



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**PEDİYATRİK KALP CERRAHİSİNDE STEROİD KULLANIMININ**  
**KARDİYOPULMONER BYPASS SONRASI GÖRÜLEN SİSTEMİK**  
**İNFLAMATUAR YANITA ETKİSİ**

**Dr. Murat YANAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2010**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK KALP CERRAHİSİNDE STEROİD KULLANIMININ  
KARDİYOPULMONER BYPASS SONRASI GÖRÜLEN SİSTEMİK  
İNFLAMATUAR YANITA ETKİSİ

Dr. Murat YANAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Işık ŞENKAYA

BURSA – 2010

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Tarihçe.....	2
Kalp Akciğer Makinesi ve Bileşenleri.....	5
Kardiyopulmoner Bypass'a Sistemik İnflamatuvar Yanıt.....	16
İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri.....	19
Gereç ve Yöntem.....	27
Hasta Seçimi.....	27
Anestezi.....	27
Cerrahi ve KPB.....	28
Kan Örneği ve Laboratuvar Analiz.....	28
Klinik Değişkenler.....	29
İstatistiksel Analiz.....	29
Bulgular.....	30
Tartışma ve Sonuç.....	36
Kaynaklar.....	43
Teşekkür.....	51
Özgeçmiş.....	52

## ÖZET

Kardiyopulmoner bypass sistemik inflamatuvar cevabı indüklemektedir. Bypass sonrası görülen inflamatuvar yanıt, içinde interlökin-6'nında bulunduğu proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterizedir. Kardiyopulmoner bypass öncesi steroid kullanımı inflamatuvar cevabı baskılayabilir ve postoperatif toparlanmayı iyileştirebilir. Bu prospektif ardışık randomize yapılan çalışmada amaç konjenital kalp cerrahisinde deksametazon kullanımının kardiyopulmoner bypass sonrası görülen sistemik inflamatuvar yanıtta etkisini göstermektir.

Normotermik kardiyopulmoner bypass altında elektif konjenital kalp cerrahisi yapılacak 30 hasta ardışık randomize olarak çalışmaya alındı. Steroid alan grupta (grup 2) kardiyopulmoner bypass devresinin başlangıç solüsyonuna deksametazone (1 mg/kg) eklendi. Diğer grupta steroid kullanılmadı (grup 1). Kan örnekleri anestezi indüksiyonundan önce, postoperatif 1. saat ve 24. saat arteryel yoldan alındı. Laboratuvar parametreleri tam kan sayımı, üre, kreatinin, interlökin-6, C-reaktif protein, serum amiloid A, prokalsitonin çalışıldı. Klinik parametre olarak kardiyopulmoner bypass ve kros klemp süresi, inotrop ihtiyacı, respiratörde kalış, yoğun bakım ünitesinde kalış ve hastanede kalış süreleri ölçüldü.

İki grup arasında preoperatif klinik parametreler, kardiyopulmoner bypass ve kros klemp zamanları benzerdi. Grup 1'de postoperatif 1. ve 24. saat interlökin-6 plazma seviyeleri ile inotrop kullanımı grup 2'den belirgin olarak yüksek iken, akut faz reaktanları da steroid almayan grupta, steroid alan gruba göre yüksek bulundu. Her iki grup arasında populasyon sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel fark bulunamadı. Steroid tedavisi alan grup ile almayan hastalar arasında postoperatif klinik izlem benzerdi.

Bu çalışmada çocuklarda kardiyopulmoner bypass devresi içindeki başlangıç solüsyonuna konulan deksametazon, bypass sonrası inflamatuvar yanıtın şiddetinde azalma sağladığı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital kalp cerrahisi, kardiyopulmoner bypass, sistemik inflamatuvar yanıt, deksametazon.

## SUMMARY

### **The Effect of Steroid Use to Systemic Inflammatory Response Seen After Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Cardiac Surgery**

Cardiopulmonary bypass induces a systemic inflammatory response. Postbypass inflammatory response characterized by release of proinflammatory cytokines, including interleukin-6. Pre-bypass steroid administration may modulate the inflammatory response, resulting in improved postoperative recovery. The purpose of this prospective consecutive randomized study is to demonstrate the effect of dexamethazone on congenital cardiac surgery postcardiopulmonary bypass systemic inflammatory response.

Routinely operated 30 patients will be selected consecutive randomly for congenital cardiac surgery under normothermic cardiopulmonary bypass. Group 1 which received steroid, dexamethasone (1 mg/kg) added to prime solution of the cardiopulmonary circuit. The other group (group 2) steroid not used. Blood samples taken before anesthesia induction, postoperative first hour and 24 hours later from arterial line. Laboratory parameters includes whole blood count, blood urea nitrogen, creatinin, interleukin-6, C-reactive protein, serum amyloid A, procalcitonin. Clinical outcome parameters includes cardiopulmonary bypass and cross clamp time, inotropic therapy, respiratory stay time, intensive care and hospital stay time.

Between groups preoperative clinical parameters, cardiopulmonary bypass and cross clamp time was similar. Either in group 1 postoperative first and 24<sup>th</sup> hour interleukin-6 plasma level and inotropic use significantly higher than group 2 or acute phase reactants was higher in nonsteroid group than steroid group. However there is no statistical differences between two groups due to small number of population. Although postoperative clinical outcomes was similar in patients treated with or without steroids.

This study shows that administration dexamethasone into the priming solution of the cardiopulmonary bypass circuit in children leads to a reduction in the postbypass inflammatory response.

**Key words:** Congenital cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response, dexamethasone.

## GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) altında yapılan kardiyak cerrahi sonrası görülen sistemik inflamatuvar cevap, morbiditeye ve mortaliteye yol açabilmektedir (1, 2). Ortaya çıkan sistemik inflamasyon postoperatif takipte ateş, düşük kardiyak output, pulmoner yetersizlik, sıvı retansiyonu ve koagülopati şeklinde görülmektedir. Çocuklarda ise katastrofik çoklu organ yetersizliğine sebep olabilmektedir (3). Akut gelişen inflamatuvar reaksiyon kompleman aktivasyonuna, sitokin ve kemokin salınımına, endotelial hücre aktivasyonuna bağlı gelişir. (4, 5). Bu süreç kendi kendine başlar ve sınırlanır. Bu süreç içinde interlökin-6 (IL-6), IL-8, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır (6). Aynı zamanda oluşan inflamasyonun inhibisyonu için IL-10 ve çözünebilir sitokin reseptörleri gibi inhibitör ajanların da salınımı artmaktadır (7). Bu sürecin tetikleyicileri, zamanlaması ve süreç içindeki yolların bilinmesi bu inflamasyonu baskılayabilmemizi veya engelleyebilmemizi ve inflamatuvar cevabın neden olduğu morbiditeyi azaltabilmemizi sağlayacaktır.

İnflamatuvar cevaba müdahale edebilmek için hemofiltrasyon, heparin kaplı KPB hatları, lökosit depleasyonu, nötrofil adhezyon blokajı, steroidlerinde içinde olduğu değişik farmakolojik ajanlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, pentoksifilin, aprotinin veya kompleman reseptör bloke edici ajanlar gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (8-15). Eski bir ilaç olan glukokortikoidler, inflamasyon sisteminin birçok noktasına etki eden potent anti-inflamatuvar ajanlardır. Steroid ajanlar erişkin hastalarda yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında postoperatif inflamasyonu baskılamak için erişkin yaş grubunda uzun zamandır kullanılmaktadır.

