ayrıca KPB'nin başlaması ile ilk dakikalardan itibaren hemodilüsyonun da etkisiyle trombosit sayısı KPB öncesi döneme göre % 70-80 oranında azalır. Dolayısıyla trombositler hem kalitatif ve hem de kantitatif olarak zarar görürler (146).

KPB sırasında endotel hücre aktivasyonuna yol açan başlıca agonistler, Trombin, C5a ve TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  sitokinlerden oluşur (147-149). Özellikle TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$ 'nin etkisi ile nötrofil ve monosit adezyonunda rol oynayan ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve P-selektinler endotel hücrelerinden sentezlenir. Yine sitokin etkisi ile PGI<sub>2</sub> ve NO salgısı artarak devam eder. Sonuçta vasküler permeabilite artar (53).

Endotel hücrelerinden ayrıca proenflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, PAF), vücuttaki en önemli vazokonstriktör maddelerden olan endotelin-1 diğer vazoaaktif mediatörler (histamin, norepinefrin ve BK) salgılanır (150).

### **1.1.2.2. Kazanılmış İmmün Yanıt**

Bağışıklık sisteminin görevi, kendisinden olanı olmayandan ayırt ederek konağı yabancı organizmaların işgalinden korumaktır. Böyle bir sistem yaşam için de gereklidir. İyi çalışan bir bağışıklık sistemi, konağı mikroorganizmalar veya toksinler gibi dış faktörler yanında, tümörler veya otoimmün fenomenler gibi endojen faktörlere karşı da korur. Canlı organizmalar eksternal invazyona karşı iki şekilde yanıt verirler; doğuştan olan bir doğal bağışıklık ve sonradan kazanılan adaptif bağışıklık. Doğal bağışıklık doğustandır ve nonspesifiktir. Cilt yüzeyi doğal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattı iken enzimler, alternatif kompleman sistemi yolu, akut faz proteinleri, doğal öldürücü hücreler ve sitokinler savunmaya ek hatlar sağlarlar. Daha karmaşık yapıda olan organizmalarda, doğal bağışıklık sistemi savunmasıyla karşılaşmış yabancı antijenlerle tetiklenen bir adaptif bağışıklık sistemi bulunmaktadır. Adaptif bağışıklık sistemi hem yabancı antijenin kendisine spesifiktir hem de aynı veya benzer ajanlarla tekrar karşılaşıldığında daha yoğun yanıtı olanak sağlayan bir immünojenik hafızaya sahiptir (151)

Yabancı maddelerin tanınması ve takiben eliminasyonu için özelleşmiş doku, organ ve biyolojik faktörlerin karmaşık bir bağlantı ağına gereksinim vardır (152). Çoğu yabancı immünojen bağışıklık sisteminde doğal halleri ile tanınmaz ve yüzeylerinde yoğun olarak sınıf II MHC molekülleri ve aksesuar ko-stimülör molekülleri ifade eden profesyonel antijen-sunan hücrelerce tutulmaları ve işlenmeleri gerekir. Bu özgül hücreler arasında makrofajlar, lenfoid dokudaki dendritik hücreler, ciltteki langerhans hücreleri, karaciğerdeki kupffer hücreleri, sinir sistemindeki mikrogial hücreler ve B lenfositleri yer alır. Dalak ve lenf nodlarındaki dendritik hücreler de birincil immün yanıt sırasında primer antijen sunan hücreler olabilirler. Diğer antijen-sunan hücreler ikincil immün yanıtta daha önemli olabilirler. İmmünojenlerle karşılaşma sonrası antijen-sunan hücreler yabancı maddeyi fagositoz veya pinositozla içeri alır, ana yapıyı modifiye eder ve MHC sınıf II molekülleri ile ilişkili olarak proteinin yüzeyindeki antijenik fragmanları açığa çıkarır. Polisakkaritler gibi T hücresinden bağımsız antijenler, T hücrelerinin desteği

olmadan B hücrelerini aktive edebilirler. Bu antijenler B hücre reseptörlerine bağlanırlar ve çeşitli tipte hücrelerce üretilen aktivasyon sinyalleri ile birlikte B hücrelerini doğrudan aktive ederler. Ancak çoğu antijen önce içeri alınarak B hücreleri ve diğer Antijen Sunan Hücreler (ASH) tarafından işlenmeyi ve sonrasında CD4<sup>+</sup> T hücrelerince tanınmayı gerektirir (153).

DC4<sup>+</sup> T hücrelerinin en iyi tanınan alt tipleri Th1 ve Th2 hücreleridir. Bu alt tipler oluşturdukları sitokinler tarafından tanımlanmaktadır. Th1 hücreleri tarafından oluşturulan primer sitokin INF- $\gamma$ 'dır. INF- $\gamma$ , ilaveten makrofajların aktivasyonuna neden olur ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sitolitik fonksiyonlarını uyararak proenflamatuar yanıtı güçlendirir. INF- $\gamma$  aynı zamanda opsonizasyon ve kompleman bağlayan IgG<sub>2a</sub> antikorlarını oluşturmak üzere B hücrelerini uyarır. Th1 cevabının uyarılması IL-12 oluşturan makrofaj ve dentritik hücreler tarafından oluşturulur (66).

### **1.1.2.3. Enflamatuar yanıtta genetik polimorfizmlerin rolü**

Günümüzde kalp cerrahisinde enflamatuar yanıtla ilgili birçok mekanizma aydınlatılmış, hemoliz, trombositopeni ve emboli ile ilgili faktörler ortaya çıkarılmıştır. Bununla birlikte aydınlatılması gereken birçok faktör de geride kalmıştır. Kalp cerrahisi ve KPB'ye bağlı gelişen enflamatuar yanıt sistemik organ disfonksiyonuna yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olur. Bu mortalite ve morbidite çeşitli hasta gruplarında farklı oranlarda karşımıza çıkar. Bunun nedeni iki mekanizma ile açıklanır. Bunlardan birincisi yaşlı, kardiyak fonksiyonları kötü ve daha geniş kapsamlı cerrahiye giden hasta grubunda sonuçlar kötü olabilir. İkinci mekanizma ise bu hastalar aynı derecede fiziksel ve kimyasal travmaya farklı cevap verirler. Bir başka deyimle bu hastaların genetik yapıları farklı şiddette yanıtların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu konu özellikle son yıllarda insan genomuna yönelik çalışmaların artması sonucu önem kazanmaya başlamıştır (154).

Schroeder ve ark. (155), yaptıkları çalışmada KPB kullanarak yaptıkları koroner bypass ameliyatlarında, homozigot TNF- $\beta_2$  aleli taşıyan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek TNF- $\alpha$  seviyelerine rastlamışlardır. Ryan ve ark. (156), yaptıkları çalışmada TNF- $\beta_1$  ve IL-10-1082A aleli taşıyan hastalarda ameliyat sonrası dönemde laktik asidoz gelişimine rastlamışlardır. Laktik asidozis ameliyat sonrası dönemde düşük kalp debisi ve kötü prognozun belirleyicilerindendir.

Kompleman aktivasyonunun enflamatuar yanıtı ortaya çıkaran ana faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar değişik kompleman polimorfizmlerinin farklı yanıtlar ortaya çıkardığını göstermiştir. C4A alellinin mevcudiyeti KPB’de kompleman sistemi kaskat ürünlerinde normalden daha farklı bir artışa yol açmıştır (157).

Sonuç olarak KPB, oluşturduğu SIRS’a bağlı olarak ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan bir durumdur. Son yıllarda kalp cerrahisinde ortaya çıkan yeni eğilim KPB’yi kullanmadan kalp ameliyatlarını gerçekleştirme yönündedir. Bu durum kalp cerrahisinde “*of-pump*”, “*daha az invazif-less invaziv*” adı verilen kavramların doğmasına yol açmıştır. Bununla birlikte bu yöntemlerin hangi hasta gruplarında uygulanacağı yönünde kesin bir fikir birliği sağlanmamıştır. Genel kanı, bu yöntemlerin riskli hasta gruplarında uygulanması yönündedir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin önceden tespiti bu konuda gelecekte daha bilinçli endikasyonların konmasına yol açacaktır. Bu kavramların eşliğinde ameliyat öncesi belirli genetik risk faktörlerinin tespiti KPB’ye bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynayacaktır (154).

#### **1.1.2.4. Klinik Özellikler**

##### **1.1.2.4. 1. Koroner arter hastalığı ve CRP**

C-reaktif protein (CRP) insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. Enflamatuar yanıtın akut fazı, herhangi bir uyarıya karşı (enfeksiyon, travma vb) ani bir şekilde başlatılan fizyolojik değişikliklerle karakterizedir. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir (158). Son yıllarda CRP yüksekliğinin, enflamatuar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları (159), 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek miyokard infarktüsü (MI) ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir.

Araştırmacılar CRP’nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin kullanımının

kardiyovasküler olayları azalttığıının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda 3- hidrokxi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü (statin) olan lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir (160).

C-reaktif protein, kronik stabil koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (153). Hem stabil, hem de stabil olmayan angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur (161).

Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları h-CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir (160, 162). Kardiyovasküler olayları öngörmeye enflamatuar ve lipid markerların tümü karşılaştırıldığında, C-Reaktif proteinin tüm diğer biyomarkırlara (LDL de dahil) üstün geldiği görülmüştür (141). CRP'nin proaterojenik özelliğinin, bu yüksek öngörme gücüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünölmektedir.

#### **1.1.2.4.2 Kalp Cerrahisinde Sitokinler**

KPB kullanılarak yapılan kalp cerrahisi sırasında, sistemik enflamatuar reaksiyonların aktive olması son yıllarda kalp cerrahisi sonrası görölen birçok komplikasyonun sebebi olarak gösterilmektedir. Bu reaksiyonların oluşmasında kanın ekstrakorporeal dolaşımda suni yüzeyler ile teması, ameliyat travması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi gibi bazı faktörlerin tetikleyici rol oynadığı düşünölmektedir. Yukarıda sayılan faktörlerin neticesinde moleküler düzeyde başlayan reaksiyonlar KPB sonrası gözlenen pek çok organ disfonksiyonundan sorumlu olabilir. Bunların başlıcaları; kanama bozuklukları, kalp disfonksiyonlar, solunum sistemi, nörolojik sistem, böbrek, karaciğer ve mide-barsak bozukluklarıdır (163).

Franke ve ark (77), kardiyak operasyonların bifazik immün yanıt oluşturduğunu belirtmektedir. Birinci faz (postoperatif birinci gün) doğal immün sistemin proenflamatuar reaksiyonlarını yansıtır ve bunlar postoperatif 3. günde bazal seviyeye iner. Burada IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-10 seviyelerinde artış saptanır. İkinci faz (postoperatif 5. gün), kazanılmış immün sistemin yanıtını gösterir ve reaksiyonun

antiinflamatuvar tipi ile karakterizedir (Tablo 4). Burada INF- $\gamma$ , IL-5 seviyelerinde artış saptanır.

**Tablo 4:** Kardiyak cerrahi sonrası sitokinlerin salınım zamanları

Sitokin	Başlangıç zamanı	Peak zamanı	Süresi
<b>TNF</b>	KPB'nin başlangıcından sonra	2-18 saat sonra	24 saat
<b>IL-1</b>	KPB'nin sonlandırılmasından sonra	24 saat	-
<b>IL-6</b>	KPB'nin başlamasından 2 saat sonra	4 saat	3-5 gün
<b>IL-8</b>	Yeniden ısınma sırasında	1-3 saat sonra	24 saat
<b>IL-10</b>	KPB'nin sonlandırılmasından sonra	KPB sonrası 1 saat	Birkaç saat

Günümüzde KPB'nin bu zararlı etkilerinden korunmak için değişik farmakolojik ajanlar denenmiş, heparin kaplı sistem kullanımı ve lökosit azaltılması gibi teknikler geliştirilmiştir (164-166).

#### 1.1.2.5. Sistemik Enflamatuvar Yanıtta Antiinflamatuvar Tedavi Stratejileri

Sistemik enflamatuvar yanıtın zararlı etkilerinden korunmak amacıyla çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 5), (4, 67).

**Tablo 5:** Sistemik enflamatuvar yanıtın korunmada kullanılan ilaçların etkileri

İlaçlar	Etkileri	Klinik etkileri
<b>Kortikosteroidler</b>	↓ TNF, IL-6, IL-8 ↑ IL-10	Myokard ve akciğer hasarını azaltır
<b>Aprotinin (yüksek doz)</b>	↓ TNF, IL-1, IL-6, IL-8, iNOS ↑ IL-10	Kardiyoprotektif Kanamayı azaltır
<b>Östrojen</b>	↓ TNF, IL-6	Kardiyak performansı artırır
<b>Adenozin</b>	↓ TNF, serbest radikal, nötrofil aktivasyonu	Kardiyoprotektif
<b>Sodyum nitro prussid</b>	↓ TNF, IL-1, IL-6, IL-8, CD11b, C3, C5a	
<b>Fosfodiesteraz inh. (PDEİ)</b>	↓ TNF, IL-1, IL-6	Myokard fonksiyonunu artırır
<b>Amiodarone</b>	↓ TNF, IL-6	
<b>Amlodipine</b>	↓ IL-6	
<b>Ketamin</b>	↓ TNF,	
<b>E vit, C vit, Allopurinol</b>	Antioksidan	Myokard hasarını ve perioperatif morbiditeyi azaltır

### *Kompleman inhibitörleri*

Kompleman sistemi aktivasyonu KPB'ta ortaya çıkan enflamatuvar yanıtın en önemli sebeplerindendir. C5b-C9 yolunu bloke eden rekombinant C5 antikollarının bu yönde etkili olduğu belirtilmektedir. 2006 yılında tamamlanan PRIMO-CABG çalışması, selektif C5 inhibitörü olan **Pexelizumab**'ın yüksek riskli, uzun kros klemp süresi olan koroner arter bypass hastalarında morbiditeyi azalttığını ortaya koymuştur (167). Diğer bir çalışmada ise kompleman sisteminin alternatif yoldan aktivasyonu bloke etmek amacıyla rekombinant faktör D antikoru kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (168).

### *Aprotinin*

Aprotinin doğal olarak meydana gelen proteolitik enzim inhibitörüdür. Sığırların lenf nodlarından kallikrein inaktivatörü olarak bulunmuştur. Düşük aktivitede tiroid, böbrek ve trakea ile özofagus müköz membranlarında, keçi ve koyunların bazı organ ekstrelerinde de görülür (169).

Plazminojen aktivatörlerini ve plazminin etkisini inhibe eder. Faktör VIII ve Faktör IX'u antagonize ettiği için plazma tromboplastin oluşumunu ve protrombinin trombine dönüşümünü inhibe eder. Trombositlerin trombin tarafından agregasyonunu önler. Bu etki, moleküler düzeyde adezyon ve agregasyondan sorumlu olan von Willebrand (GP1b) reseptörleri ile fibrinojen reseptörlerinin plazmin tarafından kaldırılmasını engellemesine bağlıdır (170).

Sonuç olarak aprotinin bilinen en güçlü serin proteaz inhibitörlerindendir. Kallikrein inhibisyonu, antifibrinolitik ve nötrofil migrasyonunu engelleyici etkileri mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalar aprotininin IL-6, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 seviyelerini azalttığını göstermektedir (171). Bununla birlikte son çalışmalar kardiyopulmoner bypass esnasında aprotinin uygulanmasının mortaliteyi artırdığını göstermektedir ve ilaç bugün için piyasadan çekilmiştir (154).

### *Kortikosteroidler*

Bu grup ilaçlar uzun yıllardır iltihabi reaksiyonu baskıladığı bilinen ve bu nedenle geniş kullanım alanı bulmuş olan maddelerdir. Kapiller permeability, lökosit migrasyonunu ve ödem oluşumunu azaltır. Bu etkileri KPB sonrası da gösterilmiştir (172). Bu ilaçların preoperatif kullanımı IL-6, IL-8 (173), endotoksin salınımı (174) ve lökosit integrin üretimini (175) azaltmaktadır. Proenflamatuvar

sitokinlerin metilprednizolon ile önemli miktarlarda azalması normotermik veya hafif hipotermik (32-37°C) KPB varlığında gösterilmiştir (173). Ayrıca NF-kB enflamatuar mediyatörlerin kontrolünü sağlayan önemli bir transkriptin faktörüdür. Kortikosteroid (deksametazon) uygulaması ile TNF- $\alpha$ 'nın ekspresyonu da azalmaktadır (176).

#### *Östrojen*

İnsan epidemiyolojik çalışmalarında östrojenin ateroskleroz gelişiminde inhibitör etkisi olduğu kabul edilmektedir. Menapoz öncesi kadınlarda kardiyovasküler risk düşük iken, menapoz sonrası bu fark ortadan kalkmaktadır. Yapılan çalışmalarda damar düz kas hücrelerinde, endotelde, kardiyak miyositlerde ve fibroblastlarda östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (67).

Östradiolün IL-6 ve TNF- $\alpha$  oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Sitokin oluşumunun da bu inhibisyonu, enflamatuar reaksiyon sırasında immün yanıtta derin etkiler oluşturmaktadır. Bazı cerrahlar açık kalp operasyonlarında kan kaybını azaltmada östrojenlerin kullanılabileceğini önermişlerdir. 17 $\beta$ -östradiolün kullanılması kardiyak performansı, kardiyak outputu, karaciğer fonksiyonlarını belirgin olarak düzeltir ve plazma IL-6 seviyelerindeki artışı azaltır (67).

#### *Adenozin*

Adenozin'in immün ve enflamatuar hücrelerin aktivitelerini regüle ettiği bilinmektedir. Düz kas gevşetici etkilerinden bağımsız olarak kardiyoprotektif etkileri olduğu bilinmektedir. Adenozin intrakoroner verildiğinde, kapillerlerde eritrosit ve nötrofil durgunluğunu belirgin derecede azaltarak iskemik zondaki bölgesel ventrikül fonksiyonlarını düzeltir ve infarkt alanını küçültür. Adenozin, nötrofil tarafından serbest oksijen radikali oluşumunu engelleyerek reperfüzyon sırasında oluşan serbest radikal hasarını azaltır (67).

