

**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  
ROSUVASTATİN'İN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. İbrahim Murat ÖZGÜLER

**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 ve ihtisasım boyunca 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 saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm zorluklara rağmen laboratuvar 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 üyesi sayın Prof. Dr. M. Kemal BAYAR'a ve Anestezi Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

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

Beni tüm zorluk ve sıkıntılara rağmen, okutup bugünlere getiren ve hiçbir fedakarlıktan sakınmayan canım Annem ve Babam'ın saygıyla ve hürmetle ellerinden öperek sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Altı yılı aşan bir zaman zarfında ihtisas eğitimim boyunca bir an olsun desteğini benden hiç esirgemeyen eşim Müge'ye sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Canımdan çok sevdiğim, iş yoğunluğumdan dolayı istemeyerek de olsa zaman zaman ihmal etmek zorunda olduğum oğlum Şefik Tuğberk'e sonsuz sevgilerimi sunarım.

## ÖZET

Günümüzde yapılan açık kalp ameliyatları için kullanılan kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniğinin en önemli komplikasyonu sistemik enflamatuvar yanıt olup göstergeleri sitokin miktarlarındaki değişiklik, kompleman aktivasyonu ve akut faz reaktanlarındaki değişimlerdir. Bu çalışmada rosuvastatinin KPB uygulanan hastalarda IL-6, IL-10, IL-18 ve high sensitivity C-reaktif protein (hs-CRP) değerleri üzerine olan etkileri araştırıldı.

Çalışmada koroner bypass cerrahisi uygulanan 50 hasta, 25'i kontrol ve 25'i rosuvastatin grubu olarak değerlendirildi. Tedavi grubuna operasyondan 7 gün önce başlanıp postoperatif 28. güne kadar rosuvastatin 20 mg. tablet günde bir kez verildi. IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri için kan örnekleri anestezi induksiyonu öncesi (T<sub>1</sub>), KPB sırasında (T<sub>2</sub>), kros klemp kaldırıldıktan sonra 5. dakikada (T<sub>3</sub>), protamin infüzyonu sonrası (T<sub>4</sub>), postoperatif 3.gün (T<sub>5</sub>) ve postoperatif 28. gün (T<sub>6</sub>) dönemlerinde, hs-CRP ve kolesterol profili için anestezi induksiyonu öncesi (T<sub>1</sub>) ve postoperatif 28. günde (T<sub>2</sub>) örnekler alındı.

Biyokimyasal analizde rosuvastatin kullanımı ile IL-6 düzeylerinde T<sub>4</sub> (p<0.01), T<sub>5</sub> (p<0.001) ve T<sub>6</sub> (p<0.01) zamanlarında istatistiki olarak anlamlı azalmalar, IL-10 seviyelerinde T<sub>3</sub> (p<0.01) ve T<sub>4</sub> (p<0.05) zamanlarında istatistiki olarak anlamlı bir artış görüldü. hs-CRP için alınan örneklerde rosuvastatin kullanımı ile T<sub>2</sub> döneminde istatistiki olarak anlamlı azalma saptandı (p<0.001).

Sonuç olarak operasyondan 7 gün önce başlanıp postoperatif 28. güne kadar kullanılan günlük 20 mg. rosuvastatin ile koroner kalp hastalığı bulunan ve bu hastalıkları nedeniyle koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda KPB tekniğine bağlı sistemik antienflamatuvar yanıtın intraoperatif dönemlerde daha yoğun olmak üzere belirli dönemlerde azaltıldığı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner bypass, sistemik enflamatuvar yanıt, rosuvastatin.

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF ROSUVASTATIN TO REDUCE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT PATIENTS DONE WITH CARDIOPULMONARY BYPASS TECHNIQUE

The most prominent complication of cardiopulmonary bypass (CPB) technique, which is performed today for open-heart surgeries, is systemic inflammatory response, and its indicators are change in cytokine amounts, complement activation, and changes in acute phase reactants. In this study, the effects of rosuvastatin on the CPB applied patients' IL-6, IL-10, IL-18 and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) values were researched.

In the study, 25 of 50 patients that were applied coronary bypass surgery were evaluated as rosuvastatin group and 25 as control. For the treatment group, rosuvastatin 20 mg. tablet was started to be given once a day from 7 days before the operation until the 28<sup>th</sup> postoperative day. For the levels of IL-6, IL-10, IL-18, blood samples were taken before induction of anesthesia (T<sub>1</sub>), during CPB (T<sub>2</sub>), at the 5<sup>th</sup> minute after cross-clamp was taken, (T<sub>3</sub>), after protamine infusion (T<sub>4</sub>), on the 3<sup>rd</sup> postoperative day (T<sub>5</sub>) and on the 28<sup>th</sup> postoperative day (T<sub>6</sub>). For hs-CRP and cholesterol profile, the samples were taken before the induction of anesthesia (T<sub>1</sub>) and on the 28<sup>th</sup> postoperative day (T<sub>2</sub>).

In biochemical analysis, by the use of rosuvastatin, statistically meaningful decreases were observed in IL-6 levels at T<sub>4</sub> (p<0.01), T<sub>5</sub> (p<0.001) and T<sub>6</sub> (p<0.01) times and a statistically meaningful increase was observed in IL-10 levels at T<sub>3</sub> (p<0.01) and T<sub>4</sub> (p<0.05) times. In the samples taken for hs-CRP, statistically meaningful decrease was detected at T<sub>2</sub> time by the use of rosuvastatin (p<0.001).

Consequently, CPB technique linked systemic anti-inflammatory response was reduced at certain times, being more intensive in intraoperative periods, by using daily 20mg. of rosuvastatin from 7 days before the operation until the 28<sup>th</sup> postoperative day in the patients having coronary heart disease and those who were applied coronary bypass surgery due to these diseases.

**Keywords:** Cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response, rosuvastatin.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>I</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>II</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>III</b>
<b>ÖZET</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>VI</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>IX</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>X</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass	3
1.1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass'ın Elemanları	4
1.1.1.2. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri	5
1.1.1.2.1. Kalp üzerine olan etkiler	6
1.1.1.2.2. Akciğerler üzerine olan etkiler	6
1.1.1.2.3. Böbrekler üzerine olan etkiler	7
1.1.1.2.4. Gastrointestinal sisteme etkiler	7
1.1.1.2.5. Endokrin sistem üzerine etkiler	8
1.1.1.2.6. Hematolojik sistem üzerine olan etkiler	8
1.1.2. Koroner Bypass Operasyonu	9
1.1.2.1. Endikasyonlar	9
1.1.2.2. Koroner bypass ameliyatlarında kullanılan insizyonlar	10
1.1.2.3. Koroner bypass ameliyatlarında kullanılan greftler	10
1.1.2.3.1. Arteryel greftler	10
1.1.2.3.2. Venöz greftler	10
1.1.2.3.3. Otojen olmayan greftler	10
1.1.2.4. Genel Bilgi	11
1.1.3. Kalp Cerrahisinde Sistemik Enflamatuar Yanıt	11
1.1.3.1. Genel Özellikler	12

1.1.3.1.1. Enflamasyonda rol oynayan mediyatörler	15
1.1.3.1.1.1. Hümorale Komponentler	15
1.1.3.2. Klinik Özellikler	24
1.1.3.2.1. Koroner arter hastalığı ve CRP	24
1.1.3.2.2. Kalp Cerrahisinde Sitokinler	24
1.1.4. Sistemik Enflamatuvar Yanıtı Azaltmak Amaçlı Geliştirilen Yöntemler	25
1.1.4.1. Heparin Kaplı Dolaşım	25
1.1.4.2. Ultrafiltrasyon	26
1.1.4.3. Lökositlerin Uzaklaştırılması	26
1.1.4.4. Kardiyopulmoner bypass sıcaklığı	26
1.1.5. Rosuvastatin	26
1.1.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	27
1.1.5.2. Farmakodinamik Özellikleri	28
1.1.5.3. Farmakokinetik Özellikleri	28
1.1.5.4. Emilim	28
1.1.5.5. Dağılıma	28
1.1.5.6. Metabolizma	28
1.1.5.7. Eliminasyon	29
1.1.5.8. Klinik Kullanım Şekli ve Dozu	29
1.1.5.9 Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri	29
1.1.5.10. Lipid düşürücü harici etkileri	30
1.1.5.10.1. Aterotrombotik etkiler	30
1.1.5.10.2. Vasküler Endotel üzerine etkiler	30
1.1.5.10.3. Antioksidan özellikler	30
1.1.5.10.4. Antienflamatuvar ve İmmunomodülatör Etkiler	30
1.1.5.10.5. Matrix metalloproteinaz (MMPs) ve plak stabilitesi üzerine etkileri	31
1.1.5.10.6. Vasküler remodeling üzerine etkiler	31
1.1.5.10.7. Hemostaz üzerine etkileri	32
1.1.5.10.8. Miyokardiyal iskemiye karşı koruyucu etki	32
1.1.5.10.9. Kardiyak remodeling üzerine etki	32
1.1.5.10.10. Sol ventriküler fonksiyon üzerine etkileri	32

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>51</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>70</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Kalp-akciğer makinesinin elemanları	5
<b>Tablo 2.</b> Kardiyak cerrahi sonrası sitokinlerin salınım zamanları	25
<b>Tablo 3.</b> Grupların Özellikleri	36
<b>Tablo 4.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki hs-CRP düzeyleri (mg/dL)	36
<b>Tablo 5.</b> Çalışmaya alınan hastalarda IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri	37



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> KPB'ın oluşturduğu sistemik enflamatuvar yanıtta rol oynayan faktörler	15
<b>Şekil 2.</b> Kolesterol Biyosentezi	27
<b>Şekil 3.</b> Rosuvastatin kalsiyumun kimyasal yapısı	27
<b>Şekil 4.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki hs-CRP düzeyleri (mg/dL).	37
<b>Şekil 5.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-6 düzeyleri (pg/ml) (Median± SD).	38
<b>Şekil 6:</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-10 düzeyleri (pg/ml) (Median± SD).	39
<b>Şekil 7.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki IL-18 düzeyleri (pg/ml) (Median± SD).	40
<b>Şekil 8.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki LDL düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).	41
<b>Şekil 9.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki HDL düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).	42
<b>Şekil 10.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki TK düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).	42
<b>Şekil 11.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki TG düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).	43
<b>Şekil 12.</b> Çalışmaya alınan hastalardaki VLDL düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).	43

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACC</b>	: American College of Cardiology
<b>ACT</b>	: Activated clotting time (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı)
<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>AHA</b>	: American Heart Association
<b>ARDS</b>	: Akut respiratuvar distress sendromu
<b>AT</b>	: Antitrombin
<b>BK</b>	: Bradikinin
<b>BP</b>	: Binding protein
<b>BSF</b>	: B hücre stimülatör faktör
<b>C</b>	: Kompleman
<b>CABG</b>	: Koroner arter bypass greft
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>C<sub>max</sub></b>	: Maksimum konsantrasyon
<b>CRP</b>	:C-reactive protein
<b>CSIF</b>	: Sitokin sentezi inhibitör faktörü
<b>DC</b>	: Dendritik hücre
<b>DİK</b>	: Dissemine intravasküler koagülopati
<b>EAA</b>	: Eğri altındaki alan
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ERK</b>	: Ekstraselüler sinyal regüle protein kinaz
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>F</b>	: Faktör
<b>G-CSF</b>	: Granulosit-koloni stimüle edici faktör
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-makrofaj-koloni stimüle edici faktör
<b>Grup K</b>	: Kontrol grubu
<b>Grup R</b>	: Rosuvastatin grubu

<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HMG-CoA</b>	: Hidroksimetil-glutaril koenzim-A
<b>HMWK</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
<b>hs-CRP</b>	: High Sensitivity C-reactive protein
<b>ICAM</b>	: İntrasellüler adezyon molekülü
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IG</b>	: İmmünoglobülin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IL-18R</b>	: IL-18 reseptör kompleksi
<b>INR</b>	: International normalised ratio
<b>İ/R</b>	: İskemi/reperfüzyon hasarı
<b>JNK</b>	: C-jun N-terminal kinaz
<b>kD</b>	: Kilodalton
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner bypass
<b>L</b>	: Litre
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>MAC</b>	: Membran attack complex
<b>MAPKs</b>	: Mitojen aktive edici protein kinaz
<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>MMPs</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MOF</b>	: Multiple organs failure
<b>m-RNA</b>	: Messenger ribonükleik asit
<b>NADP</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NF-B</b>	: Nüklear faktör B
<b>NK</b>	: Naturel killer
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentetaz
<b>ORM</b>	: Orosomukoid
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör

<b>PECAM-1</b>	: Platelet-endotel hücre adezyon molekülü -1
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PTFE</b>	: Politetrafloro etilen
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RANTES</b>	: Regulated upon activation normal T cell expressed and presumably
<b>RAP</b>	: Reseptör geçişli protein
<b>RNİ</b>	: Reactive nitrogen intermediates
<b>ROİ</b>	: Reactive oxygen intermediates secreted protein
<b>SIRS</b>	: Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
<b>TF</b>	: Tissue factor
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktör
<b>T<sub>H</sub></b>	: T helper
<b>TK</b>	: Total kolesterol
<b>TLR</b>	: Toll like reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>t-PA</b>	: Doku plazminojen aktivatör
<b>TxA<sub>2</sub></b>	: Tromboxan A <sub>2</sub>
<b>VCAM</b>	: Vascular cell adhesion molecule
<b>VLDL</b>	: Very low density lipoprotein

## 1. GİRİŞ

1953 yılında ilk kez J.H. Gibbon tarafından uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) sınırlı sayıda uygulanabilen off-pump tekniğine rağmen kalp cerrahisinde standart bir yöntem olarak önemini korumaya devam etmektedir. KPB esnasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle temas etmesi, cerrahi travma, organların iskemi-reperfüzyonu, vücut ısısı değişiklikleri, kompleman aktivasyonu, endotoksin-sitokin ve adhezyon moleküllerinin salınımı sonucu oluşan lökosit aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO) ve endotelin-1 (ET-1) gibi çeşitli maddelerin oluşumuyla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) adı verilen bir durum ortaya çıkar. 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). SIRS, pulmoner, renal, gastrointestinal, merkezi sinir sistemi komplikasyonları, miyokardiyal disfonksiyon, koagülopati, vazokonstriksiyon, intertisyel sıvı artışı, hemoliz, ateş, enfeksiyona yatkınlık ve lökositoz ve multiorgan yetmezliği gibi çeşitli patolojik olaylara yol açmaktadır (4). Bu immün sistem enflamatuvar cevap olarak İnterlökin-6, İnterlökin-18 (IL) gibi proinflamatuvar sitokinleri ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri de üretir (5).

KPB'nin enflamasyonu tetiklemesi sitokinler, kompleman sistemi, pıhtılaşma-fibrinoliz kaskadı, hümmoral ve hüccresel immün sistem gibi birçok yolu ilgilendirir. Bu enflamatuvar yanıt özellikle postoperatif dönemde myokardiyal disfonksiyon, solunum yetmezliği, renal bozukluklar, nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine yol açar ve hatta çoklu organ yetmezliği (*multiple organs failure*, MOF) gibi komplikasyonların nedeni olabilir (1, 6, 7). Bu bağlamda solunum fonksiyonunun iyileşmesinde gecikme, damar dışı sahalarda sıvı toplanması, birden çok organ disfonksiyonu ve vazokonstriksiyon gibi bir takım patofizyolojik olaylar

gözlenmektedir. Bunlar arasında, başarılı bir kalp ameliyatından sonra görülebilen hemodinamik performans bozuklukları da yer almaktadır. İşte bütün bunların asıl nedeninin en azından bu olayların gelişmesine katkısı olan reaksiyonlar dizisinin “*sistemik enflamatuvar yanıt*” olduğu düşünülmektedir (8-11).

IL-6, IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin KPB boyunca salınması veya oluşması kalp ve diğer organlarda önemli hasarlar oluşturabilir. Kalp cerrahisi sonrası organ hasarını önleyen ve enflamatuvar yanıtı baskılayan inhibitör mekanizmalar da vardır. Dolayısıyla enflamatuvar ve antienflamatuvar yanıt arasındaki denge hastanın klinik durumu ve hastalığın seyri açısından önem arz eder ve proenflamatuvar sitokinlerin MOF’un gelişmesine katkıda bulunacağı da muhakkaktır (12). Diğer taraftan da antienflamatuvar sitokin olan IL-10’un KPB sırasında salınımı proenflamatuvar sitokinlerin üretimini engellemek suretiyle enflamasyona karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (13).