Erişkinlerde perioperatif steroid kullanımı IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 vb proinflamatuvar sitokinlerin azalmasını (16), IL-10, IL-4 vb serum anti-inflamatuvar sitokinlerin artmasını (17) sağlar. Miyokardiyal perfüzyon ve fonksiyonunda artmaya sebep olurken (18) respiratörde kalış zamanı ve yoğun bakımda kalış zamanı arasında veriler değişkendir (19). Erişkin hasta



grubunda yapılmış çalışma sayısına göre eldeki veriler çok olmasına rağmen pediyatrik kardiyak cerrahide steroid kullanımıyla ilgili veri oldukça azdır (20, 21).

Bronicki ve ark. (22) çocuk hastalara girişim öncesi 1mg/kg deksametazon uygulamıştır. KPB altında orta derece hipotermi sağlanarak uygulanan kardiyak cerrahi sonrası postoperatif izlemde sitokin salınımında azalma, postoperatif ateşin daha az görülmesi ve artmış kardiyopulmoner fonksiyon saptamıştır. Benzer şekilde Varan ve ark. (23) KPB öncesi metilprednizolon dozlarını karşılaştırmış, steroid uygulamasının postoperatif sistemik inflamatuvar yanıtı baskıladığı fakat uygulanan dozlar arasında fark olmadığını göstermiştir. Lindberg ve ark. (24) deksametazon uygulaması sonrası inflamatuvar yanıtın baskılandığı fakat uygulamanın klinik bulgulara bir etkisinin olmadığını belirtmiştir.

Prospektif ardışık randomize yapılan bu çalışmamızın amacı pediyatrik kalp cerrahisinde KPB'a girilmeden hemen önce verilen 1 mg/kg deksametazonun normotermik uygulanan KPB sonrası görülen sistemik inflamatuvar yanıtı ve postoperatif takip bulgularına etkisini araştırmaktır.

## **I. Tarihçe**

Konjenital kalp cerrahisi ilk olarak 6 Mart 1937 tarihinde John Streider tarafından duktus ligasyonu yapılarak başlamıştır. Bu hasta postoperatif 4. gün sepsisten kaybedilmiştir. Bir yıl sonra Dr. Gross tarafından aynı ameliyat başarılı şekilde tekrarlanmıştır. 19 Ekim 1944 tarihinde Dr. Clarence Crafoord tarafından inen aortada koarkte segment eksizyonu ve uç uca anastomoz başarılı şekilde uygulanmıştır. Bir yıl sonra Dr. Gross tarafından trakeal bası oluşturan vasküler ring tanısı alan hasta başarılı şekilde opere edilmiş aynı yıl fallot tetraloji tanısı olan 15 aylık kız hastaya ünlü Blaloc-Taussig şant operasyonu kardiyolog Helen Taussig ve cerrah Alfred Blaloc tarafından başarılı şekilde uygulanmıştır.

22 Temmuz 1946 tarihinde Dr. Gunnar Biorck ve Dr. Clarence Crafoord tarafından sol koroner arter ile pulmoner arter arasındaki aberran

komminikan arter başarılı şekilde ligate edilmiştir. İki yıl sonra Dr. Gross tarafından aorta-pulmoner pencere ilk kez cerrahi olarak kapatılmıştır.

Dolaşımın bir cihazla desteklenmesi fikri iki yüzyılın sonlarına doğru ortaya atılmıştır. 18. yüzyıl sonlarına doğru fizyolojistler izole organ perfüzyonu üzerine ilgilenmişlerdir. 1885 yılında Von Prey ve Gruber kanı dönen bir silindir yardımıyla ince bir film yüzeyden geçirerek oksijenlenmesini tariflemişlerdir. 10 yıl sonra Jacobi kanı, kesip çıkarılmış ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinden geçirerek oksijenlenmesini sağlamıştır. 1926 yılında rus bilim adamları S.S. Brukhonenko ve S. Terebinsky oksijenatör olarak bir donör hayvan akciğerini ve iki mekanik kan pompası kullanarak bir makine icat etmişler ve ilk başta hayvanlarda tek organ perfüzyonunda daha sonra tüm hayvanın perfüzyonunda başarı ile kullanmışlardır. 5 Nisan 1935 tarihinde Alexis Carrel ve Charles Lindbergh yapay oksijenatör geliştirmişler ve bir kedinin tiroid bezini 18 gün başarı ile perfüze etmişlerdir.

Bu gelişmelere rağmen kanın vücut dışında pıhtılaşması kalp akciğer makinesi gelişiminde büyük bir engel iken 1916 yılında tıp öğrencisi Mc Lean tarafından heparin keşfi bu sorunu ortadan kaldırmıştır.

Oksijenatör gelişimindeki hıza rağmen pompa gelişimi yavaş olmuştur. İlk başta bir motor tarafından sıkıştırılan lastik balonlar kullanılmış fakat Dale-Shuster valfli pompasını ve De Bakey roller pompasının icadıyla asıl gelişmeler sağlanmıştır. Bugün perfüzyon cihazlarında en sık kullanılan pompa tipi 1934 yılında De Bakey tarafından hızlı kan nakline yardım amacıyla geliştirilen klasik roller pompadır.

Kalp akciğer makinesi geliştirilmesinde en çok katkıyı yapan bilim adamı olan John Gibbon bu fikri ilk olarak 1930 yılında masif pulmoner embolili bir hastanın tedavisi için yaptığı arayışlar sonucu geliştirmiştir. 1937 yılında hayvanlar üzerinde yaptığı deney ile ilk kez yaşamın yapay bir kalp akciğer makinesi ile devam ettirilebileceğini yayınlamıştır. Gibbon'un çalışmaları ikinci dünya savaşı sebebiyle kesintiye uğramıştır. Bu süreçte İsveç'te Clarence Crafoord, Hollanda'da J. Jongbloed, Amerika Birleşik

Devletleri'nde Clarence Dennis ve Forest Dodrill, İtalya'da Mario Digliotti kalp akciğer makinesi üzerinde çalışmalarına devam etmişlerdir.

6 Nisan 1951 tarihinde Clarence Dennis 5 yaşında kız hastayı kalp akciğer makinesine bağlayarak atriyal septal defek (ASD) tamiri yapmış fakat hasta kan kaybı ve iyatrojenik triküspit darlığı sebebiyle kaybedilmiştir. Bu kalp akciğer makinesinin insan üzerinde ilk kullanımıdır. Aynı yıl Mario Digliotti kalp akciğer makinesini sağ kalbe bası yapan büyük bir mediasten tümörünü çıkarmak için başarılı olarak kullanmıştır.

1952 yılında Forest Dodrill mekanik pompasını kullanarak iki ayrı hastada sağ ve sol bypassı başarılı olarak uygulamıştır.