#### *Sodyum nitroprussid*

Serbest oksijen radikallerini temizleyerek kardiyoprotektif etki gösterir. Bir NO donörüdür ve kompleman aktivasyonunu inhibe eder. Koroner arter bypass cerrahisi uygulananlarda reperfüzyonun erken aşamasında sodyum nitroprussid verildiğinde IL-6, IL-8 ve lökosit seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (177, 178).

### *Fosfodiesteraz İnhibitörleri (PDEİ)*

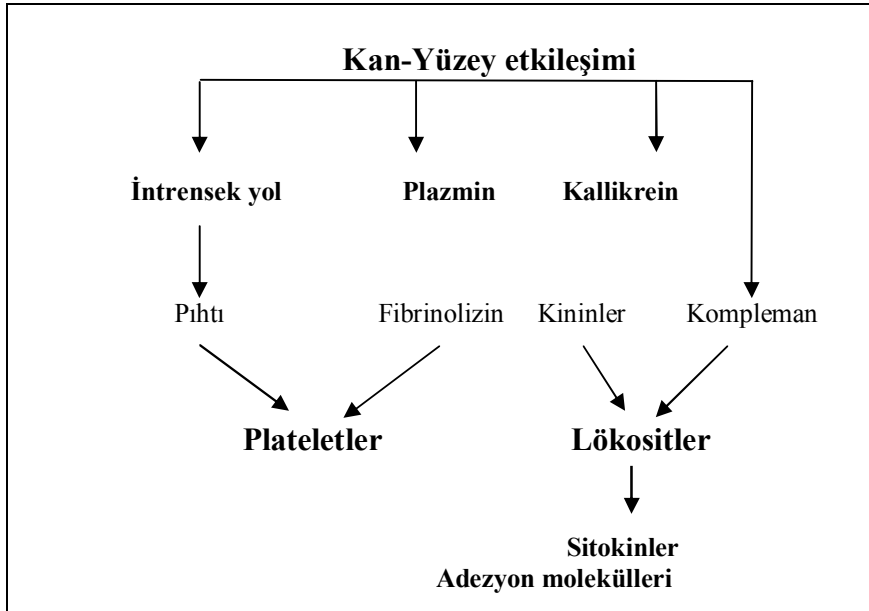
Bu enzim inhibisyonu intrasellüler siklik adenozin monofosfat (c-AMP) ve kalsiyum seviyelerini artırır. Bunun neticesinde periferik damar rezistansı vazodilatasyon sonucu azalır ve miyokard kasılma gücü artar. Bu sebeple kardiyak cerrahi sonrası kalp performansını artırır (179). Fosfodiesteraz inhibitörleri IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF-  $\alpha$  ve NO salınımını azaltır (180). Bu sonuçlar plazma c-AMP seviyelerinin artışı ile paraleldir (181). Bu grup ilaçlar; amrinon, milrinon ve emoximonedir.

### **1.1.2.6. Sistemik Enflamatuar Yanıtta Korunmada Teknik Modifikasyonlar**

#### **1.1.2.6.1. Heparin kaplı dolaşım**

KPB'de kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması enflamatuar yanıtı tetikleyen en önemli faktördür (Şekil 6) (4, 5, 66).

Bu hatlar ilk kez KPB'de oluşan pıhtılaşma komplikasyonların azaltmak amacıyla geliştirildi. Yapılan klinik çalışmalar bu hatların enflamatuar cevabı azalttığını göstermiştir (182).



**Şekil 6.** Kan yabancı yüzey etkileşimi

Bu hatların kullanıldığı hastalarda heparinin tam doz mu, yoksa eksik doz mu yapılacağı tartışmalıdır. Ovrum ve ark. (183), düşük doz heparinli (100U/kg, ACT:

250) KPB hatlarını yüksek doz heparinli (400 U/kg) KPB hatlarına kıyaslamışlar ve sonuçta, düşük doz heparinli KPB hatları kullanılan gruplarda yüksek doz kullanan gruptan farklı bir tromboz olayı gerçekleşmediğini açıklamışlardır (trombin-antitrombin kompleks ve protrombin fragmanlarının seviyelerinde önemli bir fark gözlenmemiş). Bu sonuçlar, heparin kaplı KPB hattı kullanılan hastalarda daha düşük sistemik heparinizasyonun uygulanabileceğini desteklemektedir.

#### **1.1.2.6.2. Ultrafiltrasyon**

Ultrafiltrasyon, yapay böbreğe benzer bir cihaz yardımıyla kanın konsantrasyonunun sağlanmasıdır. KPB öncesinde, sırasında veya sonrasında uygulanabilir. Aslında bir kan koruma tekniğidir ve dilüsyonel anemiye önlemede oldukça etkilidir. Ultrafiltrasyon ile düşük molekül ağırlıklı maddeler ve suyun yanında bazı enflamatuar mediatörler de plazmadan uzaklaştırılabilmektedir. Kompleman komponentleri (C3a ve C5a), TNF- $\alpha$ , IL-6, ve IL-8, gibi sitokinlerin dolaşımından uzaklaştırılmasında önemli bir role sahiptir (184).

#### **1.1.2.6.3. Lökositlerin uzaklaştırılması**

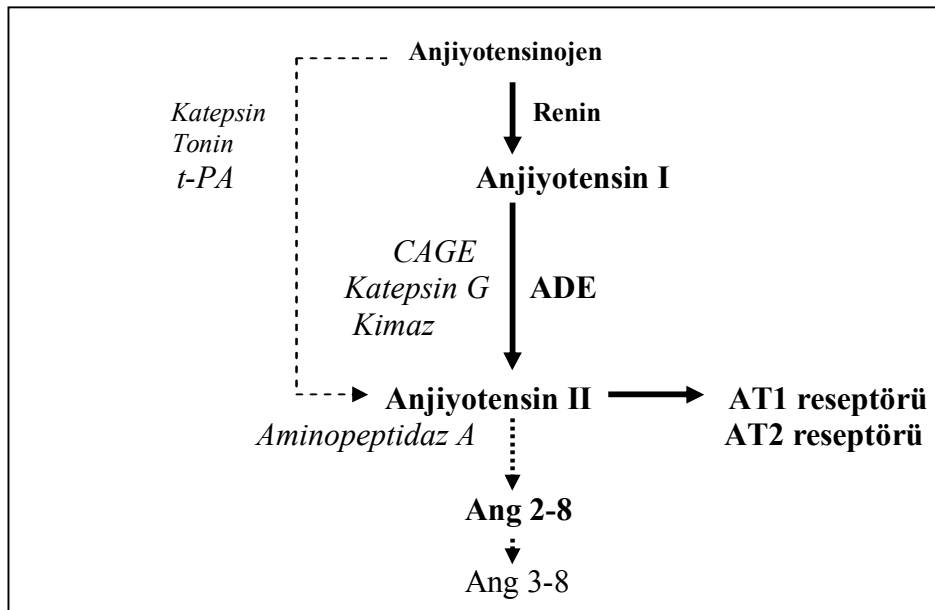
Vücut damar dışı dolaşımında arteriyel hata lökosit filtresi konulduğunda lökositler dolaşımından uzaklaştırılmakta ve enflamatuar yanıt azaltılarak doku hasarı ve organ işlev bozukluğu engellenmektedir (185). Ancak bu lökosit filtrelerinin kısa sürede inaktif hale geldiği görülmüştür. Literatürde kardiyopleji kullanılan lökosit filtrelerinin lökosit hasarını azaltmada daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (186).

#### **1.1.2.6.4. Kardiyopulmoner bypass sıcaklığı**

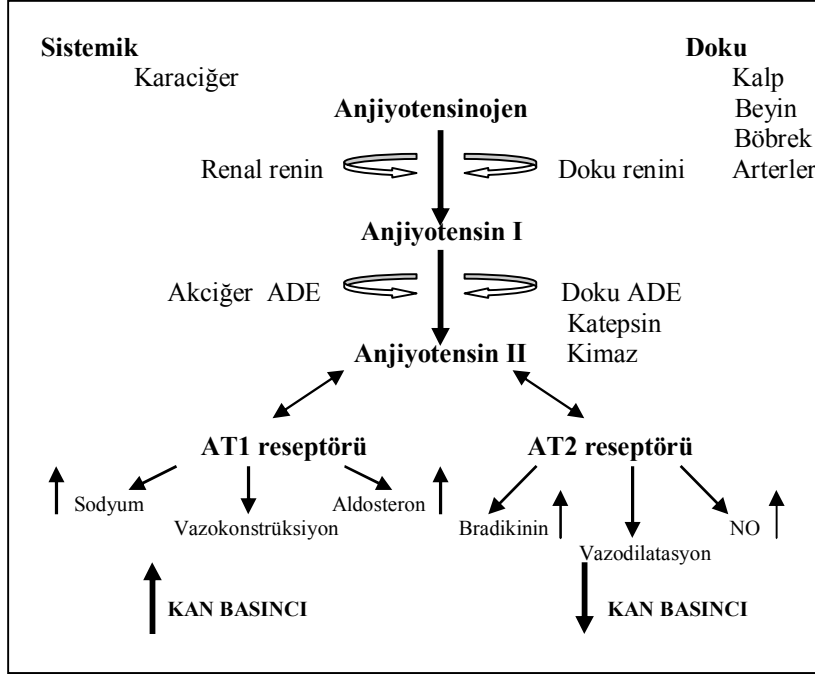
Normotermi ve hipotermi uygulanması ile KPB'nin arasında birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada 34 °C'de gerçekleştirilen KPB esnasında adezyon molekülleri ve lökosit proteolitik enzim seviyelerinin, 26-28 °C'de gerçekleştirilen KPB'ye oranla daha fazla arttığı bildirilmiştir. Genel kanı ise hipotermi enflamatuar mediyatörlerin salınımını tamamen engellemediği ancak geciktirdiği şeklindedir (1, 4).

### 1.1.3.Renin-Anjiotensin-Aldosteron-Sistemi

Renin, yaklaşık 100 yıl önce keşfedilmesine rağmen RAAS inhibisyonu ile sağlanan yararlarının gündeme gelmesi son 30 yıl içinde olmuştur. Böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır (187). Klasik olarak RAAS; renin, ADE ve anjiyotensinojenden oluşur. Böbrekte sentezlenen renin, böbrek afferent arteriollerde depolanıp hemodinamik, nörojenik ve iyonik sinyallerin sorumluluğunda salgılanır. Renin, anjiyotensinojen substratı için çok yüksek spesifitesi olan bir aspartil proteazdır (188). Anjiyotensinojen 58 kD olan bir protein olup, karaciğerde sentezlenir ve salınır (189). Renin anjiyotensinojenden bir adet dekapeptit aminoterminalini ayırarak Ang I serbestlenir. ADE ise akciğer damar endotelinden salgılanır ve Ang I'den iki karboksi aminoasit terminalini ayırıp bir oktapeptit olan Ang II'yi ortaya çıkarır (189). Ang II potent bir vazokonstriktör iken, Ang I biyolojik olarak inaktiftir. Ang II'nin üretimi için diğer enzimler de mevcuttur (Şekil 7, 8). Ang I katapsin, kimostatin-sensitif Ang-II-üretim enzimi ya da kimaz tarafından bölünüp Ang II oluşur (Şekil 7, 8). Ang II, ayrıca anjiyotensinojene t-PA, tonin ve katapsinin etkisiyle de üretilmiştir. Daha ileride Ang II'den aminopeptidaz A ve aminopeptidaz N ile ardışık olarak Ang III ve Ang IV üretilir (190).



Şekil 7: Renin-anjiyotensin sisteminin şematik sunumu



**Şekil 8:** Ang II'nin üretimi ve doku seviyesinde etkileri

Vücutta anjiotensin üreten iki sistem vardır (187):

- A. Sistemik (klasik, hormonal) RAAS
- B. Lokal (doku) RAAS

#### *Doku RAS'ının Dolaşım Etkileri*

Dolaşım RAS endokrin komponentler tarafından vücut kan basıncı ve tuz balansını düzenler. Bununla beraber, tüm RAAS komponentleri doku içeriği kalp, vasküler, beyin, yağ dokusu, gonadlar, pankreas, plesenta ve böbrekte değişik miktarlarda ifade edilir ve buralarda Ang II lokal olarak sentez edilebilir (190). Bu doku RAAS'ı normal fizyolojik süreç ve hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hipertrofi gibi fizyopatolojik durumları da ilgilendirir (191). Doku RAAS'ının önemi klinik araştırmalar tarafından desteklenmiştir; 1) ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi, plazma ADE'sinden ziyade doku ADE'sinin inhibisyonu ile çok iyi korole edilmiştir, 2) normal ile hipertansif hastalar veya sistemik RAAS aktivitesi düşük düzeyde olanlar RAS'ın inhibisyonuyla efektif olarak tedavi edilebilir (192).

#### **1.1.3.1. Anjiyotensin II'nin Fizyolojik Etkileri**

Ang II'nin primer fonksiyonu ekstra sellüler volüm değişikliklerinde böbreklerde  $\text{Na}^+$  reabsorpsiyonu ve su retansiyonunun düzenlenmesidir. Böylece,

Ang II kan basıncının düzenlenmesinde majör bir rol oynar. Ang II ayrıca vazokonstriksiyon da meydana getirir. Ang II'ye kan damarlarının bu cevap verme yeteneği her dokuya göre değişiklik gösterir. Böbrek, mezenter ve cilt damarlarında yüksek yanıt vardır; oysa beyin, akciğer ve iskelet kası damarlarında bu yanıt daha azdır (193). Ang II ayrıca, adrenal glandlar üzerine etkiyle aldosteron salınım ve sentezini artırır, böylece distal tübüllerde  $\text{Na}^+$ 'un reabsorbsiyonunu teşvik eder (194).

Ang II'nin ayrıca vasküler düz kas hücreleri, renal mezenşimal hücreler, kardiyomyositler ve kardiyak fibroblastlar için potent bir büyüme faktörü olduğu da tespit edilmiştir (190). Karaciğerde glikojen ve glikoneojenezin yıkımını da artırır. Ang II kardiyak fibroblast matriks formasyonunu stimüle ve kardiyak remodelinge aracılık eder. Ang II ayrıca, kalpte patolojik hipertrofi yapar ve kalpte inotropi ve kronotropiyi artırır (195). Yine Ang II homeostazisin devamının sağlanmasında vazopressin, lüteinizan hormonlar, oksitosin ve kortikotropin salınımı üzerine de etki eder.

Lokal ya da doku Ang II direkt endotelial etki gösterir. Bu etki endotel damar tonusu, hücre büyümesi, hücre ölümü ve lökosit migrasyonundan sorumludur ve bu olaylar vazodilatatörler (NO gibi) ve vazokonstriktörler (Ang II gibi) arasındaki dengeye bağlıdır. Endotelde artan Ang II düzeyleri oksidatif strese neden olup, buna bağlı olarak salınan bazı araçlar endotel fonksiyon bozukluğuna, hücre büyümesine, enflamasyon ve tromboza neden olur. Bunun yanında Ang II'nin vasküler remodelizasyonda otokrin büyüme faktörlerini artırıcı görevi de vardır. Yine Ang II matriks metalloproteinaz (MMP) enzim üretimini uyararak aterosklerotik plak stabilitesini de etkiler (196).

Potent bir vazokonstriktör olan Ang II daha fazlaca arteriyolleri etkiler ve sonuçta periferik vasküler direncin artışına sebep olur. Normal kan akımı kalp debisi ve total periferik vasküler direnç arasındaki dengeyle korunduğundan Ang II total periferik vasküler direnci artırarak kan basıncı üzerine direkt etki gösterir (196).

RAS'ın kalpte düşünülen etkileri; bölgesel damar tonusu ve kan damarlarının regülasyonu, düz kas proliferasyonunun uyarılması, vasküler ve kardiyak hipertrofi oluşumu, hasar ve enflamasyona vasküler yanıtın gösterilmesi, koroner vazokonstriksiyon, miyokardiyal kontraktilite artışı, MI ve reperfüzyon esnasında ventriküler aritmilere eğilim oluşturmalarıdır (197).

### 1.1.3.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ADE, bilindiği gibi RAAS için önemli bir enzimdir ve ADE inhibitörleri klinikte tedavi amaçlı olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

ADE Ang I'yi Ang II'ye dönüştürmesinden başka endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan BK degradasyonunu sağlayan ve bunun sonucu olarak vazoaaktif peptit metabolizmasında önemli olan, aktif merkezinde çinko bulunan metallopeptidaz bir enzimdir. BK damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve NO, prostasiklin gibi vazodilatatörlerin endotelden salınmasını uyarır (198).

ADE'in diğer önemli bir fonksiyonu; BK'nin C ucundan iki amino asit (fenilalanin-arjinin) kopararak onu inaktive etmektir. Bu nedenle kininaz II diye de adlandırılır. BK'nin enzime affinitesi, Ang I'den daha fazladır. ADE inhibitörleri kullanıldığında BK gibi kininlerin seviyesi artmaktadır (199). ADE, vazodilatatör BK'nin inaktivasyonunda primer rolü oynadığı için ve bu olayın kan basıncı ile elektrolit homeostazisindeki önemi nedeniyle ADE inhibisyonunun hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki başarısından bahsedilir.

RAAS'ı etkileyen ilaçların en önemlileri ADE'yi inhibe ederek Ang II'nin oluşumunu etkileyen ilaçlardır. ADE inhibitörleri, yapılarındaki karboksil ( $\text{COOH}^-$ ) ve sülfidril ( $\text{SH}^-$ ) gruplarıyla, ADE'in aktif merkezindeki çinko atomuyla reaksiyona girerek etkilerini oluştururlar (200).