Günümüzde açık kalp ameliyatları hastalar tarafından çok iyi tolere edilmektedir. Ancak KPB sonrasında zaman zaman, yaklaşık hastaların %3-5’inde, iyileşme sürecinin uzun ve problemlili olduğu gözlenir (14).

KPB esnasında kanın yapay yüzeylerle temasının akut enflamatuvar yanıtı neden olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (95, 6). Bu sistemik enflamatuvar yanıt başta kompleman (C) ve IL olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerdeki artış ile karakterizedir. Bu yanıtı genel olarak “postperfüzyon sendromu” ismi verilir. Açık kalp ameliyatlarından sonra ortaya çıkan bu enflamatuvar yanıt; kan ile yapay yüzeyler arasındaki ilişki, reperfüzyon hasarı ve endotoksin aktivasyonunun kombine etkileri ile ortaya çıkar. Bu enflamatuvar sürecin KPB sonrası ortaya çıkan ve morbiditeye sebep olan organ disfonksiyonları ile bağlantılı olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (14, 15).

Yapılan çalışmalar, KPB sırasında oluşan enflamatuvar yanıtta kompleman sisteminin aktivasyonu ile sitokinlerin özellikle de IL-6, IL-8 ve IL-18’ in rolünün çok önemli olduğunu göstermektedir (14, 16, 17). KPB sonrasında interlökin değerlerinde belirgin artış olduğu bilinmektedir ve bu araçların (mediatör) postperfüzyon sendromu ile bağlantılı olduğuna inanılmaktadır (14).

Hiperlipidemi koroner ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Statinler Hidroksimetil-Glutaril Koenzim-A (HMG-CoA) Redüktaz İnhibitörleri

olarak da bilinirler. Bunlar kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı bir basamak olan HMG-CoA'nın Mevalonat'a dönüşümünü katalizleyen HMG-CoA Redüktaz enzimini inhibe ederler. Bu inhibisyon neticesinde kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüş sağlarlar ve en etkili antihiperlipidemik ajanlardır. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkileri birçok primer ve sekonder koruma çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmaların subanalizlerinde lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak direkt kardiyoprotektif etki de tespit edilmiştir. Pleotropik etki adı verilen bu etkileri; endotel fonksiyonuna olan olumlu etkiler, NO biyoyararlanımının artırılması, aterosklerotik plak stabilizasyonu, vasküler inflamasyonu azaltma olarak sayılabilir.

## **1.1.Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass**

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin uygulanabilmesi için operasyon alanının kansız ve hareketsiz olması istenir. Bu nedenle ameliyat esnasında sıklıkla kalbin durdurulması gerekir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp-akciğer makinası ile devam ettirildiği bu duruma vücut dışı dolaşım, bu işleme ise KPB adı verilir.

İlk yapay kalp-akciğer makinası Von Frey ve Gruber tarafından 1858 yılında yapılmış ve 1895'de Jacobi tarafından ilk defa hayvan modelinde uygulanmıştır (18-20).

Günümüz anlamında kalp akciğer makinası kullanılarak KPB ile yapılan ilk kardiyak cerrahi 1951 yılında Dennis ve ark. (21) tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk başarılı kalp ameliyatı ise 1953 yılında Gibbon tarafından Atriyal Septal Defekt'in kapatılması için uygulanmıştır (22).

Açık kalp cerrahisi sırasında KPB'nin başlatılabilmesi için hastaya kanülasyon işlemi yapılmakta ve bu işlem öncesinde de heparin verilmektedir. Heparin antitrombin (AT) III ile bağlanarak aktivitesini artırıp antikoagulan etki göstermektedir. AT III, Faktör (F) IXa ve Xa'yı inhibe eder. Heparin lökosit ve trombosit aktivasyonunu etkilememekte ve kanama zamanında hafif uzamaya neden olabilmektedir. Etkinliği Aktive Pıhtılaşma Zamanı (ACT) ile takip edilmektedir.

Normal değeri 80-120 saniye olup rutin KPB esnasında en az 400 saniyenin üzerinde tutulmaktadır.

Kalbin oksijen ihtiyacını azaltmak, kalbi diyastolde durdurmak, durmuş olan kalpte metabolik ihtiyaçları karşılayacak substratları verebilmek, asidozu tamponize edebilmek ve hücrel ödemi azaltabilmek için kardiyopleji solüsyonu verilmektedir. İçeriğinde genellikle yüksek oranda potasyum bulunmaktadır. Potasyum elektromekanik arrest sağlar ve kalbi diyastolde durdurur. Potasyum ile konulan diğer maddelerden sodyum hücre içi kalsiyum birikimini önler, kalsiyum membran stabilizasyonunu sağlar. Bikarbonat asidozun tamponlanmasını sağlar. Glikoz enerji verir ve ödemi azaltır. Mannitol osmolariteyi artırarak ödemi azaltır.

KPB sırasında en önemli problem tüm organların iskemiye karşı korunmasıdır. İskemiye en hassas organlar sırayla beyin, kalp, böbrek ve karaciğerdir. Uygulanan hipotermi organların iskemiye karşı korunmasında bir güvence olmaktadır. Hipotermi hafif (32-34°C), orta (25-30°C) ve derin (20°C nin altında) olmak üzere değişik sıcaklıklarda uygulanabilmektedir. Orta dereceli hipotermi en sık kullanılanıdır.

#### **1.1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass'ın Elemanları**

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 değiştirici makine,
- Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa,
- Sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre sistemi,
- Oksijenlenmiş 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 elemanları

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

Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen paslanmaz çelik, titanyum, polivinilkorid, teflon, silikon 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 (23).

#### **1.1.1.2. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri**

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 (24).

#### 1.1.1.2.1. Kalp üzerine olan etkiler

KPB sırasında oluşan enflamatuvar yanıt ve nötrofil aktivasyonu miyokard ödemeine yol açar. Bypass sırasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstrüksiyon, C3a negatif inotrop ve güçlü nötrofilik kemotaktik etkiye sahiptir (25). Proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ 'nın miyokard kontraktilitesini ve vasküler tonusu azaltan etkisi de KPB sonrası Düşük Kalp Debisi Sendromu'nun nedenlerinden biridir (25, 26).

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 (27, 28).

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 (29).

#### 1.1.1.2.2. 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 (24).

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 (30).

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 (23).

#### **1.1.1.2.3. 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 (31). Bir çalışmada, KPB'de meydana gelen renal hasarın, lökosit aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu ve lökosit filtrelerinin kullanımıyla riskin azaltılabileceği bildirilmiştir (32).

#### **1.1.1.2.4. Gastrointestinal sisteme etkiler**

Mukoza bariyerinin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon, sepsis ve multiorgan yetmezliği meydana gelebilir (33).

#### **1.1.1.2.5. Endokrin sistem üzerine etkiler**

Doku perfüzyon yetersizliği, hipotermi ve kanın yabancı yüzeylerle teması nedeniyle katekolaminler, prostaglandinler, kompleman sistemi bileşenleri, insülin ve diğer birçok hormon dolaşıma kontrolsüz miktarda salınır (34).

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 (35).

#### **1.1.1.2.6. 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 (23).

Hüresel travmayı önlemek için pompa başı ayarlarının iyi yapılması gerekmektedir. Pompa başları çok sıkıştırılırsa mekanik travma, gevşek kalırsa türbülans nedeniyle yine hemoliz artar. KPB sırasında hemoliz yaratan diğer yapılar filtreler ve oksijenatörlerdir. Özellikle prime sıvısına kan konacaksa bunun filtreden geçirilmesi hemolize neden olur (23).

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 (36). 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 (37).

Hipotermi, kompleman ve serotonin gibi maddeler trombositleri aktive eder. Aktive trombositlerden güçlü bir vazokonstriktör 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 (23).

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 birçok enzim ve sitotoksik ürün salgılar. Bu maddeler kapiller permeabilite ve interstisyel ödemde artışa neden olur (23).

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 (23).

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 nitrik oksit (NO) ve endotelin-1 gibi vazoaktif maddeler ile t-PA salgılanır. KPB ile prostasiklin konsantrasyonları artış gösterirken KPB'nin sonlarına doğru azalır (23).

## **1.1.2. Koroner Bypass Operasyonu**

### **1.1.2.1. Endikasyonlar**

Koroner bypass operasyon endikasyonlarını içeren en kapsamlı rehber *AmericanHeart Association (AHA)* ve *American College of Cardiology (ACC)* tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Greft endikasyonlarının ana hatlarına genel olarak bakıldığında myokard revaskülarizasyonu için endikasyonlar nisbeten net olarak belirlenmiş olup anatomik kriterlere dayanmaktadır:

- Miyokard iskemisi, myokard enfarktüsü ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi fizyolojik sekeller olsun yada olmasın sol ana koroner hastalığı,

- Çok damar koroner arter hastalığı ya da proksimal *Left Anterior Descending Artery*' i içeren iki damar hastalığı.

Koroner bypass yapılacak damarın darlığı kural olarak; kesit alanı %70 yada anjiyografide %50'den fazla olmalıdır. Aksi takdirde doğal koroner akım baskın olacağı için greft açıklığı tehlikeye girecektir (38).

### **1.1.2.2. Koroner bypass ameliyatlarında kullanılan insizyonlar**

Koroner revaskülarizasyon için kalbe ve büyük damarlara en iyi ulaşım sağlayan medyan sternotomidir. Alternatif insizyonlar ise koroner damarlardaki belli hedef noktalara ulaşmayı sağlayan parsiyel sternotomi, sağ ve sol mini torakotomi olarak sıralanabilir. Medyan sternotomi dışındaki yaklaşımlar genelde KPB için femoral arteriyel ve femoral venöz kanülasyon gerektirirler.

### **1.1.2.3. Koroner bypass ameliyatlarında kullanılan greftler**

#### **1.1.2.3.1. Arteriyel greftler**

- Sağ ve Sol İnternal torasik arter
- Radial Arter
- Gastroepiploik Arter
- Inferior Epigastrik Arter
- Diğer arteriyel konduitler ise ulnar, sol gastrik, splenik, torakodorsal ve lateral femoral sirkumfleks arterlerdir.

#### **1.1.2.3.2. Venöz greftler**

- Büyük Safen Ven
- Küçük Safen Ven
- Sefalik Ven

#### **1.1.2.3.3. Otojen olmayan greftler**

Kriyopreserve insan safen veni (allogreft), otolog endotelize ven (allogreft), işlenmiş sığır sakral veni ve politetrafloroetilen (PTFE) gibi bazı greftler sayılabilir (39, 40).

#### **1.1.2.4. Genel Bilgi**

Koroner cerrahisinde hedef hastalara en uzun süre açık kalacak greftlerin seçilmesidir. Greft seçimlerinde hastanın yaşı, klinik durum, hedef damarlar, greft bulunabilirliği ile birlikte cerrahın deneyimi de belirleyici rol oynamaktadır.

Yüksek akımlı bir sisteme yerleştirilen pediküllü bir arteryel greft ile erken ve geç dönemde en iyi sonuçların alındığı gösterilmiştir. Bu yüzden pediküllü arteryel greftler mümkün olduğunca kullanılmalıdır (41, 42). Pediküllü greftler arasında internal torasik arterin bir altın standart olduğu kesindir. Açık kalma oranı 15 yılda %90'ın üzerinde olup, kullanımı ile hastaların yaşam sürelerinin uzadığı gösterilmiştir (43). Sol ön inen koroner arter için tercih edilen greft sol internal torasik arterdir. Sağ internal torasik arter ve sol internal torasik arterin insitu kullanıldığı zaman sağın sola oranla açıklık oranının biraz daha düşük olduğu saptanmıştır (43). İnternal torasik arterlerin serbest olarak kullanıldıklarında açıklık oranları insitu kullanıldıklarına oranla daha düşüktür (41, 42). Radial arterlerin kullanımı arttıkça bilateral internal torasik arterlerin kullanımı azalmıştır.

Kullanılan diğer arteryel greftler olarak radial arter, inferior epigastrik arter, gastroepiploik arterin açıklık oranlarına bakıldığında radial arter, arteryel greftler arasında ikinci en iyi seçeneği oluşturmaktadır (44). Radial arterin proksimali aort üzerine anastomoz edilebileceği gibi, internal torasik arter yada safen ven üzerine anastomoz edilerek bir Y greft de oluşturulabilir.

Büyük safen ven, hızla çıkarılabilmesi, hazırlanmasının kolay olması ve mükemmel bir inflow sağlayabilmesi özelliklerinden dolayı koroner arter cerrahisinin ilk gününden beri kullanılmaktadır. Daha az invaziv olarak endoskopik ven çıkarma tekniklerinin gelişmesi, kolesterol düşürücü ajanların ve antikolinesteraz inhibitörlerinin düzenli kullanımı ile daha iyi sonuçlar alınmaya başlandığından, son zamanlarda kullanım sıklığında da tekrar bir artış gözlemlenmiştir.

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

Kalp cerrahisi mortalitesi düşük fakat postoperatif morbiditesi nisbeten daha yüksek olan bir cerrahi teknik olup, atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül disfonksiyonu, infeksiyon, gastrointestinal sistem (GİS) disfonksiyonu,

akut akciğer hasarı, renal bozukluk gibi nonkardiyak etiyojjiye dayanan komplikasyonlar içerebilmektedir (45).

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 (6, 46-48).

### **1.1.3.1. 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 C, lizozim ve akut faz proteinleri sayılabilir. Sonradan kazanılan faktörler ise T ve B hücreleri ile bu hücrelerden salınan antikor gibi 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 (6, 48, 49).

Enflamasyon akut ve kronik olmak üzere iki kısımda incelenir. Kronik enflamasyon romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, aterosklerozis ve enflamatuvar barsak hastalıklarında gözlenmektedir. Bu bozukluklarda haftalar, aylar veya yıllar süren enflamasyon söz konusudur (48, 49).

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 (50).

Enflamatuvar yanıt vücudun yabancı olarak algıladığı maddelere karşı koruyucu mekanizmadır. İmmunolojik olarak yabancı maddelerin bu cevabı

başlatması çoklu inflamatuvar kaskadın aktivasyonuna yol açar. Bunun sonucunda da humoral mediatörler ortaya çıkmaktadır (51). Enflamatuvar hücrelerden özellikle nötrofiller humoral mediatörlerin üretildiği bölgelere çekilir. Aktive olmuş olan bu nötrofillerin endotel hücrelerine ilgisi nötrofil ve endotel hücrelerin üzerinde açığa çıkan spesifik reseptörler sayesinde kolaylaşır. Nötrofillerin ekstrasvasküler migrasyonu, intravasküler mediatörlerden proteazların salınımı ve toksik oksijen radikallerinin oluşumu olayları birbirini izler.

Bu inflamatuvar cevabın immunolojik olmayan aktivasyonu kanın KPB'da olduğu gibi yabancı bir yüzey ile temasında oluşur. Oluşan inflamasyon Multiorgan Yetmezliği'ne neden olabilir. Pulmoner ve renal disfonksiyon, kanama diyatezi, nörolojik değişiklikler, infektif olmayan ateş meydana gelebilir. Bunların hepsi postperfüzyon sendromu olarak adlandırılırlar (52, 53). Bu klinik sendromun büyüklüğü KPB boyunca oluşan inflamatuvar yanıtın boyutuyla ilişkilidir (54). KPB'da inflamasyonun aktivasyonu özellikle genç hastalarda sadece morbidite ile değil mortalite ile de ilişkilidir (55). Bu yüzden KPB esnasında oluşan humoral inflamatuvar mediatörler ve onların yarattığı sonuçları bilmek oluşan inflamatuvar cevabı azaltmak yönünden oldukça önemlidir.

Vazodilatasyon, akut inflamasyonun 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 proenflatuar sitokinlere maruz kalımdan sonra aktive olan lökositlerde oluşan indüklenebilir 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 (48, 49).

