







## KARDİYOPULMONER BYPASSIN SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

 Kadir Rastgeldi<sup>1</sup>,  Mehmet Salih Aydın<sup>2</sup>,  Bişar Amaç<sup>1</sup>,  Mustafa Abanoz<sup>3</sup>

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perfüzyon Birimi, Şanlıurfa, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Yapılan bu çalışmanın amacı kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde yapılan kardiyak cerrahi operasyonlarında KPB'nin sitokinler (VEGF) üzerine etkisini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Çalışmaya KPB eşliğinde kardiyak cerrahi geçirmiş 15 erkek, 15 kadın hasta ve benzer demografik özelliklerde 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastalardan 5 farklı zamanda ve kontrol grubundan alınan kan numunelerinden "Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)" düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada; sağlıklı gönüllülerden (Kontrol grubu) ve hastalardan farklı zamanlarda alınan kan numunelerinin VEGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,045$ ).

**Sonuç:** Çalışma sonucunda KPB sırasında ve KPB çıkışında VEGF seviyesinde anlamlı şekilde düşüş olduğu, bunun da cerrahi travma, prime solüsyonu, kardiyopleji ilaçları ve ekstrakorporeal dolaşım ekipmanı gibi nedenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Postoperatif servise çıkış döneminde ise normal seviyenin üzerine yükseldiği saptanmıştır. KPB eşliğinde yapılan kardiyak cerrahide ekstrakorporeal dolaşım ekipmanlarının enflamatuvar yanıtı neden olabileceğini bunun da postoperatif dönemde VEGF seviyesinde ciddi düzeyde yükselmeye neden olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner Bypass, Sitokinler, VEGF

Sorumlu Yazar: Bişar Amaç, e-mail: amacbisar@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.08.2022, Kabul Tarihi: 22.09.2022, Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.12.2022

Referans: Rastgeldi K, Aydın MS, Amaç B, Abanoz M. Kardiyopulmoner Bypassın Sitokinler Üzerine Etkisi. J Cukurova Anesth Surg. 2022;5(3):413-20.

doi: 10.36516/jocass.1160350

## Giriş

Kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde yapılan kardiyak cerrahide kalp ve akciğerlerin fonksiyonlarının devre dışı bırakılması ve kalp içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Bu işlemler için vücut dışı dolaşımı sağlayan kalp akciğer makinesi kullanılmaktadır. KPB, esas itibari ile akciğerlerin fonksiyonlarını gerçekleştiren bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu gerçekleştiren bir pompadan oluşmaktadır. Günümüzde teknolojinin gelişimine bağlı olarak, ekstrakorporeal dolaşım (EKD) ekipmanlarında da ciddi anlamda gelişme sağlanmıştır. Günümüzde kullanılmakta olan KPB sistemlerinde, akım hızları, kanın ısısı, akım miktarı, kan gazı parametreleri, bazı biyokimyasal parametreler anlık olarak monitörize edilebilmekte ve takibi, müdahalesi yapılabilmektedir<sup>1</sup>.

Kalbin normal fizyolojik çalışma durumu ile ekstrakorporeal dolaşım arasında önemli farklılıklar vardır. Bu farklar ve değişiklikler, kanın nonfizyolojik KPB devre yüzeyleriyle temas etmesi, pulsatil kan akımı yerine laminar akımının varlığı, kardiyopleji ile kalbin soğuk iskemiye maruz kalması, böbrekler, beyin, karaciğer ve akciğerlerin iskemi/reperfüzyonu ve çeşitli derecelerde hipotermi uygulanmasıdır. Bu değişiklikler ve farklar nedeni ile organizmada; lökositler, endotel hücreleri, trombositler, kompleman sisteminin aktivasyonu ve koagülasyon kaskadı'nında içinde yer aldığı yaygın bir enflamatuvar reaksiyon oluşmaktadır. Özellikle bağırsaklardan kaynaklı oluşan bakteriyel translokasyona ikincil gelişen endotoksemi ve cerrahiye bağlı oluşan stres yükü, oluşan enflamatuvar yanıtın nedenleridir<sup>1-6</sup>.