### 1.1.3.3. Anjiyotensin II ve Reseptörleri

Ang I orta etkili vazokonstriktör etki gösteren ve dolaşımda kalma süresi saniyelerle sınırlı olan bir molekül olduğu için dolaşım fonksiyonları üzerine tek başına anlamlı değişikliklere yol açmaz. Dolaşımda kısa süre kalan Ang I ADE (kininaz) ile Ang II'ye dönüşür. Ang II de dolaşımda 1-2 dakika durduktan sonra anjiyotensinazlarla yıkılarak inaktive edilir. RAAS'ın çoğu fizyolojik etkilerinden sorumlu olan Ang II'nin 2 majör sistemik etkisi bulunmaktadır. Bunlar;  $\text{Na}^+$  ve su retansiyonu ile vazokonstriksiyondur (201).

Ang II'nin farklı organlarda birçok etkileri vardır. Beyinde susama hissini uyandırır ve ADH salgısını artırır (202), sempatik ganglion ve sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını uyarır, ayrıca norepinefrin re-uptakeini engeller ve böylece tüm vücutta sempatik aktivite atışına yol açar, kalpte pozitif inotropik etkisi

vardır, ayrıca kalp kası hücrelerinde hipertrofi, fibroblast hipertrofisi, matriks çoğalması ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak kardiyak hipertrofiye neden olur (203-204). Kan damarlarında platelet derived growth faktör ve TGF-B salınımını uyararak anjiyogenezisi başlatır (205). LDL oksidasyonunu artırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Endotel hücrelerinde plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) üretimini artırarak fibrinolitik aktiviteyi azaltır (206). Endotelde üretilen Ang II proliferatif, proenflamatuar ve trombozise katkısı dolayısıyla plak stabilizasyonunu bozar ve endotel disfonksiyonu oluşturur (207). Ang II ayrıca insülin rezistansı ve pankreas B hücrelerinde inhibitör etki ile insülin salınımını baskılayarak glukoz intoleransı ve diabetes mellitus patogenezi de katkıda bulunur (208).

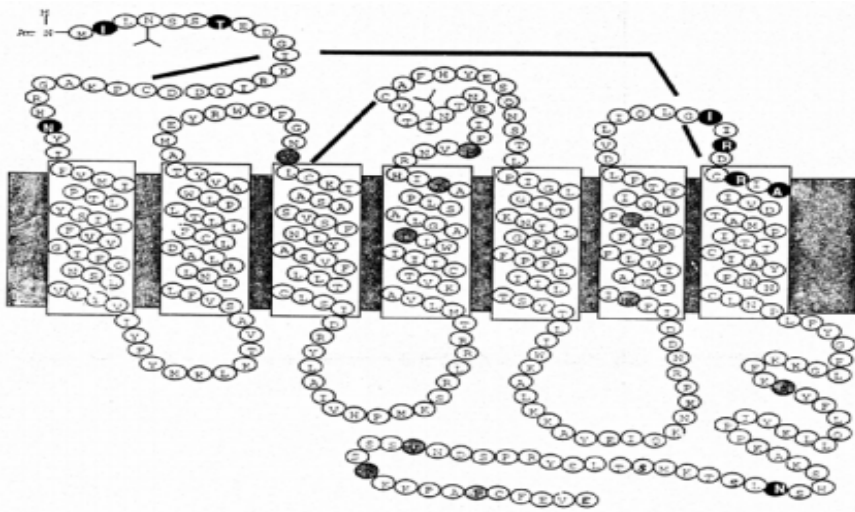
AT II aterosklerozis ile spesifik olarak ilişkilendirilmiş olabilir. Aterosklerozisin gelişmesinde Ang II'nin mekanizması growth faktörlerin, enflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin indüksiyonunu sağlarken, endotel fonksiyonu NO sentezini supresse ederek azaltması gibi değişik süreçleri içerir (209, 210).

Ang II ile enflamasyon arasındaki ilişkinin bulunması ile ADE inhibitörleri ve ARB'lere bağlı kardiyovasküler getirilerin bir kısmının anti-enflamatuar aktivitelerine bağlı olduğu bulunmuştur. RAAS'ı baskılayan çeşitli çalışmalarda kan basıncı etkin bir şekilde azaltıldığında klinik yararlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. ARB'lerin anti-enflamatuar etkinliklerini destekleyenler invitro veriler ile insan monositlerinin irbesartan yada losartan dozuna bağlı olarak MCP-1'in üretimini inhibe edildiği, LDL ve PAF bağımlı olan MCP-1 salınımının arttığı gözlenmiştir (211). En son olarak, enflamasyonda ve ateroskleroziste olmesartan ve pravastatin ile yapılan Avrupa Çalışması, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda angiotensin II reseptör blokajı ile vasküler enflamasyonun önemli derecede azaldığını gösterdi (212). Medoxomil olmesartan kullanan hasta grubunda serum hCRP, h-TNF- $\alpha$ , IL-6 ve MCP-1'in seviyelerinde önemli bir miktarda azalmanın olduğu görülürken, bunun yanında pravastatin monoterapisi ile enflamasyon markerlerinin seviyesindeki azalmanın önemli olmadığı gözlenmiştir. Hiperkolesterolemik maymunlarda yapılan çalışmada ise, losartan ve olmesartan ile

enflamasyonun seviyesi ile uyumlu olarak ortada yağ çizgilerinde azalma olduğu gösterilmiştir (213, 214).

Bindokuzyüzseksen yılından bu yana yapılan araştırmalar, Ang II için AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub> isimli birbirinden farklı en az iki tane reseptör tanımlanmıştır. Daha sonraki araştırmalar AT<sub>3</sub> ve AT<sub>4</sub> reseptörlerinin varlığını göstermiş olsa da yeterince klonlama çalışmaları yapılmadığı için bu reseptör fonksiyonları hakkındaki bilgiler kısıtlıdır (215).

Ang II yüzey hücre reseptörleri Ang II'ye bağlanarak Ang II'nin etkisine aracılık ederler. Bu reseptörler sitoplazmik yanda trimerik G-proteinlerine bağlı heptahelikal membran proteinleridir (Şekil 9). Ang II'ye farmakolojik olarak 2 farklı tip reseptörün bağlandığı gösterilmiştir. Bunlar Ang II AT<sub>1</sub> reseptör (AT<sub>1</sub>R) ve Ang II AT<sub>2</sub> reseptör (AT<sub>2</sub>R). Bu reseptörlerin dokuya spesifik davranışları ifade edilmiş olup, insanlarda AT<sub>1</sub>R böbrek üstü bezleri, böbrek, kalp ve placentada gösterilmiştir (190).



**Şekil 9:** İnsan AT<sub>1</sub> reseptörünün şematik gösterilmesi (190).

AT<sub>1</sub>R vazokonstriktif hücre proliferasyonu, anjiyogenezis, matris sentezi ve aldosteron sentez ve salınımında Ang II'nin fizyolojik yanıtındaki değişikliklere aracılık eder. AT<sub>1</sub>R ayrıca vasküler permeabilitenin artışı ve immün hücrelerin aktivasyonu ile enflamatuar yanıtı da aracılık eder (216). Bununla beraber AT<sub>2</sub>R'nin fizyolojik yanıtları henüz tam olarak bilinmemekte olup, AT<sub>2</sub>R hücre farklılaşması, doku tamiri ve apoptozisin gelişiminde suçlanmıştır (217).

AT<sub>1</sub>R hücre yüzeyinde G proteinlerine bağlı olarak bulunup klasik olarak Ang II bu G proteinlerini aktive eder. Ang II ile aktive edilen trimerik G proteinleri fosfolipaz C, fosfolipaz D ve fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin dönüşümünü aktive eder. AT<sub>1</sub>R'lerin aktivasyonu fosfolipaz C'yi uyararak, inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) oluşumuna ve yavaş Ca<sup>+2</sup> kanallarının açılarak endoplazmik retikulumdan Ca<sup>+2</sup> salıverilmesine yol açar (218).

AT<sub>1</sub>R'lerin kalpte ekstrasellüler matriks birikimi yaparak kardiyak hipertrofi geliştirdiği pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Spesifik olarak kardiyak fibroblast uyarımları, kalbin ekstrasellüler matriks kollajenlerinde artışla sonuçlanmaktadır. Ayrıca Ang II, MMP-1 aktivitesini bloke eder ve bu enzim direkt olarak fibriler kollajenin yıkımından sorumludur. Sonuçta, ekstrasellüler matrikste proliferasyon olur ve kollajen birikir. Ang II kardiyak miyositlerde ve VSMC'lerde, hücre sayısını artırmadan protein sentezi ve hücre çapında artış yapmak suretiyle hipertrofi yapar. Uzamış Ang II etkisine maruz kalınca da mitojenik aktivitenin arttığı görülmüştür (219). Ang II'nin pozitif ve negatif inotropik etkileri direkt veya indirekt olarak AT<sub>1</sub>R'ler ve nöradrenerjik sinir uçlarından salınan NE salınımı ile olmaktadır. Genel olarak AT<sub>1</sub>R'ler pozitif kronotrop etkiden sorumludur. Yine Ang II, koroner arterleri AT<sub>1</sub>R'ler aracılığıyla büzer (220).

Ang II'nin iyi bilinen kardiyovasküler ve renal etkilerinin hemen tamamından AT<sub>1</sub> reseptörü sorumlu tutulurken AT<sub>2</sub> reseptörlerinin fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir (221). Ang II'nin AT<sub>1</sub> reseptörü üzerinden gerçekleştirdiği etkilerin AT<sub>2</sub> reseptörü tarafından fonksiyonel olarak antagonize edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar, AT<sub>2</sub> reseptör mRNA'sının fetal dönemlerde yüksek olduğu, doğumdan sonra ise hızla düştüğünü göstermiştir (222). Her ne kadar erişkin yaşamda AT<sub>2</sub> reseptör yoğunluğu düşse de, kardiyak hipertrofi, MI, kardiyomiyopati, KKY gibi patolojik durumlarda bu reseptör sayısında belirgin artış olmaktadır (223).

Miyokardiyumdaki AT<sub>2</sub> reseptörünün fonksiyonu çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber ratlarda ve insanlarda kardiyak AT<sub>2</sub> reseptörlerinin miyokardiyal infarktüs gibi bazı patofizyolojik durumlarda upregüle olması AT<sub>2</sub> reseptörlerinin doku remodelizasyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir (224).

Yetmezlikli insan kalbinde de fibroblastlarda AT<sub>2</sub> reseptör gen yapımı ve proteinlerinde artış görülmesi, AT<sub>2</sub> reseptörünün fibrozisi artırdığı ve ventriküler şekillenmede rol oynadığını göstermektedir (225). AT<sub>1</sub> reseptörünün sıçan kardiyomiyositlerinde oluşturduğu hipertrofinin AT<sub>2</sub> reseptör inhibisyonu ile ortadan kalkması, bu reseptörün kardiyak hipertrofi üzerine tonik inhibitör etkisinin olduğunu göstermektedir (224).

AT<sub>2</sub> reseptörü silinmiş farelerde yapılan çalışmada MI sonrası fibrosis ve kollajen yapımı azalırken, kalp rüptürü ve ölüm oranında artış gözlenmiştir (226). Liu ve ark (227), sol ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm artışının ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmasının, interstisyel kollajen azalmasının ve kardiyomiyosit çapında olan düzelmelerin AT<sub>1</sub> reseptör blokajı tarafından olduğunu ve bu düzelmelere AT<sub>2</sub> reseptörünün katkısı bulunduğu ve AT<sub>2</sub> antagonistlerinin ise bu faydalı etkiyi ortadan kaldırdıklarını göstermişlerdir.

#### **1.1.3.4. Renin-Anjiyotensin Sistemi İnhibitörleri**

RAS'ı bloke etmek için kullanılan inhibitörler üç başlık altında toplanır. Bunlar;

1. Renin inhibitörleri,
2. ADE inhibitörleri,
3. Ang II reseptör antagonistleri olarak sıralanabilir.

##### **1.1.3.4.1. Renin İnhibitörleri**

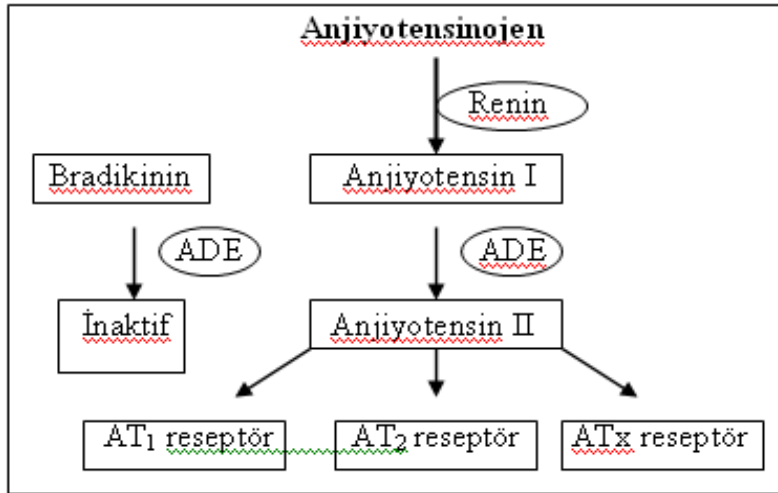
Renin inhibisyonunun RAAS'ın ilk hız belirleyici basamağı olduğu 1950'li yıllardan beri bilinmektedir. ADE, Ang I dışında da birçok substrat için (ör: BK) afiniteye sahip iken, renin sadece Ang I için çok yüksek bir afiniteye sahiptir. Klinik olarak direkt etkili renin inhibitör araştırmaları sırasında enalkiren, CGP 38560, remikiren, zankiren, ciprokiren ve terlakiren denenmiş ancak düşük oral biyoyararlanım, zayıf antihipertansif etki ve kısa etki süresi gibi nedenlerle kullanıma girememişlerdir (228).

Renin üzerinde yapılan sayısız araştırma sonrasında S3sp cebinin keşfi ile renine diğerlerinden yüksek seçicilik ile bağlanan *aliskiren* ortaya çıkmıştır. Aliskiren bugüne kadar üretilen en güçlü insan renin inhibitörüdür. Maymun deneylerinde tek seferlik oral dozları karşılaştırıldığında (aliskiren, remikiren, zankiren) en fazla kan basıncı düşüşü ve en uzun etki süresi aliskiren alanlarda

izlenmiştir. Aliskiren sonrasında plazma renin konsantrasyonunun doza bağımlı olarak (3-10 mg/kg) artışı renin inhibisyonunun etkili bir biçimde gerçekleştiğini göstermiştir. Renin düzeyi ilk iki saatte artmaya başlamış, en az 24 saat yüksek kalmış ve plazma renin aktivitesi de 24 saat süreyle baskılanmıştır (229). Çalışmalar sonucunda 2007 yılında ilk direkt renin inhibitörü aliskirenin kullanımı hem ABD hem de Avrupa’da onaylanmıştır.

#### 1.1.3.4.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

RAS’ın bloklanması ile elde edilen yararın, sadece kan basıncının düşürülmesi ile elde edilen yarardan fazla olduğu açıktır. Bu amaçla geliştirilen ADE inhibitörleri Ang I’den Ang II oluşumunu sağlayan ADE’yi inhibe etmek suretiyle etkili olurlar. ADE, Ang II oluşumunu sağlamanın yanında BK’nin de inaktif parçalarına ayrışmasına yol açar (Şekil 10). Başlangıçta ADE’nin sadece dolaşımda olduğu ve esas rolü oynadığı zannedilirken, ilerleyen yıllarda başta endotel olmak üzere santral sinir sistemi, kalp, böbrek, üreme organları ve adrenallerde doku düzeyinde ADE aktivitesinin olduğu ve doku düzeyinde ADE’nin %90’lık kısmı oluşturduğu gösterilmiştir (230).



Şekil 10. Renin-anjiyotensin sistemi ve ADE’lerin etki yerleri.

Farmakolojisine bakıldığında; farklı aktif gruplar, farklı yarı ömür ve etkinlik, dokuya penetrasyon farklılıkları ve farklı atılım yolları olan birçok ADE inhibitörü vardır. Bunlardan kinaprilat, benzaprilat, ramiprilatın doku penetrasyonu yüksek iken, kaptopril, enalaprilat ve fosinoprilatın doku penetrasyonu daha düşüktür (231).

ADE inhibisyonu ile Ang II seviyesinde düşme, BK seviyesinde artma oluşan ana etkilerdir. Bu durum ise NO sentezini artırarak vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve kontraksiyonunu azaltma, trombosit agregasyonunu azaltma, plazminojen aktivasyon inhibitör-1 (PAI-1)'i azaltma, monosit adezyonunu ve enflamasyonu azaltması gibi önemli vasküloprotektif etkiler oluşturur. ADE'nin sayılan bu olumlu etkilerinin klinik olarak ortaya konulduğu birçok çalışmadan biri olan *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) çalışmasında antihipertansif tedavide ADE inhibitörü olarak ramipril kullanıldığında kardiyovasküler ölümden %25, fatal olmayan MI'da %20, inmede %31, yeni DM oluşumunda %32'lik risk azalması tespit edilmiştir (232).

Hipertansiyon dışında da ADE'nin endikasyonları gösterilmiştir. Bunlar; kalp yetmezliği, diyabetik hipertansiyon, MI sonrası, nefropati (özellikle diyabetik nefropati) ve kardiyovasküler korumadır (233).

ADE inhibitörleri hipertansif hastalarda sistolik ve diastolik basınçları azaltır. Kan basıncındaki akut değişikliklerin plazma renin-anjiyotensin (PRA) ve Ang II düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yine ADE inhibitörleri kalsiyum kanal blokerleri ve direkt etkili vazodilatatörlerin aksine kalp hızında artış yapmaksızın periferel damar direncinde azalma yaparlar. Bu durum ADE inhibitörlerinin baroreseptörler üzerine etkisine ve Ang II'nin sempatik sinir sistemi üzerine normal tonik etkisinin inhibisyonuna bağlanmaktadır. ADE inhibitörlerinin endotel hücrelerinde NO ve PGI<sub>2</sub> üretimini artırdıkları gösterilmiştir; bu olayın düzeyi artan BK'nin NO ve PGI<sub>2</sub> sentezini uyarmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Antihipertansif tedavinin amacı sadece kan basıncını düşürmek değil daha önemlisi uç organ hasarını ve mortaliteyi azaltmaktır (234).