Enflamasyonun erken bulgularından biri de ödem oluşumudur. Ödem ana nedeni histamin, bradikinin (BK), lökotrienler, kompleman komponentleri, substans P ve PAF'ün etkisiyle proteinden zengin sıvının interstisyel aralıkta birikmesidir. Bu

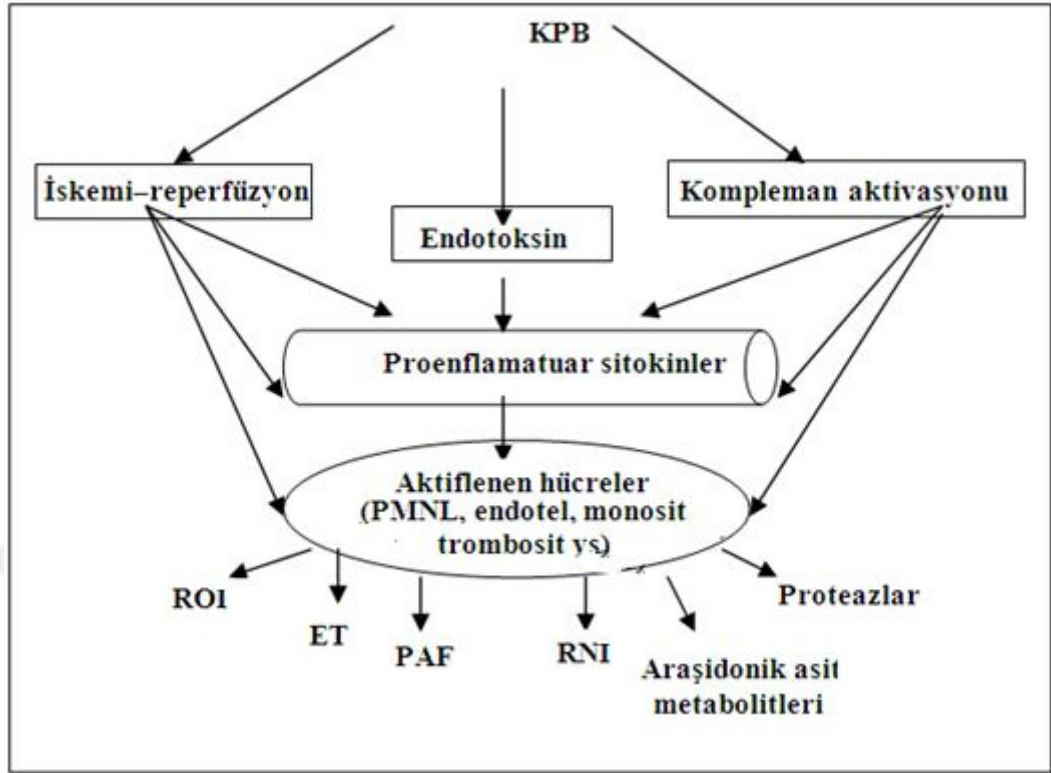
faktörler küçük kan damarlarındaki bariyerin fonksiyonunu değiştirerek kapiller ve venüllerde su ve protein için geçirgenliği artırır. Aynı zamanda enflamasyonun erken döneminde hasar bölgesinde kapiller hidrostatik basınç artar ve bu da lokal vazodilatasyonla sonuçlanır (48, 49).

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. Adezif etkileşimler, selektinler ve diğer ligandlar tarafından kolaylaştırılan lökosit kümeleşmesine izin verir (50).

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 (48, 49).

Nötrofiller ve diğer lökositlerin hasar veya enfeksiyon yerine migrasyonun kolaylaştırılması için solubl molekül olan kemoattractantlar gereklidir. Kemoattractantlar sitokin ve kemokin gibi lökosit ürünleridir (50).

KPB sırasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması, cerrahi travma, çeşitli organlarda oluşan İ/R, vücut sıcaklığındaki değişiklikler, C 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 1'de kısaca özetlenmiştir (6, 46-48).



ROI: Reactive oxygen intermediates

RNI: Reactive nitrogen intermediates

**Şekil 1.** KPB'in oluşturduğu sistemik enflamatuar yanıtta rol oynayan faktörler

### 1.1.3.1.1. Enflamasyonda rol oynayan mediyatörler

#### 1.1.3.1.1.1. Hümorale Komponentler

##### A. Kompleman sistemi ve aktivasyonu

Kompleman sistemi, vücutta yabancı maddelere karşı ortaya çıkan 30'dan fazla glikoproteinden oluşan bir sistemdir. İlk basamakta aktif olmayan halde bulunan bu sistem, aktive olduğunda işlev 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 (56). KPB sırasında ise sadece klasik ve alternatif yollar rol alır.

##### 1. Kontakt aktivasyon

İnflamasyon humoral ve selüler komponentlerin birleşik etkileri ile oluşur. Humoral mediyatörlerin oluşumu kardiyopulmoner devrenin fizyolojik olmayan yüzeylerine kanın teması sonucu kontakt protein kaskadının aktivasyonu neticesinde olur. Burada 4 adet protein görev alır. Bunlar: F XII (Hageman faktör), F XI,

prekallikrein ve HMWK (Yüksek molekül ağırlıklı kininojen)'dir. Kan bu sisteme temas edince prekallikrein ve HMWK varlığında FXII aktif konuma döner (XIIa). FXIIa, FX'i aktive eder. İntrensek kaskad aktive olur ve trombin oluşumu gerçekleşir. Prekallikrein, kallikreine dönüşür. Kallikrein FXII'nin aktivasyonunu artırır. HMWK'dan BK oluşumu artar ve plazminojenin plazmine dönmesi sağlanır (57).

## 2. Kompleman aktivasyonu

C3a seviyeleri KPB'nin ilk 10 dakikasında artar ve sonuna doğru pik yapar. C5a da KPB sırasında üretilir ancak nötrofil reseptörlerine bağlandığı için seviyeleri tam olarak gösterilememektedir (58-60). Endotoksinler KPB esnasında C'ı alternatif yoldan aktive ederler (61, 62). Endotoksinler gram (-) bakterilerin hücre duvarlarından çıkar ve KPB esnasında ekstrakorporeal devrenin, pulmoner arter kateterinin, intravenöz sıvıların, banka kanı ürünlerinin veya splanknik hipoperfüzyonun neticesinde intertisyel alandan absorpsiyonla dolaşıma geçerler (63-65). C aktivasyonunun yaygınlığı KPB süresi ve hastanın yaşının ileri olması ile bağlantılıdır (54). C3a ve C5a monositleri uyararak mRNA transkripsiyonunu başlatır. Bu da TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını uyarır (59, 61, 66-68, 17).

İlk önce F XII etkisi ile klasik yoldan C<sub>1</sub> aktive olur. Bu C<sub>2</sub> ve C<sub>4</sub> üzerinden C<sub>3</sub> aktivasyonuna yol açar (69). Bu sistem doku hasarı sırasında aktive olur. IgM 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<sub>3</sub>'ü bağlar. **Lektin yolu** mannose-binding lektin tarafından aktive edilir, mikrobiyal glikoproteinler ve glikopeptidler ile etkileşir. Bu yolların herhangi biri C komponenti C<sub>3</sub>'ün C<sub>3a</sub> ve C<sub>3b</sub>'ye ayrılmasını aktive eder. C<sub>3a</sub>, nötrofiller için kemoatraktanttır. C<sub>3b</sub>, fagositler tarafından tanınmayı kolaylaştırmak için mikropların yüzeyine bağlanır ve fagositozu düzenler. İlave olarak C<sub>3b</sub>, diğer C kompleksleri ile proteolitik bir kompleks oluşturur ve bu da C<sub>5</sub>'i C<sub>5a</sub> ve C<sub>5b</sub>'ye ayırır. C<sub>5a</sub>, nötrofiller için kemotaktik faktördür, enflamasyon yerinde vasküler permeabiliteyi değiştirir. C<sub>5b</sub>, mikrobiyal yüzeye bağlanır, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> ve C<sub>9</sub>'un oluşturduğu MAC oluşumunu düzenler. MAC, mikrobiyal hücre

membranlarının bozulmasına neden olur ve en sonunda ölümüne neden olur (6, 46, 48, 70, 71).

### **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 ismiyle sitokin sentezi inhibitör faktör (CSIF) olarak bilinen IL-10'dur (49, 71, 72).

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 aktivite 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 genişir ve eksternal stimulusa cevaben oluşurlar. TNF ve diğer birçok IL vücutta meydana gelen enflamasyonda çok önemli rol alırlar (73). Lenfositlerden salınanlar lenfokin; monosit ve makrofajlardan salınanlar ise monokin adını alır. Transforming growth faktör (TGF)- $\beta$ , eritropoetin, stem hücre faktörü, 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 (74).

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 (74).

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 (48, 72, 75-77). Sitokinlerin hücre aktivasyonu oluşturabilmesi için spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir.

İmmün sistem hücreleri arasında birçok önemli etkileşim sitokin adı verilen çözünebilir mediatörlerle kontrol edilir. Sitokinler hücreler arası sinyal proteinleridir. Lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevap yanında yara iyileşmesi, hematopoez ve diğer biyolojik olayları regüle eder. Günümüze kadar 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır. Çoğu peptid ve glikoprotein yapıdadır. Molekül ağırlıkları 6000 ile 60000 dalton arasında değişmektedir. Hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Endokrin hormonlardan farkı özelleşmiş bezler tarafından salgılanmamalarıdır. Etkileri hormonlara benzer. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderek oradaki hücrelere etki ederler (78). Hormonlardan farklı olarak etkileri daha geniştir ve dış uyarana cevaben oluşurlar. TNF ve diğer birçok interlökin vücutta enflamasyonda ciddi rol alırlar (79). Lenfositlerden salınanlar lenfokin; monosit ve makrofajlardan salınanlar monokin adını alırlar. TGF- $\beta$ , eritropoetin, stem hücre faktörü, MCSF gibi bir kısım sitokinler sadece kanda saptanabilir ve uzak hedef hücrelere etki edebilirler. Bunun dışında çoğu parakrin ve otokrin etki şeklinde lokal olarak yakın bölgelere etki yaparlar (80, 81).

Her sitokin belirli hücre grubundan uyarana cevap olarak salınırlar. Hedef hücrelerin fonksiyonu, farklılaşması, hareketi ve büyümesi üzerine etki yapar. Sitokin ya tek başına ya da diğer sitokinlerle koordineli olarak salınmaktadır. Diğer sitokinlerin ve mediatörlerin salınımını indükleyebilir ve biyolojik etki basamaklarını başlatabilirler.

Sitokinlerin bir kısmı IL olarak adlandırılır. Fazla miktarda olmaları ve karmaşık etkileşimleri nedeniyle invitro çalışmalardan elde edilen verilerle organizmadaki rollerini tahmin etmek zordur.

### **1. İnterlökinler ve İnterferon (IFN)**

Lökosit molekülleri arasında iletişimi sağlayan sekrete edilen proteinlere IL adı verilmiştir. T helper (T<sub>H</sub>) hücreleri sitokin profiline göre 2 gruba ayrılırlar. *Cluster of Differentiation* (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 etkili 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 etki edici T<sub>H</sub>2 hücreler IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 üretir ve IL-25, IL-31 ve IL-33 katkısıyla T<sub>H</sub>2 cevabı ve enflamasyonda rol oynar (82-84).

#### **a. IL-1**

IL-1 ilk bulunan, ateşe yol açan insan lökositik pirojen proteindir (85). IL-1b, c Deoksi Ribonükleik Asit (DNA), kodlanması sonrasında IL-1b'nin insanda ateşe yol açtığı görülmüştür (86). İki proteinden oluşur (dimer). Bunlar IL-1a ve IL-1b'dir (87).

Makrofajlar, monositler, lenfositler, keratinositler, fibroblastlar ve sinovyal bazal hücrelerden olmak üzere birçok hücre tarafından salınırlar. IL-1 sağlam bir immün sistemde önemli rol oynar, fonksiyonları adaptif immün sisteme göre çevirir. IL-1 majör enflamatuar mediatör olarak rol alır ve hematopoetik stem hücrelerde ve progenitor hücrelerde bir dengeleyici olduğu tespit edilmiştir (88).

#### **b. IL-2**

Esas olarak CD<sub>4</sub><sup>+</sup> ve CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T hücre reseptörleri (T-cell receptor: TCR) ve antijenlerle aktivasyon sonrasında salınırlar. Pik salınımı uyarandan 8-12 saat sonra gerçekleşir. Hedef hücreleri CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T hücreleri, NK ve B hücreleridir (75).

T hücre bağımlı immün cevaplarda santral rol oynayıcıdır. NK hücrelerinin hücre parçalayıcı fonksiyonlarında gelişim ve farklılaşmasında rol oynarlar.

### c. IL-6

Diğer isimleri IFN- $\beta$ 2, B-hücre farklılaştırıcı faktör, B hücre uyarıcı faktör 2 (BSF2), hepatosit uyarıcı faktör ve hibridoma büyüme faktörüdür (75).

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 (89). Geniş spektrumlu biyolojik aktiviteler oluşturmaktadırlar. Hücresel farklılaşma ve hedef hücre üzerine etkiler bunlardan ikisidir. Lökosit trafiği ve aktivasyonunda direkt etkilidir (90).

IL-6'nın başlıca işlevleri arasında, B hücrelerinin farklılaşması (IG 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 (91).

IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu *C-reaktif Protein* (CRP), kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. CRP infeksiyon, inflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir (92).

IL-6 hücre defansı ve otoimmünitede önemli rol oynamaktadır. 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 (93). IL-6'ya işaret eden diğer otoimmün hastalıklar kronik enflamatuar proliferatif hastalık, B hücre malignitesi ve sistemik lupus eritematozudur (94).

### d. IL-8

IL-8'in majör etkisi nötrofillerin yeniden yapılandırılması olup, infeksiyon ya da travma sonrasında gerçekleşmektedir (95). Nötrofil kümelenmesi 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 immunitede önemli rol oynar. Kemokin fonksiyonu yanında, IL-8 kemik iliğinden periferal kana doğru hematopoetik progenitor hücrelerin salınımını da stimüle eder (96).

#### **e. 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 dentritik hücreler (DC) tarafından üretilmiştir (97).

IL-10 enflamatuvar cevapta anahtar düzenleyicidir. IL-10'nun immun baskılayıcı etkileri kişiyi aşırı uyarılmış enflamatuvar 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 uyararı olan CD80/CD86'nın yüzey salınımını azaltır (98).

IL-10, temel olarak immünbaskılayıcı ve immüdüzenleyici bir sitokindir. Doğal immün reaksiyonlarla hücre aracılı immünitinin kontrolünde gereklidir (99).

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'un indüklediği monosit ve makrofajlar antikor bağımlı sitotoksiste ve opsonize edilmiş partiküllerin fagositozundan sorumludur (100, 101).

IL-10'un bir başka etkisi de, hücre içi siklooksijenaz-2'nin ekspresyonunu azaltıp PGE<sub>2</sub> yapımını inhibe etmesidir. 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 görülür ve lokal enflamatuvar süreci sınırlandırır (100, 102).

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' un da salınımını inhibe eder (98).

#### **f. IL-12**

Aktive edilmiş enflamatuar hücreler (monositler, makrofajlar, nötrofiller, mikroglialar, DC'ler gibi) ve az miktarda B hücreler tarafından üretilir (103).

IL-12 bilinen en güçlü NK hücresi uyarandır. Özellikle sitokin salınımının uyarılmasında, fagositoz ve makrofaj aktivitelerinin düzenlenmesi gibi enflamatuar yanıtın güçlendirilmesinde önemli bir sitokindir.

#### **g. IL-18**

IL-18, IL-1 ailesinden 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 aktif olmayan 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 olgunlaşmış formuna dönüşerek hücrelerden salınabilir (104).

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 (105).

Geniş bir oranda makrofajlar, kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, astrositler ve dendritik hücreler IL-18'i dışa salarlar (106). 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 (107).

IL-1 ailesinin diğer üyelerinde olduğu gibi IL-18 bağlayıcı protein (BP)'in hücre dışı formu, sadece bir adet Ig benzeri formda olup, amino asit dizilerinin bağlandığı IL-18Ra zinciriyle bağlantılıdır (108).

Vücut savunmasında IL-18 önemli bir rol üstlenir. Normal ya da aktiflenmiş immünyetede miktarları artar. İnvitro olarak IL-18'in nötralize edilmesi TNF- $\alpha$ , IL-6, INF- $\gamma$ 'nın makrofajlarca salınımını inhibe eder. İlk defa 1999 yılında Gracie ve arkadaşları tarafından, insanlarda IL-18'in romatoid artritteki (RA) önemi farklı

çalışmalarla ortaya konmuştur. RA'li hastaların eklemlerinde yüksek oranda IL-18 mRNA'sı ve protein, osteoartritli hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (109).

Son çalışmalar, IL-18'in enflamasyonda önemli bir rolünün olduğunu göstermiştir. Yine en son veriler, deneysel ve klinik romatoid sinovitiste kronik inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde IL-18'in önemini izah etmiştir (110).