Aynı yıllarda hipotermi kalbi durdurmak ve açmak için ayrı bir metod olarak kullanılmaktaydı. İlk olarak Bigelow 1950 köpekler üzerinde yaptığı deneyi yayımlamıştır. 1952 yılında ise John Lewis hipotermi tekniği ile 5 yaşında kız hastanın ASD tamirini yapmıştır.

İkinci dünya savaşı sonrası Gibbon makinesini IBM mühendisleri yardımıyla geliştirmiş ve 1953 yılında ilk başarılı ASD tamirini yapmıştır.

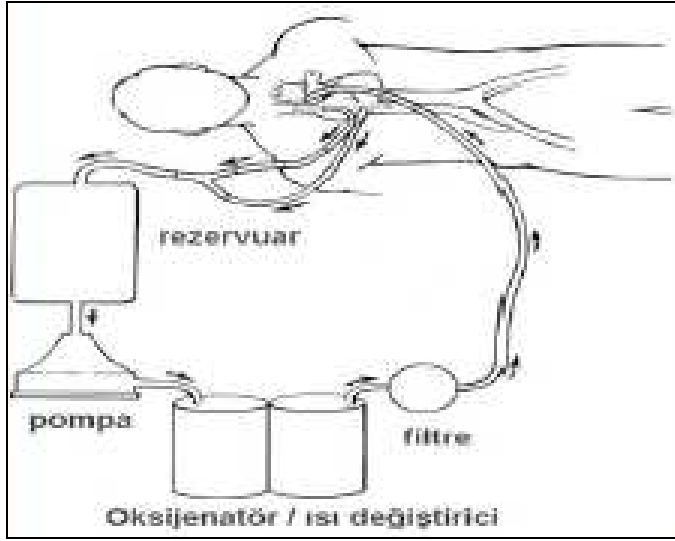
Aynı yıllarda C. Walton Lillehei kontrollü kros dolaşım adını verdiği tekniği uygulamıştır. Bu sistemde bir hastanın dolaşımı başka sağlıklı bir kişinin dolaşımı ile desteklenmekteydi. İlk olarak 1954 yılında 10 aylık bir çocuğun ventriküler septal defek (VSD) onarımı yapmış destek olarak da babasının dolaşımını kullanmıştı. Daha sonra makinesine bubble oksijenörü ekleyerek çalışmalarına devam etmiştir. Sonraları kontrollü kros dolaşım tekniği terk edilmiştir.

Aynı zamanda Mayo klinikte John W. Kirklin açık kalp programını başlatmış ve Gibbon'un makinesi kullanmışlardır ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

1956 yılında birçok üniversite açık kalp programını başlatmış ve bu sayede konjenital kalp cerrahisi oldukça hızlı bir şekilde gelişip günümüz koşullarına ulaşılmıştır.

## II. Kalp-Akciğer Makinesi ve Bileşenleri

Kalp-akciğer makinesi veya KPB kalp ve akciğerlerin normal fonksiyonu olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak sağlayarak günümüzde kardiyak patolojilerin cerrahi sağaltımını olanaklı kılan yöntemdir (Şekil-1).



**Şekil-1:** Kalp-akciğer makinesi.

Kalp-akciğer makinesinin ana bileşenleri

- arteryel kanüller
- venöz kanüller
- venöz rezervuar
- oksijenatör
- ısı değiştirici
- pompa

Kalp-akciğer makinesinin yardımcı bileşenleri

- aspirasyon sistemleri
- filtreler
- kardiyopleji sistemi
- cell saver
- Hemo/Ultrafiltrasyon

## **II.A. Kalp-Akciğer Makinesinin Ana Bileşenleri**

### **II.A.a. Arteriyel Kanül**

Arteriyel kanül genellikle asendan aortaya, sağ brakiosefalik trunkusun hemen proksimaline yerleştirilir. İhtiyaç veya zorunluluk halinde aksiler, iliak veya femoral arter gibi major periferik arterler de kullanılabilir. Arteriyel kanülün büyüklüğü hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanır. İç çapı 6–24 F arasındadır.

Arteriyel kanülün ucu genellikle perfüzyon sisteminin en dar yeridir. Gerekli akım yüksek basınç farkı ile sağlanırken, oluşan jet akım türbülansa, kavitasyona, aortik duvar hasarına, ateroemboliye, hemolize yol açabilir.

### **II.A.b. Venöz Kanül**

Venöz kanüller kanı hastadan vücut dışı dolaşıma seviye farkı veya pompa oksijenatör sistemi ile drene ederler. Aort kapak ameliyatlarında, çıkan aort ameliyatlarında ve koroner bypass ameliyatlarında çoğunlukla tek kanül kullanılırken; sağ atriyum veya sağ ventrikül içinde çalışılacaksa iki kanül kullanılır. Venöz kanüller vena kavalara direk olarak veya juguler ven, iliak ven, femoral ven gibi major ven içine yerleştirilebilir. Venöz kanüller esnek plastikten yapılmış olup kink olmaması için tel sarmal ile desteklenmiştir. Kanül büyüklüğü hasta yüzey alanı ve istenen akıma göre belirlenir.

### **II.A.c. Venöz Rezervuar**

Venöz rezervuar 3–5 litre kapasiteli, yumuşak polivinil veya sert haznelerdir. Çıkış açıklığı tabanında yer alır, böylece düşük hacimde yüksek akım hızları elde edilebilir. Venöz rezervuarlar çoğu perfüzyon sistemlerinde sistemik ven seviyesinin 60–75 cm aşağısına yerleştirilir. Rezervuar yerçekimi ile venöz dönüşün toplandığı düşük basınçlı, yüksek kapasiteli bir venöz boşluk gibidir ayrıca sıvı, kan ve ilaç verilmesine olanak sağlar.

Sert yapıda (atmosfere açık tip) olan rezervuarlarda hacim ölçümü ve venöz havanın çıkartılması daha kolaydır ve daha geniş kapasiteli, başlangıç solüsyonu konulması kolay, vakum yardımcı venöz drenaj sağlanabilen yapıdadır. Fakat köpük önleyici içeriği nedeniyle mikroemboli riski ve kan elemanları aktivasyonu riski mevcuttur. Yumuşak torba rezervuarlar

(atmosfere kapalı tip) kollabe olarak masif hava emboli riskini azaltır (Tablo-1).