ADE inhibitörlerinin nekroz alanının azaltılması, kalp performansının iyileştirilmesi, ventrikül hipertrofinin önlenmesi gibi kardiyovasküler etkilerinde kininlerin rolünü gösteren bulgular artmaktadır (235).

Daha önceleri sol ventrikül dilatasyonlu hastalarda ortalama yaşam beklentisi düşük iken, ADE inhibitörleriyle yaşam beklentisinin uzatılabilmiş olması umut verici olabilir (236). Yine ventriküler disfonksiyonlu hastalarda ADE ile erken dönemde yapılan müdahalelerle yaygın sol ventriküler disfonksiyonlularda progresyonda yavaşlama, morbidite ve mortalitede azalma gösterilmiştir (237).

ADE inhibitörü alan çoğu hastada yan etkiler görülmekle birlikte, bunlar çok iyi tolere edilirler. Bu yan etkiler; ilk sırada en sık olarak kuru öksürük (% 5-10), hipotansiyon, hiperkalemi, akut böbrek yetmezliği, proteinüri, anjiyoödem, teratojenik yan etkiler ve daha seyrek olarak nötropeni ve makulopapuler döküntülerdir (238).

ADE inhibitörlerinin kontrendikasyonları ise bilateral renal arter stenozu, anjiyonörotik ödem ve allerji hikayesi seçkin kontrendikasyonlardır (238).

#### **1.1.3.4.3. Anjiyotensin II AT<sub>1</sub> Reseptör Blokerleri**

AT<sub>1</sub> reseptör antagonistleri, sartanlar veya Ang II reseptör blokerleri (ARB) olarak adlandırılmaktadır. ARB'ler iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. AT<sub>1</sub> reseptörlerini bloke ederek RAAS'ın baskılanması şeklinde etkilerini gösterirler. Yapılan birçok çalışmada bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde etkili oldukları ortaya konmuştur. ARB'ler ile ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllarda başlanmış ve ilk olarak saralazin bulunmuş, ancak oral biyoyararlanımının düşük olması ve parsiyel agonistik etkileri gibi istenmeyen özellikleri nedeniyle pratik olarak kullanılamamıştır. 1980'li yıllarda nonpeptid yapılı ARB'lerin bulunması ile bu grup ilaçlar hipertansiyon tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Nonpeptid yapılı ARB'lerden ilk olarak bulunan losartandır. Klinik kullanıma girmiş olan ARB'ler; *losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan ve eprosartandır*. ARB'lerin klinik kullanımı sonucunda gösterdikleri başlıca etkileri; düz kas gevşemesi, natriüretik ve diüretik etki, plazma hacminde azalma, ventrikül hipertrofinde azalma, diyastolik disfonksiyonda iyileşme, ventrikül aritmilerinde azalma, mikroalbuminüride azalma, böbrek fonksiyonlarında iyileşme olarak sıralanmaktadır (239-241).

ARB'lerin antihipertansif etkisi, RAS sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. ARB'ler, AT<sub>1</sub> reseptörüne Ang II'nin bağlanmasını engellediğinden, bu molekül zit etkilere neden olan AT<sub>2</sub> reseptörlerine yönelir. Böylece, AT<sub>2</sub> reseptörlerinin uyarılması vazodilatasyonun artmasına neden olur. ARB'ler aynı zamanda Ang 1-7, Ang III ve Ang IV benzeri serum Ang peptidlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu peptidler bağlandıkları reseptörlerle uyumlu olarak vazokonstrüksiyonu, böbrek kan akımını ve vasküler hipertrofiyi etkilemektedir (242).

Ang II AT<sub>1</sub> reseptör blokerleri hafif, orta ve şiddetli hipertansiyon tedavisinde etkin ve güvenli olarak kullanılan ajanlardır. Yapılan çalışmalarda, ilk tedavi basamağında tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilirler. ADE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında etkinlik açısından benzerdirler (243). Böbrek yetmezliği, diyabet, kalp yetmezliği, renal transplantasyon, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda hipertansiyona bağlı son organ hasarını engelleyici etkileri gösterilmiştir (244). Başka antihipertansif ilaç gruplarındaki ajanlar ile ARB'ler karşılaştırıldığında benzer kan basıncı düşüşü sağlamaktadırlar. Tek doz ilaç ile 24 saat kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. ARB'ler ile hipertansiyon tedavi yanıtı %40-60 arasında değişmektedir. Normal kan basıncı döngüsünü etkilememektedirler (245). ARB'lerin önemli bir özelliği de kan basıncını düşürürken kalp hızı ve kardiyak outputta değişikliğe neden olmamalarıdır (246). Tedavi etkinliği 4-6 haftada başlamaktadır. İlk-doz hipotansiyonu ve ribaund hipertansiyon etkileri yoktur. Bazı ARB'ler ile tedaviye yanıt doza bağlı olarak artış gösterir. Özellikle bu etki kompetitif olanlarda belirgindir. Kandesartan, irbesartan ve olmesartan ile nonkompetitif reseptör bağlantıları sebebiyle daha uzun süreli etki sağlanır (247). ARB'ler etkin şekilde tiazid diüretikler, ADE inhibitörleri ve  $\beta$ -blokerler ile kombine edilebilir. ADE sadece Ang II'yi aktive etmemekte, öksürüğe neden olan substance P, vazodilatasyon ve anjiyoödem neden olan BK benzeri peptidlerin yıkımında da görev almaktadır. ARB kullanımı ile ADE inhibitörlerinin kinin peptidlerinin birikimine bağlı yan etkileri görülmemektedir. ARB'lerin renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Gebelerde özellikle ikinci ve üçüncü trimestırda ARB kullanımı fetal veya neonatal ölümlere sebep olabilir (248). Transaminazları nadiren artırdıkları fakat bu yüksekliğin ilaç alımına rağmen geçici olduğu tespit edilmiştir.

2008 yılında yayınlanan ONTARGET çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar ramipril, telmisartan veya telmisartan-ramipril kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Yaklaşık beş yıllık takip sonunda üç grup arasında birleşik son nokta (kardiyovasküler ölüm, MI, inme veya kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı) açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, kardiyovasküler koruma amaçlı olarak telmisartanın da kullanılabileceğini göstermiştir (249).

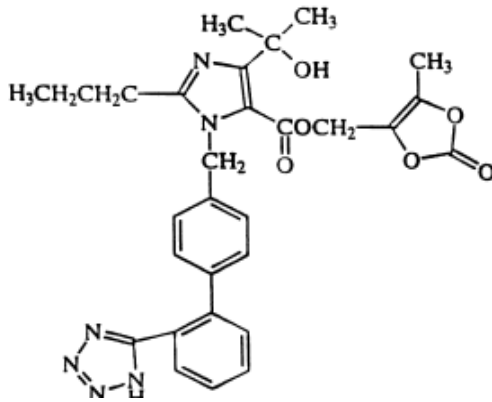
ARB kullanımına bağılı hiper-hiponatremi görölmez. Hiperkalemi % 1,5 hastada görölmemektedir. Hiperkalemi özellikle diyabeti, böbrek yetmezliğı olan veya potasyum tutucu ilaç alan hastalarda daha fazla görölür. Lipidler üzerine etkisi nötral olmakla birlikte, proteinürük hastalarda lipid profili üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (250). Yan etkileri arasında baş ağrısı (% 14), bulantı (% 2,4) ve yorgunluk (% 2) sayılabilir. ADE inhibitörlerine benzer şekilde hemoglobin üzerinde hafif azalma etkileri vardır. Tuz kısıtlaması yapılan hastalarda ARB'ler ile tedavinin geri dönüşümlü böbrek yetmezliğıne neden olduğunu bildiren çalışmalar literatürde vardır. Bu yüzden hipovolemik hastalarda veya aktif diürezisi yetersiz olan hastalarda ARB kullanımından kaçınılmalıdır (251).

### 1.1.3.5. Olmesartan

Olmesartan, yakın bir zamanda geliştirilmiş bir Ang II reseptör blokeridir. Diğer ARB'ler gibi Ang II reseptörlerini bloke ederek kan basıncını düşürür. Olmesartana bağılı azalan Ang II aktivitesi periferik vasküler direnci düşürür. Yapılan çalışmalarda, olmesartanın AT<sub>1</sub> reseptörlerine yüksek düzeyde spesifik olduğu AT<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde etkisinin olmadığı görölmüştür. Olmesartanın losartana göre etkisinin daha geç başladığı ve daha uzun etkinliğinin olduğu bildirilmektedir. Oral yoldan tek doz 10 mg ve üzerindeki dozlarda (10-40 mg) verilen olmesartan medoksomilin % 75'in üzerinde hastada etkin olarak kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (252).

*Farmakolojik Formül ve Yapı Özellikleri (253):*

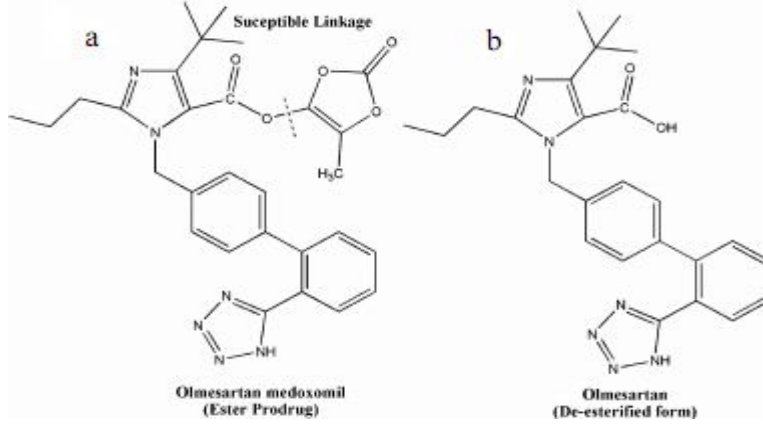
Yapısal Formül:



**Şekil 11:** Olmesartanın yapısal formülü

### *Farmakokinetik Özellikler:*

Olmesartan medoksomil bir ön ilaç olup, GİS'ten emildiğinde hem albumin ve hem de aril esterazın her ikisi tarafından hızla hidrolize edilip, aktif metaboliti olan olmesartana dönüşür (Şekil 12a ve 12b) (254).



**Şekil 12:** Olmesartan medoksomil ve esteriye haldeki olmesartanın kimyasal yapısı

Ang II reseptör blokerlerinin diğer türevlerine benzer şekilde (valsartan hariç) olmesartan da bir imidazol türevidir. Aktif bileşik olan olmesartan (RNH-6270)'ın oral biyoyararlanımı çok düşüktür (% 4,5). Bu bileşiğe medoksomil dalı bağlanarak biyoyararlanımı artırılmıştır (% 28,6). Oral alımı takiben olmesartan medoksomil asıl metaboliti olan olmesartana dönüştürülmektedir. Olmesartan plazmada albumine bağlı olarak dolaşır (>% 99). İlacın yarı ömrü 11.8-14.7 saattir. Oral alımı takiben 48 saat içerisinde % 7,8-11,9 idrar atılımı ve % 64,5-89,5 feçesle atılım olur (254).

### *Kullanım Şekli (253):*

Olmesartan medoksomilin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Kan basıncı bu dozla yeterli ölçüde kontrol edilemeyen hastalarda olmesartan medoksomil dozu, optimal bir doz olarak günde bir kez 20 mg'a yükseltilebilir. Kan basıncında ek bir azaltma gerekiyorsa olmesartan medoksomil dozu günde maksimum 40 mg'a artırılabilir veya hidroklorotiazid tedavisi eklenebilir.

Olmesartan medoksomilin antihipertansif etkisi esas olarak tedavinin başlangıcından itibaren iki hafta içinde ortaya çıkar ve tedavinin başlangıcından itibaren 8 haftada maksimuma ulaşılır. Bu durum, bir hastanın doz rejimi değiştirilmeden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

Olmesartan medoksomil sadece ağızdan kullanım içindir. Film kaplı tabletin gıdayla birlikte veya gıda olmaksızın her gün aynı zamanda, örneğin sabah kahvaltısında alınması önerilir.

Hafif-orta böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarına gerek yoktur. Şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliğinde ise kullanımı sınırlı olduğundan olmesartan medoksomil önerilmemektedir. Yaşlı popülasyonda genellikle doz ayarı gerekmemekle birlikte 18 yaş altı kullanımı için yeterli klinik çalışma yoktur.

Etken maddeye aşırı duyarlılık, gebelik ve safra kanalı obstrüksiyonunda kullanımı kontrendikedir.

İntravasküler volümün azaldığı durumlarda ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyonun önüne geçmek için, bu ilaç kullanılmadan önce bu tablo düzeltilmelidir. Vasküler tonüs ve renal fonksiyonun ağırlıkla RAAS sisteminin aktivitesine bağlı olan hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta önceden renal hastalığı var olan hastalarda), hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Bilateral renal arter stenozu veya çalışan tek böbreğinde renal arter stenozu olan hastalar, RAAS'ı etkileyen tıbbi ürünlerle şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riski vardır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu özellikle diyabet, 70 yaş üzeri, dehidratasyon, akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz gibi durumlarda hiperkalemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Aort veya mitral stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati hastalarında da dikkatli olunmalıdır.

Bunun dışında trombositopeni, öksürük, baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, kaşıntı, eksanlem, döküntü, anjiyonörotik ödem, alerjik dermatit, yüz ödemi, ürtiker, myalji, kas krampı, asteni, yorgunluk, akut böbrek yetmezliği gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

## **Klinik Çalışmalar**

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plasebo kontrollü yapılan Faz II-III çalışmalarda, olmesartanın antihipertansif etkisinin bir hafta sonra başladığı ve iki hafta sonunda maksimum düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda olmesartan medoksomil dozu oral tek doz olarak 2,5-80 mg arasında değişmektedir. İlaç dozu arttıkça tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Özellikle 10 mg alan hastalarla daha düşük doz ilaç alan hastalar arasında fark belirgin olarak görülmüştür. Etkinlik açısından yaşlı-genç ve kadın-erkek arasında fark saptanmamıştır. 10 mg ve üzeri doz alan hastalar karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranı benzer bulunmuştur (yaklaşık % 70). İki bin beş yüz kırk hastanın verilerinin değerlendirildiği bu çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında hedef kan basıncı (< 140/90 mmHg) değerlerine ulaşıldığı gözlenmektedir. Yan etkiler açısından bakıldığında % 2,8 oranında bulantı tespit edilmiştir (255).

Literatürde olmesartan medoksomilin diğer ARB'ler ile karşılaştırıldığı çalışmalar vardır. Oparil ve ark. (256), tarafından 588 esansiyel hipertansiyonu olan hastada yapılan bir çalışmada; olmesartan medoksomil (20 mg/gün), losartan potasyum (50 mg/gün), valsartan (80 mg/gün) ve irbesartan (150 mg/gün) ile karşılaştırılmıştır. Sekiz hafta sonunda yapılan ambulatuvar sistolik/diyastolik kan basıncı ölçümlerinde olmesartan medoksomilin 11.3/11.5 mmHg, losartan potasyumun 9.5/8.2 mmHg, valsartanın 8.4/7.9 mmHg ve irbesartanın 11/9.9 mmHg düşüş saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. Üç yüz on altı esansiyel hipertansiyon hastasının çalışma kapsamına alındığı bir başka çalışmada olmesartan medoksomil losartan potasyum ile karşılaştırılmıştır (257). On iki tedavi haftası sonunda yapılan değerlendirmede sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşünde olmesartanın losartana göre daha fazla kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (14.9/10.6-11.6/8.5 mmHg).

Olmkartan medoksomilin etkinliği başka ilaç grupları ile de karşılaştırılmıştır. Bir beta-bloker olan atenolol olmesartan ile karşılaştırıldığında orta ve ileri derecede hipertansiyonu olan hastalarda (tedaviye her iki ilaç grubunda 25 mg tiazid eklenmiş) benzer sistolik/diyastolik kan basıncı dūřuřu (20.4/17.3-19.6/17.2 mmHg) saptanmıştır (258). Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan

hasta grubunda ise olmesartan atenolola göre daha etkin bulunmuştur (sırası ile kan basıncı düşüşü; 18.6/14.2-15.8/13.9 mmHg). Benzer şekilde olmesartan medoksomil (5-10 mg/gün) bir ACE inhibitörü olan kaptopril (12.5-25 mg/gün) ile karşılaştırıldığında, olmesartan daha fazla sistolik/diyastolik kan basıncı düşüşü sağlamış görünmektedir (14.7/9.9-7.1/6.6 mmHg). Aynı çalışmada, olmesartan medoksomil bir kalsiyum kanal blokeri felodipin ile karşılaştırılmış, sistolik/diyastolik kan basıncı üzerindeki etkileri benzer tespit edilmiştir (19.9/17.5-19.1/17.0 mmHg). Olmesartan medoksomil bir diğer kalsiyum kanal blokeri olan amlodipin besilat ile de 440 hafif-orta derecede hipertansiyon hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada karşılaştırılmıştır (259). Sekiz hafta sonundaki sistolik/diyastolik kan basıncındaki düşüş benzer olarak ölçülmüştür (12.2/7.7-12.3/7.0 mmHg).

Objektif olarak enflamasyon markerlerinin olduğu panelde olmesartanın anti-enflamatuar etkinliği değerlendirildiği bir primer çalışmada; h-CRP, h-TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1, ve MCP-1 değerlendirilmiş. İlaveten, olmesartan ve pravastatinin tedavi kombinasyonunun enflamasyon markerleri üzerindeki etkinliği araştırılmış, sonuçta, Ang II reseptör antagonisti olan olmesartan ile tedavide esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 6 haftalık erken gibi olan bir tedavi ile enflamasyonun (vasküler) biyokimyasal markerleri önemli oranda azaldığı gösterilmiştir. Burada kan basıncı düşürülmesinin yanında ilaveten Ang II reseptör antagonistlerinin anti-enflamatuar özelliklerinin olması kardiyovasküler etkinlik üzerinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (11).