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 (111). Caspase-1 yetmezlikli fareler IL-18 azlığı içerip, kolit gelişimine dirençli bulunmuşlardır (112).

### **3. Enflamasyonda pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu**

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, infeksiyon ve sistemik enflamasyon sırasında aktive olan esas koagülasyon yoludur (49).

Aktive olmuş pıhtılaşma faktörleri enflamatuvar sistemi de aynı anda uyarır. Bunun sonucunda endotelden proenflamatuvar sitokinler (TNF $\alpha$ , IL-1 gibi) salınır. Bir yandan sitokinler ve enflamatuvar mediatörler koagülasyonu daha çok uyarırken, diğer taraftan da trombin ve diğer serin proteazlar da hücre yüzeyindeki reseptörleri daha çok aktive edip enflamasyonu artırır (113). Öte yandan aktif protein C nin endotoksinle uyarılmış monosit/makrofaj kültüründe TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 yapımını baskılayarak anti-enflamatuvar etki yaptığı gösterilmiştir (114).

Ayrıca, aktive protein C, monositlerden trombinin uyardığı TNF üretimini de azaltır. Bu nedenle antikoagülan ve anti-enflamatuvar etkileri vardır. Doku faktörü yolak inhibitörü trombin oluşumunu düzenler, endotel hücrelerinin yüzeyinde ve plazmada lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Ayrıca *Tissue Factor* (TF)-VIIa kompleksini inaktive eder (115).

### 1.1.3.2. Klinik Özellikler

#### 1.1.3.2.1. Koroner arter hastalığı ve CRP

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 (116). Son yıllarda CRP yüksekliğinin, enflamatuar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve ark. (117), 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek miyokard infarktüsü (MI) ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir.

CRP, kronik stabil koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (118). Hem stabil, hem de stabil olmayan angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur (119).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmanın sonuçları hs-CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir (120, 121). Kardiyovasküler olayları öngörmeye enflamatuar ve lipid markerların tümü karşılaştırıldığında, CRP'nin tüm diğer biyomarkırlara (*Low Density Lipoprotein* (LDL)'de dahil) üstün geldiği görülmüştür (122). CRP'nin proaterojenik özelliğinin, bu yüksek öngörme gücüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir.

#### 1.1.3.2.2. Kalp Cerrahisinde Sitokinler

KPB kullanılarak yapılan kalp cerrahisi sırasında, sistemik enflamatuar reaksiyonların aktive olması son yıllarda kalp cerrahisi sonrası görülen birçok komplikasyonun sebebi olarak gösterilmektedir. Bu reaksiyonların oluşmasında kanın kardiyopulmoner dolaşımında suni yüzeyler ile teması, ameliyat travması, İ/R hasarı ve endotoksemi gibi bazı faktörlerin tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Yukarıda sayılan faktörlerin neticesinde moleküler düzeyde başlayan reaksiyonlar KPB sonrası gözlenen pek çok organ disfonksiyonundan sorumlu olabilir. Bunların

başlıcaları; kanama bozuklukları, kardiyak disfonksiyonlar, solunum sistemi, nörolojik sistem, böbrek, karaciğer, mide ve barsak bozukluklarıdır (123).

Franke ve ark. (124); 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 antienflamatuar tipi ile karakterizedir (Tablo 2). Burada INF- $\gamma$ , IL-5 seviyelerinde artış saptanır.

**Tablo 2.** Kardiyak cerrahi sonrası sitokinlerin salınım zamanları (124)

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

Günümüzde KPB'nin bu zararlı etkilerinden korunmak için değişik farmakolojik ajanlar denenmiş, heparin kaplı sistemlerin kullanılması ve lökosit filtrasyonu gibi teknikler geliştirilmiştir (125, 126).

#### **1.1.4. Sistemik Enflamatuar Yanıtı Azaltmak Amaçlı Geliştirilen Yöntemler**

##### **1.1.4.1.Heparin Kaplı Dolaşım**

KPB'de kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması enflamatuar yanıtı tetikleyen en önemli faktördür. (6, 49, 127).

Bu hatlar ilk kez KPB'de oluşan pıhtılaşma komplikasyonlarını azaltmak amacıyla geliştirildi. Yapılan klinik çalışmalar bu hatların enflamatuar cevabı da azalttığını göstermiştir (128).

#### **1.1.4.2. 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. C3a, C5a, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8, gibi sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında önemli bir role sahiptir (129).

#### **1.1.4.3. Lökositlerin Uzaklaştırılması**

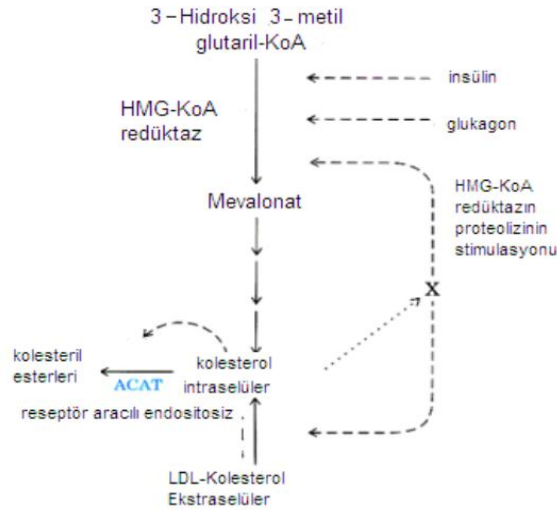
Vücut damar dışı dolaşımda arteryel hata lökosit filtresi konulduğunda lökositleri dolaşımdan uzaklaştırdığı ve enflamatuar yanıt azaltılarak doku hasarı ve organ işlev bozukluğunu engellediği, fakat bu lökosit filtrelerinin de kısa sürede etkisiz hale geldiği görülmüştür. Literatürde kardiyopleji kullanılan lökosit filtrelerinin lökosit hasarını azaltmada daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (130, 131).

#### **1.1.4.4. Kardiyopulmoner bypass sıcaklığı**

Normotermi ve hipotermi ile KPB uygulanan 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 hipotermiye enflamatuar mediyatörlerin salınımını tamamen engellemediği ancak geciktirdiği şeklindedir (1, 6).

#### **1.1.5. Rosuvastatin**

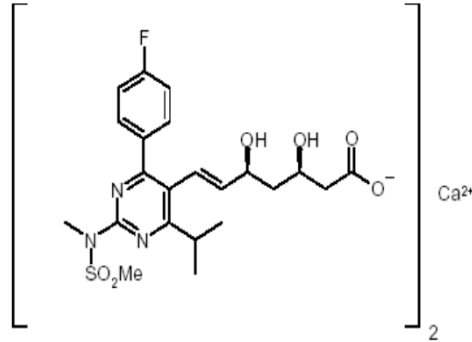
Rosuvastatin kalsiyum, primer hiperkolesterolemi ve kombine dislipidemili hastaların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Rosuvastatin kalsiyum etkisini, kolesterol biyosentezinde yer alan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A’nın kolesterol prekürsörü olan mevalonat’a dönüşmesini sağlayan hız-kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktaz’ın, selektif ve kompetitif olarak inhibe ederek göstermektedir (Şekil 2) (132-135).



**Şekil 2.** Kolesterol Biyosentezi

### 1.1.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Rosuvastatin kalsiyum, bis [(E)-7-[4-(4-florofenil)-6-izopropil-2-[metilmetilsülfonil) amino] primidin-5-il] (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoik asit] kalsiyum tuzudur. Moleküler formülü (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca şeklindedir. Açık formülü ise Şekil 3’de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Rosuvastatin kalsiyumun kimyasal yapısı

Rosuvastatin kalsiyum beyaz renkte, kokusuz bir tozdur. Molekül ağırlığı 1001.14’dir ve erime noktası 1220°C’dir. Suda ve etanolde çok az çözünür, metanolde çok çözünür. Rosuvastatin kalsiyumun, pH 7’de partiyon katsayısı (oktanol/su) 0.13 olan hidrofilik bir bileşiktir. Rosuvastatin kalsiyumun pKa değeri 4.6’dır.

### **1.1.5.2. Farmakodinamik Özellikleri**

Rosuvastatin kalsiyum HMGKoA redüktaz'ın, selektif ve kompetitif bir inhibitörüdür. Rosuvastatin kalsiyumun temel olarak etki gösterdiği yer, kolesterolün düşürülmesinde hedef organ olan karaciğerdir.

Rosuvastatin kalsiyum, LDL'nin karaciğere girişi ve katabolizmasını artırmak suretiyle hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını artırır ve *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)'in hepatik sentezini inhibe ederek VLDL ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır. Irk, cinsiyet ve yaşlarına bakılmaksızın hipertrigliseridemi olan veya olmayan hiperkolesterolemili yetişkin hasta gruplarında ve diyabet hastaları veya ailesel hiperkolesterolemili hastalar gibi özel hasta gruplarında etkili bulunmuştur (132-134).

### **1.1.5.3. Farmakokinetik Özellikleri**

Rosuvastatin kalsiyumun sistemik yararlanımı doz ile orantılı olarak artar. Günlük kullanılan dozlardan sonra farmakokinetik parametrelerde değişiklik yoktur (133-137).

### **1.1.5.4. Emilim**

Oral alımdan yaklaşık 5 saat sonra plazma tepe konsantrasyonuna ulaşır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 20'dir.

### **1.1.5.5. Dağılım**

Kolesterol sentezi ve LDL klirensinin temel olarak yer aldığı karaciğere büyük oranda geçer. Rosuvastatin kalsiyumun dağılım hacmi yaklaşık 134 litre (L)'dir. Başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır.

### **1.1.5.6. Metabolizma**

Rosuvastatin kalsiyumun metabolizması sınırlıdır (yaklaşık %10). Belirlenen temel metabolitler N-desmetil ve lakton metabolitleridir. N-desmetilmetaboliti, rosuvastatin kalsiyumdan % 50 daha az aktif iken lakton formu klinik olarak inaktiftir. HMG-KoA redüktaz inhibitör aktivitesinin % 90'ından fazlası rosuvastatin kalsiyum tarafından gerçekleştirilir.

### **1.1.5.7. Eliminasyon**

Rosuvastatin kalsiyumun yaklaşık % 90'ı değişmemiş olarak feçes ile (absorbe edilmiş ve edilmemiş maddeden oluşur), geri kalanı idrar ile atılır. Yaklaşık %5'i idrarla değişmemiş olarak atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Eliminasyon yarı ömrü, yüksek dozlar ile artmaz.

### **1.1.5.8. Klinik Kullanım Şekli ve Dozu**

Rosuvastatin kalsiyumun tavsiye edilen başlangıç dozu statine yeni başlayan hastalarda oral olarak, günde tek doz 5 mg'dır. Başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitöründen geçilen hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu 5-10 mg'dır. 20 mg'lık dozun üstündeki dozlarda uzman kontrolü gereklidir. 40mg doz ile advers etkilerin bildirilme sıklığında artış nedeniyle, sadece 20 mg doz ile yeterli yanıt alınamayan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ağır hiperkolesterolemili hastalarda düşünülmelidir. Rosuvastatin kalsiyum, yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

### **1.1.5.9 Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri**

Baş ağrısı, sersemlik, kabızlık, bulantı, karın ağrısı, miyalji, asteni, döküntü, ürtiker, anjiyo ödem dahil hipersensitivite reaksiyonları, kaslarda görülen miyopati, rabdomiyoliz belirtilen yan etkilerdir. Dozun artırılması ile yan etki sıklığı artar. Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, rosuvastatin kalsiyum kullanan hastaların az bir kısmında doza bağlı olarak transaminaz düzeylerinde artış gözlenebilir. Rosuvastatin kalsiyum ve siklosporin birlikte kullanıldığında, rosuvastatin kalsiyumun eğri altındaki alan (EAA) değerleri, sağlıklı gönüllülere göre 7 kat daha yüksek bulunmuştur. Siklosporinin ise plazma konsantrasyonunda bir değişikliğe neden olmamaktadır. Vitamin K antagonistleri (örneğin varfarin) kullanan hastalarda rosuvastatin kalsiyum tedavisine başlanırken veya dozu yükseltilirken *International Normalised Ratio* (INR) düzeyi yükselebilir. Tedavinin kesilmesi veya dozun azaltılması INR düzeyini düşürür. Gemfibrozil, fenofibrat, diğer fibratlar ve niasinin lipid düşürücü dozları, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırır, bunun nedeni, muhtemelen bu ilaçların tek başına kullanıldığında da miyopatiye neden olmalarıdır. Rosuvastatin

kalsiyum ve gemfibrozilin birlikte kullanılması, rosuvastatin kalsiyumun maksimum konsantrasyon ( $C_{max}$ ) ve EAA değerlerinin 2 kat artması ile sonuçlanmaktadır. Rosuvastatin kalsiyumun 40 mg dozunun bir fibrat ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren bir antasit süspansiyon ile aynı anda kullanılması, rosuvastatin kalsiyumun plazma konsantrasyonunu yaklaşık % 50 azaltır. Antasid, rosuvastatin kalsiyum verilmesinden 2 saat sonra verildiğinde bu etki azalmaktadır. Eritromisin ile birlikte kullanılması, rosuvastatin kalsiyumun EAA (0-t) değerinde % 20,  $C_{max}$  değerinde ise % 30 azalmasına neden olur. Bu etkileşim, eritromisinin barsak motilitesini artırmasına bağlı olabilir. Oral kontraseptifler ile birlikte kullanılması, etinil östradiol venorgestrelin eğri altında kalan alanında, sırasıyla % 26 ve % 34 oranında yükselmeye neden olmaktadır.

#### **1.1.5.10. Lipid düşürücü harici etkileri**

##### **1.1.5.10.1. Aterotrombotik etkiler**

Yapılan bir çalışmada agresif rosuvastatin tedavisinin karotis ve koroner arterlerde ateroskleroza azalttığı yada durdurduğu gözlemlenmiştir (138, 139).

##### **1.1.5.10.2. Vasküler Endotel üzerine etkiler**

Endotelial vazoaktiviteyi geliştirerek endotel bağımlı vazorelaksasyonu artırır. Bu artış akıma ya da diğer stimülanlara bağlı değişkenlik gösterir (140-144).

##### **1.1.5.10.3. Antioksidan özellikler**

Okside LDL düzeylerini düşürme yanında vasküler süperoksit anyonların ve vasküler reaktif oksijen örneklerinin üretimini azaltırlar (140, 142, 145-153). Hemoksijenaz-1 salınımını ve Paroksonaz-1 aktivitesini artırır. Nitrat tarafından indüklenen vasküler oksidatif stresi azaltıcı bir etkinlik gösterir. Glutatyon sentezini artırır. *Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat* (NADPH) oksidaz aktivitesini azaltarak antioksidan özellik gösterirler (145, 151).

##### **1.1.5.10.4. Antiinflamatuvar ve İmmunomodülatör Etkiler**

Rosuvastatinin hs-CRP seviyelerini düşürdüğüne dair klinik çalışmalar bulunmaktadır. hs-CRP kardiyovasküler risk ile yakından ilişkili olan bir göstergedir

(141, 143, 145, 152-155). Normal ya da düşük LDL kolesterol seviyelerine rağmen rosuvastatinin hs-CRP düşürücü etkisi ve beraberindeki von Willebrand Faktör, fibrinojen, serum amiloid A, platelet aktive edici asetilhidrolaz gibi diğer inflamatuvar markerları azalttığı görülmektedir (153, 156, 157).

Lipid düşürücü etkinliğine bağlı olarak rosuvastatin TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , CD40 gibi farklı proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da azalttığı bilinmektedir (155, 156, 158-161). Akut koroner sendromda ilk 72 saatte rosuvastatinin TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  üretimini *T helper* (TH)-1 bağımlı immun cevabı baskılayarak sağladığı bilinmektedir (158). Yüksek dozda rosuvastatin tedavisinin orosomukoid (ORM-1) ve IL-18 reseptör geçişli protein (RAP) genlerinin kodlanmasını azaltarak sağladığı insan çalışma modelinde de gösterilmiştir (162).

Rosuvastatin tedavisi ile monositlerin arteryel duvarda adhezyonu, migrasyonu ve aktivasyonu da inhibe olabilmektedir. Bunu sağlarken MCP-1, intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve P-selektin düzeylerini azaltmaktadır (145, 153, 156, 159, 163).

Mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) sinyal yolağında p38, ekstraselüler sinyal regüle protein kinaz (ERK) ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve nükleer faktör B (NF-B)'nin aktivasyonunun azaltılması da rosuvastatinin etkileridir. Bu enflamatuvar cevapların ayarlanması ile ilişkili bir durumdur (159). Rosuvastatinin mevalonat ile kombine tedavisi antienflamatuvar olan tüm bu etkileri güçlendirir.