KPB'a bağlı sitokinlerin salınımı gerçekleştirilmektedir. Sitokinler hücre yüzeylerindeki reseptörlere etki ederek hücrelerin matürasyonunu, büyümesini ve tamirini düzenleyen, bazen monokin, lenfokin, interferon, interlökin olarak da adlandırılan heterojen bir grup proteindir. Aktive lökositlerden salgılanan sitokinler, özellikle aktive fibroblast, monositler ve endotel hücrelerin-

den salgılanmaktadır. Bu hücrelerin aktivasyonu, doku hasarına karşı en erken hücrel yanıtı oluşturmaktadır. Hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonu, organizmaların hücre aracılıklı savunma mekanizmaları ve kronik enflamatuvar hastalıklar gibi durumlara ek olarak enflamatuvar yanıt gibi çeşitli akut etkilerde de sitokinler aracılık etmektedirler. Sitokinler; nötrofil degradasyonu, araşidonik asit metabolitleri, serbest oksijen radikali oluşumu ve kompleman sistemi gibi çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla da ilişkilidirler<sup>1,2,4,6</sup>. Sitokinlerin salınımı; endotoksin salınımı, iskemi-reperfüzyon, kompleman sisteminin aktivasyonu ve diğer sitokinler gibi birçok nedene de bağlı olabilmektedir<sup>1,2,5</sup>.

"Vasküler endotelial büyüme faktörü" (VEGF=Vascular endothelial growth factor), çok fonksiyonlu bir sitokin olmakla beraber, aynı zamanda vasküler endotelial hücre büyümesi, sağ-kalımı ve proliferasyonunu stimüle eden "trombosit kökenli büyüme faktörü" (PDGF=Platelet-derived growth factor) süper ailesinin de bir üyesidir<sup>7-8</sup>.

Yapılan bu çalışmanın amacı KPB eşliğinde yapılan kardiyak cerrahi operasyonlarında KPB'in sitokinler (VEGF) üzerine etkisini araştırmaktır.

## Materyal ve Metot

Yapılan bu klinik prospektif çalışmada, çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:13.02.2015, karar no: 15/02/08, sayı no:74059997.050.01.04/032). Bu çalışma Helsinki Deklarasyonunda belirtilen ilkelerine uygun olarak yapıldı. Çalışma öncesi çalışmaya katılacak tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alındı.

### *Kardiyopulmoner Bypass Yöntemi*

Yapılan bu çalışmada hastaların ekstrakorporeal dolaşım sırasındaki kan akış hızları (Flow) vücut yüzey alanlarına göre (2,4 lt/dk/m<sup>2</sup>) belirlendi. Hastanın kilosuna uy-

gun oksijenatör ve tubing set, vücut yüzey alanlarına göre de kanül çapları belirlendi. Tubing set venöz hat çapı 1/2, arteriyel hat çapı 3/8 olarak kullanıldı. Tüm hastalara ekstrakorporeal dolaşım sırasında 32°C hipotermi uygulandı. Arteriyel hat basınçları KPB sırasında ortalama 150-180mmHg arasında tutuldu. Yeterli antikoagülasyon sağlanarak aktif pıhtılaşma zamanı (Active Clothing Time=ACT) 480 saniye ve üzerinde tutuldu. Prime solüsyon olarak; 1200ml dengeli solüsyon (İsolayte), 150ml %20 mannitol, 5 bin ünite heparin ve 1gr sefazolin® kullanıldı.

#### Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışmaya; Harran Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi kliniğine koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları gibi çeşitli kardiyak problemlerle başvuran ve KPB eşliğinde kardiyak cerrahi uygulanan 15 erkek ve 15 kadın toplam 30 hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 49,36; ortalama ağırlıkları 75,42 kg; ortalama boyları ise 170,58 cm idi. Bu hastalardan KPB öncesinde preoperatif anestezi indüksiyonundan önce, anestezi indüksiyonundan sonra, kardiyopulmoner KPB sırasında aortik kross klemp sonrası, kalp-akciğer makinesinden ayrıldıktan hemen sonra ve postoperatif hasta yoğun bakımdan servise çıktıktan sonra toplam 5 farklı zamanda heparinli tüplere 5 cc kan alınarak çalışma grubu oluşturuldu. Benzer demografik özelliklerde 30 (15 erkek, 15 kadın) sağlıklı bireyde kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 50,22; ortalama ağırlıkları 71,93 kg; ortalama boyları ise 168,28 cm idi.

#### Örneklerin Hazırlanması

Hastalardan alınan beş farklı zamandaki kan örnekleri Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 5000 rpm'de 10 dakika süresince santrifüj edildi, daha sonra plazma kısmı ayrılıp Eppendorf tüplerine alınarak -80

°C'de derin dondurucuda daha sonra çalışılmak üzere saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde biyokimya laboratuvarında numuneler önce çözülerek, daha sonra VEGF Human-Elisa yöntemi ile çalışıldı.

#### Kullanılan Araç Gereçler

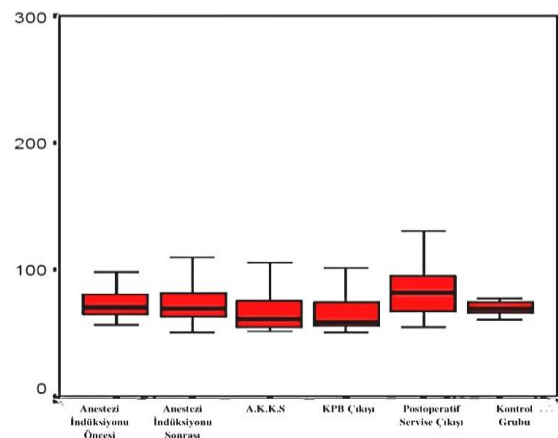
Yapılan bu çalışmada Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Biyokimya laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanıldı.

#### VEGF Düzeyinin Ölçülmesi

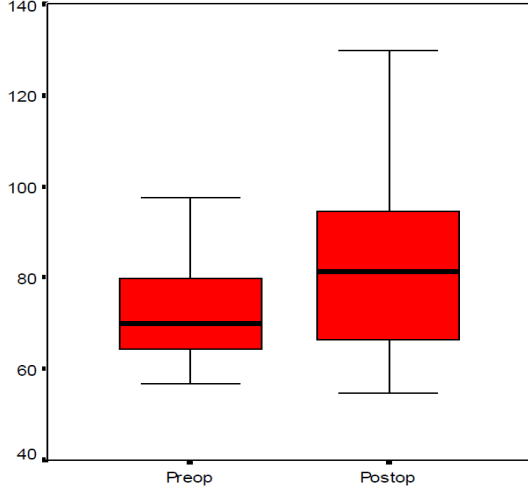
Serum örneklerinin VEGF düzeyleri Human marka ticari Elisa kitlerle ELS 800 Eliza cihazında çalışıldı. Sonuçlar pikogram/ mililitre (pg/ml) olarak ifade edildi.

#### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS® Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. İstatistiksel olarak p<0.05'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi.



**Grafik 1.** Kardiyopulmoner bypass ameliyatı geçirmiş hastaların ve kontrol grubunun VEGF düzeyleri



**Grafik 2.** Hastaların preoperatif anestezi indüksiyonu öncesi ile postoperatif servise çıkış VEGF düzeyleri

## Bulgular

Tablo 1'de de görüldüğü gibi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu benzer demografik özelliklere sahiptir ( $p>0,05$ ).