#### *Vasküler koruyucu etkisi*

Yapılan sıçan çalışmalarında, olmesartan medoksomil tedavisi ile endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açan vazokonstriktör eikosanoid ve süperoksitlerin üretiminde baskılanma saptanmıştır (260). Aterosklerotik maymunlarda ve tavşanlarda ise olmesartan medoksomil tedavisinin doz ile ters orantılı olarak aterosklerotik lezyon alanlarını küçülttüğü bildirilmektedir (261). Olmesartan medoksomil ile damar duvarında intima tabakasında makrofajların birikiminin engellendiği, damar düz kas hücrelerinde çoğalmanın azaldığı, TGF- $\beta$ 1, makrofaj

koloni stimulan faktör ve adezyon moleküllerinin serum düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (262).

#### *Kardiyak koruyucu etkisi*

Yapılan hayvan çalışmalarında, olmesartan medoksomil ile tedavinin MI sonrası ADE inhibitörlerine benzer şekilde kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak kardiyak yeniden yapılanma üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Olmesartan medoksomil tedavisi sol ventrikül fenotipinde olumlu değişikliklere neden olur. Kollajen birikimini engeller. Sistolik/diyastolik fonksiyonları düzeltir. Miyokardiyal fibrozisi, kardiyak hepatosit büyüme faktörünü, atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör düzeylerini baskılar. Uzun dönem tedavi sonucunda kalp/vücut ağırlığını azaltır (263, 264).

#### *Böbrek koruyucu etkisi*

Diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabete bağlı nefropati gelişiminde ve tedavisinde olmesartan medoksomil ile tedavinin olumlu sonuçları bildirilmiştir. Glomerülosklerozun ve tübüler hasarın gerilediği ve proteinürinin baskılandığı gösterilmiştir (265). Benzer şekilde, parsiyel nefrektomize sıçanlarda yapılan çalışmalarda olmesartan medoksomilin ADE inhibitörlerine benzer şekilde proteinüri ve glomerüloskleroz üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir (266).

#### *Diğer organlar üzerinde koruyucu etkisi*

Karaciğer fibrozisi gelişmiş olan sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, olmesartan medoksomil tedavisinin karaciğerdeki fibrotik alanda küçülmeye yol açtığı saptanmıştır. Karaciğer hidroksprolin miktarında ve kollajen birikiminde azalmaya yol açtığı, kollajen I mRNA, alfa düz kas aktin ve TGF-b 1 düzeylerinde düşüş sağladığı görülmüştür. Bu etkinin Ang II'nin baskılanarak sağlandığı ifade edilmektedir (267).

#### **1.1.3.6. Anjiotensin II Reseptör Blokerlerinin Antienflamatuar Etkileri**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda AT II reseptör blokerlerinin antienflamatuar etkilerinin olduğu belirtilmiştir (268). AT II'nin pro-oksidan, proenflamatuar etkilerinin ışığında bir anjiotensin reseptör blokeri olan valsartanın reaktif oksijen

sınıflarının (ROS) meydana gelmesinde, mononükleer hücrelerdeki kappab faktörü (NF-kappab) üzerinde süpresif bir faaliyet gösterebileceği belirtilmiştir (269).

Kronik enflamasyon, hipertansiyonda sıkça görülür ve arteriyal kan basıncının tek başına belirleyicisidir. Hipertansif hastalarda CRP, TNF-a IL-6 gibi yüksek değerlerde seyreden proenflamatuar sitokinler bulunduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda AT-II reseptör blokerlerinin kan basıncını düşürmelerinin yanında antiinflamatuar ve antioksidatif yararları da olduğu ortaya çıkmıştır (270).

Klinik değerlendirmeler antihipertansif ajanların aterogenezisin gidişatını yavaşlattığını göstermiştir. ARB ve ADE inhibitörlerinin her ikisi de RAAS'a direkt etkiyle Ang II ile AT<sub>1</sub> reseptörlerinin bloke edilmesi Ang II veya AT<sub>1</sub> reseptörlerinin oluşumunu azaltırlar. RAAS antagonistleri kesinlikle dihidropteridin gibi kalsiyum kanal blokerleri kadar sinerjistik ve yardımcı etkilerin her ikisiyle NO'in biyoyararlanımını artırır, oksidatif stressi azaltır ve/veya RAAS ilişkili enflamatuar yanıtın baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yine OLIVUS, EUTOPIA, VIOS ve MORE gibi olmesartan medoksomil için yapılan klinik araştırmalar RAAS'ın supresyonu ile aterosklerotik plağın hacmini azalttığını, plağın bileşimini ve stabilitesini düzelttiğini ve endotel disfonksiyonu gibi spesifik yararları gösterilmiştir. Bu çalışmalar olmesartan medoksomil tedavisinin aterosklerozun progresyonunu yavaşlattığını ve dolayısıyla kardiyovasküler gidişatı düzelttiğini göstermiştir. Yine çalışmalarda 6 haftalık bir tedavi ile IL-6, h-TNF- $\alpha$  ve h-CRP'de belirgin düzelme, aterosklerotik plakta önemli bir miktarda düzelme, bir yılda duvar:lümen oranında % 14,9-11,1 azalma gösterilmiştir (271).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma ve Etik Komisyonları onayı alındıktan sonra, yaşları 30 ile 80 yaş arasında değişen toplam 50 hasta prospektif randomize çalışmaya alındı. Çalışmayı kabul eden tüm hastalardan **Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu** imzalatılarak alındı.

Tiroid hastalığı/operasyonu öyküsü, kronik antiaritmik ilaç, acil operasyona alınanlar, reoperasyonlar, ilave cerrahi işlem, 80 yaş üzeri hastalar, kronik böbrek yetmezliği, KOAH ve karaciğer yetmezliği olanlar, kalp hızı 60/dk'dan az olan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30'dan düşük olan hastalar ile aktif enfeksiyonu olanlar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Grup K: Kontrol grubu, Grup O: Olmesartan grubu. Grup K'deki hastalara herhangi bir ilaç verilmedi. Grup O'daki hastalara preoperatif 5 gün önce 10 mg oral tablet olmesartan medoksomil günde tek doz olarak başlandı, operasyon günü 30 mg/gün ve postoperatif dönemde de 10 mg/gün oral tablet olarak 35gün verildi.

Tüm hastalardan serum h-CRP düzeylerini saptamak için çalışmaya başlamadan önce bazal (T<sub>1</sub>) ve postoperatif 35. günde (T<sub>2</sub>) kan örnekleri alınıp değerlendirildi.

Yine tüm hastalardan serum IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeylerini saptamak için de, anestezi indüksiyonu öncesi (T<sub>1</sub>), kros klemp konduktan 5 dk sonra (T<sub>2</sub>), kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra (T<sub>3</sub>), protamin infüzyonu sonrası (T<sub>4</sub>), postoperatif 3. günde (T<sub>5</sub>) ve postoperatif 35. günde (T<sub>6</sub>) kan örnekleri alınıp değerlendirildi.

Çalışma için alınan tüm kan örnekleri 3000 devirde 5 (beş) dk santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri çalışma yapılincaya kadar -85 °C'de saklandı.

Serum IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyi standart ELİSA kitleri (BOSTER, Wuhan, CHINA) kullanılarak **enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)** yöntemi ile BİOTEK yıkayıcı (ELX 50™ Microplate, 40710000, Winooski, USA) ve BİOTEK okuyucu (ELX 800™ 733310000, Winooski USA) ) kullanılarak ölçüldü.

Serum h-CRP düzeyi Nefelometre cihazı (SIEMENS BN II MODEL, 282951, Germany) ile SIEMENS (Muenchen, Germany) ticari kiti kullanılarak ölçüldü.

**İstatistiksel analiz:**

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS v.12.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama ( $\pm$ ) standart hata olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmada Sample t testi ve grup içi ölçümler arasındaki zaman bağımlı farklılığı ortaya koymak amacıyla tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi testi uygulandı,  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında incelenen parametreler arasında fark saptanmadı (Tablo 6).

**Tablo 6:** Grupların Özellikleri

Veriler	Grup K (n=25)	Grup O (n=25)
Erkek cinsiyet	18 (% 79,2)	18 (% 79,2)
Yaş	60,64 ± 10,53	63,36 ± 10,73
Ağırlık (kg)	71,16 ± 8,52	71,56 ± 8,45
Boy (cm)	168,4 ± 7,69	168,36 ± 7,53
KABG sayısı	3,2 ± 0,86	3,08 ± 0,9
KPB süresi (dakika)	80,2 ± 12,58	80,72 ± 12,34
Kros klemp süresi (dakika)	50,12 ± 4,24	50,40 ± 4,60

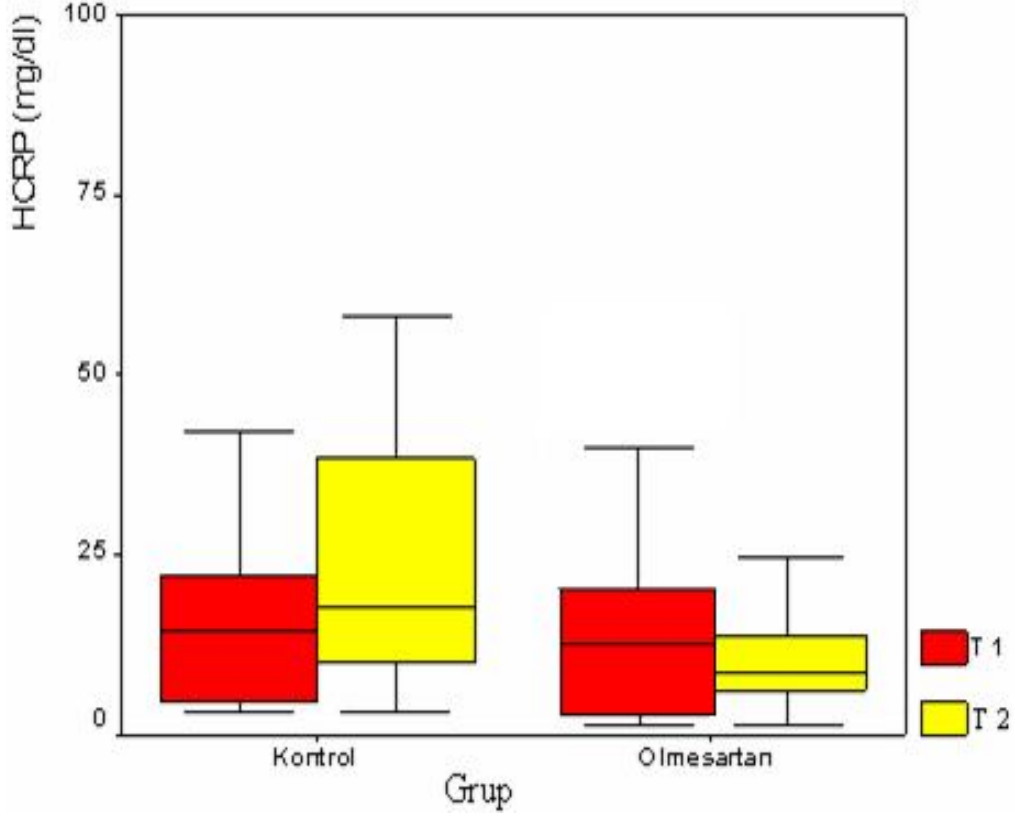
**KABG:** Koroner artere bypass greft sayısı

**Tablo 7:** Çalışmaya alınan hastalardaki h-CRP düzeyleri (mg/dL). (Mean ± SD)

Zaman	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
Gruplar		
Grup K	17,90±3,27	26,15±3,83
Grup O	16,92±2,27	9,92±1,82*

\*p<0.05 aynı dönem içerisinde grup K ile karşılaştırıldığında

h-CRP düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda postoperatif 35. günde anlamlı artış varken, olmesartan alan grupta kontrol grubuna göre, postoperatif 35. günde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.05), (Tablo 7, Şekil 13).



**Şekil 13:** Çalışmaya alınan hastalardaki h-CRP düzeyleri (mg/dL). (Median ± SD)

**Tablo 8:** Çalışmaya alınan hastalarda IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri (pg/ml). (Mean ± SD)

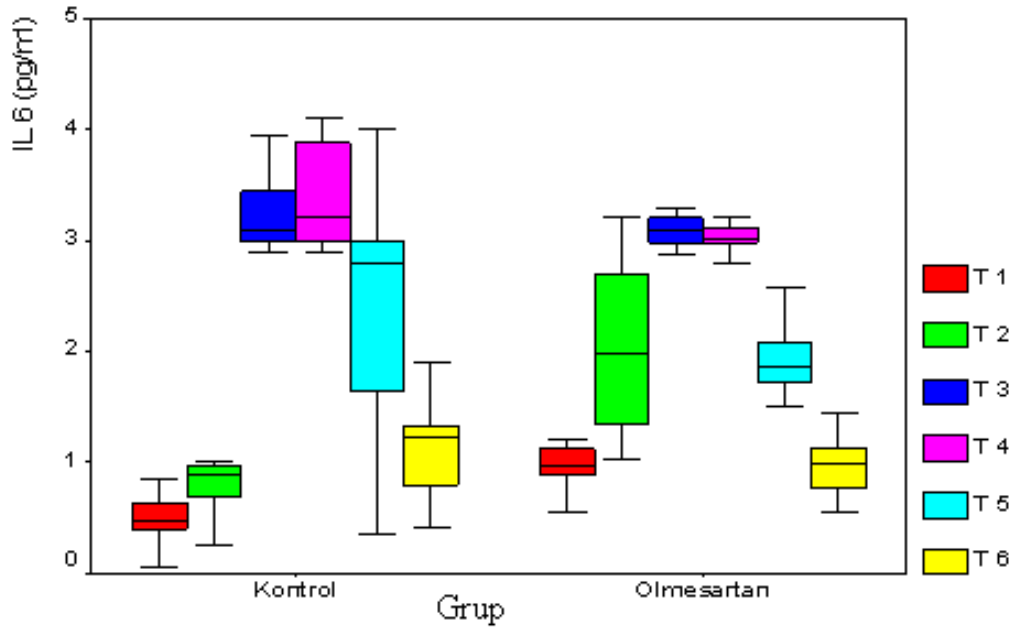
Sitokin	Grup \ Dönem	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
		Grup K	0,50±0,04	0,93±0,12 <sup>a</sup>	2,99±0,17 <sup>a</sup>	3,36±0,09 <sup>a</sup>	2,34±0,21 <sup>a</sup>
IL-6	Grup O	1,16±0,11*	2,01±0,13 <sup>a*</sup>	3,04±0,05 <sup>a</sup>	3,01±0,06 <sup>a*</sup>	1,90±0,10 <sup>a</sup>	0,99±0,05
	Grup K	0,37±0,06	0,67±0,15 <sup>a</sup>	2,08±0,20 <sup>a</sup>	2,77±0,17 <sup>a</sup>	1,25±0,15 <sup>a</sup>	0,61±0,07 <sup>a</sup>
IL-10	Grup O	0,23±0,01*	0,49±0,17	2,50±0,17 <sup>a</sup>	2,61±0,17 <sup>a</sup>	0,54±0,04 <sup>a*</sup>	0,29±0,02*
	Grup K	1,36±0,10	1,85±0,15 <sup>a</sup>	2,04±0,15 <sup>a</sup>	1,97±0,12 <sup>a</sup>	1,86±0,12 <sup>a</sup>	1,54±0,09 <sup>a</sup>
IL-18	Grup O	1,94±0,14*	1,60±0,07	1,67±0,14	1,90±0,12	2,60±0,13*	2,85±0,09 <sup>a*</sup>

\*p<0. 05 aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup O karşılaştırıldığında,

<sup>a</sup>p<0. 05 aynı grup içinde T1 dönemle karşılaştırıldığında

IL-6 düzeyleri için Grup O ve Grup K birbiriyle kıyaslandığında; Grup O'da induksiyon öncesi, kros klemp konduktan 5 dakika sonra ve protamin infüzyonunun

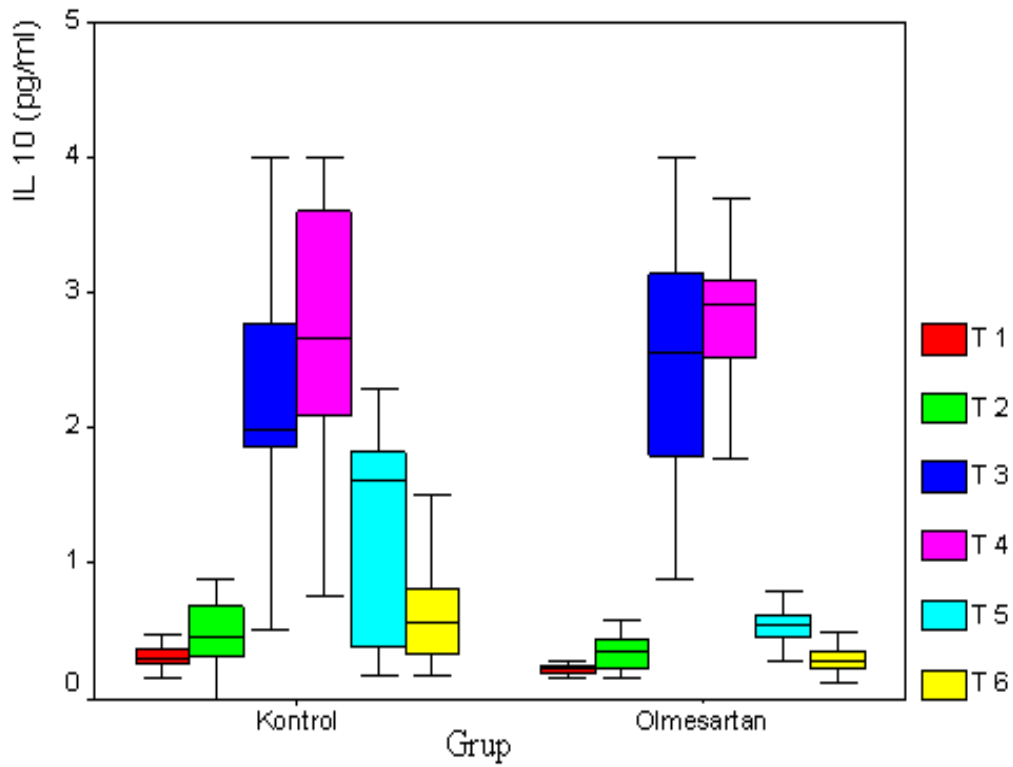
tamamlanmasından sonraki dönemlerde artış yönünde istatistiksel olarak bir anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Yine postoperatif 3. ve 35. günlerde grup O'da grup K'ya göre bir miktar azalma olduğu gözlemlense de bu değerlerin istatistiksel olarak bir anlamlılık arz etmediği gözlemlendi. Grupların kendi içindeki değerlendirmede kontrol grubunun IL-6 seviyesinin zaman bağımlı analizinde induksiyon öncesi alınan örneklerle diğer beş alınan örnekler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ), olmesartan grubunun IL-6 seviyesinin zaman bağımlı analizi yapıldığında induksiyon öncesi alınan örneklerle kros klemp konulduktan 5 dk sonra, kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra, protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonra ve postoperatif 3. gün alınan örnekler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak artış yönünde anlamlı düzeyde farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ). Yalnız induksiyon öncesi alınan örneklerle postoperatif 35. gün alınan örnekler arasında azalma gözlemlense de bu değer istatistiksel olarak bir anlamlılık göstermedi. (Tablo 8, Şekil 14), ( $p<0.05$ ).