#### **1.1.5.10.5. Matrix metalloproteinaz (MMPs) ve plak stabilitesi üzerine etkileri**

Yalnız başına rosuvastatin tedavisi yada Anjiyotensin-1 reseptör blokörü olan kandesartan ile birlikte verilmesi MMP-1, MMP-2 ve MMP-9 salınımını azaltmasını sağlayarak aterosklerotik plaklarda fibröz klifin zayıflamasına ve rüptürünün oluşmasına yol açmaktadır (161).

#### **1.1.5.10.6. Vasküler remodeling üzerine etkiler**

Koroner ve karotid arterlerde vasküler reendotelizasyon üzerine deneysel ilaç ile oluşturulmuş vasküler endotel hasarlı hayvanlarda olumlu etkili bulunmuştur (164, 165).

#### **1.1.5.10.7. Hemostaz üzerine etkileri**

İnsan kaynaklı çalışmalarda rosuvastatin tedavisinin antiplatelet özellikler gösterdiği bilinmektedir. Lökositlerde platelet aggregasyonunu inhibe ettiği Schafer ve arkadaşları tarafından doz bağımlı olarak endotelial hasarlı fare deneyleri ile gösterilmiştir. Bu etki rosuvastatin tedavisinin 4. gününde başlamıştır (166).

#### **1.1.5.10.8. Miyokardiyal iskemiye karşı koruyucu etki**

Rosuvastatin kullanan hastaların infarkt alanının azaldığı ve iskemi-reperfüzyon sonrasında kardiyak mekanik fonksiyonun arttığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Bu etki koroner kan akımının artışı ve koroner arterlerin nitrik oksit sentetaz (NOS) salınımındaki artışa bağlı olarak resistansındaki azalma ve vasküler endotelial NO in üretimindeki artışına bağlanmaktadır (167).

#### **1.1.5.10.9. Kardiyak remodeling üzerine etki**

Deneyisel çalışmalarda rosuvastatin tedavisinin ilacın antioksidan özelliklerinden ötürü kardiyak remodeling üzerine olumlu etkili olduğu görülmüştür (168).

#### **1.1.5.10.10. Sol ventriküler fonksiyon üzerine etkileri**

Bir klinik çalışmada 6 ay boyunca rosuvastatin ile tedavi edilen primer hiperlipidemili fakat koroner kalp hastalığı olmayan hastalarda hem sistolik hemde diastolik sol ventriküler fonksiyonların iyileştiği ve miyokardiyal intrinsik kontraktilitenin arttığı ekokardiyografik olarak gösterilmiştir (169).

Rosuvastatin ile yapılan klinik çalışmalar bu ilacın LDL'i düşürücü etkisinin diğer statinlerden daha fazla olduğunu ve diğerlerine benzer şekilde güvenli olduğunu göstermiştir (170). Giderek artan bir şekilde rosuvastatinin antiaterojenik ve organ koruyucu etkileri üzerine yapılan çalışmalar etkilerinin lipid düşürmenin de ötesinde, azalmış morbidite ve mortalite ile de ilişkilendirilebileceğini gösterebilecektir (171, 172).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda sadece koroner kalp hastalığı nedeniyle yatan ve CABG uygulanacak olan, yaşları 80' in altında olan, 50 hasta prospektif randomize çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak kontrol (Grup K, n=25) ve tedavi (Grup R, n=25) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki hastalara operasyon öncesinde ve sonrasında statin grubu içeren herhangi bir tedavi uygulanmazken, tedavi grubundaki hastalara operasyondan 7 gün öncesinden başlanıp postoperatif 28. güne kadar günlük 20 mg. dozunda Rosuvastatin (Stage 20 mg. Abdi İbrahim İlaç Bar Kod No: 8699514090502) tedavisi uygulandı. Her hastada sadece koroner arter hastalığı mevcut idi ve hepsi elektif şartlarda CABG için programa alınmışlardı. Kortikosteroid, salisilat, dipridamol ya da antikoagülan kullanan ve son on beş gün içinde trombolitik tedavi gören ya da trombosit veya koagülasyon bozukluğu olan hastalar bu çalışma kapsamına alınmadılar. Ayrıca hipoksemi, hiperkarbi, konjestif kalp yetmezliği, daha önce kalp ameliyatı geçirmiş olan ve son bir ay içerisinde myokard infarktüsü geçirmiş olan hastalar ile diabetik hastalar, tiroid hastalığı yada operasyonu öyküsü bulunanlar, kronik antiaritmik ilaç kullananlar, acil operasyona alınanlar, ilave cerrahi işlem uygulanacaklar, kronik renal yetmezlik, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği olanlar, kalp hızı 60/dk'dan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30'dan düşük olan hastalar, aktif enfeksiyonu olanlar dahil edilmeyerek başlangıçta planlandığı gibi çalışma 50 hasta ile tamamlandı.

Hastalara anestezi indüksiyonu öncesi femoral arter yoluyla arteriyel kateter, juguler ven yoluyla santral venöz kateter ( 8F Introducer, St. Jude Medical Company, USA) ve Swan-Ganz kateteri (7F, Abbott Lab., USA) yerleştirildi. Anestezi indüksiyonu ve idamesi bütün hastalarda standart olarak fentanyl (20-40 µg/kg indüksiyon, 0,3-1 µg/kg/dk idame, Fentanyl Citrate, Abbott), midazolam (0.1 mg/kg indüksiyon, 0,8 µg/kg/dk idame, Dormicum, Roche) ve vecuronyum (0.1 mg/kg indüksiyon, Norcuron, Organon) ile sağlandı. Rektal ısı tayini için rektal prob ve idrar takibi için Foley kateter yerleştirildi.

Bütün hastalarda median sternotomi tekniği kullanıldı. Greft olarak kullanılmak üzere sol internal torasik arter ve vena safena magna hazırlandı. Heparinizasyonu takiben (3 mg/kg, Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç San.) çıkan aortaya arteryal kanül, sağ atriuma two-stage venöz kanül ve antegrad kardiyopleji kateteri yerleştirildi. ACT 450 saniyeye ulaştığında kısmi KPB'a girildi. KPB roller pompa (Stockert Instrumente, Germany) ve membran oksijenatör (Dideco D 708 simplex III, Italy) ile gerçekteştirildi. Prime solüsyonu olarak 2000 ml Ringer Laktat kullanıldı ve pompa hematokriti % 20 seviyesinde tutuldu. Bütün hastalarda orta derecede sistemik hipotermi (28-30°C) oluşturuldu. Kardiyak arresti takiben aortik kros-klemp yerleştirildi (tam KPB). Antegrad kardiyopleji kateterinden 15 ml/kg. soğuk (4°C) kristalloid kardiyopleji solüsyonu 100-110 mmHg basınçla verildi (Plegisol, Abbott, USA). Kardiyopleji idamesi, soğuk kan kardiyoplejisi hazırlanarak (200 ml Plegisol + 800 ml kan, Hb: 8 gr/dl.) 20 dakikada bir 80 kg. altındaki hastalara 400 ml, 80 kg üzerindeki hastalara 500 ml olacak şekilde antegrad yoldan 100-110 mmHg basınçla verildi. Pompa akımı 2.0-2.4 l/m<sup>2</sup>, ortalama arter basıncı 50-80 mmHg seviyesinde tutuldu.

Koroner arter tutulumuna göre önce sağ koroner arter, sonra circumflex arter ve dalları ve en son sol internal torasik arter left anterior descending artere anastomoze edildi. LITA dışındaki tüm proksimal anastomozlar kros klemp altında yapıldı. Tüm anastomozlar tamamlandıktan sonra kros-klemp kaldırılmadan önce sıcak (36°C) kan kardiyoplejisi (hot shot, 3-4 dk. Süre de 500 ml.) antegrad 80 mmHg basınç ile verildi. Kros klemp kaldırılarak KPB'dan çıkıldı. KPB'tan çıkıldıktan sonra heparin protamin sülfat (Protamin, Roche) ile nötrale edilerek, arteryel ve venöz kanüller çekildi.

Toraks tüpleri ve epikardiyal pacemaker teli yerleştirildikten sonra sternal insizyon kapatılarak hastalar yoğun bakım ünitesine alındı.

Hastaların ameliyat öncesi hazırlıkları tamamlandıktan sonra IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri için anestezi indüksiyonu öncesi (T<sub>1</sub>), KPB sırasında (T<sub>2</sub>), kros klemp kaldırıldıktan sonra 5. dakikada (T<sub>3</sub>), protamin infüzyonu sonrası (T<sub>4</sub>), postoperatif 3. gün (T<sub>5</sub>) ve postoperatif 28. (T<sub>6</sub>) gün olmak üzere toplam altı dönemde, hs-CRP ve LDL, HDL, VLDL, TK, TG düzeyleri için anestezi

indüksiyonu öncesi (T<sub>1</sub>) ve postoperatif 28. gün (T<sub>2</sub>) olmak üzere toplam iki dönemde 10'ar ml. kan kuru cam tüplere alındı.

Daha sonra bu kan örnekleri bekletilmeden 250 x g /devirde santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Ayrılan serumlar iki adet polipropilen plastik tüpe (ependorf tüpleri) konulup -70 °C'de derin dondurucuda saklandı. Alınan kan örneklerinde IL-6, IL-10, IL-18,hs-CRP, düzeyleri incelendi. Bunların dışında bütün hastaların PA akciğer grafisi, tam kan tetkikleri (hemogloblin, hemotokrit, lökosit, platelet), kan sedimantasyonu ve rutin biyokimyasal tetkikler (Glukoz, TK, TG, HDL, LDL, VLDL, Aspartat Amino Transferaz, Alanin Amino Transferaz, Üre, Kreatin, Sodyum, Potasyum, Klor ve Kalsiyum) ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde çalışıldı. Ayrıca operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve sonrası ilk 24 saat boyunca yoğun bakım şartlarında kan gazı (pH, parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı, bikarbonat ve oksijen satürasyonu) parametreleri ölçüldü.

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<sup>TM</sup> Microplate, 40710000, Winooski, USA) ve BİOTEK okuyucu (ELX 800<sup>TM</sup> 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.

Serum LDL, HDL, VLDL, TK ve TG düzeyleri Beckman Coulter AU 2700 cihazında buna uyumlu kitler ile çalışıldı.

İstatistiki 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. Anlamlılık derecelendirmesi sırasıyla p<0.001, p<0.01 ve p<0.05 olarak yapıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışmada bypass yapılan ortalama koroner arter sayısı kontrol grubunda 3.2, rosuvastatin grubunda 3.07 olup, ortalama kros klemp süresi kontrol grubunda 49.60 dk., rosuvastatin grubunda 49.90 dk. ve ortalama KPB süresi kontrol grubunda 78.3dk., rosuvastatin grubunda ise 81.22 dk. olmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 3’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında incelenen parametreler arasında fark saptanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Grupların Özellikleri

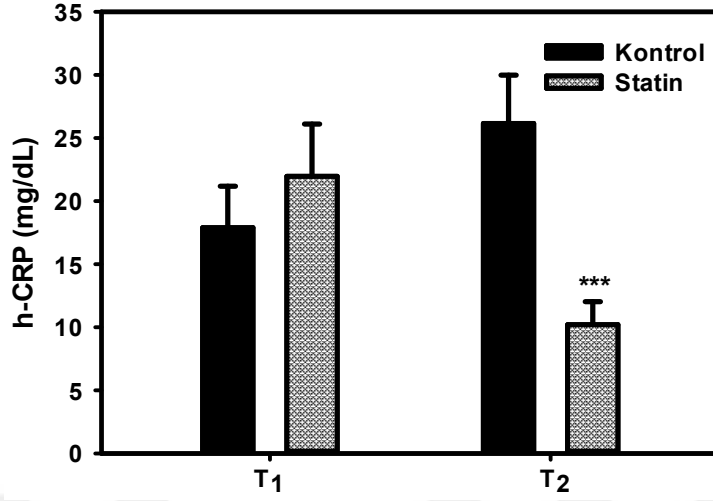
Veriler	Grup K (n=25)	Grup R (n=25)
Erkek cinsiyet	19 (% 76)	18 (% 72)
Yaş	62,8 ± 9,53	61,3 ± 10,20
Ağırlık (kg.)	72,26 ± 6,56	70,55 ± 7,35
Boy (cm.)	164,4 ± 10,47	166,23 ± 8,43
Distal Anastomoz Sayısı	3,2 ± 0,86	3,07 ± 0,8
KPB süresi (dakika)	78,3 ± 11,48	81,22 ± 9,23
Kros klemp süresi (dakika)	49,60 ± 3,34	49,90 ± 3,80

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan hastalardaki hs-CRP düzeyleri (mg/dL). (Mean ± SD)

Grup	Dönem	
	T1	T2
Kontrol (Grup K)	17,90 ± 3,27	26,15 ± 3,83 <sup>***</sup>
Statin (Grup R)	21,97 ± 4,13	10,21 ± 1,82 <sup>***</sup>

<sup>\*\*\*</sup>p<0.001 Grup R Grup K ile T2 dönemine göre karşılaştırıldığında.

hs-CRP düzeyleri değerlendirildiğinde, anestezi induksiyonu öncesinde her iki grubun hs-CRP düzeyleri incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı. Kontrol grubunda (Grup K) postoperatif 28. günde anlamlı artış varken, rosuvastatin alan grupta (Grup R) kontrol grubuna göre, postoperatif 28. Günde istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.001), (Tablo 4, Şekil 4).



\*\*\*p<0.001 Grup R, Grup K ile T2 dönemine göre karşılaştırıldığında

Şekil 4. Çalışmaya alınan hastalardaki hs-CRP düzeyleri (mg/dL) (Median ± SD).

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastalarda IL-6, IL-10 ve IL-18 düzeyleri (pg/ml) (Mean ± SD) .

Sitokin	Dönem						
	Grup	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
IL-6	Grup K	0,50 ± 0,04	0,93 ± 0,12	2,99 ± 0,17 <sup>a</sup>	3,37 ± 0,09 <sup>a</sup>	2,34 ± 0,21 <sup>a</sup>	1,25 ± 0,15 <sup>a</sup>
	Grup R	1,00 ± 0,14	1,53 ± 0,15 <sup>a**</sup>	3,02 ± 0,06 <sup>a</sup>	2,93 ± 0,06 <sup>a**</sup>	1,34 ± 0,13 <sup>***</sup>	0,71 ± 0,06 <sup>**</sup>
IL-10	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>	0,60 ± 0,07
	Grup R	0,36 ± 0,04	0,34 ± 0,04 <sup>*</sup>	3,43 ± 0,13 <sup>a**</sup>	3,41 ± 0,18 <sup>a*</sup>	0,52 ± 0,06 <sup>***</sup>	0,42 ± 0,04 <sup>*</sup>
IL-18	Grup K	1,36 ± 0,10	1,86 ± 0,15	2,04 ± 0,15 <sup>a</sup>	1,96 ± 0,12 <sup>a</sup>	1,86 ± 0,13	1,54 ± 0,09
	Grup R	2,28 ± 0,16	1,90 ± 0,17	2,32 ± 0,15	2,15 ± 0,15	2,71 ± 0,15	2,07 ± 0,19

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

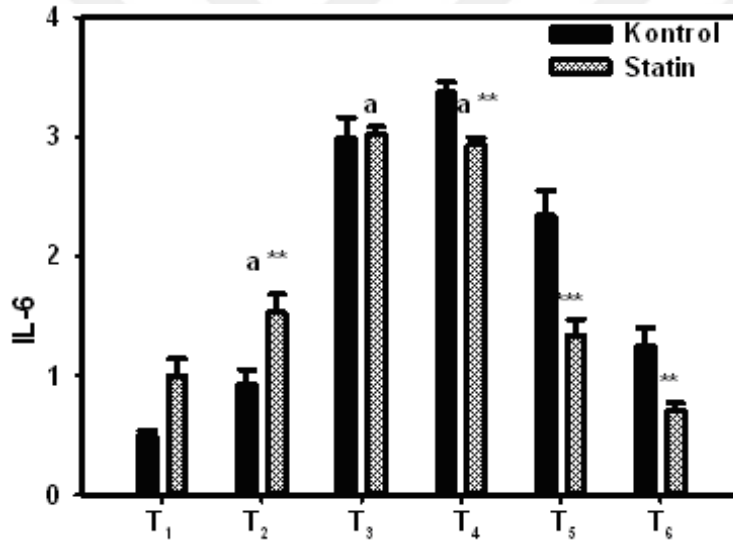
\*\*p<0. 01 aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup R karşılaştırıldığında

\*\*\*p<0. 001 aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup R karşılaştırıldığında

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

IL-6 düzeyleri için Grup R ve Grup K birbiriyle kıyaslandığında; Grup R'de kros klemp konduktan 5 dakika sonraki dönemde anlamlı bir artış gözlemlenirken (p<0.01), protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonra (p<0.01), postoperatif 3. gün (p<0.001) ve postoperatif 28. günkü (p<0.01) dönemlerde istatistiksel olarak

anlamli bir azalma olduğu gözlendi ( $p<0.05$ ). Grup K'nın IL-6 seviyesinin değerlendirilmesi için yapılan tekrarlayan ölçümlerde grup içi varyans analizinde induksiyon öncesi durumla diğer beş durum karşılaştırıldığında kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra, protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra, postoperatif 3. günde ve postoperatif 28. gündeki alınan kan örneklerinde istatiki olarak anlamli bir artış olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Grup R'nin IL-6 seviyesinin değerlendirilmesi için yapılan tekrarlayan ölçümlerde grup içi varyans analizinde induksiyon öncesi durumla diğer beş durum karşılaştırıldığında kros klemp konulduktan sonra, kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra ve protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonraki alınan kan örneklerinde istatikselsel olarak anlamli bir artış olduğu olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ), (Tablo 5, Şekil 5).