**Tablo-1:** Sert yapıda (atmosfere açık tip) rezervuar ile yumuşak torba (atmosfere kapalı tip).

	<b>Avantajlar</b>	<b>dezavantajlar</b>
<b>Sert yapıda (atmosfere açık tip)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kurulum ve kullanım kolaylığı</li><li>• sert, kardiyotomiye entegre geniş volüm kapasitesi ile volüm ayarlama kolaylığı</li><li>• hava pasif olarak atmosfere vent edilir</li><li>• kan volümünün uygun kontrolünü sağlar</li><li>• bazı kardiyotomiler vakum yardımıyla venöz drenajı sağlar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• sert rezervuar boşaldığında hava girişi olur</li><li>• rezervuarda kan-hava karışımı sebebiyle kan protein aktivasyonu daha fazla</li><li>• uygun vent edilmediğinde sert rezervuarda basınç yükselir ve hava embolisi riskini doğurur</li><li>• venöz hat air lock riski yüksek</li></ul>
<b>Yumuşak yapıda (atmosfere kapalı tip)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• rezervuar kollabe olarak hava girişini engeller</li><li>• hava-kan akışımı daha az olması sebebiyle kan aktivasyonu daha az</li><li>• KPB'ın izovolümetrik başlangıcı mümkün</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• yersiz bir aşırı güven ile pompada dikkatsizlik</li><li>• venöz hat havası ısrarlı bir uğraş ile çıkartılabilir</li><li>• kardiyotominin sahasının filtre ile aspirasyonu ve ek volüm gerektirmesi</li><li>• volüm ayarlanması kardiyotomi ile rezervuardaki gecikme nedeniyle daha zor</li><li>• rezervuarda direnç artışıyla venöz dönüş zorlaşabilir ve ventriküpler distansiyon olabilir</li></ul>

## **II.A.d. Oksijenatör**

Oksijenatörlerdeki genel prensip kanı mümkün olduğunca geniş bir yüzeye yayarak oksijen ile temasını sağlamak, dolayısı ile kanın oksijenlenmesini ve karbondioksit eliminasyonunu sağlamaktır. Bu işlem sırasındaki en önemli sorun geniş bir yüzeye yayılan kan hemolizini engellemek ve şekilli kan elemanlarının tahribini en aza indirmektir. Oksijenatörler aynı akciğer gibi oksijen ve karbondioksit değişimini değiş tokuşu yapılan ortamlardır. Bubble ve membran oksijenatör olmak üzere iki tip oksijenatör vardır.

### **II.A.d.a. Membran Oksijenatörler**

Ana çalışma prensibi direk bir kan-gaz teması olmaksızın ince bir membran vasıtasıyla oksijen sunumunun ve karbondioksit eliminasyonunun sağlanmasıdır. Mikrodelikli ve solid olmak üzere iki tipi vardır. Mikrodelikli membranlar kanın geçemeyeceği ancak gaz tranfüzyonuna izin veren 0,3–0,7 mikron çapında deliklere sahiptir. Delikler kan ile temas ettiğinde plazma proteinleri ile kaplanır ve gaz değişimi bu ince katman aracılığı ile olur. Aynı zamanda bu protein katmanı kan kompleman aktivasyonunu azaltır.

Membran boyunca oksijen ve karbondioksit değişiminin esas belirleyicileri oksijen ve karbondioksitin kandaki eriyebilirliği ve difüzyon yeteneği ile membranın her iki tarafındaki oksijen parsiyel basınç farkıdır. Oksijen kanda karbondioksit oranla 25 kat daha az erir ve difüze olur. Bu sebeple membran kalınlığı oldukça ince ve basınç farkı yüksek olmalıdır. Etkili bir gaz değişimi için ince bir membran kalınlığı ve bunu sağlamak içinde geniş bir yüzey gerekmektedir (25). Günümüzde membran yüzeyi 2,0–5,4 m<sup>2</sup> arasında değişmektedir. Membran oksijenatörler 1,7 lt/dk akımda 470 ml oksijen sağlayabilmekte 350 ml karbondioksit uzaklaştırabilmektedir. Başlangıç volümleri ise 220–560 ml arasında değişmektedir (26).

Oksijen ve karbondioksit değişimi birbirinden bağımsızdır. Bu nedenle gaz akımı artırılarak oksijenizasyon etkilenmeden karbondioksit eliminasyonu artırılabilir. %100 oksijen yerine oksijen-hava karışımı kullanılır. Bu da oksijenin parsiyel basıncının daha etkili kontrolünü sağlar.

Membran oksijenatörler kalp-akciğer makinesinde genellikle akıma karşı direnç oluşturmaları sebebiyle pompadan sonra yer alırlar. Venöz dönüş ve aspirasyon sistemlerinden rezervuara toplanan kan pompa vasıtasıyla oksijenatöre ardından hastaya yönlendirilir.

#### **II.A.d.b. Bubble Oksijenatörler**

Membran oksijenatörlerden farklı olarak venöz rezervuara entegredir. Bubble oksijenatörlerde oksijen direk olarak sistemik venöz kanla difüzyon sahasında karşılaşır. Difüzyon sahasında kanın içinde binlerce küçük oksijen bubble'ı oluşur. Gaz değişimi bubble etrafında oluşan ince bir film tabakasında olur. Karbondioksit bubble içine difüze olur, oksijen ise kana geçer. Kabarcıklar ne kadar küçük, kanla temas yüzeyi ne kadar büyük olursa kan/gaz arasındaki dengelenme o kadar fazla olur. Kandaki bu kabarcıklar daha sonra köpüklenmeyi önleyen bir ajan (yükü bir silikon polimer) tarafından temizlenir. Oksijenasyon; temas yüzeyine (kabarcık büyüklüğü ve sayısı), oksijen konsantrasyonu ve kanın oksijenasyon kolonundan geçiş süresine bağlıdır. Karbondioksit eliminasyonu doğrudan gaz akımı ile orantılı olup genellikle problem oluşturmaz. Arteriyel oksijen basıncı, ısıya göre düzeltilecekse gaz karışımına karbondioksit ilave edilebilir. Bubble oksijenatörler 1,7 lt/dk akımda 350–400 ml oksijen sağlar, 200–220 ml karbondioksit elimine eder. Major dezavantajları ise özellikle uzun süren KPB'da kanın şekilli elemanlarının travmaya maruz kalmasıdır. KPB'in 2 saatten daha az süreceği operasyonlarda iki tip oksijenatör arasında klinik açıdan farklılık yoktur (Tablo–2).



**Tablo–2:** Oksijenatör tipleri arasındaki farklar.

<b>Membran oksijenatör</b>	<b>Bubble oksijenatör</b>
Gaz değişimi, içinde oksijen bulunan polipropilen membran yüzeyinde olur	Gaz değişimi kan içine verilen boloncukların yüzeyinde olur
Venö rezervuar var	Arteriyel rezervuar var
Pompanın önüne yerleştirilir	Pompanın gerisine yerleştirilir
Kan proteinleri denatüre olmaz	Kan proteinleri denatüre olur
Trombosit, lökosit aktivasyonu gelişir	Trombosit, lökosit aktivasyonu gelişir
Eritrositlerde çok az etkilenir	Eritrositlerde frajilite artışı olur
Gaz embolisi nadir	Gaz embolisi sık
Anti köpük ajana bağlı mikroemboliler	Anti köpük ajan yok

### **II.A.e. Isı Değiştirici**

KPB esnasında başta beyin olmak üzere çeşitli organların metabolit gereksinimlerini azaltmak için uygulanan sistemik hipotermiyi sağlamak için gereklidirler. Isı değiştiriciler, kan ve farklı sıcaklıktaki suyun bir bobin içerisinde karşılıklı akımı prensibiyle kanın ısıtılmasını veya soğutulmasını sağlar. Aynı bir sistem olarak kurulabileceği gibi oksijenatöre bağlı tek kullanımlık tipleri de mevcuttur. Kardiyopleji için genellikle ayrı bir ısı değiştirici bulunur.