**Şekil 14.** Çalışmaya alınan hastalardaki IL-6 düzeyleri (pg/ml). (Median± SD)

IL-10 düzeyleri için Grup 0 ve Grup K birbiriyle kıyaslandığında; Grup O'da induksiyon öncesi dönemde, postoperatif 3. ve 35. günde istatistiksel olarak azalma yönünde anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Grupların kendi içindeki değerlendirmede kontrol grubunun IL-10 seviyesinin zaman bağımlı analizinde

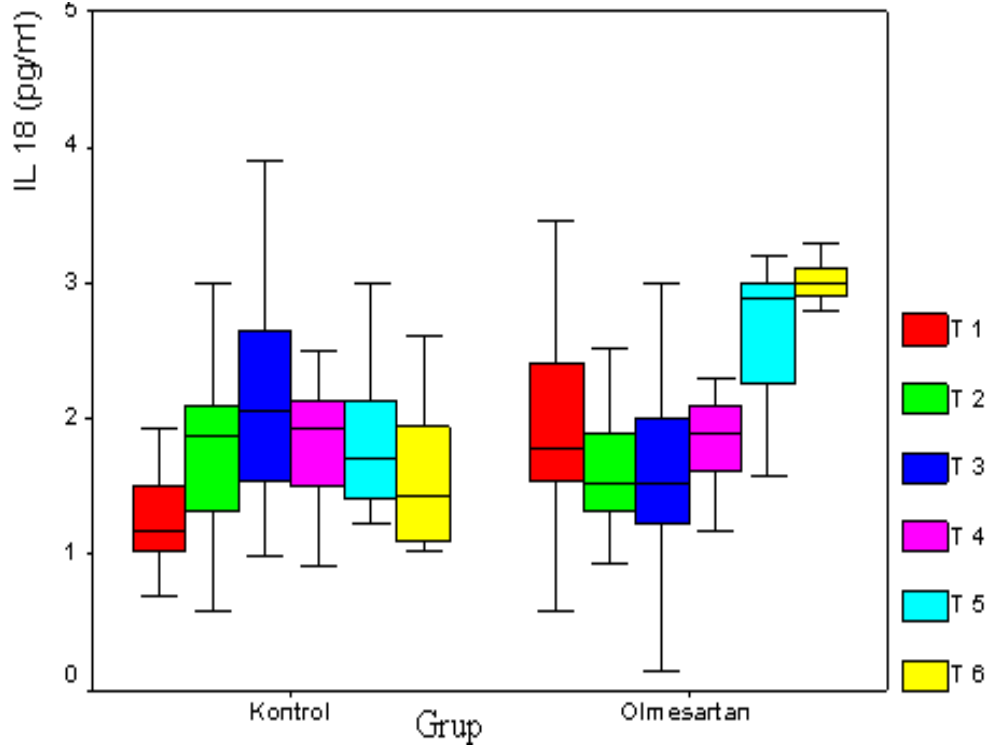
indüksiyon öncesi alınan örneklerle diğer beş dönemde alınan örnekler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ), olmesartan grubunun IL-10 seviyesinin zaman bağımlı analizi yapıldığında indüksiyon öncesi durumla kros klemp konulduktan 5 dakika sonraki durum ile postoperatif 35. gün arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmezken, kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra, protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonra ve postoperatif 3. gün alınan örnekler arasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi (Tablo 8, Şekil 15 ), ( $p<0.01$ ).



**Şekil 15:** Çalışmaya alınan hastalardaki IL-10 düzeyleri (pg/ml). (Median± SD)

IL-18 düzeyleri için Grup 0 ve Grup K birbiriyle kıyaslandığında: Grup O'da indüksiyon öncesi dönemde, postoperatif 3. gün ve postoperatif 35. günde istatistiksel olarak artış yönünde anlamlı bir farklılık olduğu gözlendi ( $p<0.05$ ). Yine Grup O'da kros klemp konduktan 5 dk sonra, kros klemp konduktan 5 dakika sonra ve protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonra Grup K'ya göre bir miktar azalma olduğu gözlene de bu değerler istatistiksel olarak bir anlamlılık arz etmedi. Grupların kendi içindeki değerlendirmede kontrol grubunun IL-18 seviyesinin zaman bağımlı analizinde indüksiyon öncesi dönemde alınan örneklerle diğer beş dönemde (alınan

örnekler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak artış yönünde anlamlı düzeyde farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ), olmesartan grubunun IL-18 seviyesinin zaman bağımlı analizinde sadece indüksiyon öncesi durumla postoperatif 35. gün değerleri arasında artış yönünde anlamlı bir farklılık gözlemlendi (Tablo 8, Şekil 16), ( $p<0.05$ ).



Şekil 16. Çalışmaya alınan hastalardaki IL-18 düzeyleri (pg/ml). (Median± SD)

#### 4.TARTIŞMA

Toplumda gittikçe artan yaş ortalamasıyla koroner arter cerrahisi yapılan hastaların yaş ortalaması da artmaktadır. Bu yüzden hastaların miyokard ve diğer organ fonksiyon rezervlerinde de sorunların olabilmesi cerrahinin, anestezi prosedürünün ve uygulanacak olan diğer mekanik ve farmakolojik stratejilerinin önemini bir kat daha artırmıştır. Günümüzde kardiyak cerrahi mortalitesi % 2-6 olarak bildirilmektedir (21).

Kardiyak cerrahi sırasında kullanılmakta olan KPB cerrahi çalışmayı kolaylaştırır ve anastomoz işlemleri sırasında oluşabilecek komplikasyonların azaltılabilmesine olanak sağlar. Ancak, myokardın iskemi ve infarktüstün korunmasına yönelik yapılan koroner arter revaskülarizasyonu sırasında da myokardda iskemi ve hasar oluşabilmektedir (154).

KPB ile gerçekleştirilen kardiyak cerrahi işlemler hastada sistemik enflamatuar yanıt sendromunun meydana gelmesini tetikler. KPB'nin enflamasyonu tetiklemesi sitokinler, kompleman sistemi, pıhtılaşma-fibrinoliz kaskadı, hümorale ve hücresele immün sistem gibi birçok yolu ilgilendirir. KPB esnasında kan elemanlarının vücut dışı dolaşımı sağlayan kalp-akciğer pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, iskemi/reperfüzyon hasarı (İ/R), hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi, oluşan SIRS tablosunun muhtemel nedenleri arasında yer alır (1, 2). Sitokin ve serbest oksijen radikalleri salınımı, kompleman sisteminin aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri, endotelin ve trombosit aktive edici faktörler SIRS'ta majör rol oynarlar (3). Bu enflamatuar yanıt özellikle postoperatif dönemde myokardiyale disfonksiyon, solunum yetmezliği, renal bozukluklar, nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların nedeni olabilir (1, 4-7).

Bu enflamatuar sistem, IL-6, IL-18 gibi proenflamatuar sitokinlerin ve IL-10 gibi antienflamatuar sitokinlerin de üretimine yol açar. Proenflamatuar sitokinlerin KPB boyunca salınması veya oluşması kalp ve diğer organlarda önemli hasarlar oluşturabilir. Bu enflamatuar yanıt, kanama bozuklukları, pulmoner ve renal disfonksiyon gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine yol açar. Kalp cerrahisi sonrası organ hasarını önleyen ve enflamatuar yanıtı baskılayan inhibitör mekanizmalar da vardır. Dolayısıyla enflamatuar ve antienflamatuar yanıt arasındaki

denge hastanın klinik durum ve gidişatı açısından önem arz eder. Bunun yanında proenflamatuar sitokinlerin MOF'un gelişmesine katkıda bulunacağı da muhakkaktır (8). Diğer taraftan da, antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un KPB sırasında salınımı proenflamatuar sitokinlerin üretimini engellemek suretiyle enflamasyona karşı koruyucu bir rol alır (9).

Sitokin salgısı KPB'nin hemen başlangıcında artmaya başlar ve ameliyat sonrası 12-24. saatlerde en yüksek seviyeye ulaşır. KPB ve aortik kros klemp süreleri sitokin salgısını etkileyen en önemli parametrelerdir (101).

Bizim çalışmamızda ise olmesartan alan gruptaki IL-18 seviyeleri hariç diğer sitokinlerin tümü protamin infüzyonu sonrası en yüksek değerlere ulaştı. Bundan sonraki en yakın örnek postoperatif 3. gün alındığı için 12-24 saatlik pik hakkında veri elde edilemedi. IL-18'de ise postoperatif 3. günde başlayan yükselme postoperatif 35. günde pik seviyeye ulaştı ( $p<0.05$ ).

IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuar sitokinler ile antiinflamatuvar özelliği olan IL-10 gibi sitokinler oluşan enflamatuar yanıtın takibinde oldukça değerlidirler (151). CRP ise nonspesifik bir laboratuvar bulgusu olup enfeksiyon, doku hasarı ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. Hepatositler tarafından CRP sentezi, transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya IL-1b artırıcı etki yapar. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/dL veya altındadır. Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/dL düzeyleri tespit edilebilmekteyken; h-CRP yöntemiyle daha düşük seviyeleri de saptanabilmekte ve günümüzde risk belirlenmesinde h-CRP ölçümleri kullanılmaktadır. C-reaktif protein nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku hasarı ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir (150).

Mevcut çalışmada da bunu destekler şekilde h-CRP'de kontrol grubunda belirgin bir yükseklik tespit edilirken olmesartan grubunda anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir.

IL-6 orijinal olarak B hücre farklılaştırıcı faktör olarak bulunmuştur. Devam eden araştırmalarda IL-6 herhangi bir IFN aktivitesine sahip değildir, fakat çok fonksiyonlu pleotropik sitokin olarak immün cevabın ayarlanmasında, akut faz cevabında, hematopoez ve enflamasyonda rol almaktadır (92).

Bu çalışmada IL-6 seviyelerinin her iki grupta da kros klemp konulmasından sonra, kros klemp kaldırılmasından sonraki ve protamin infüzyonu sonrası dönemlerde yoğun global iskemi nedeniyle pik değerlere ulaştığı ve bu artışın post operatif 3. ve 35 günlerde giderek düştüğü ve bu düşüşün tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Yine grup içi karşılaştırma da olmesartan alan grupta postoperatif 35 günde IL-6 düzeyinin bazal değerlere göre daha düşük olduğunun saptanması istatistiksel olarak anlamlılık arz etmemiş olsa da olmesartanın antiinflamatuvar etkinliği için az da olsa ümit verici olabilir.

IL-10 enflamatuvar cevapta anahtar düzenleyicidir. IL-10'nun immunsuppressif etkileri kişiyi aşırı uyarılmış enflamatuvar cevaplara mikrobik enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar gibi durumlardan korurlar. IL-10 primer fonksiyon olarak TLR agonistinin üretimini sınırlar. İndüklenmiş sitokin ve kemokinleri makrofajlarda ve DC'lerde salgırlar. Direkt etki olarak makrofaj monosit fonksiyonları üzerine klas 2 major histocompatibility complex (MHC) moleküllerinin ve bunların yardımcı stimülatörü olan CD80/CD86'nın yüzey salınımını down regule eder (101).

Bu çalışmada IL-10 seviyesi için kontrol grubuyla yapılan karşılaştırılmasında olmesartan alan grupta IL-10 düzeyinin tedavi elden grupta protamin infüzyonu sonrası ve postoperatif 35. günlerde kontrol grubuna göre daha yoğun global iskemi nedeniyle daha düşük değerlerde seyrettiği gözlemlendi. Ancak olmesartan için yapılan grup içi karşılaştırmada IL-10 düzeyinin tüm zamanlarda arttığı ve bu artışın kros klemp kaldırılmasından sonra ve protamin infüzyonu sonrası pik değerlere ulaşmış olması olmesartanın inflamasyonda önemli rol oynayabileceğini düşündürülebilir.

Geniş bir oranda makrofajlar, kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, astrositler ve DC'ler IL-18'i dışa salarlar (106). Tek başına IL-18 saf T hücrelerde az miktarda IFN- $\gamma$  oluşumuna neden olur, böylece IL-12 kombinasyon durumlarında yüksek miktarda IFN- $\gamma$  salınımı sağlanır (107).

IL-1 ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibi IL-18BP (IL-18 binding protein)'nin hücre dışı formu, sadece bir adet immunoglobulin-benzeri formda olup, amino asit dizilerinin bağlandığı IL-18Ra zinciriyle bağlantılıdır (108). Vücut savunmasında IL-18 önemli bir rol üstlenir. Normal ya da aktiflenmiş immünitede

miktarları artar. İnvitro IL-18'in nötralize edilmesi TNF- $\alpha$ , IL-6, INF- $\gamma$ 'nın makrofajlarca sekresyonunu inhibe eder (109).

Yine bu çalışmada IL-18 için olmesartan almayan ve alan grupta özellikle global iskemi sonrası dönemlerde IL-18 düzeyinin bazal değerlere göre her iki grupta da sürekli arttığı gözlenmesi ameliyat sonrası dönemde de devam eden enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilir. Yine grup içi karşılaştırmada tedavi alan grupta tüm zamanlarda IL-18 düzeyinin yüksek olması olmesartanın IL-18 düzeyinin baskılanmasında rolünün olmadığını gösterir.

KPB oluşturduğu SIRS'a bağlı olarak ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan bir durumdur. Son yıllarda kalp cerrahisinde ortaya çıkan yeni eğilim KPB'yi kullanmadan kalp ameliyatlarını gerçekleştirme yönündedir. Bu durum kalp cerrahisinde "*of-pump*", "*daha az invazif-less invaziv*" adı verilen kavramların doğmasına yol açmıştır. Bununla birlikte bu yöntemlerin hangi hasta gruplarında uygulanacağı yönünde kesin bir fikir birliği sağlanmamıştır. Genel kanı, bu yöntemlerin riskli hasta gruplarında uygulanması yönündedir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin önceden tespiti bu konuda gelecekte daha bilinçli endikasyonların konmasına yol açacaktır. Bu kavramların eşliğinde ameliyat öncesi belirli genetik risk faktörlerinin tespiti KPB'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynayacaktır (146).

Lokal ya da doku Ang II endotelial direkt olarak etki gösterip, bu endotel damar tonusu, hücre büyümesi, hücre ölümü ve lökosit migrasyonundan sorumludur ve bu olaylar vazodilatatörler (NO gibi) ve vazokonstriktörler (Ang II gibi) arasındaki dengeye bağlıdır. Endotelde artan Ang II düzeyleri oksidatif strese neden olup, buna bağlı olarak salınan bazı araçlar endotel fonksiyon bozukluğuna, hücre büyümesine, enflamasyon ve tromboza neden olur. Bunun yanında Ang II'nin vasküler remodelizasyonda otokrin büyüme faktörlerini artırıcı görevi de vardır. Yine Ang II MMP enzim üretimini uyararak aterosklerotik plak stabilitesini etkiler (188).

Ang II ile enflamasyon arasındaki ilişkinin bulunması ile ADE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerine bağlı kardiyovasküler getirilerin bir kısmının antiinflamatuvar aktivitelerine bağlı olduğu bulunmuştur. RAAS'ın baskılanmış olduğu çeşitli çalışmalarda kan basıncı etkin bir biçimde azaltılmış olmasının klinik

yararlarının daha fazla olacağı gösterilmiş. ARB'lerin antienflamatuar etkinliklerini destekleyen invitro veriler ile insan monositlerinin irbesartan ya da losartana bağlı olarak MCP-1'in üretimini inhibe edildiği ve düşük dansiteli lipoprotein ve platelet aktivatör faktör bağımlı olan MCP-1'in salınımının arttığı gözlenmiştir (10).

Son zamanlarda enflamasyonda ve ateroskleroziste olmesartan ve pravastatin ile yapılan bir çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalarda AT<sub>1</sub>R blokajı ile vasküler enflamasyonun önemli derecede azaldığı bulunmuştur (11). Objektif olarak enflamasyon markerlerinin olduğu ve olmesartanın antienflamatuar etkinliğini değerlendirildiği bu primer çalışmada; h-CRP, h-TNF- $\alpha$ , IL-6, ICAM-1 ve MCP-1 değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, AT<sub>1</sub>R reseptör antagonisti olan olmesartan ile tedavide esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 6 haftalık gibi erken zamanlı bir tedavi ile vasküler enflamasyonun biyokimyasal markerlerinde önemli bir azalma olmuş. Buradan da Ang II reseptör antagonistlerinin antienflamatuar özelliklerinin olması, bu ilaçların kardiyovasküler olaylar üzerinde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır (11).

IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu C-reaktif protein, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde interlokin -6'nın kontrolü altında sentezlenir (95).

Bu çalışmada da, enflamasyonun göstergesi olarak KPB sonrası dönemde hCRP ve IL-6 ve IL-18 seviyelerinde belirgin bir artma meydana geldiği gözlemlendi. Olmesartan ile enflamasyon için bir risk faktörü olan h-CRP'nin baskılanması aslında olmesartanın inflamasyonda rolünün olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda KPB'nin oluşturduğu bu SIRS'tan korunmak amacıyla KPB uygulamadan yapılan çalışan kalpte bypass tekniği ön plana çıkmaya başlamıştır. Bazı cerrahlar bu tekniği uygulayarak SIRS sonucu oluşan multiorgan disfonksiyonlarından kurtulmak suretiyle morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini öne sürmektedir. Diğer taraftan bu hastalarda KPB'nin oluşturduğu SIRS'tan korunmak mümkün olmakla birlikte uygulanan cerrahi işlemin neden olduğu enflamatuar yanıtın kurtulmak mümkün olamamaktadır (5, 64-65).

Günümüzde KPB'nin bu zararlı etkilerinden korunmak için değişik farmakolojik ajanlar denenmiş, heparin kaplı sistem kullanımı ve lökosit azaltılması gibi teknikler geliştirilmiştir (156-158).

Bu çalışmada KPB sırasında oluşan sistemik enflamatuvar yanıt üzerine, olmesartan'ın antihipertansif ve aterosklerotik süreci zayıflatmasına ek olarak antiinflamatuvar özellikleri de gösterilmiş olan Ang II reseptör blokeri olan sartanlardan olmesartan'ın kısa dönem (40 günlük) kullanımının etkisini araştırdık.

Sonuç olarak, koroner arter bypass greft operasyonu olan hastalarda preoperatif dönemden başlayarak postoperatif 35 gün süreyle olmesartan (10 mg/gün) uygulanmasının proenflamatuvar sitokinleri (IL-6, IL-18) baskılamadığı, ancak antiinflamatuvar sitokin olan (IL-10) için grup içi yapılan değerlendirmelerde bazal değerlere göre artırdığı çalışmalarımızda bulundu. Ayrıca olmesartanın h-CRP düzeylerini azaltarak oluşturduğu inflamasyon baskılayıcı etkileri IL-10 ve IL-18 düzeylerinden bağımsız olarak seyrettiği tespit edildi. Olmesartanın özellikle postoperatif dönemde enflamatuvar yanıtı (h-CRP) azaltarak gelişebilecek postoperatif komplikasyonları azaltılabileceği kanaatine varıldı.

## 5. KAYNAKLAR

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 199: 215-252.
2. Sablotzki A, Dehne MG, Mann V. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 26-31.
3. Schwartz D, Taberdel Y, Presier JC, Barvais L, d'Hollander A, Duchateau J, Vincent JL. Does aprotinin influence the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 184-190.
4. Paperella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.
5. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 2004; 18: 425-438
6. Hornick P, Taylor KM. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, et al. Eds. *Cardiopulmonary bypass: practice and principles*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 303-310.
7. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 671-679
8. El Azab SR, Roseel PM, de Lange JJ, Groeneveld AB, van Strik R, van Wijk EM, Scheffer GJ. Dexamethasone decreases the pro-to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88: 496-501
9. Giomarelli P, Scolletta S, Borelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 117-123.
10. Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 846-853.

11. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107.
12. Melrose DG. A history of cardiopulmonary bypass. In: Taylor KM editor. *Cardiopulmonary bypass*. London: Chapman and Hall Ltd 1986: 1-7.
13. Brown-Sequard E. Recherches experimentales sur les proprietes physiologiques et les usage du sang rouge et du sang noir et leurs principaux elements gazeus, l'oxygene et l'acide carbonique. *J Physiolo l'Homme (Paris)* 1858; 1: 95-122, 353-367, 729-735.
14. Von Frey M. Gruber M. Untersuchungen uber den Stoffwechsel isolierter Organe. Ein respirations-apparat fur isolierte organe. *Virchow's Arch Physiol* 1885; 9: 519-532.
15. Jacobi C. Ein Beitrag zur technik der kuntlichen durchblutung uberlebender organe. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1895; 36: 330-348.
16. Dennis C. Prospective in review: one group's struggle with development of pump-oxygenator. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31: 1-11.
17. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr. Editors. *Cardiac surgery in adults*. New York: Mcgraw-hill Medical Publishing Division 2003: 3-31.
18. Tokcan A, Yalınız H. Türkiye'de kalp cerrahisinin tarihçesi. Duran E (ed). *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, 2004: 13-21.
19. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 296-297.
20. Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 672-673.
21. Sarıbülbül O. Açık kalp makinası ve ekstrakorporeal dolaşım. Duran E editör. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; 75: 1047-1074.
22. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *LAMA* 1996; 196: 436-440.

23. Jobes DR. Safety issues in heparin and protamin administration for extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 17-20.
24. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990; 5: 177-189.
25. Önem G, Baltarlı A. Ekstrakorporeal dolaşım teknikleri, ekstrakorporeal dolaşım komplikasyonları, kalp ve akciğer pompasıyla ilgili acil sorunlar. Demirkılıç U editör. Ekstrakorporeal dolaşım. Ankara: Eflatun Yayınevi 2008; 7: 391-408.
26. Khonsari S. Preparation for cardiopulmonary bypass. *Cardiac surgery: Safequards and pitfalls in operative technique*. Khonsari S, editor. Lippincot-Raven Publishers 1997: 17-31.
27. Polanzo DA, Perfusion safety: past, present, and future. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 383-90.
28. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 38-51.
29. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3<sub>a</sub> anaphylotoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 886-890.
30. Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijman L, Wildevuur CR. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1663-1669.
31. Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681-688
32. Bolli R. Mechanism of myocardial 'stunning'. *Circulation* 1990; 82: 723-638
33. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Laktate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1925-1930.

34. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, Husedzinovic I, Coric V, Ivancan V, et al. Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eu J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 882-887.
35. Macnaughton PD, Evans TW. The effect of exogenous surfactan therapy on lung function following cardiopulmonary bypass. *Chest* 1994; 105: 421-425.
36. Dyhr T, Laursen N, Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Aacta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 717-725.
37. Rattliff NB, Young Jr WG, Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation: an ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65: 425-432.
38. Durmaz I, Buket S, Atay Y, Yagdi T, Ozbaran M, Boga M, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 306-315.
39. Tang AT, Alexiou C, HSU J, Sheppard SV, Haw MP, Ohri SK. Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a propective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 372-377.
40. Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP. Neurologic outcomes after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15: 52-62
41. Krasna MJ, Flancbaum L, Trooksin SZ. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988; 104: 773-774.
42. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 411-416.
43. Marchant WA, Wright S, Porter JB. Coronary artery bypass graft surgery in a patient with hemoglobine SC disease. *Anaesthesia* 2001; 56: 667-69.

44. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, Vlahakes GJ, Koski G, Zaslayski AM, Rattner DW. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1991; 325: 382-387.
45. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anesth* 1989; 63: 189-195.
46. Salter DR, Dyke CM, Weschler AS. Triiodothyronin (T<sub>3</sub>) and cardiovascular therapeutics: a review. *J Card Surg* 1992; 7: 363-374.
47. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI. Triiodothyronin as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 972-977.
48. Rassias AJ. Intraoperative management of hyperglycemia in the cardiac surgical patient. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2006; 18: 330-338
49. Kenedy DJ, Butterworth JF 4th. Clinical review 57: Endocrine function during and after cardiopulmonary bypass: recent observations. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 997-1002.
50. Dönmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 182-185.
51. Novella S, Artinez AC, Pagan RM, Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Gonzalez-Pinto A, et al. Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 69-76.
52. Knight A, Forsling M, Treasure T, Aveling W, Loh L. Association with coronary artery surgery or thymectomy. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1273-1277.
53. Goetz KL, BC Wang, PG Geer, Leadley RJ, Reinhart HW. Atrial stretch increases sodium excretion independently of released atrial peptides. *Am J Physiol* 1986; 250: 946-950.
54. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin AZ, Kilicoglu M, Alayunt EA. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 298-304.

55. Kaul TK, Swaminathan R, Chatrath RR, Watson DA. Vasoactive pressure hormones during and after cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 1990; 3: 293-299.
56. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, Wolk LW, Brown JM, Burdick M, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 281-292.
57. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Haley NA, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-1014.
58. Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1995: 869-870.
59. Wan S, LeClere JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997; 112: 676-692.
60. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NLS, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 52-57.
61. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClere JL. Myocardium is major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1996; 112: 806-811.
62. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 715-720.
63. Weigand MA, Hörner C, Bardenheuer HJ, Bouchon. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 455-475.
64. Czerny M, Baumer H, K, lo J, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 737-742.
65. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Loto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revaskularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000: 1198-1204.

66. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of inflammatory response. *Best Practice Research Clinical Anesthesiology* 2004; 18: 385-405.
67. Ege T. Kalp Cerrahisinde Sistemik İnflamatuvar Yanıt. In: Duran E, editör. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; 76: 1075-1090.
68. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 563-573
69. Wachtfogel YT, Kettner C, Hack CE, Nuijens JH, Reilly TM, Knabb RM, et al. Thrombin and human plasma kallikrein inhibition during simulated extracorporeal circulation block thrombosis and neutrophil activation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 686-691.
70. Kirshfink M. Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology* 1997; 38: 51-62.
71. Wan S, Yim AP. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 107-111
72. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559.
73. Oppenheim JJ and Saklatvala J. *Clinical Applications of Cytokines*. (ed J.J. Oppenheim J, Rossio L and Geraing J.H.) Oxford University Press, New York 1993: 3-15
74. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, function, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 701-721.
75. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2000; 111: 95-100.
76. Opal SM, Depalo VA, Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172.

77. Franke A, Lante W, Fackeldy V, Becker HP, Thode C, Kuhlmann WD, et al. Proinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 363-371.
78. Lafer AM, Tsao P, Aoki N, Palladino MA. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor- $\beta$ . *Science* 1990; 249: 61-64.
79. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol* 2010; 11: 973-974.
80. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 761-771.
81. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 738-744.
82. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 418-425.
83. Dinarello CA, Renfer L, Wolff SM. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4624-4627.
84. Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, Mucci SF, Rich A, Wolff SM, Dinarello CA. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81: 7907-7911.
85. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
86. Mosley B, Urdal DL, Prickett KS, Larsen A, Cosman D, Conlon PJ, et al. The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 alpha precursor but not the interleukin-1 beta precursor. *J Biol Chem* 1987; 262: 2941-2944.
87. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
88. Fibbe WE, Goselink HM, Van Eeden G, Van Damme J, Billiau A, Voogt PJ, et al. Proliferation of myeloid progenitor cells in human long-term bone marrow cultures is stimulated by interleukin-1 beta. *Blood* 1988; 72: 1242-1247.

89. Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Watanabe K, Tateishi H, Nishiyama T, et al. IL-8 as an important chemoattractant for neutrophils in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 432-436.
90. Nikolaus S, Bauditz J, Gionchetti P, Witt C, Lochs H, Schreiber S. Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by circulating polymorphonuclear neutrophils and regulation by interleukin 10 during intestinal inflammation. *Gut* 1998; 42: 470-476.
91. Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory t cells for immunologic self tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 531-562.
92. Teranishi T, Hirano T, Arima N, Onoue K. Human helper T cell factor(s) (ThF), II: induction of IgG production in B lymphoblastoid cell lines and identification of T cell-replacing factor- (TRF) like factor(s). *J Immunol* 1982; 128: 1903-1908.
93. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-320.
94. Licinio L, Kling M, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance of interferon  $\alpha$  induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998; 25: 30-38).
95. Burtis CA. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Third edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1999; p: 1240)
96. Hirano T, Taga T, Yasukawa K, Nakajima K, Nakano N, Takatsuki F, et al. Human B-cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 228-231.
97. Linker-Israeli M, Wallace DJ, Prehn J, Michael D, Honda M, Taylor KD, et al. Association of IL-6 gene alleles with systemic lupus erythematosus (SLE) and with elevated IL-6 expression. *Genes Immun* 1999; 1: 45-52.
98. Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, et al. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9233-9237.

99. Matsushima K, Morishita K, Yoshimura T, Lavu S, Kobayashi Y, Lew W, et al. Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1988; 167: 1883-1893.
100. Laterveer L, Lindley IJ, Hamilton MS, Willemze R, Fibbe WE. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. *Blood* 1995; 85: 2269-2275.
101. Heidemann J, Ogawa H, Dwinell MB, Rafiee P, Maaser C, Gockel HR, et al. Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. *J Biol Chem* 2003; 278: 8508-8515.
102. Nagalakshmi ML, Murphy E, McClanahan T, de Waal Malefyt R. Expression patterns of IL-10 ligand and receptor gene families provide leads for biological characterization. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 577-592.
103. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
104. Borish L, Steinke JW. Sitokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 460-475.
105. Fickenser H, Hor S, Kupers H, Knappe A, Stricht H. The IL-10 family of cytokines. *Trends Immunol* 2002; 23: 89-96.
106. Moore KW, Malefyt RW, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
107. Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM, The dual rolke of IL-10. *Trends Immunol* 2003; 24: 36-43.
108. Andrew Dp, Chang MS, McNinch J. CC Chemokine Acts Specifically on Chronically Activated Th2 Lymphocytes and is Produced by monocytes on Stimulation with Th2 Cytokines IL-4 and IL-13. *Immunol* 1998; 161: 5027-5038.
109. Heinzl FP, Hujer AM, Ahmed FN, Rerko RM. In vivo production and function of IL-12 p40 homodimers. *J Immunol* 1997; 158: 4381-4388.

110. Wu CY, Gadina M, Wang K, O'Shea J, Seder RA. Cytokine regulation of IL-12 receptor beta2 expression: differential effects on human T and NK cells. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1364-1374.
111. Ghayur T, Banerjee S, Hugunin M, Butler D, Herzog L, Carter A, et al. Caspase-1 processes IFN-gamma-inducing factor and regulates LPS-induced IFN-gamma production. *Nature* 1997; 386: 619-623.
112. Torigoe K, Ushio S, Okura T, Kobayashi S, Tanai M, Kunikata T, et al. Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 25737-25742.
113. Tone M, Thompson SA, Tone Y, Fairchild PJ, Waldmann H. Regulation of IL-18 (IFN-gamma-inducing factor) gene expression. *J Immunol* 1997; 159: 6156-6163.
114. Robinson D, Shibuya K, Mui A, Zonin F, Murphy E, Sana T, et al. IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and NF kappa B. *Immunity* 1997; 7: 571-581.
115. Im SH, Kim SH, Azam T, Venkatesh N, Dinarello CA, Fuchs S, et al. Rat interleukin-18 binding protein: cloning, expression, and characterization. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 321-328.
116. Gracie JA, Forsey RJ, Chan WL, Gilmour A, Leung BP, Greer MR, et al. A proinflammatory role for IL-18 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999; 104: 1393-13401.
117. F. Y. Liev, X-Q Wei, I B McInnes. Role of interleukin 18 in romatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 6: 48-40
118. Siegmund B, Fantuzzi G, Rieder F, Gamboni-Robertson F, Lehr HA, Hartmann G, et al. Neutralization of interleukin-18 reduces severity in murine colitis and intestinal IFN-gamma and TNF-alpha production. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1264-1273.
119. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G, Dinarello CA. IL-1 beta-converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13249-13254.

120. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. Stites DP, Terr AI, (ed). Basic and Clinical Immunology 1994: 105-123.
121. Bayındır O, Güner İ, Özmen D. Ege Üniv Klinik Biyokimya. T Klin J Med Sci 1997; 17-18.
122. Taub DD, Lloyd AR, Conlon K, Wang JM, Ortaldo JR, Harada A, et al. Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. J Exp Med 1993; 177: 1809-1814.
123. Boissier MC, Chiocchia G, Bessis N, Hajnal J, Garotta G, Nicoletti F, et al. Biphasic effect of interferon-gamma in murine collagen-induced arthritis. Eur J Immunol 1995; 25: 1184-1190.
124. Doodes PD, Cao Y, Hamel KM, Wang Y, Farkas B, Iwakura Y, et al. Development of proteoglycan-induced arthritis is independent of IL-17. J Immunol 2008; 181: 329-337.
125. Vassali P: The pathophysiology of tumor necrosis factors. Annu Rev Immunol 1992; 10: 411-452.
126. Cammusi G, Albano E, Tetta C, Bussolino. The molecular action of tumor necrosis factor-  $\alpha$ . Eur J Biochem 1991; 202; 3-14.
127. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Falvell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. Annu Rev Immunol 2006; 24: 99-146.
128. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 775-786.
129. Cairo MS, Plunkett JM, Mauss D, Van de ven C. Seven day administration of recombinant human granulocyte colony stimulating factor to newborn rats: modulation of neonatal neutrophilia, myelopoiesis, and group B streptococcal sepsis. Blood 1990; 76: 1788-1794.
130. Shukla SD. Platelet activating factor receptor and signal transduction mechanisms. FASEB J 1992; 6: 2296-2301

131. Brass LF, Hoxie J A, Kieber-Emmons T. Agonist receptors and G proteins as mediators of platelet activation. In Authi KS, eds. *Mechanisms of Platelet Activation and Control*. New York: Plenum Press 1993: 17-35.
132. Siess W. Molecular mechanisms of platelet activation. *Physiol Rev* 1989; 69: 58-178
133. Saussy DL, Mais DE, Baron DA, Pepkowitz SH, Halushka PV. Subcellular localization of a thromboxane A<sub>2</sub>/prostaglandin H<sub>2</sub> receptor antagonist binding site in human platelets. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 647-654.
134. Franssen EJ, Maessen JG, Hermens WT, Gllatz JF, Burman WA. Peri-operative myocardial tissue injury and the release of inflammatory mediators in coronary artery bypass graft patients. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 853-859
135. Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, Singal PK. Interplay of TNF- $\alpha$  and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 1023-1030.
136. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006; 4: 1-9
137. Okajima, K. Regulation of inflammatory responses by activated protein C. Elsevier International Congress Series 2003; 1255: 17-23
138. Roberts HR, Monroe MM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. *Anesthesiology* 2004; 100: 722-730.
139. Asberg AE, Videm V. Activation of neutrophil granulocytes in an in vitro model of a cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2005; 29: 927-936.
140. Pavelkova M, Kubala L, Ciz M, Pavlik P, Wagner R, Slavik J, et al. Blood phagocyte activation during open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Physiol Res* 2006; 55: 165-173.
141. Lin TC, Li CY, Tsai CS, Ku CH, Wu CT, Wong CS, et al. Neutrophil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2005; 100: 1554-1560.