Tablo 2'de de görüldüğü gibi bu çalışmada; sağlıklı gönüllülerden (Kontrol grubu) ve hastalardan farklı zamanlarda alınan kan numunelerinin VEGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,045$ ) (Grafik 1-2).

Tablo 3'te de görüldüğü gibi hasta grubunun; koroner (Koroner arter bypass greft replasmanı) ile kalp kapak cerrahisi (Aort ve mitral kalp kapağı replasmanı) uygulanmış hastaları karşılaştırıldığında, VEGF dü-

zeyleri ve KPB süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

## Tartışma

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından itibaren, KPB eşliğinde yapılan kardiyak cerrahi hastalarında, diğer cerrahi operasyonlar geçirmiş hastalardan farklı bir takım yan etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür. KPB geçiren hastalarda diğer cerrahi hastalarından farklı olarak daha fazla oranda kanama, ödem, enfeksiyon ve solunum problemleri gibi mortalite ve morbiditeyi artıran sorunlar oluşmaktadır<sup>9,10</sup>.

Yaptığımız bu çalışmada KPB eşliğinde çeşitli kardiyak cerrahi operasyonları geçirmiş olan hastalarda KPB'in sitokinler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda elde ettiğimiz en önemli bulgu KPB'in VEGF düzeyinde ciddi düzeyde değişikliklere neden olduğunun saptanmış olmasıdır. Ekstrakorporeal dolaşım esnasında, kanın endotel kaplı olmayan yüzeyler ile temas etmesi ve sonrasında tekrardan vücut dolaşımına girmesi nedeniyle, kanın bu sentetik yüzeyler ile ve sonrasında farklı dokular ile temas etmesi, vücutta değişik reaksiyonlara yol açmaktadır, yani spesifik (immün) ve non-spesifik (Enflamatuvar) yanıt oluşturur<sup>9</sup>.

KPB kullanılarak yapılan kalp cerrahisinde, özellikle hemodilüsyon ve cerrahi strese bağlı olarak ciddi enflamatuvar reaksiyonlar oluşmaktadır<sup>11</sup>.

**Tablo 1.** Çalışmaya ait demografik veriler

	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p
Cinsiyet			
(n, %)			
Kadın	15, %50	15, %50	$p>0,05$
Erkek	15, %50	15, %50	$p>0,05$
Yaş (Ort±SS)	49,36±13,43	50,22±14,58	$p>0,05$
Boy (cm)	170.58± 21,16	168.28± 19,25	$p>0,05$
Ağırlık (Kg)	75.42±6,77	71.93±4,53	$p>0,05$

Ort±SS:Ortalama±Standart Sapma, n, %:Sayı ve yüzde.

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının VEGF düzeyleri

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu		P
	Anestezi İndüksiyonu Öncesi Ort±SS	Anestezi İndüksiyonu Sonrası Ort±SS	A.K.K.S Ort±SS	KPB Çıkışı Ort±SS	Postoperatif Servise Çıkışı Ort±SS	Kontrol Ort±SS	
VEGF, pg/mL	74,23±14,52 (p<0,05) <sup>A</sup>	74,77±21,39 (p<0,05) <sup>B</sup>	66,32±15,87 (p<0,05) <sup>C</sup>	68,75±22,49 (p<0,05) <sup>D</sup>	82,93±20,30	74,82±23,50	0,045*

Ort±SS:Ortalama±Standart Sapma, A.K.K.S:Aortik Kross Klemp Sonrası, KPB:Kardiyopulmoner Bypass

A. Anestezi indüksiyonu öncesi VEGF düzeyi ile Postoperatif servise çıkış zamanındaki VEGF düzeyi arasında fark vardır (p<0,05).

B. Anestezi İndüksiyonu Sonrası VEGF düzeyi ile Postoperatif servise çıkış zamanındaki VEGF düzeyi arasında fark vardır (p<0,05).