Dalton ve Boyle yasalarına göre gazlar soğuk plazmada daha fazla çözünür. Bu nedenle hasta ısınırken gazların kandaki çözünürlüğü azalır ve mikrokabarcıklar oluşur. Gaz mikroembolilerini engellemek için ısı değiştiriciler oksijenatörün proksimaline kurulurlar.

### **II.A.f. Pompa**

Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalar, yerçekimi ile venöz rezervuara toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akım hızında oksijenatöre oradan da arteriyel sisteme pompalanmasını sağlarlar. Ayrıca ameliyat sahasındaki kanın aspire edilerek tekrar dolaşıma kazandırılması, sol ventrikülün dekomprese edilebilmesi ve gerektiğinde koroner arterlerin perfüze edilebilmesi için başka pompalara da ihtiyaç vardır.

İdeal bir pompada bulunması gereken özellikler, kanın şekilli ve şekilsiz elemanları üzerine travmatize edici etkisinin olmaması, hayati organların perfüzyonunu yeterli şekilde sağlayabilmesi, hava ve partikül emboli riskinin olmaması, kullanımını kolay ve kullanılabilme süresinin uzun olmasıdır (27). Bütün bu özellikleri bir arada bulunduran pompa mümkün değildir. Günümüzde üç çeşit pompa kullanılmaktadır.

- Roller
- Santrifugal-impeller
- Ventriküler

#### **II.A.f.a. Roller Pompa**

De Bakey tarafından geliştirilen ve açık kalp cerrahisinde en sık kullanılan pompa türüdür. Birbirine 180 derece açı yapan iki adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayarak dönmesi ve böylece tüp içindeki kana ivme kazandırması prensibiyle hareket ederek pulsatil akım sağlar. Akım hızı tüplerin çapına, bası uygulanan yolun uzunluğuna ve pompa dönüş hızına bağlı olarak değişir.

Roller pompaların bası uyguladığı koruyucu bölmede sıklıkla silikon (silastik), lateks ve polivinilklorid (tygon gibi) ile imal edilmiş dayanıklı tüpler kullanılır. Polivinilklorid yapıdaki tüpler sert fakat esnek, sağlam, pürüzsüz, şeffaf, dolaşma ve kollabe olmaya dirençli ve kabul edilebilir hemoliz oranlarıyla daha sık tercih edilir. Ancak hipotermi esnasında esnekliği azalmakta ve bu durum pompa atım volümünü düşürebilmektedir. Silikon tüplerin travmaya dirençli yapısı ve oklüzyon sırasında düşük hemoliz oranları vardır ve hipotermi esnasında elastisiteleri bozulmaz. Ancak polivinilklorid tüplere oranla daha fazla iç yüzeylerinden kaynaklanan partikül embolilerine (spallasyon) neden olur (28). Lateks tüpler ise yüksek hemoliz oranlarına sahiptir.

Kompresyon derecesi roller pompalarda önemli bir özelliktir. Roller pompalar düşük amplitüdü sinüzoidal bir basınç trasesi ortaya çıkartırlar. Kompresyon ayarı non-oklüziv durumda 45–75 mmHg geri basınç sağlayacak şekilde ayarlanır. Aşırı oklüzyon kanın şekilli elemanlarının travmasına ve hatların aşınmasına neden olurken oklüzyonun yetersizliği

arteryel kanülden veya sistemik vasküler yataktan kaynaklanan direnç karşısında aynı akım oranının devamlılığını güçleştirir.

Sentrifugal pompalara göre roller pompalar basit ve ucuzdur. Daha az başlangıç volümü kullanırlar, hava uzaklaştırmak daha kolaydır ve akım ardyükten bağımsızdır. Yüksek miktarlarda pusatil akım oluşturabilirler. Ayrıca sistemik inflamatuvar yanıtı sentifugal pompalara göre daha az uyarırlar (29).

Roller pompa koplasyonları oklüzyon ve kalibrasyon hataları, tüp kırılmaları, spallasyon embolileri, hava embolisi ve pompa kan itici gücünün kaybı sayılabilir.

### **II.A.f.b. Sentrifugal-İmpeller Pompa**

Sentrifugal ve aynı çalışma prensibini içeren pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkez kaç gücü ile pompa boyunca non-pusatil akım sağlayarak ilerler. Çalışması kolaydır ve tek kullanımlıktır. Debi çıkan hattaki basınç ile orantılıdır. Bu nedenle elektromenayetik akımölçer ile devamlı izlenmelidir. Ardyüke bağımlı olarak akımı sağlarlar ve hatlardaki ani bükülmelere bağlı direnç artışı karşısında akım azalarak pompa hatlarında meydana gelebilecek ayrılma ve patlamalar engellenir. Pompa durduğunda akım arteriyel hattan pompaya doğru geri döner. Bu durum kanülasyon sütürlerinden hatta hava girmesine sebep olur. Bu sebeple pompa durduğunda arteriyel hat klempenmelidir. Sentrifugal pompalar 900 mmHg ileri akım basıncı oluşturabilirken, sadece 400–500 mmHg inflow negatif basıncı oluşturduğu için daha az kavitasyon ve mikroemboliye yol açmaktadır. Roller pompalardan farklı olarak masif hava embolisi riski daha düşüktür. 30–50 ml hava girişi olduğunda kan tabakaları arasındaki yaklaştırıcı güçlerin ortadan kalkmasıyla pompa durur. Ayrıca pompa mikro hava embolilerini girdabın merkezinde toplayarak emboli riskini azaltır. Özellikle impeller tip sentrifugal pompalar roller pompalar ile kıyaslandığında trombosit ve lökositlere daha az zarar verir, fibrinojen kaybı ve trombin sentezi daha düşüktür, daha az antikoagülasyona ihtiyaç duyarlar (30). Sentrifugal pompalar özellikleri itibariyle genellikle geçici ekstrakorporeal

assist-device ve sol kalp bypasslarında, torasikaort patolojleri tamirinde tercih edilmektedir (Tablo-3).

**Tablo-3:** Roller ve setrifugal pompa farkları.

	<b>Roller</b>	<b>Sentifugal</b>
<b>Tanımlayıcı özellik</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• oklüziv</li><li>• ardyük bağımsız</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• non-oklüziv</li><li>• ardyük duyarlı</li></ul>
<b>Avantajlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• düşük başlangıç volümü</li><li>• düşük maliyet</li><li>• geriakım olmaz</li><li>• sinuzoidal akım</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• portable, pozisyon bağımsız</li><li>• güvenli pozitif ve negatif basınç</li><li>• venöz dönüşe adapte</li><li>• uzun süreli bypasslarda tercih edilir</li><li>• masif hava embolisine karşı korur</li></ul>
<b>Dejavantajlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• yüksek pozitif ve negatif basınç</li><li>• spallasyon</li><li>• dolaşım hattı parçalanması</li><li>• potansiyel masif hava embolisi</li><li>• oklüzyon ayarı gerektirir</li><li>• yakın gözlem gerektiri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• başlangıç volüm fazlalığı</li><li>• flowmetre ihtiyacı</li><li>• potansiyel geriakım</li><li>• yüksek maliyet</li></ul>

### **II.A.f.c Ventriküler Pompa**

Daha güçlü olmakla birlikte hantal ve maliyeti yüksek cihazlardır. Rutin KPB'da kullanım alanı bulamamışlardır. Kros klemp gerektirmezler, kalp atımına olanak sağlarlar ve akciğer dolaşımının devamını sağlarlar. Sıklıkla pulsatil assist device ihtiyacı olduğunda tercih edilirler.