142. Kirklin JK, McGiffin DC. Control of inflammatory response in extended myocardial preservation of the donor heart. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1978-1982.
143. Rothenburger M, Trosch F, Markewitz A, et al. Leukocyte activation and phagocytotic activity in cardiac surgery and anfection. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 470-475.
144. Sbrana S, Bufa M, Bevelacqua S, Spiller D, Parri MS, Gianetti J, et al. Granulocyte- and monocyte-platelet adhesion index in coronary and peripheral blood after extracorporeal circulation and reperfusion. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72: 215-222.
145. Edmunds LH Jr, Colman RW. Thrombiin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2315-2322.
146. Asberg AE, Videm V. Inhibition of platelet reseptors involved in neutrophil-platelet interaction in model cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2007; 31: 617-626.
147. Schmid FX, Floerrcinger B, Vudattu NK, Eisnerr G, Haubitz M, Holler E, et al. Direct evidence of endothelial injury during cardiopulmonary bypass by demonstration of circulation endothelial cells. *Perfusion* 2006; 21: 133-137.
148. Schmid FX, Floerrcinger B, Vudattu NK, Eisnerr G, Hoenicka M, Holler E, et al. Endhothelial apoptosis and circulatin endothelial cells after bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 496-500.
149. Eikomo H, Sellevold OF, Videm V. Markers for endothelial activation during open heart surgery. *Am Thoorac Surg* 2004; 77: 214-219.
150. Roth-Isiggkeet A, Dibbelt L, Eichler W, Schumacher J, Schmucker P. Blood levels of atrial natriuretic peptide, endothelin, cortisol and ACTH in patients undergoing coronary artery bypass grafing surgery with cardiopulmonary bypass. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 775-785.
151. Shames RS, Kishiyama JL. Bağışıklık sistemi hastalıkları. (çevir: Avcı AB ). *Hastalıkların patofizyolojisi* (Ed: McPee S. çeviri Ed: Çoban E, Süleymanlar G.), 4. baskı 2006: 31-57.
152. Dutton RW, Bradley LM, Swain SL. T-cell memory. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 201-223.

153. Lanzavecchia, A, G. Lezzi, and A. Viola. From TCR engagement to T-cell activation: a kinetic view of T-cell behavior. *Cell* 1999; 96: 1-2.
154. İşbir S. Kalp cerrahisinde sistemik enflamatuvar yanıt. Demirkılıç U. editör. Ekstrakorporeal dolaşım. Ankara: Eflatun Yayınevi 2008; 9: 121-128
155. Schroeder S, Börger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoeft A, et al. A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 534-537.
156. Ryan T, Balding J, Mc Govern EM, Hinchione J, Livingstone W, Chughtai Z, et al. Lactic asidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in tumor necrosis factor and interleukin 10 genes. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1905-1909.
157. Zhang S, Wang S, Yao S. Evidence for development of capillary leak syndrome associated with cardiopulmonary bypass in pediatric patients with the homozygous C4A null phenotype. *Anesthesiology* 2004; 100: 1387-1393.
158. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-619.
159. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
160. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Milles JS, et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J Med.* 2001; 344: 1959-1965.
161. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-136
162. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and Standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.

163. Erkan İriz. Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon Cevabının Organ Fonksiyonlarına Etkileri ve Güncel Tedavi Yöntemleri. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 231-235
164. Rahman A, Üstündağ, B, Burma O, Özercan İH, Çekirdekçi A, Bayar MK. Does aprotinin reduce lung reperfusion damage after cardiopulmonary bypass? Eur Cardiothoracic Surg 2000; 18: 583-588.
165. Tünerir B, Çolak Ö, Alatay Ö, Beşoğul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1999; 68: 2173-2176.
166. Sarıosmanoğlu N, Oto Ö, Kazaz H, Hazan E, Açikel Ü, Silistreli E. Heparin kaplı sistemin pulmoner hasar üzerine etkilerini gösteren klinik çalışma. Türk Göğüs Kalp Damar Cerh Derg 1999; 7: 1-6.
167. Haverich A, Shernan SK, Levy JH, Chen JC, Carrier M, Taylor, et al. Pexelizumab reduces death and myokardial infarction in higher risk cardiac surgical patients. Ann Thorac Surg 2006; 82: 486-492.
168. Undar A, Eichstaedt HC, Clubb FJ Jr, Fung Mi Lu M, Biglet JE, et al. Novel anti-factor D monoclonal antibody inhibits complement and leukocyte activation in a baboon model of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2002; 74: 355-362.
169. Duran E. Kardiyovasküler farmakoloji. Bölüm 6. Kalp Ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi ve Yayıncılık, 2004; 126-128.
170. Landis RC, Haskard DO, Taylor KM. New antiinflamatuary and platelet preserving effects of aprotinin. Ann Thorac Surg 2001; 72: 1808-1813.
171. Day JR, Taylor KM, LKidington EA, Mason JC, Haskard DO, Randi AM, et al. Aprotinin inhibits proinflammatory activation of endothelial cells by thrombin through the protease-activated receptor. 1. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 21-27.
172. Hall RI, Stafford Smith M, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. Anesth Analg 1997; 85: 766-782.

173. Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27: 545-548.
174. Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, Schmartz D, DeSmet JM, Yim AP, et al. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1004-1008.
175. Hill GE, Alonso A, Thiele G, Robbins R. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1994; 79: 23-27.
176. Steer JH, Kroeger KM, Abraham LJ, Joyce DA. Glucocorticoids suppress TNF- $\alpha$  expression by human monocytic THP-1 cells by suppressing transactivation through adjacent NF-kB and c-Jun/ATF-2 binding sites in the promoter. *J Biol Chem* 2000; 275: 18432-18440.
177. Massoudy P, Zahler S, Freyhold T. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: reduction of cardiac proinflammatory substance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 566-574.
178. Massoudy P, Zahler S, Barankay A, Becker BF, Richter JA, Meisner H. Sodium nitroprusside during coronary artery bypass grafting. Evidence for antiinflammatory action. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1059-1064.
179. Rathmell JP, Prielipp RC, Butterworth JF. A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 683-690.
180. Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE. Vesnarinone and amrinone reduce systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 375-382.
181. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T, et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 69: 1661-1667
182. Wan S, Le Clerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized trials. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1230-1235.

183. Ovrum E, Brosstad F, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M. Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92: 2579-2584.
184. Huang H, Yao T, Wang W, Zhu D, Zhang W, Chen H, et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 136-140.
185. Baskas ST, Flo-Halvorsen HI, Ovrum E, Viden, Mollnes TE, Brostad F, Sveninevig JL. Leucocyte filtration during cardiopulmonary perfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999; 14: 107-117.
186. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 540-545
187. Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. In: Oğuz A, editör. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2002
188. Skeggs LT, Lentz KE, Kahn JR, Hochstrasser H. Studies on the preparation and properties of renin. *Circ. Res* 1967; 21: 7-11.
189. Nasjletti, A. and Masson, G. M. Studies on Angiotensinogen formation in a liver perfusion system. *Circ. Res.* 1972; 31: 187-220.
190. Xylophone V.A. Victor. Angiotensin II-mediated of the human angiotensin II type 1 receptor gene. Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University 2005: 3-38.
191. Field LJ, McGowan RA, Dickinson DP, Gross KW. Tissue and gene specificity of mouse renin expression. *Hypertension* 1984; 6: 597-603.
192. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, Deanfield J. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1-20.
193. Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977; 57: 313-370.

194. Aquitlera G, Marusic E T. Role of the renin angiotensin system in the biosynthesis of aldosterone. *Endocrinology* 1971; 89: 1524-1529.
195. Bernstein KE, Berk BC. The biology of angiotensin II receptors. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 745-754.
196. Roland E. Schmieder. Mechanisms for the Clinical Benefits of Angiotensin II Receptor Blockers *Am J Hypertens* 2005; 18: 720-730
197. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA, J Am Med Assoc* 2003; 289: 194-202
198. Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud S, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme, I: biochemistry and structure of the gene. *J Hypertens* 1993; 11: 471-476.
199. Baumgarten CR, Linz WL, Kunkel G, Scholkens BA, Weimer G. Ramiprilat increases bradykinin outflow from isolated hearts of rat. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 293-295.
200. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C. Two putative active centers human angiotensin I converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 9386-9390.
201. Quan A, Baum M. Regulation of proximal tubule transport by angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997; 17: 423-430.
202. Wong PC, Hart SD, Zaspé AM, Chiv AT, Ardecky RJ, Smith RD, Timmermans PB. Functional studies of nonpeptide angiotensin II receptor subtype-specific ligands: DuP 753(A II-1) and PD 12377 (A II-2). *Pharmacol Exp Ther* 1990; 235: 584-592.
203. Reid IA. Interactions between Ang II, Sympathetic Nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262: 763-778.
204. Schelling P, Fiser H, Ganten D. Angiotensin and cell growth; a link to cardiovascular hypertrophy *J Hypertens* 1991; 2: 3-15.

205. Lyall F, Dornan ES, McQueen J. Angiotensin II increases proto-oncogene expression and phosphoinositide turnover in vascular smooth muscle via the angiotensin II AT 1 receptor. *J Hypertens* 1992; 10: 1463-1469.
206. Vaughan DE. Angiotensin and vascular fibrinolytic balance. *Am J Hypertens* 2002; 15: 3-8.
207. Brassier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular Inflammation and the renin angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257-1266.
208. Rakugi H, Ogiyama T. Role of angiotensin in metabolic syndrome and cardiovascular complications. *Nippon Rinsho* 2002; 60: 1898-1903.
209. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortega M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-1541.
210. Warnholtz A. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-2033.
211. Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 846-853.
212. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107.
213. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 7-12.
214. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586-1593.

215. Gasparo MD, Catt KJ, Inagami JW, Wright JW, Unger TH. International union of pharmacology. XXIII. The Angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-472.
216. Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor E, Issekutz AC, Esplugues JV, et al. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT(2) receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation* 2000; 102: 2118-2123.
217. Viswanathan M, Saavedra JM. Expression of angiotensin II AT2 receptors in the rat skin during experimental wound healing. *Peptides* 1992; 13: 783-786.
218. Dökmeçi İ. Farmakoloji temel kavramlar: Tayf ofset. 2000; 343-353.
219. Lenz O, Schmid B, Kilter H, La Rosee K, Flesch M, Kuhn-Regnier F. Effects of angiotensin II and angiotensin-converting enzyme inhibitors on human myocardium. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 17-27.
220. Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Direct positive chronotropic effects of angiotensin II and angiotensin III in pithed rats and in rat isolated atria. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1653-1658.
221. Olaf Jöhren, Andreas Dendorfer, Peter Dominiak. Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptors *Cardiovascular Research* 2004; 62: 460-467.
222. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Brief Review* 1999; 33: 613-621.
223. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens* 1999; 17: 1775-1786.
224. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95: 46-54.
225. Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkuba N. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. *Circ Res* 1998; 83: 1035-1046.

226. Ichihara S, Senbonmatsu T, Price Jr E. Targeted deletion of angiotensin II type 2 receptor caused cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2244-2249.
227. Liu YH, Yang X-P, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1926-1935.
228. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Pat* 2003; 13: 589-603.
229. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grütter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 698-705.
230. Masry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. Lippincott Williams&Wilkins 2001: 169-170.
231. Fabris B, Yamada H, Jackson CR. Characterization of cardiac angiotensin converting enzyme (ACE) and in vivo inhibition following oral quinapril to rats. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 651-655.
232. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
233. Opie LH. *Drugs for the Heart* (5th ed) 2001: 1-15.
234. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
235. Dendorfer A, Wolfrum S, Dominiak P. Pharmacology and cardiovascular implications of the kinin-kallikrein system. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 403-426.
236. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

237. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
238. ESC (2004), Expert consensus document Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2004; 25: 1454-1457.
239. Dates JA, Brown NJ. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Harman JG, Limbird LE, Gilman AG. New York, McGraw-Hill Professional 2001: 871-900.
240. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti, 2002; 429-464.
241. Chung O, Unger T. Pharmacology of angiotensin Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor anta-gonists. *Lancet* 2000; 355: 637-645.
242. Shibasaki Y, Mori Y, Tsutumi Y. Differential kinetics of circulating angiotensin IV and II after treatment with angiotensin II type 1 receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 51: 83-91.
243. Weir MR, Weber MA, Neutel JM. Efficacy of candesartan cilexetil as add on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: A clinical experience trial. ACTION Study Investigators. *Am J Hypertens* 2001; 14: 567-572.
244. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
245. Heuer HJ, Schondorfer G, Hogemann AM. Twenty-four hour blood pressure profile of different doses of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 55-56.
246. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-645.

247. Oparil S, Williams D, Chrysant SG. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283-291.
248. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE. Angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1575-1582.
249. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
250. Sakemi T, Baba N. Effects of antihypertensive drugs on the progression of renal failure in hyperlipidemic Imai rats. *Nephron* 1993; 63: 323-329.
251. Wiene W, Huel N, Van Meel JC. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 245-252.
252. Mizuno M, Sada T, Kato M. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181-188.
253. Olmetec<sup>®</sup> Product of Monograph. This leaflet was prepared by Merc Canada Inc. ©2011, Merc Canada Inc, a subsidiary of Merc & Co, Inc. Last revised, 2011: 567-594.
254. Laeis P, Püchler K, Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J Hypertens* 2001; 19: 21-32.
255. Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol* 2001; 87: 37-43.
256. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283-291
257. Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 24-28.

258. Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olmesartan medoxomil versus antihypertensives. *J Hypertens* 2001; 19: 49-56.
259. Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil, compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 425-432.
260. Mukai Y, Shimokawa H, Higashi M. Inhibition of renin-angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction associated with aging rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1445-1450.
261. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of olmesartan medoxomil, an angiotensin type AT1 receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19: 3-14.
262. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 7-12.
263. Jia N, Okamoto H, Shimizu T. A newly developed angiotensin II type 1 receptor antagonist, CS866, promotes regression of cardiac hypertrophy by reducing integrin beta 1 expression. *Hypertens Res* 2003; 26: 737-742.
264. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2000; 102: 246-252.
265. Mizuno M, Sada T, Kato M. Renoprotective effects of blockade of angiotensin II AT1 receptors in an animal model of type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2002; 25: 271-278.
266. Yoshida K, Xu HL, Kawamura T. Chronic angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism in rats with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 533-542.
267. Kurikawa N, Suga M, Kuroda S. An angiotensin II type1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil improves experimental liver fibrosis by supression of pirliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate cells. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1085-1094.

268. Thakore AH, Gou CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis(from the Framingham Heart Study) *Am J cardiol*, 2007; 99: 1598-1602.
269. Dandona P, Kumar V, Aljada A, Ghanim H, Syed T, Hofmayer D, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4496-4501.
270. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 735-739.
271. R Pereston Mason. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertansion and atherosklerosis: focus on olmesartan medoxomil. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7: 405-406.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Diyarbakır'ın Lice ilçesinin Uçarlı köyünde doğdum. İlkokul eğitimimi Diyarbakır Yavuz Selim İlkokulu'nda, ortaokul eğitimimi Ziya Gökalp Lisesi orta kısmında ve lise eğitimimi Diyarbakır Gündüz Ticaret Lisesinde 1984 yılında tamamladım. Lise bitiminden hemen sonra girmiş olduğum ÖYS sınavında Ortadoğu Teknik Üniversitesi Gaziantep İnşaat Mühendisliği Fakültesini kazandım, ancak hazırlık sınıfındayken ailevi sebepler yüzünden o sene eğitimim yarıda kaldı. 1985 yılında tekrar girmiş olduğum ÖYS sınavında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. Tıp fakültesinden 1991 yılında mezun oldum ve mecburi hizmetimi yerine getirmek üzere Tunceli SSK dispanserine atandım. Yirmibir ay Tunceli'de görev yaptıktan sonra, Diyarbakır SSK Hastanesine atandım. Diyarbakır SSK Hastanesinde 1994-1996 yılları arasında SSK-SEATS projesinde, Aile Planlaması ve Üreme Sağlığı Eğitim ve Uygulama Merkezi'nin kurulmasında ve yürütülmesinde eğitimci ve uygulayıcı olarak görev aldım. Temmuz 1996'da askerlik görevimi ifşa etmek üzere Tunceli-Ovacık-Torunoba Jandarma Asayiş Komando bölüğüne atandım. Askerlik görevimi tamamladıktan sonra, askerlik öncesi görev yaptığım Diyarbakır SSK hastanesine geri döndüm, kısa bir süre bu hastanede görev yaptıktan sonra 1998 Nisan ayında İzmir Tepecik SSK Eğitim ve Araştırma hastanesine atandım. Bu hastanede 2006 ocak ayına kadar çalıştım. 2005 yılı Sonbahar Dönemi TUS sınavında Fırat Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisini kazanmam üzerine, 2006 Ocak ayından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dal'ında araştırma görevlisi olarak göreve başladım.