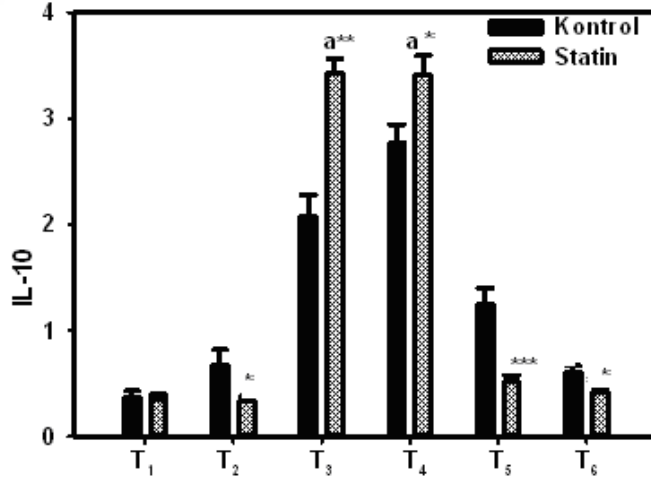
\*\* $p<0.01$  aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup R karşılaştırıldığında

<sup>a</sup> $p<0.05$  aynı grup içinde T1 dönemle karşılaştırıldığında

**Şekil 5.** Çalışmaya alınan hastalardaki IL-6 düzeyleri (pg/ml) (Median± SD).

IL-10 düzeyleri için Grup R ve Grup K birbiriyle kıyaslandığında; Grup R'de kros klemp konulduktan sonra ( $p<0.05$ ), postoperatif 3. günde ( $p<0.001$ ) ve postoperatif 28. Günde ( $p<0.05$ ) istatiki olarak anlamli bir azalma olduğu gözlenildi, kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra ( $p<0.01$ ) ve protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonraki dönemde ( $p<0.05$ ) alınan kan örneklerinde istatiki olarak anlamli bir artış olduğu saptandı. Grup K'nın IL-10 seviyesinin değerlendirilmesi

için yapılan tekrarlayan ölçümlerde grup içi varyans analizinde induksiyon öncesi durumla diğer beş durum karşılaştırıldığında alınan kan örneklerinde postoperatif 28. gün hariç diğer beş dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. ( $p<0,05$ ). Grup R'nin IL-10 seviyesinin değerlendirilmesi için yapılan tekrarlayan ölçümlerde grup içi varyans analizinde induksiyon öncesi durumla diğer beş durum karşılaştırıldığında kros klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonra ve protamin infüzyonunun tamamlanmasından sonra alınan kan örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artma olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Diğer dönemlerdeki değerlerde de induksiyon öncesi döneme göre artma olduğu gözlemlense de bu değerler istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık arz etmedi ( $p>0,05$ ), (Tablo 5, Şekil 6).



\* $p<0.05$  aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup R karşılaştırıldığında

\*\* $p<0.01$  aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup R karşılaştırıldığında

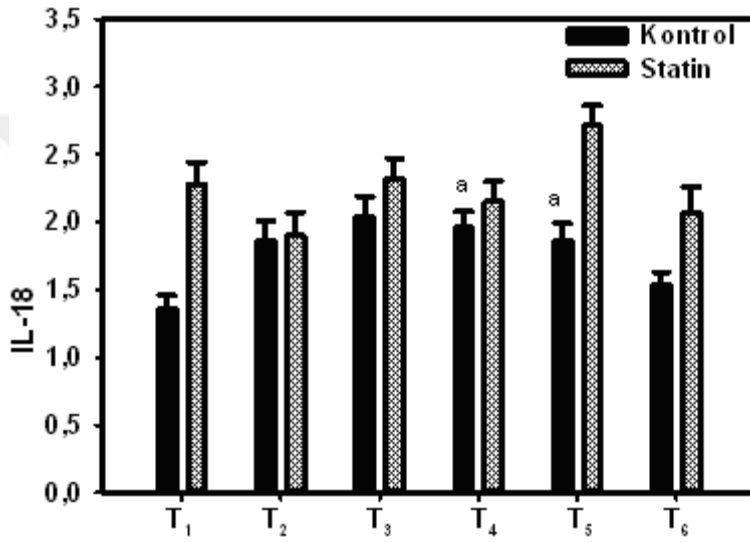
\*\*\* $p<0.001$  aynı dönem içerisinde Grup K ile Grup R karşılaştırıldığında

<sup>a</sup> $p<0.05$  aynı grup içinde T1 dönemiyle karşılaştırıldığında

**Şekil 6.** Çalışmaya alınan hastalardaki IL-10 düzeyleri (pg/ml) (Median± SD).

IL-18 düzeyleri için Grup R ve Grup K birbiriyle kıyaslandığında; Grup R'de Grup K'ya göre tüm dönemlerde artış olduğu gözlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık göstermedi. Grup K'nın IL-18 seviyesinin değerlendirilmesi için yapılan tekrarlayan ölçümlerde grup içi varyans analizinde induksiyon öncesi durumla diğer beş durum karşılaştırıldığında kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra ve protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra alınan kan

örneklerinde istatistiki olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ). Grup R'nin IL-18 seviyesinin değerlendirilmesi için yapılan tekrarlayan ölçümlerde grup içi varyans analizinde induksiyon öncesi durumla diğer beş durum karşılaştırıldığında alınan kan örneklerindeki değerlerde induksiyon öncesi döneme göre kros klemp konulduktan sonraki KPB dönemindeki istatistiki olarak anlamlı olmayan bir azalma hariç diğer tüm dönemlerde artış olduğu gözlemlense de bu artışlar da istatiki olarak herhangi bir anlamlılık içermedi. (Tablo 5, Şekil 7).



<sup>a</sup> $p<0.05$  aynı grup içinde T1 dönemle karşılaştırıldığında

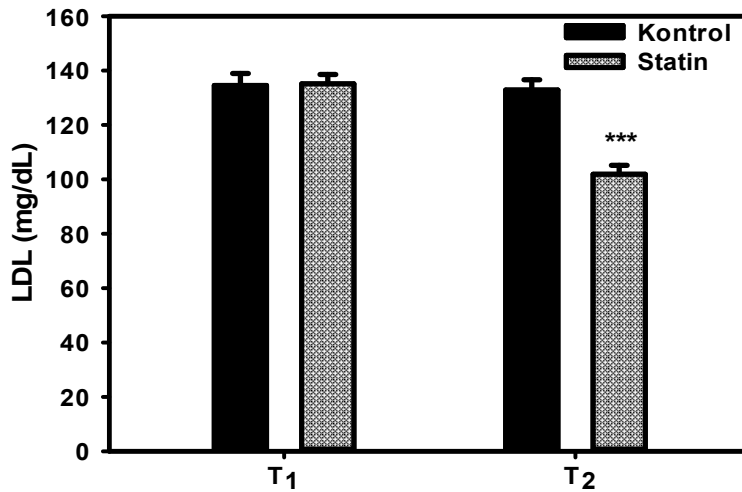
**Şekil 7.** Çalışmaya alınan hastalardaki IL-18 düzeyleri (pg/ml) (Median $\pm$  SD).

**Tablo 6 :** Çalışmaya alınan hastalardaki LDL, HDL, TK, TG ve VLDL düzeyleri (mg/dL) (Mean ± SD).

Lipoprotein	Dönem		T1	T2
	Grup			
LDL	Grup K		134,56 ± 4,36	132,88 ± 3,77
	Grup R		135,12 ± 3,45	101,92 ± 3,23***
HDL	Grup K		38,84 ± 2,14	39,6 ± 2,19***
	Grup R		38,04 ± 0,88	54 ± 0,79***
TK	Grup K		251,92 ± 7,88	243,08 ± 7,36
	Grup R		253,44 ± 11,59	175,44 ± 3,13***
TG	Grup K		256,08 ± 12,87	250,72 ± 12,38
	Grup R		250,96 ± 12,46	189,12 ± 5,54***
VLDL	Grup K		51,68 ± 1,42	49,92 ± 1,39
	Grup R		49,2 ± 1,89	39,2 ± 0,99***

\*\*\*p<0.001 Grup R Grup K ile T2 dönemi ile karşılaştırıldığında.

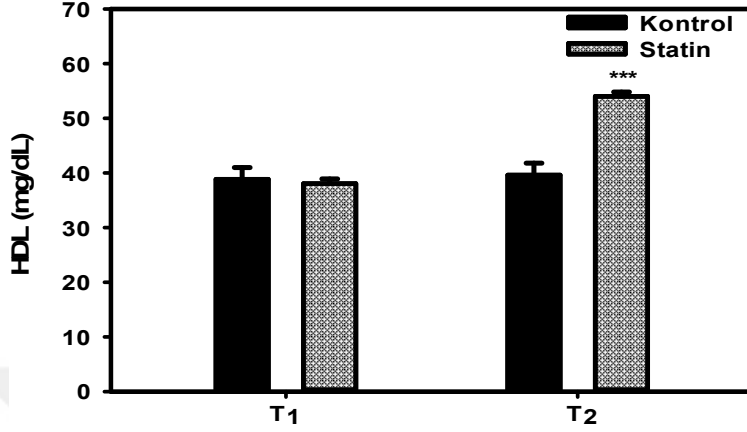
LDL düzeyleri değerlendirildiğinde, Grup K'ya göre postoperatif 28. günde Grup R' de istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.001), (Tablo 6, Şekil 8).



\*\*\*p<0.001 Grup R Grup K ile T2 dönemi ile karşılaştırıldığında.

**Şekil 8.** Çalışmaya alınan hastalardaki LDL düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).

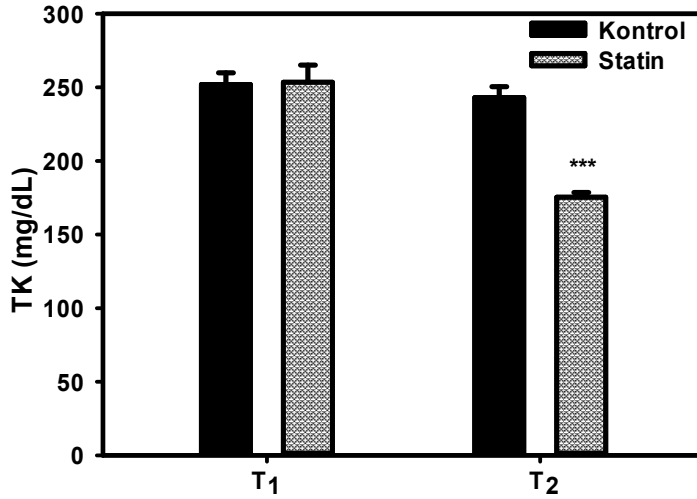
HDL düzeyleri değerlendirildiğinde, Grup K'ya göre Grup R'de postoperatif 28. günde istatistiki olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p<0.001$ ), (Tablo 6, Şekil 9).



\*\*\* $p<0.001$  Grup R Grup K ile T2 dönemi ile karşılaştırıldığında.

Şekil 9. Çalışmaya alınan hastalardaki HDL düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).

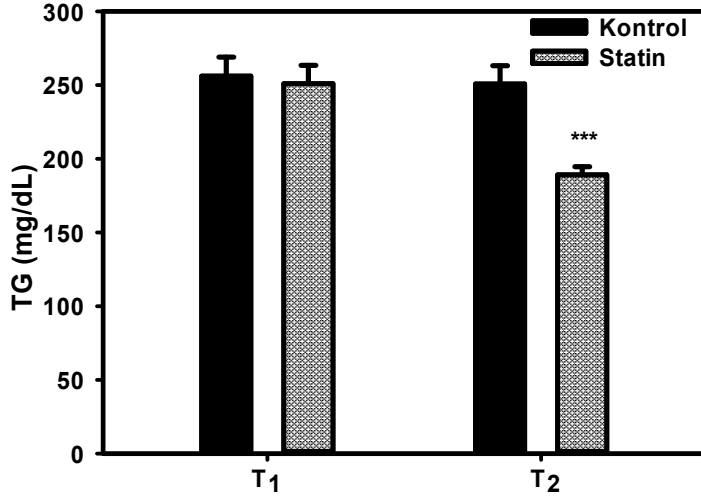
Total Kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde, postoperatif 28. günde Grup R'de Grup K'ya göre istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.001$ ), (Tablo 6, Şekil 10).



\*\*\* $p<0.001$  Grup R Grup K ile T2 dönemi ile karşılaştırıldığında.

Şekil 10. Çalışmaya alınan hastalardaki TK düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).

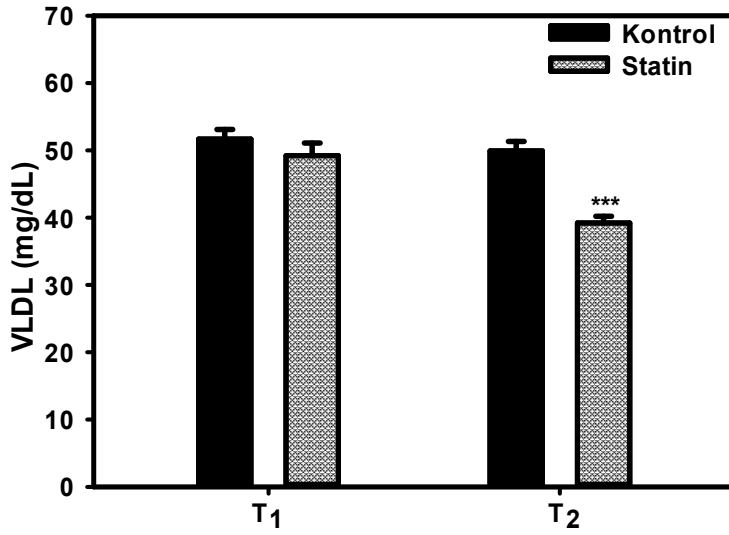
Trigliserit düzeyleri değerlendirildiğinde, Grup R'de Grup K'ya göre, postoperatif 28. günde istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.001$ ), (Tablo 6, Şekil 11).



\*\*\* p<0.001 Grup R Grup K ile T2 dönemi ile karşılaştırıldığında.

**Şekil 11.** Çalışmaya alınan hastalardaki TG düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).

VLDL düzeyleri değerlendirildiğinde, Grup R'de Grup K'ya göre, postoperatif 28. günde istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.001), (Tablo 6, Şekil 12).



\*\*\* p<0.001 Grup R Grup K ile T2 dönemi ile karşılaştırıldığında.

**Şekil 12.** Çalışmaya alınan hastalardaki VLDL düzeyleri (mg/dl) (Median± SD).

#### 4. TARTIŞMA

Modern kalp cerrahisinin temel uygulamalarından olan KPB'nin sistemik enflamatuvar yanıtı neden olduğu bilinmektedir (8, 173). KPB sırasında oluşan bu yanıtta pek çok faktör katkıda bulunmaktadır. Bunların bir kısmı işlem sırasında kullanılan malzemelere bağımlı ve bir kısmı da bu malzemelerden bağımsız faktörlerdir. Kullanılan malzemeye bağımlı faktörler arasında kanın fizyolojik olmayan yüzeyler ve ortamlarla temas etmesi en önemli faktör gibi görünmektedir.