## **II.B Kalp-Akciğer Makinesinin Yardımcı Bileşenleri**

### **II.B.a. Aspirasyon Sistemleri**

Kardiyotomi ve sol ventrikül aspirasyon sistemi olarak ikiye ayrılabilir. Kardiyotomi aspirasyon sistemi ameliyat sahasındaki kanın perfüzyon sistemine geri dönmesini sağlar. Kardiyotomi aspirasyonu ve rezervuarı hemoliz, partikül ve hava mikroembolisi, trombosit hasarı ve kaybı, trombin açığa çıkması ve fibrinolizis için ana kaynaktır. Cerrahi sahadaki kan perüzata geri dönmeden önce süzme, filtrasyon ve torbalama için kardiyotomi rezervuarına aspire edilir.

Kasılmayan, gevşemiş bir kalbin dekompresyonu ventriküler distansiyonu engeller. Ventriküler distansiyon kontraktileti ve subendokardiyal kan akımını düşürür, pulmoner venöz basınçtaki artışa bağlı olarak akciğer hasarı gelişmesine sebep olur. Sol ventrikül dekompresyonu için sol ventrikül apeksi, sağ süperior pulmoner ven ve sol atriyum seçilebilir.

### **II.B.b. Filtreler**

Hava ve partikül embolilerini önlemek amacıyla dizayn edilmişlerdir. Sıklıkla arteriyel hat üzerinde kullanılır. Ayrıca kardiyotomi rezervuarında, oksijenatör-gaz akım hattında ve kardiyopleji hattı üzerinde yer alabilirler. Başlangıç volümü yüklenirken de kullanılırlar. Bubble oksijenatörlerde kullanımı zorunludur. 7 lt/dk gibi yüksek debilerde 30 mmHg basınç gradienti oluşturabilirler. Filtreye yakalanan hava aspirasyonla venöz rezervuara aktarılır. Masif hava embolisi filtreye ulaşırsa filtre yüzey alanı düşer ve basınç artarak arteriyel hatta hava girebilir.

İki tip kan mikrofiltresi mevcuttur. Elek (tarama, screen) filtreler naylon ya da polyesterden üretilir. 20–40 µm boyutlu gözenekler içerir ve

600–900 cm<sup>2</sup> yüzey alanına sahiptirler. Çoğu hava embolisi yakalanır, ancak gözenek boyutu azadıkça direnç artar. Derin filtreler ise paketlenmiş lifler veya geçirgen köpükten yapıldır ve belirgin gözenek boyutu yoktur. Geniş, tortüoze yüzeyi vardır ve mikroemboli yapışma ve absorpsiyonla tutulur.

Fitlerler hafif bir hemolize neden olabilirler. Ayrıca kendilerinden kaynaklanan trombosit düşüklüğü, obstrüsyon, emboli, kompleman aktivasyonuna sebep olabilirler.

### **II.B.c. Kardiyopleji Sistemi**

Miyokard korunması açık kalp cerrahisinin kritik konularından biridir. Bu amaçla aortik kök yoluyla antegrat veya koroner sinüs yoluyla retrograt olarak potasyumdan zengin solüsyonlar ile kalbin durdurulması ve koronerlerin perfüzyonu gerekmektedir. Kardiyopleji sistemi, genellikle roller pompa, rezervuar ve basit ısı değiştiriciden oluşur. Isı, basınç ve akım oranları sürekli monitörize edilmelidir.

### **II.B.d. Cell Saver**

Operatif sahadaki kanın sistemik heparinizasyona gerek kalmadan hastaya geri verilmesi işlemidir. Kontrollü vakum yardımıyla cerrahi sahadan aspire edilen kan heparinize edilir ve 20 µm filtreden geçirilerek rezervuara gelir. Saline solüsyonları ile yıkanan kan santrifüje edilerek konsantre hale gelir ve perfüzyona verilir veya hastaya geri verilmek üzere torbalanır. Yöntemin avantajı kan kaybını azaltması, aspire edilen kandaki mikroagregat, debris, yağ kürecikleri, trombin gibi istenmeyen materyallerin uzaklaştırılması, kanı konsantre ederek perfüzyon hematokritini artırmasıdır. Heparin kaplı sistemlerle birlikte kullanıldığında sistemik inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır (31). Dezavantaj olarak plazma proteinleri, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerde kayıp ile kanın şekilli elemanlarında travmaya neden olmasıdır.

### **II.B.e. Hemo/Ultrafiltrasyon**

Ana prensibi yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla kandan selektif olarak plazma sıvısının, düşük molekül ağırlıklı solütlerin ve plazma proteinlerinin ayrılmasıdır. Hemofiltrasyon onkotik basıncı kullanan hemodiyalizden farklı olarak hidrostatik basıncı kullanmasıdır. Filtre

polisülfon, poliakrilolit veya selüloz asetatından imal edilmiş 200 mikron iç çapa sahip binlerce iplikçiğin bir araya geldiği membrandan oluşur. Filtrasyon bu ünitenin akım yönüne ters şekilde arteriyel hat üzerine bağlanmasıyla oluşur. Gözenekli membranın bir tarafında negatif basınç meydana getirilir ve plazma sıvısı bu negatif basınç farkı ile çekilir.

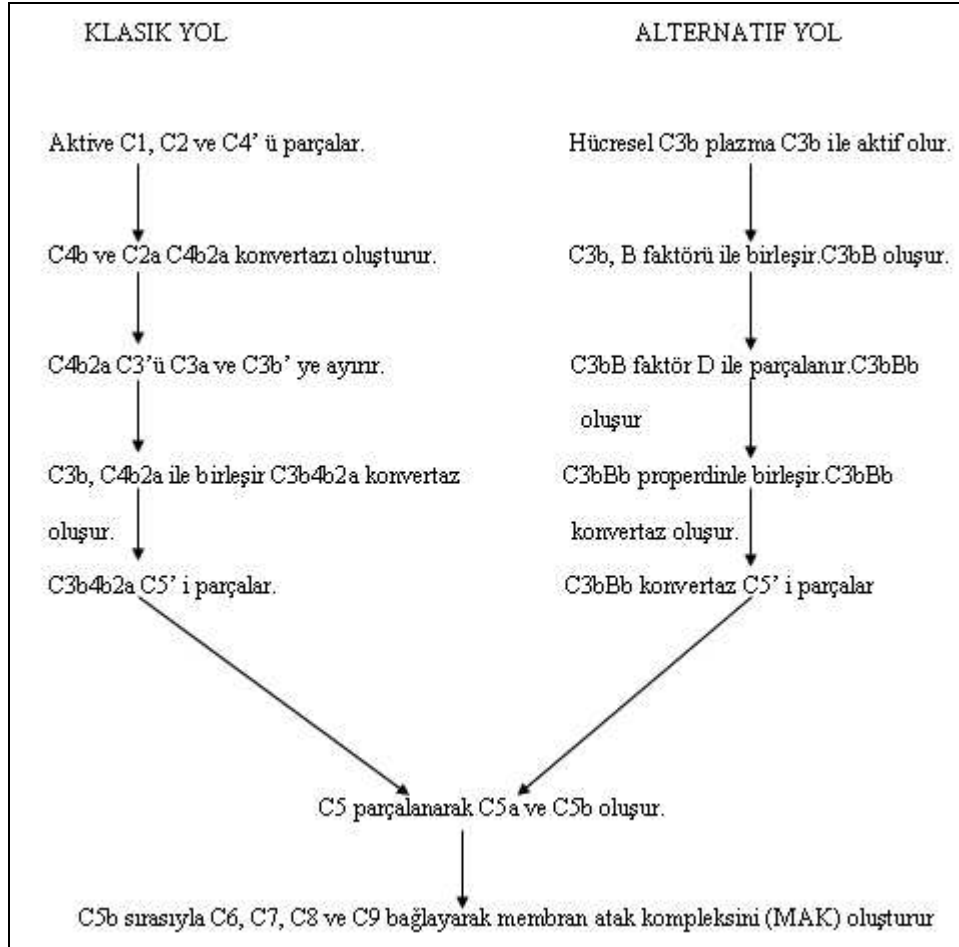
Filtrasyonu etkileyen diğer faktörler membran gözeneklerinin büyüklüğü, total gözenek sayısı, membran kalınlığı, kan akım oranı, hemoglobin konsantrasyonu, serum protein seviyesi ve kolloid ozmotik basınçtır (32).