C. Aortik kross klemp sonrası VEGF düzeyi ile Postoperatif servise çıkış zamanındaki VEGF düzeyi arasında fark vardır (p<0,05).

D. KPB çıkışı VEGF düzeyi ile Postoperatif servise çıkış zamanındaki VEGF düzeyi arasında fark vardır (p<0,05).

\*. Hasta grubun postoperatif (Postoperatif Servise Çıkışı) VEGF düzeyi ile Kontrol grubunun VEGF düzeyi arasında fark vardır (p<0,05).

**Tablo 3.** Hasta grubunun koroner ve kalp kapak cerrahisi olarak VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

Zamana Göre VEGF düzeyleri	KABG (n=15)		KALP KAPAK (n=15)		P
	3 Greft (n=8)	4 Greft (n=7)	Aort Kapak (n=5)	Mitral Kapak (n=10)	
Anestezi İndüksiyonu Öncesi (Ort. VEGF)	73,23	75,37	74,12	74,85	p>0,05
Anestezi İndüksiyonu Sonrası (Ort. VEGF)	73,08	76,70	75,19	74,56	p>0,05
A.K.K.S (Ort. VEGF)	65,85	66,85	67,27	65,84	p>0,05
KPB Çıkışı (Ort. VEGF)	68,05	69,55	69,18	68,53	p>0,05
Postoperatif Servise Çıkışı (Ort. VEGF)	82,45	83,47	83,18	82,80	p>0,05
KPB süreleri (Ort±SS)	78,35	91,31	85,83	81,33	p>0,05

Ort. VEGF: Ortalama VEGF düzeyi, Ort:Ortalama, KABG: Koroner arter bypass greft replasmanı uygulanmış hastalar, Aort Kapak: Mekanik aort kalp kapağı uygulanmış hastalar, Mitral Kapak: Mekanik mitral kalp kapağı uygulanmış hastalar

Ayrıca KPB, cerrahi travma ve iskemik perfüzyon hasarı gibi nedenlerle sitokinlerin salınımını da uyarmaktadır<sup>12</sup>. KPB, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı tetiklemektedir<sup>13</sup>. Bu sitokinler sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS=Systemic inflammatory

response syndrome) gelişiminde de önemli rol oynamaktadır<sup>12</sup>. TNF- $\alpha$ , makrofaj ve diğer pro-enflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda ilk tespit edilen sitokinlerdendir. Endotoksin TNF- $\alpha$  salınımı için güçlü bir uyarandır. Pro-enflamatuvar uyarıyı takiben TNF- $\alpha$  düzeyi hızla yükselmekte ve çok çabuk kaybolmaktadır. KPB esnasında oluşan pro-enflamatuvar si-

tokin seviyesi ile KPB süresi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın KPB sonrası dönemde miyokardiyal disfonksiyonda ve hemodinamik instabilitede önemli rol oynadığı bilinmektedir<sup>1,2,5</sup>. Kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda, TNF- $\alpha$ 'nın ardından IL-1 $\beta$  düzeyide artmaktadır. Bu artış KPB sonrası ilk birkaç saat içerisinde gerçekleşmekte ve pik noktasına ulaşmaktadır. İnterlökin-1 $\beta$ , KPB sonrası vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini indüklemekte ve sistemik vasküler rezistansı azaltmaktadır<sup>1,2,5,6</sup>. İnterlökin-6, akut faz yanıtının modülasyonunu sağlamaktadır. Hematopoezin düzenlenmesinde ve immün yanıtta görev almaktadır. Vücutta ateşin oluşmasında rol almakta ve adrenokortikotropik hormon'unun (ACTH) salınımını tetikleyebilmektedir. Kardiyak cerrahi dışındaki vakalarda postoperatif iki ve dördüncü saatlerde IL-6 düzeyinde yükselme olmakta, 4 ile 24 saat içerisinde de pik noktaya ulaşmaktadır. Komplikasyon görülmeyen vakalarda IL-6 düzeyleri postoperatif üç ile beş gün sonra preoperatif değerlere dönerler. IL-6, doku hasarının; plazma/serum düzeyleri ile cerrahi travmanın boyutu arasında korelasyonu gösteren duyarlı, erken belirteci olarak gösterilmektedir. İnterlökin-6 değerleri; kan kaybı ve cerrahi süre ile korelasyon göstermektedir. Postoperatif IL-6 değerleri, komplikasyon gelişen hastalarda, komplikasyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yükselmektedir. KPB vakalarında da IL-6 plazma/serum düzeyleri yükselmektedir<sup>1,2,6</sup>. Nötrofiller için güçlü bir kemoatraktan olan interlökin-8, akciğer hasarı ve pulmoner sekestrasyonda da önemli rol oynamaktadır. Çoklu organ yetmezliklerinde de pro-enflamatuvar faktörlerin salınımı önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların aksine KPB esnasında salınan interlökin-10 (IL-10) gibi anti-enflamatuvar faktörler ise pro-enflamatuvar sitokinleri baskılamaktadırlar. Anti-enflamatuvar faktörler ile pro-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge klinikte önemli bir faktördür. Ayrıca, IL-10 konnektif doku hücreleri (Bağ dokusu hücreleri) ve