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 (23).

Kullanılan malzemedeki bağımsız faktörler arasında cerrahi travma, organların iskemi-reperfüzyon durumu, vücut ısısındaki değişiklikler ve endotoksin salınımı sayılabilir. KPB sırasında oluşan, C aktivasyonu, sitokinlerin salınması, adezyon moleküllerinin artması sonucu lökosit aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, PAF, NO ve ET'ler gibi bir takım maddelerin üretimi; SIRS deyimini ifade edilir (14). Bu klinik tabloda sistemik vasküler rezistansın azalmasıyla birlikte artmış kardiyak dışatımın bulunduğu hiperdinamik bir dolaşım durumu vardır. Enflamatuvar yanıtta bu olaylar zinciri, solunum yetersizliği, renal disfonksiyon, kanama bozuklukları, nörolojik disfonksiyon, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve en sonunda da MOF gibi ameliyat sonrası komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir. Yakın zamanlarda KPB sırasında ve sonrasında antienflamatuvar bir yanıtın da aktive olduğu gösterilmiştir (174). Bu karışık olaylar zinciri sepsis ile güçlü benzerlikler gösterir (174). Bütün bu nedenlerden dolayı günümüzde KPB sırasında oluşan enflamatuvar reaksiyonları azaltmayı amaçlayan yaklaşımlara büyük önem verilmektedir. Öyküsünde SIRS bulunan hastaların önemli bir kısmında laktik asidoz gelişir ve bu hastalar multiorgan yetmezliği açısından risk altındadırlar. Bu hastalarda infeksiyöz komplikasyonların görülme sıklığı da yüksektir (13, 14).

KPB ile gerçekleştirilen kardiyak cerrahi işlemler hastada SIRS'nun meydana gelmesini tetikler. KPB'nin enflamasyonu tetiklemesi sitokinler, C sistemi, pıhtılaşma-fibrinoliz kaskadı, hümoral ve hücresele immün sistem gibi birçok yolu ilgilendirir. KPB esnasında kan elemanlarının vücut dışı dolaşımı sağlayan kalp-akciğer pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, İ/R, hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi, oluşan SIRS tablosunun muhtemel nedenleri arasında yer alır (175, 176). Sitokin ve serbest oksijen radikalleri salınımı, C sisteminin aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri, ET ve PAF'ler SIRS'ta majör rol oynarlar (177).

Açık kalp ameliyatlarında KPB'nin kullanımı kompleman ve sitokinler gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur (14, 8). Bu mediatörler, oluşan doku hasarına karşı salınan metabolik, hematolojik ve immün bir takım etkilere sahip olan TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi endojen proteinlerdir (182). Bu yanıtın derecesiyle ameliyat sonrası organ yetmezliği ve mortalite insidansları arasında bir ilişki vardır (178, 179).

Bu enflamatuar sistem, IL-6, IL-18 gibi proenflamatuar sitokinlerin ve IL-10 gibi anti-enflamatuar 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 anti-enflamatuar yanıt arasındaki denge hastanın klinik durum ve gidişatı açısından önem arz eder. Bunun yanında proenflamatuar sitokinlerin MOF'un gelişmesine katkıda bulunacağı da muhakkaktır (14). Diğer taraftan da, anti-enflamatuar sitokin olan IL-10'un KPB sırasında salınımı proenflamatuar sitokinlerin üretimini engellemek suretiyle enflamasyona karşı koruyucu bir rol alır (178).

Son yıllarda hs-CRP, TNF  $\alpha$ , IL-6 ve IL-18 gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımının kalp fonksiyonlarını değiştirmede önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (180, 181). Finkel ve ark. (180) TNF  $\alpha$  ve IL-6'nın myokardial NO sentezi yoluyla negatif inotropik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Hennein ve ark. (181) komplikasyon gelişmemiş koroner revaskülarizasyondan sonra IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin seviyeleriyle ilişkili olarak sol ventriküler duvar hareket bozuklukları

bildirmişlerdir. Bu yüzden KPB sırasında ve sonrasında sitokin üretimi azaltılabilirse bazı ameliyatlardan sonra görülen kardiyak disfonksiyon ve respiratuar distress sendromu gibi organ yetmezlikleri önlenebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı günümüzde sitokin yanıtını en aza indirmeye yönelik, farmakolojik ajanlar, heparin ile kaplı hatların kullanımı veya hemofiltrasyon kullanımını da içeren bir takım tedavi seçenekleri halen araştırılmaktadır (182).

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.

Rosuvastatin kalsiyum, primer hiperkolesterolemi ve kombine dislipidemili hastaların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Rosuvastatin kalsiyum etkisini, kolesterol biyosentezinde yer alan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonat'adönüşmesini sağlayan hız-kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktaz'ın, selektif ve kompetitif olarak inhibe ederek göstermektedir (132-135).

IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu CRP, C bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. CRP infeksiyon, enflamasyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen bir akut faz proteindir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir (92).

IL-6 hücre defansı ve otoimmünitede önemli rol oynamaktadır. 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 (93). IL-6'ya işaret eden diğer otoimmün hastalıklar kronik enflamatuar proliferatif hastalık, B hücre malignitesi ve sistemik lupus eritematozudur (94).

Çalışmada IL-6'nın kan düzeylerinin araştırılması neticesinde elde edilen sonuçlara göre kontrol grubumuzda kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonraki dönemde, protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra, postoperatif 3. günde ve postoperatif 28. günde istatistiki olarak preoperatif döneme göre anlamlı artışların olması bu enflamatuar süreç hakkında daha önceden bilinen verileri doğrular nitelikte olmuştur.

Rosuvastatin kullanımı ile IL-6 düzeylerinde protamin infüzyonu tamamlandıktan sonra, postoperatif 3. gün ve postoperatif 28. gündeki kan örneklerinde istatistiki olarak anlamlı olan azalmalar da KPB'nin enflamatuar etkilerinin ciddi olarak gözlemlendiği KPB'dan çıkış ve postoperatif dönem periyodunda antienflamatuar bir etkinlik elde edildiğini bize göstermektedir. Bunun sonucunda KPB ile oluşan ve birçok komplikasyona yol açabilecek olan enflamatuar cevabın da bu zaman dilimleri arasında baskılanarak postoperatif komplikasyonların da azaltılabilmesi yönünde olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

IL-10 enflamatuar cevapta anahtar düzenleyicidir. IL-10'un immunsuppressif etkileri kişiyi aşırı uyarılmış enflamatuar cevaplara, mikrobik enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar gibi durumlara karşı korur. IL-10 primer fonksiyon olarak TLR agonistinin üretimini sınırlar. İndüklenmiş sitokin ve kemokinleri makrofajlarda ve dendritik hücrelerde salgırlar. Direkt etki olarak makrofaj monosit fonksiyonları üzerine MHC-2 moleküllerinin ve bunların yardımcı stimülatörü olan CD80/CD86'nın yüzey salınımını azaltır (98).

IL-10, temel olarak immüno-suppressif ve immüno-regülatör bir sitokindir. Doğal immün reaksiyonlarla hücre aracılı immünitenin hemostatik kontrolünde gereklidir (99).

Çalışmada IL-10 seviyelerini gözlemlmek için alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçlarda kontrol grubunda postoperatif 28. gün hariç diğer tüm dönemlerde istatistiki olarak anlamlı bir artışın olması ( $p < 0.05$ ) KPB esnasında ve postoperatif yakın dönemde vücudun bu enflamatuar olaya karşı verdiği antienflamatuar mücadelenin bir sonucu olarak kabul edilmelidir.

Rosuvastatin kullanımı neticesinde elde edilen sonuçlara göre IL-10 seviyelerinde kros klemp kaldırıldıktan 5 dk. sonraki dönem ve protamin infüzyonu tamamlandıktan sonraki dönemlerde kontrol gruplarına göre anlamlı bir artışın saptanmış olması da rosuvastatin kullanımının en şiddetli enflamasyonun gerçekleştiği intraoperatif dönemde vücudun bu enflamatuar olaya karşı mücadelesine bir katkıda bulunulabildiğini göstermekte ve bu sayede enflamasyona bağlı oluşabilecek komplikasyonların azaltılmasında postoperatif dönemde fayda sağlanabileceği yönünde düşüncelerimizi arttırmaktadır.

Vücut savunmasında IL-18 önemli bir rol üstlenir. Normal ya da aktiflenmiş immünitede miktarları artar. İnvitro olarak IL-18'in nötralize edilmesi TNF- $\alpha$ , IL-6, INF- $\gamma$ 'nın makrofajlarca sekresyonunu inhibe eder. İlk defa 1999 yılında Gracie ve ark. (109) tarafından insanlarda IL-18'in RA'deki önemi farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. RA'li hastaların eklelerinde yüksek oranda IL-18 messenger ribonükleik asit (m-RNA) 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 sinovitiste kronik inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde IL-18'in önemini izah etmiştir (110).

Çalışmada IL-18 için alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçlarda kontrol grubundaki kros klemp kaldırıldıktan 5 dk. sonraki dönem ve protamin infüzyonu tamamlandıktan sonraki dönemlerde istatistiki anlamlı olan bir artışın oluşması ve rosuvastatin kullanımı ile de istatistiki olarak anlamlı olmayan bir artışın tüm zamanlarda elde edilmiş olması rosuvastatinin IL-18 seviyesi üzerine etkili olmadığını ve bu sitokinin etkileri ile ilgili olarak daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği izlenimini uyandırmıştır.

CRP, 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 (116). Son yıllarda CRP yüksekliğinin, enflamatuar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve ark. (117), 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek MI ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir.

CRP, kronik stabil koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (118). Hem stabil, hem de stabil olmayan angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur (119).

Vücutta nedeni ne olursa olsun enflamasyon geliştiğinde proenflamatuar sitokinlerin etkisiyle, karaciğerde başta CRP olmak üzere akut faz proteinleri olarak bilinen proteinler sentezlenir. CRP, organizmada bir enflamasyon olduğunun ana göstergelerinden biridir ve klinikte tanı aracı olarak kullanılmaktadır (183, 184). Bu nedenle çalışmada düzeyi takip edilen bir diğer parametre de hs-CRP idi.

Rosuvastatin'in hs-CRP seviyelerini düşürdüğüne dair klinik çalışmalar bulunmaktadır. hs-CRP kardiyovasküler risk ile yakından ilişkili olan bir göstergedir (141, 143, 145, 152-155). Normal ya da düşük LDL kolesterol seviyelerine rağmen rosuvastatinin hs-CRP düşürücü etkisi ve beraberindeki Von Willebrand Faktör, fibrinojen, serum amiloid A, platelet aktive edici asetilhidrolaz gibi diğer inflamatuvar markerları azalttığı görülmektedir (153, 156, 157).

Lipid düşürücü etkinliğine bağlı olarak rosuvastatin TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , CD40 gibi farklı proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da azalttığı bilinmektedir (155-161). Akut koroner sendromda ilk 72 saatte rosuvastatinin TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  üretimini TH-1 bağımlı immün cevabı baskılayarak sağladığı bilinmektedir (158). Yüksek dozda rosuvastatin tedavisinin ORM-1 ve IL-18RAP genlerinin kodlanmasını azaltarak sağladığı insan çalışma modelinde de gösterilmiştir (162).

Rosuvastatin tedavisi ile monositlerin arteriyel duvarda adhezyonu, migrasyonu ve aktivasyonu da inhibe olabilmektedir. Bunu sağlarken MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 ve P-selektin düzeylerini azaltmaktadır (145, 153, 156, 159, 163).

MAPKs sinyal yolağında p38, ERK, JNK ve NF-B'nin aktivasyonunun azaltılması da rosuvastatinin etkileridir. Bu inflamatuvar cevapların ayarlanması ile ilişkili bir durumdur (159). Rosuvastatinin mevalonat ile kombine tedavisi antiinflamatuvar olan tüm bu etkileri güçlendirir.

Çalışmada hs-CRP düzeylerinde kontrol grubunda postoperatif 28. günde istatistiki anlamlı bir şekilde artışın olması da bu verileri doğrular nitelikte olup rosuvastatin grubunda postop 28. günde elde edilen sonuçlarda da istatistiki olarak anlamlı düşüşün elde edilmesi rosuvastatin kullanımı ile antiinflamatuvar bir etkinlik elde edilebildiğinin göstergesi olarak kabul edildi.

Statinlerin günümüzde kolesterol tedavisinde kullanılmaları sebebiyle çalışmamızda preoperatif ve postoperatif dönemler için kan lipid ve kolesterol

seviyeleri de kontrol edildi. Rosuvastatinin LDL, TK, TG ve VLDL seviyelerinde kontrol grubuna göre postoperatif 28. gün istatistiki olarak anlamlı bir düşüşü ve HDL düzeylerinde de postoperatif 28. günde kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir artışı sağladığı tespit edildi. Bu sonuç da rosuvastatinlerin lipitler üzerine etkinliği ile ilgili önceki verileri doğrular nitelikteydi.

Sonuç olarak; KPB sırasında ve sonrasında görülen olumsuz olayların nedeni olarak sıklıkla C aktivasyonu düşünülse de, bu olay oldukça karmaşık ve pek çok faktör tarafından etkilenmektedir. Eğer sistemik enflamatuvar yanıtı neden olan kompleman aktivasyonu ve/veya sitokin üretimi tamamen veya kısmen önlenebilirse kalp ameliyatlarından sonra görülen ve kimi zaman hastanın mortalite ve morbiditesine neden olan olumsuz olaylar önlenebilecektir. Günümüzde de tedaviye yönelik araştırmalar özellikle bu konuda yoğunlaşmaktadır.

Mevcut çalışmada günlük 20 mg. dozunda rosuvastatin operasyondan 7 gün önce başlandı ve postperfüzyon sendromundan sorumlu tutulan sitokinlerde ne gibi değişimlerin olduğu ve bunların klinik sonuçlara nasıl yansıdığı incelendi. Elde edilen sonuçlar daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi KPB'nin serum sitokin seviyelerinde belirgin artışa sebep olduğunu gösterdi. Bu çalışma ile ilk kez koroner bypass operasyonlarında 3. kuşak bir statin olan Rosuvastatin ile bu yanıtın istatistiki olarak anlamlı şekilde baskılanıp baskılanamayacağı araştırılmış oldu.

Bu sonuçların ışığında rosuvastatinin operasyon öncesi 7. günden itibaren başlanıp postoperatif 28. güne kadar kullanılmasının CABG operasyonları sonrası kardiyovasküler sistem için hem antienflamatuvar, hem de antihiperlipidemik bir etkinlik sağlayarak olumlu sonuçlara katkıda bulunabileceği 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- Tassani P, Augustin N, Barankay A, Braun SL, Zaccaria F, Richter JA. High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000; 14: 682-686.
- 5- Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: Role of IL-10. *Ann Thorac Surg.* 2003;76: 117-123
- 6- Paperalla D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.
- 7- Brix-Christensen V. The systemic Inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 671-679
- 8- Chiu RC. Complement (C3,C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration. *Ann Thorac Surg.* 1984; 37: 229-282.
- 9- Jobs DR. Monitoring heparin anticoagulation and its neutralization. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:161-166.
- 10- Michaels IA. Hemodynamic changes during protamine administration. *Anesth Analg* 1983; 62: 831-835.