### **III. Kardiyopulmoner Bypass'a Sistemik İnflamatuar Yanıt**

KPB sırasında gelişen sistemik inflammatuar yanıt, vücut dışı dolaşım sırasında kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanların yabancı madde ve yüzeylerle temas halinde olmasıyla gelişen hücre aktivasyonu, mekanik gerilim stresi, doku iskemi ve reperfüzyonu, hipotansiyon, pulsatil olmayan perfüzyon, hemodilüsyona bağlı relatif anemi, kan ürünü, heparin, protamin kullanımı ve hipotermi sebebiyle gelişir (33–36). İnflamatuar cevap, hücresel ve humoral sistemin aktivasyonu ile başlar. Bu uyarı komplement aktivasyonu, koagülasyon, fibrinolitik patikalar, endotoksin salınımı, sitokin üretimi, endotelial aktivasyon, lökosit ve trombosit aktivasyonu, serbest oksijen radikali, nitrik oksit, araziidonik asit derivereleri ve proteolitik enzim salınımını içerir. Bu inflammatuar kaskat kapiller kaçıs sendromu ve multiorgan disfonksiyonu ile sonlanır.

Heparinize kan ile ekstrakorporeal perfüzyon devresinin sentetik yüzeylerinin teması ve plazma proteinleri, klasik kompleman yolu aktive eder (37). Aktive faktör XIIa'nın da muhtemel etkisiyle oluşan kompleman1 (C1) aktivasyonu sırasıyla C2 ve C4'ü aktive ederek C4b2a (klasik C3 konvertaz)'yı oluşturur ve oluşan bu ürün ile C3 parçalanarak C3a ve C3b oluşur (38). C3b'nin oluşumu, C3bBb oluşumunda rol alan faktör B ve D'nin yer aldığı, C3'ü parçalayarak C3a ve C3b'yi oluşturan C3 konvertaza alternatif olan alternatif yolu aktive eder. Ne var ki klasik yol belli sıralı

adımları izleyerek ilerler. Alternatif yol ise membran bağlı C3-konvertaz ile C3 'ün membran bağlı C3b ve C3a'ya parçalanmasını ileri derecede arttıran bir geri besleme halkası içerir. Her iki C3 konvertaz, iki kompleman yolunu, C3b'yi oluşturup C5'i C5a ve C5b'ye aktive ederek etkin olarak birleştirir (Şekil-2).



**Şekil-2:** Klasik ve alternatif yoldan kompleman sistem aktivasyonu ve membran atak kompleksi (MAK) oluşumu.

C3a ve C5a kuvvetli vazoaktif anafilatoksinlerdir. Nötrofillere süratle bağlandığı için plazmada tespit edilmesi güç olan C5a, başlıca agonisttir. C3b opsonin olarak davranır, hedef hücre hidrosil gruplarına bağlanır ve onları C3b için özgül reseptörler taşıyan fagositik hücrelere av olarak sunar. C5b, membran atak kompleksini (C5b-9) oluşturacak olan terminal yolun ilk bileşenidir. Eritrositler gibi prokaryotik hücrelerde, C5b-9 transmembrane



gözenekler oluşturur ve intrasellüler/interstisyel ozmotik gradiyentin kaybına yol açarak intrasellüler şişme ve hücre ölümüne yol açar. Ökaryotik hücrelerde, C5b-9 birikimleri derhal ölümcül olmayabilir. Fakat araşidonik asit metabolitlerinin (tromboxane A2, leukotrienler) ve serbest oksijen radikallerinin sırasıyla makrofaj ve nötrofillerden salınımıyla, hücre yaralanmasına yol açabilir (39). C5a ve C5b-9'un bazı özgül adhezyon moleküllerini arttırmak yoluyla nötrofil-endotel hücre ilişkilerini arttırmada önemli rolü vardır. Önemli bir diğer nokta ise C5b-9'un ayrıca trombositleri aktive etmesi ve trombosit-monosit agregatlarının oluşumunu arttırmasıdır. Benzer şekilde, bu kompleman proteinleri yüzeye bağlı trombositlere, fakat daha çok endotel hücrelere yapışarak dolaşımdan nötrofil kaybına katkıda bulunurlar. Kompleman proteinleri ile nötrofillerin bu etkileşimi gerek erişkinde gerekse çocuklarda görülen postoperatif organ hasarına katkıda bulunur (40).

Anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a, C4a ve C5a; C3, C4 ve C5 kompleman proteinlerinin parçalanmasıyla salınan biyoaktif protein parçacıklarıdır. Bu parçacıkların proinflamatuvar ve immun düzenleyici etkileri olup düz kaslarda kontraksiyona, vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar. Aynı zamanda kemoatraktan olarak görev alır ve C5a'da olduğu gibi monosit ve nötrofil aktivasyonunda rol alırlar. Anafilatoksinler, KPB esnasında pulmoner vasküler direnç artışına, ödem oluşumuna, nötrofil sekestrasyonuna ve ekstravasküler sıvı artışına katkıda bulunurlar. Postoperatif ventilasyon süresi, plazma C3a konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterir. C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının önemli bir aracısıdır. KPB esnasında bu üç anafilatoksin de üretilir. Ancak C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir. C3a dolaşımda bulunan ana anafilatoksinidir (41, 42).