kan mononükler hücreleri üzerinde de düzenleyici etki göstermektedir<sup>9</sup>.

Gorjipour ve arkadaşlarının<sup>9</sup> yaptıkları çalışmada KPB sonrası interlökin-6, interlökin-8, interlökin-10 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinleri araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda dolaşımdaki yüksek pro-enflamatuvar sitokin düzeyinin; yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzaması ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu, ayrıca böbrek fonksiyonunun olumsuz biyokimyasal parametresi kan üre nitrojeni (BUN) ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu olumsuz klinik ve patolojik sonuçların kontrolü için enflamatuvar yanıtın uygun kontrolünün hayati önem taşıdığını belirtmişlerdir<sup>9</sup>. Yaptığımız çalışmada da postoperatif servise çıkış dönemindeki VEGF düzeyindeki yükselişin benzer sebeplerle olabileceği düşünülebilir.

Kankılıç ve arkadaşlarının<sup>14</sup> yaptığı çalışmada KPB sırasında düşük tidal hacimli ventilasyonun enflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında ventilasyonlu ve ventilasyonsuz gruplarda C5a, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini karşılaştırdıklarında benzer sonuçlar bulmuşlar (P>0.05). KPB'da düşük tidal hacimli ventilasyonun yararının plevral efüzyon, atelektazi ve pnömoni gibi postoperatif akciğer komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, KPB sırasında karşılaşılan enflamatuvar sitokinlere ilişkin daha kesin ve net kanıtlara sahip olmadıklarını belirtmişlerdir<sup>14</sup>. Yapılan bu çalışmada da, düşük ventilasyonun sonuçlar üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüş, buda bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup, KPB cerrahisi geçirmiş hastalarda sitokinlerdeki değişikliklerin daha çok ekstrakorporeal dolaşım ekipmanlarından kaynaklandığını göstermektedir.

Mirhafez ve arkadaşlarının<sup>15</sup> yaptığı çalışmada on-pump ve off-pump olarak gerçekleştirilen kardiyak cerrahi vakalarını serum sitokin seviyelerini karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında iki cerrahi yöntem arasında, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-

10, VEGF, MCP-1 ve epidermal büyüme faktörünü karşılaştırmışlardır. Cerrahi sonrası on-pump cerrahisi olan hastalarda IL-4, IL-6, IL-10, VEGF, IFN- $\gamma$  ve MCP-1 serum seviyelerinde, off-pump cerrahisi olanlara kıyasla anlamlı bir artış olduğunu ve iki grup arasında anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca KPB'nin sistemik inflamasyonu aktive edebileceğini, ancak her iki yöntemde bazı komplikasyonlara yol açabilen enflamatuvar yanıtı neden olabileceğini belirtmişlerdir<sup>15</sup>. Yapılan bu çalışmada, sonuçları; çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubu yerine ekstrakorporeal dolaşım sisteminin kullanılmadığı (off-pump) kardiyak cerrahisi uygulanmış hasta grubu sonuçlarıyla karşılaştırmışlar ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir. KPB'nin sitokinler üzerine etkisi değerlendirildiğinde, bu yönü ile bu çalışma sonuçları çalışmamızı desteklemektedir.