- 11- Tinker J. The postperfusion syndrome in Cardiopulmonary Bypass Current Concepts and Controversies. Philadelphia WB Saunders comp. 1989:131-146.
- 12- 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
- 13- Sahoo TK, Kiran U, Kapoor PM, Choudhary SK, Choudhury M. Effects of combined conventional ultrafiltration and asimplified modified ultrafiltration in adult cardiac surgery. Ind J Thorac Cardiovasc Surg, 2007; 23: 116-124.
- 14- Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1993; 55: 552-9.
- 15- Knudsen F, Anderson LW. Immunologic aspects of cardiopulmonary bypass. J Cardiothoracic Vasc Anesth. 1990; 4: 245-258.
- 16- Butler J, Chorg GI, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. Ann Thorac Surg 1992; 53: 833-838.
- 17- Scholz W, McClurg MR, Cardenas GJ, Smith M, Noonan DJ, Hugli TE, et al. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. Clin Immunol Immunopathol 1990; 57: 297-307.
- 18- Kostapanos MS, Millionis HJ, Elisaf MS. An Overview of the Extra-Lipid Effects of Reosuvastatin. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 13-3 Sep 2008;157-174.
- 19- Von frey M, Gruber M. Untersuchungen uber den stoffwech isolierter organe. Ein respirations-apparat fur isolierte organe. Virchow's Arch Physiol 1885; 9: 519-532.
- 20- Jacoby C. Ein Beitrag zur technik der kunstlichten durchblutung uberlebender organe. Arch Pathol Pharmacol 1895; 36: 330-348
- 21- Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE. Development of pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. ANN Surg 1951;134:709-721

- 22- Gibbon JH. Application of mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. Minn Med 1954; 37: 17
- 23- Sarıbülbül O. Açık kalp makinası ve ekstrakorporeal dolaşım. Duran E editör. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; 75: 1047-1074.
- 24- Önem G, Baltalarlı 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.
- 25- Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3<sub>a</sub> anaphylotoxin. Proc Natl Acad Sci 1985; 82: 886-890.
- 26- 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.
- 27- Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. Circulation 1991; 83: 681-688
- 28- Bolli R. Mechanism of myocardial 'stunning'. Circulation 1990; 82: 723-638.
- 29- 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.
- 30- 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.
- 31- 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.
- 32- Tang AT, Alexiou C, HSU J, Sheppard SV, Haw MP, Ohri SK. Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a prospective randomized study. Ann Thorac Surg 2002; 74: 372-377.

- 33- 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.
- 34- Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anesth* 1989; 63: 189-195.
- 35- 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.
- 36- 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.
- 37- 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.
- 38- Cosgrove DM, Loop FD, Saunders CL, Lytle BW, Kramer JR. Should coronary artery with less than fifty percent stenosis be bypassed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 520-530
- 39- Okoshi T, Soldani G, Goddard M, Galletti PM. Very small diameter polyurethane vascular prostheses with rapid endothelialization for coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:791-795.
- 40- Kruse J, Borsow J, Buntrock P, Matthes G, Warnke H, Wenzel M. Aortocoronary vascular prosthesis made of siliconized homologous vein or bovine saccular artery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 233-235.
- 41- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10 year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6.
- 42- Cameron A, Davis KB, Gren G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal thoracic artery grafts effects on survival over a 15 year period. *N Engl J Med* 1996; 334: 216-219.

- 43- Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 93-101.
- 44- Woo YJ, Gardner TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. In: Cohn LH, Edmunds LH, eds. *Cardiac Surgery in the adult*: 2003: 581-625.
- 45- Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1995: 869-870.
- 46- Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 2004; 18: 425-438
- 47- Wan S, LeClere JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997; 112: 676-692.
- 48- Weigand MA, Hörner C, Bardenheuer HJ, Bouchon. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 455-475.
- 49- Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of inflammatory response. *Best Practice Research Clinical Anesthesiology* 2004; 18: 385-405.
- 50- Ege T. Kalp Cerrahisinde Sistemik İnflamatuvar Yanıt. In: Duran E, editör. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; 76: 1075-1090.
- 51- Levy JH, Kelly AB. Inflammation and cardiopulmonary bypass. *Can J anaesth* 1993; 40: 1009-1015.
- 52- Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Steward RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
- 53- Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: a systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 1987; 13: 89-95.
- 54- Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 845-857, 1983

- 55-** Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW, McKay R, Pacifico AD, Barger LM Jr. Intracardiac surgery in infants under age 3 months: incremental risk factors for hospital mortality. *Am J Cardiol* 198; 48: 500-506,
- 56-** 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.
- 57-** Levy JH. Complement and contact activation, in Levy JH: *Anaphylactic reactions in anaesthesia and intensive care*. Boston MA, Butterworth, Heinemann, 1992: 51-62.
- 58-** Moore FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass: attenuation by hypothermia, heparin and hemodilution. *Ann Surg* 1988; 208: 95-103,
- 59-** Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiter JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:1008-1016,1993
- 60-** Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 252-258.
- 61-** Okusawa S, Dinarello CA, Yancey KB, Endres S, Lawley TJ, Frank MM, et al. C5a induction of human interleukin 1: synergistic effect with endotoxin or interferon-gamma. *J Immunol* 1987; 139: 2635-2640.
- 62-** Jansen NRG, van Oeveren W, Gu YJ. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-748,
- 63-** Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 115-119.
- 64-** Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 115-119

- 65- Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, Eriksson O. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 777-780.
- 66- Schindler R, Gelfang JA, Dinarello CA. Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: Translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. *Blood* 1990; 76: 1631-1638.
- 67- Cavaillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaillon N. Recombinant C5a enhances interleukin-1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. *Eur J Immunol* 1990; 20: 253-257.
- 68- Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Laude M, Kazatchkine MD. C3a (C3adesArg) induces production and release of interleukin 1 by cultured human monocytes. *J Immunol* 1987; 139: 794-799.
- 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- 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.
- 71- Kirshfink M. Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology* 1997; 38: 51-62.
- 72- Wan S, Yim AP. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 107-111
- 73- Hill GE. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998 Apr;12(2 Suppl 1):21-5.
- 74- Oppenheim JJ and Saklatvala J. *Clinical Applications of Cytokines.* (ed J.J. Oppenheim J, Rossio L and Geraing J.H.) Oxford University Press, Newyork 1993: 3-15

- 75- 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.
- 76- 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.
- 77- Lafer AM, Tsao P, Aoki N, Palladino MA. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor- $\beta$ . *Science* 1990; 249: 61-64.
- 78- Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 269: 1829-1835.
- 79- Landis RC. Redefining the systemic inflammatory response. *Semin Cardiothorac Anesth* 2009; 13: 87-94.
- 80- Nicola NA (editor). *Guidebook to cytokines and their receptors*. Oxford Univ Press 1994
- 81- Chen X, Oppenheim JJ. The phenotypic and functional consequences of tumour necrosis factor receptor type 2 expression on CD4(+) FoxP3(+) regulatory T cells. *Immunology* 2011; 133: 426-433.
- 82- Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 761-771.
- 83- Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 738-744.
- 84- 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.
- 85- Dinarello CA, Renfer L, Wolff SM. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 4624-4627.
- 86- 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.

- 87-** Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
- 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-** 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.
- 90-** 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.
- 91-** 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).
- 92-** Burtis CA. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Third edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1999: 1240
- 93-** 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.
- 94-** 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.
- 95-** 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.
- 96-** 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.

- 97-** 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.
- 98-** 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.
- 99-** Borish L, Steinke JW. Sitokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 460-475.
- 100-** Fickenser H, Hor S, Kupers H, Knappe A, Stricht H. The IL-10 family of cytokines. *Trends Immunol* 2002; 23: 89-96.
- 101-** Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM, The dual rolke of IL-10. *Trends Immunol* 2003; 24: 36-43.
- 102-** 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.
- 103-** Heinzl FP, Hujer AM, Ahmed FN, Rerko RM. In vivo production and function of IL-12 p40 homodimers. *J Immunol* 1997; 158: 4381-4388.
- 104-** 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.
- 105-** Torigoe K, Ushio S, Okura T, Kobayashi S, Taniai M, Kunikata T, et al. Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 25737-25742.
- 106-** 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.
- 107-** 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.

- 108-** 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.
- 109-** 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.
- 110-** F. Y. Liev, X-Q Wei, I B McInnes. Role of interleukin 18 in romatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 6: 48-40
- 111-** 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.
- 112-** 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
- 113-** Franchini M, Lippi, G, Manzato, F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006; 4: 1-9
- 114-** Okajima, K. Regulation of inflammatory responses by activated protein C. Elsevier International Congress Series 2003; 1255: 17-23
- 115-** Roberts HR, Monroe MM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. *Anesthesiology* 2004; 100: 722-730.
- 116-** Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-619.
- 117-** 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.

- 118-** 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.
- 119-** 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
- 120-** 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.
- 121-** 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.
- 122-** 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.
- 123-** 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
- 124-** 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.
- 125-** 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.
- 126-** Sarıosmanoğlu N, Oto Ö, Kazaz H, Hazan E, Açıkkel Ü, Silistreli E. Heparin kaplı sistemin pulmoner hasar üzerine etkilerini gösteren klinik çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerh Derg* 1999; 7: 1-6.

- 127-** Mersmann J, Koch A, Tran N, Zimmermann R, Granja TF, Larmann J, et al. Toll-like receptor 2 signaling triggers fatal arrhythmias upon myocardial ischemia-reperfusion. *Crit Care Med* 2010; 38: 1927-1932.
- 128-** 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.
- 129-** 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.
- 130-** 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.
- 131-** 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.
- 132-** Davidson M. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2002; 64: 125-141.
- 133-** White, C. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2002; 42: 963-970.
- 134-** Martin P, Mitchell, P., Schneck, D. () Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002; 54: 472.
- 135-** Martin P, Warwick M, Dane A, Hill S, Giles P, Phillips P, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25(11): 2822-2835.
- 136-** Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook, NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*, 2004; 291, 2821-7

- 137-** Martin P, Warwick M, Dane A, Cantarini M. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers *Clinical Therapeutics*, 200; 325: 2215-2224.
- 138-** Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-1353.
- 139-** Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-1565.
- 140-** Schafer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, Piet T, Fimschild A, Frantz S, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1071-1077.
- 141-** ter Avest E, Abbink EJ, Holewijn S, de Graaf J, Tack CJ, Stalenhoef AF. Effects of rosuvastatin on endothelial function in patients with familial combined hyperlipidaemia (FCH). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1469-1476.
- 142-** Schafer A, Fraccarollo D, Vogt C, Pfürtsch S, Loch E, Neuser J, et al. Improved endothelial function and reduced platelet activation by chronic HMG-CoA-reductase inhibition with rosuvastatin in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1367-1375.
- 143-** Sergienko IV, Samoilenko E, Masenko VP, Ezhov MV, Gabrusenko SA, Semenova AE, et al. Effect of therapy with rosuvastatin on lipid spectrum, factors of inflammation and endothelial function in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiia* 2006; 46: 4-8.
- 144-** van der Harst P, Groenwegen HC, Roks AJ, Buikema H, Zijlstra F, van Gilst WH, et al. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 47-53.
- 145-** Li W, Asagami T, Matsushita H, Lee KH, Tsao PS. Rosuvastatin attenuates monocyte-endothelial cell interactions and vascular free radical production in hypercholesterolemic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313:557-562.

- 146-** Otto A, Fontaine J, Tschirhart E, Fontaine D, Berkenboom G. Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in eNOS knockout mice: implication of the NAD(P)H oxidase pathway. *Br J Pharmacol* 2006;148: 544-552.
- 147-** Enomoto S, Sata M, Fukuda D, Nakamura K, Nagai R. Rosuvastatin prevents endothelial cell death and reduces atherosclerotic lesion formation in ApoE-deficient mice. 2009; 63: 19-26.
- 148-** Jones SP, Gibson MF, Rimmer DM 3rd, Gibson TM, Sharp BR, Lefler DJ Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1172-1178.
- 149-** Stalker TJ, Lefler AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol*. 2001; 133: 406-412
- 150-** Miersch S, Sliskovic I, Raturi A, Mutus B. Antioxidant and antiplatelet effects of rosuvastatin in a hamster model of prediabetes. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 270-279.
- 151-** Leopold JA, Loscalzo J. Organic nitrate tolerance and endothelial dysfunction: role of folate therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2003; 51: 349-359
- 152-** ter Avest E, Abbink EJ, de Graaf J, Tack CJ, Stalenhoef AF. Effect of rosuvastatin on insulin sensitivity in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 558-564.
- 153-** Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 262-274.
- 154-** Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2041-2053.

- 155-** Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 554-561.
- 156-** Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, Jukema JW, Fontijn RD, Horrevoets AJ, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE\*3-Leiden transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation* 2003; 108: 1368-1374.
- 157-** Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, Kostapanos M, Gazi IF, Wolfert RL, et al. Differential effect of hypolipidaemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27: 2236-2243.
- 158-** Link A, Ayadhi T, Bohm M, Nickenig G. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945-2955.
- 159-** Kim YS, Ahn Y., Hong MH, Kim KH, Park HW, Hong YJ, et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor-kappaB in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007; 49: 376-383.
- 160-** van Oostrom AJ, Plokker HW, van Asbeck BS, Rabelink TJ, van Kessel KP, Jansen EH, et al. Effects of rosuvastatin on postprandial leukocytes in mildly hyperlipidemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 185: 331-339.
- 161-** Chen J, Li D, Schaefer RF, Mehta JL. Inhibitory effect of candesartan and rosuvastatin on CD40 and MMPs expression in apo-E knockout mice: novel insights into the role of RAS and dyslipidemia in atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 44: 446-452.
- 162-** Schmidt WM, Spiel AO, Jilma B, Wolzt M, Müller M. In vivo effects of simvastatin and rosuvastatin on global gene expression in peripheral blood leucocytes in a human inflammation model. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 109-120.
- 163-** Monetti M, Canavesi M, Camera M, Parente R, Paoletti R, Tremoli E, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice. *Pharmacol Res.* 2007; 55: 441-449.

- 164-** Werner NPJ, Laufs U, Endres M, Böhm M, Dirnagl U, Nickenig G. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1567-1572.
- 165-** Kappert K, Leppanen O, Paulsson J, Furuhashi M, Carlsson MA, Heldin CH, et al. Highly active antiretroviral therapy attenuates re-endothelialization and alters neointima formation in the rat carotid artery after balloon injury. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43: 383-392.
- 166-** Schafer K, Kaiser K, Konstantinides S. Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. *Thromb Haemost* 2005; 93: 145-152.
- 167-** Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, Sjoquist PO, Valen G, Pernow J. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand* 2005;183: 151-159.
- 168-** Maack C, Kartes T, Kilter H, Schäfers HJ, Nickenig G, Böhm M, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003; 108: 1567-1574.
- 169-** Talini E, DiBello V, Bianchi C, Palagi C, Delle Donne MG, Penno G, et al. Early impairment of left ventricular function in hypercholesterolemia and its reversibility after short term treatment with rosuvastatin. A preliminary echocardiographic study. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 346-354.
- 170-** Ferdinand KC Rosuvastatin: a risk-benefit assessment for intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1897-1910.
- 171-** Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 177-193.

- 172-** Nicholls SJ, Uno K, Kataoka Y. Clinical experience with rosuvastatin in the management of hyperlipidemia and the reduction of cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 1383-1390.
- 173-** Decker D, Lindemann C, Low A, Bidlinghaier F, Hirner A, von Ruecker A. Changes in the cytokine concentration and their cellular expression of membrane molecules after surgical trauma. *Zentralblatt fur Chirurgie* 1997; 122: 157-163.
- 174-** Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-92.
- 175-** Bando K, Pillai Retrograt, Cameron DE. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 873-877.
- 176-** Bast A, Haenen GRM. Interplay between lipoic acid and glutathione in the protection against microsomal lipid peroxidation. *Biochim BiophysActa* 1988; 963: 558-561.
- 177-** Bastians HM, Haenan GRM, Bast A. Interplay between ascorbic acid,  $\alpha$ -tocoferol, glutathione and lipoic acid in the protection against microsomal lipid peroxidation. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 2436-7.
- 178-** Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 92-96.
- 179-** Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 309-317.
- 180-** Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD; Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 387-389.
- 181-** Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-635.

- 182-** Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T, Aoyagi S. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1661-1667.
- 183-** Keser G. Romatolojik hastalıkların tanısında hematolojik, biyokimyasal ve seroimmünolojik incelemeler. “Klinik Romatoloji” Gümüşiş G, Doğanavşargil E (editörler). İzmir: Ege Romatoloji, 199:147-59.
- 184-** Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir.* 1989; 140:
- 185-** Gauldie J, Richards C, Northemann W, Fey G, Baumann H. IFN $\beta$  2/BSF2/IL 6 is the monocyte derived HSF that regulates receptor specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 557: 46-59.
- 186-** Van Damme J, Opdenakker G, Simpson RJ. Identification of the human 26-kD protein, interferon B<sub>2</sub> as a B cell hybridoma/plasmacytoma growth factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1987; 165: 914-9.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1977 Elazığ doğumluyum. İlköğrenimimi 1984-1989 yılları arasında Elazığ Dumlupınar İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Ortaöğrenim ve lise eğitimimi 1989-1995 yılları arasında Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 1995 yılında başladım. 2001 yılında Tıp Fakültesini tamamladım. Meslek hayatımı 2001-2006 yıllarında Elazığ Gençlik ve Spor İl Müdürlüğü'nde Kurum Hekimi olarak devam ettirdim. İdealim olan Kalp ve Damar Cerrahi'si ihtisasına 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda başladım. 2012 yılında ihtisasımı tamamlamış bulunmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.