Suzuki ve arkadaşlarının<sup>11</sup> yaptığı çalışmada KPB sırasında modifiye ultrafiltrasyonun (MUF) kullanımının enflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında MUF'dan sonra IL-6 seviyesinin yükseldiğini, IL-8 ve IL-10 seviyelerinin ise önemli ölçüde düştüğü belirtmişlerdir. Sonuç olarak MUF kullanımının sitokinlerin uzaklaştırılması için faydalı olabileceğini belirtmişlerdir<sup>11</sup>. Bai ve arkadaşlarının<sup>16</sup> yaptığı çalışmada ise VEGF'in, KPB ile ilişkili akut böbrek hasarına karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır. Deneysel olarak oluşturdukları KPB çalışmalarında deneklere VEGF vermişlerdir. Çalışmalarında VEGF'in renal mikrosirkülasyon perfüzyonunu artırdığını ve VEGF'nin, renal mikroprefüzyonda iyileşme yoluyla böbrekler üzerinde koruyucu bir etki sağladığını belirtmişlerdir<sup>16</sup>.

Kardiyak cerrahide koroner cerrahi yapılan ve kapak cerrahisi yapılan hastaların iki farklı grup olarak ayrılması ve birbirleri arasında karşılaştırmalar yapılması daha uygun olacaktır. Bu iki farklı cerrahide VEGF düzeylerinde de farklı sonuçların ortaya çıktığını görmek olası düşünceler arasında olabilir. Acaba kalp odalarının açıldığı ve kapak eksojen bir yüzey olarak sürekli bir inf-

lamatuvar yanıtta artışa neden olmakta mıdır? Koroner cerrahide neticede protez kapak kullanılmadığı için iki farklı cerrahide bu anlamda farklılık bulunabilir. Ancak çalışmamızda VEGF düzeylerinin karşılaştırmasında bu iki cerrahi arasında fark olmadığını gördük.

Yaptığımız çalışmada preoperatif anestezi indüksiyonu öncesi kan seviyelerindeki VEGF normal seviyelerdeyken, hasta uyutulduktan sonra anestezi indüksiyonu sonrası alınan kan değerlerinde ise VEGF seviyelerinde artış olduğu, bunun da heparin ve anestezi ilaçlarının etkisi sonucu olduğu düşünülmektedir. İntraoperatif aortik kross klemp sonrası ve KPB çıkışındaki VEGF seviyelerinin, normal düzeyinden daha düşük ölçülmesinin de KPB sırasında verilen prime solüsyonu, kardiyopleji ilaçları, cerrahi stres/travma ve iskemi reperfüzyonu sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Postoperatif dönemdeki VEGF seviyelerinin yükselmesinin de KPB'a bağlı enflamatuvar yanıt sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan bu çalışmanın sınırlılıkları arasında tek merkezli olması ve çalışmaya dahil edilen birey sayısının azlığıdır. Daha çok bireyin çalışmaya dahil edilerek çok merkezli çalışmaların yapılması, ayrıca daha fazla sitokine bakılmasının da sonuçların genellenmesi açısından daha olumlu olacağını düşünmekteyiz.

## Sonuç

Yapılan bu çalışma sonucunda KPB sırasında ve KPB çıkışında VEGF seviyesinde anlamlı şekilde düşüş olduğu, bunun da cerrahi travma, prime solüsyonu, kardiyopleji ilaçları ve ekstrakorporeal dolaşım ekipmanı gibi nedenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Postoperatif servise çıkış döneminde ise normal seviyenin üzerine yükseldiği saptanmıştır. KPB eşliğinde yapılan kardiyak cerrahide ekstrakorporeal dolaşım ekipmanlarının enflamatuvar yanıtı neden olabileceğini bunun da postoperatif dönemde VEGF seviyesinde ciddi düzeyde yükselmeye neden olduğunu düşünmekteyiz.

**Tez Çalışması:**

Bu makale 28.09.2015 tarihinde Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yapılan 448909 no'lu Kadir Rastgeldi'nin "Kardiyopulmoner Bypassın Sitokinler Üzerine Etkisi" başlıklı Yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

**Etik Komite Onayı:**

Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:13.02.2015, karar no:15/02/08, sayı no:74059997.050.01.04/032).

**Finansal Destek:**

Bu çalışma Harran Üniversitesi BAP birimi Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 15017 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Çıkar Çatışması:**

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Yazar Katkıları:**

Fikir – KR, MSA; Denetim – KR, MSA; Malzemeler – KR; Veri Toplanması ve/veya İşleme- KR; Analiz ve/veya Yorum - KR, MSA, BA, MA; Yazıyı yazan – KR, MSA, BA, MA.

**Hakem Değerlendirmesi:**

Dış bağımsız.

## Kaynaklar

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215-52. <https://doi.org/10.1097/00000542-200207000-00030>
2. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(3):425-38. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.004>
3. Baehner T, Boehm O, Probst C, et al. Kardiyopulmoner bypass in der herzchirurgie [Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Anaesthesist*. 2012;61(10):846-56. <https://doi.org/10.1007/s00101-012-2050-0>
4. Deptula J, Glogowski K, Merrigan K, et al. Evaluation of biocompatible cardiopulmonary bypass circuit use during pediatric open heart surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2006;38(1):22-6.
5. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1682-90. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.01.043>
6. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of peri-operative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation*. 2003;107(14):1848-51. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066286.15621.98>
7. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029-39.
8. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor—targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:1028-43.
9. Gorjipour F, Totonchi Z, Gholampour Dehaki M, et al. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , renal function biochemical parameters and clinical outcomes in pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Perfusion*. 2019;34(8):651-59. <https://doi.org/10.1177/0267659119842470>
10. Fujii Y. Evaluation of Inflammation Caused by Cardiopulmonary Bypass in a Small Animal Model. *Biology (Basel)*. 2020;9(4):81. <https://doi.org/10.3390/biology9040081>
11. Suzuki H, Oshima N, Watari T. Effect of modified ultrafiltration on cytokines and hemoconcentration in dogs undergoing cardiopulmonary bypass. *J Vet Med Sci*. 2020;82(11):1589-93. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0143>
12. Naase H, Harling L, Kidher E, et al. Toll-like receptor 9 and the inflammatory response to surgical trauma and cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):137. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01179-y>
13. Tu LN, Hsieh L, Kajimoto M, et al. Shear stress associated with cardiopulmonary bypass induces expression of inflammatory cytokines and necroptosis in monocytes. *JCI Insight*. 2021;6(1):e141341. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141341>
14. Kankılıç N, Aydın MS, Göz M. The Effect of Low Tidal Volume Ventilation on Inflammatory Cytokines During Cardiopulmonary Bypass. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021;10.21470/1678-9741-2020-0466. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0466>
15. Mirhafez SR, Khadem SH, Sahebkar A, et al. Comparative effects of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting surgery on serum cytokine and chemokine levels. *IUBMB Life*. 2021;73(12):1423-31. <https://doi.org/10.1002/iub.2566>
16. Bai Y, Zhang Y, Yang S, et al. Protective effect of vascular endothelial growth factor against cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury in beagles. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):963-69. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5460>