KPB'da lökosit sayıları hemodilüsyona yanıt olarak azalır ancak operasyon sonrasında orta derecede artar (43). Nötrofiller KPB esnasında kuvvetli bir şekilde aktive olurlar. KPB'nin erken döneminde oluşan C5a, nötrofil kemotaksisi, degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu destekleyen kemotaktik proteindir. KPB'da yer alan diğer agonistler arasında interlökin1

beta (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, C5b-9, faktör XIIa, heparin, histamin, hipokloröz asitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri lökotrien B<sub>4</sub>, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A<sub>2</sub> sayılabilir. Son olarak, KPB, muhtemelen IL-6 ve IL-8 aracılığıyla, nötrofil apoptozunu kısmi olarak inhibe eder, nötrofil aktivitesini uzatır (44). Nötrofiller kemokinler, kompleman proteinleri (C5a), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve adhezyon molekülleri aracılığıyla, lokalize yaralanma ve inflamasyon bölgelerine toplanırlar. Lökositler ve endotel hücreleri üzerinde bulundurulmuş PECAM-1 (trombosit endotel hücre adhezyon molekülü) adhezyon molekülleri lökositlerin transmigrasyonunda aracılık eder. Bu trafik nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen IL-8 tarafından düzenlenir. Nötrofiller fagositoz işlemine ve sitokin salınımına başlamak üzere inflamasyon bölgesine ulaşırlar. KPB esnasında organlar ve dokular (akciğer, kalp, beyin) iskemi ve takiben reperfüzyona maruz kalırlar ve sonuç olarak ürettikleri adhezyon molekülleri ve reaktif oksidanlar kuvvetli nötrofil kemoatraktan kaynaklıdır. Aktive edilmiş nötrofiller 'respiratuar patlama' durumunda aralarında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, tekil oksijen moleküllerinin de olduğu sitotoksik reaktif oksijen ve azot ara ürünleri üretir (45). Son olarak nötrofiller araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler ve PAF üretir. KPB esnasında bu vazoaaktif sitotoksik maddeler üretilerek, KPB ve kardiyak cerrahi ile ilişkili görülen "Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu" (SIRS) bulgularının çoğuna aracılık eder (46).

#### **IV. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri**

Akut faz yanıtı, organizmanın, bütünlüğüne yönelik olarak gösterdiği bir savunma tepkimesidir. Bu tepkimede, hasarı belirli bir bölgede tutarak, yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır. Akut faz yanıtı, akut faz proteini (AFP) olarak adlandırılan çeşitli plazma proteinlerindeki konsantrasyon değişikliklerini ve çok sayıda fizyolojik, biyokimyasal, davranışsal ve beslenme değişikliklerini kapsamaktadır (47).

AFP'leri, inflamatuvar olayları inflamatuvar olmayanlardan ayırmada, tedavi takibinde, prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadırlar (48). AFP'leri, inflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında yükselen (pozitif akut faz proteinleri), ya da düşen (negatif akut faz proteinleri) proteinler olarak tanımlanmaktadır (Tablo-3). Yükselme seruloplazminde olduğu gibi %50 oranında, ya da C-reaktif protein'de (CRP) olduğu gibi 1000 katına varan oranlarda olabilmektedir. AFP'lerinin plazma düzeylerini değiştiren olaylar, infeksiyon, travma, cerrahi, yanık, doku infarktı, çeşitli immünolojik, inflamatuvar durumlar ve kanserdir. şiddetli egzersiz, sıcak çarpması ve doğum, ılımlı derecede yükselmelere neden olurken, psikolojik stres sonrasında ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarda hafif yükselmeler gözlenebilmektedir (49).

**Tablo-3:** İnsanda bulunan akut faz proteinleri.

<b>Plazma düzeyi yükselenler</b>	<b>Plazma düzeyi düşenler</b>
<b>Kompleman sistemi:</b> C3, C4, C9 Faktör B C1 inhibitör C4b bağlayıcı protein Mannoz bağlayıcı lektin	Albumin Transferrin Transtiretin $\alpha$ 2-HS glikoprotein Alfafötöprotein
<b>Koagülasyon ve fibrinolitik sistem</b> Fibrinojen Plazminojen Doku plazminojen aktivatör (TPA ) Ürokinaz Protein S Vitronektin Plazminojen aktivatör inhibitör 1	Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) Faktör XII
<b>Antiproteazlar</b> $\alpha$ 1-Proteaz inhibitörü $\alpha$ 1-Antikimotripsin Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü İnter - $\alpha$ -tripsin inhibitörleri	
<b>Transport proteinleri</b> Seruloplazmin Haptoglobin Hemopeksin	
<b>İnflamatuvar yanıt katılanlar</b> Sekretuar fosfolipaz A2 Lipopolisakkarid bağlayıcı protein İnterlökin –1 reseptör antagonisti Granülosit koloni stimüle edici faktör	
<b>Diğerleri</b> C-reaktif protein Serum amiloid A $\alpha$ 1-Asidglikoprotein Fibronektin Ferritin Anjiyotensinojen	

Akut faz proteinlerinin plazmadaki yükselişleri farklı zamanlarda olmaktadır. İlk 6 saatte, CRP ve Serum amiloid A (SAA); ilk 12 saatte,  $\alpha$ 1-asidglikoprotein,  $\alpha$ 1-antitripsin, C4 ve fibrinojen; 2–5 gün içerisinde de C3 ve C4 olmak üzere tümü en üst düzeylere ulaşmaktadır. Lipoprotein (a), en geç yükselen akut faz proteinleri arasında yer almaktadır.

#### **IV.A. Sitokinler**

Sitokinler, aktive olan hücreler tarafından sentezlenen sinyal polipeptidleridir. İnflamatuvar olay sırasında üretilen ve olaya katılan sitokinler AFP'lerinin temel uyarıcılarıdır. İnflamasyon ile ilişkili bu sitokinler IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  ve muhtemelen IL-8 dir. En önemli kaynakları inflamasyon bölgesindeki monosit ve makrofajlardır. IL-6 endotel hücreleri ve fibroblastlarda da sentez edilebilmektedir. Yağ hücrelerinde de sentez edildiği bildirilmiştir. IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  karaciğerde AFP'lerinin gen ekspresyonunu uyarırken, diğer sitokinler ekspresyonu düzenlemektedir. Onkostatin M, silyar nörotrofik faktör, kardiyotropin-1 gibi IL-6 ailesine ait sitokinler, karaciğer hücrelerinde, AFP'lerinin ekspresyonunu, ayrıca karaciğer dışı organlarda gelişim ve farklılaşmasında rol alan çeşitli biyolojik işlevleri de düzenlemektedirler. Sitokinlerin hedef hücredeki etkileri, diğer sitokinler, hormonlar, sitokin reseptör antagonistleri ve dolaşımdaki reseptörler tarafından uyarılabilmekte ya da inhibe edilebilmektedir (49). Glukokortikoidler, genelde AFP'lerinin sentezinde, sitokinlerin uyarıcı etkisini güçlendirirken; insülin, bazı akut faz proteinlerinin üretiminde sitokinlerin etkisini azaltıcı role sahiptir (50). Akut faz proteinlerinin sentezini sağlayan genler iki grupta toplanmaktadır. Tip 1 AFP genleri: insanlarda CRP'yi kodlayan geni içermekte, IL-1 tipi sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) tarafından uyarılmaktadır. Bu genler promotörlerinde AP1, NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörleri ile uyarılan düzenleyici bölgeler içermektedirler. Tip 2 AFP genleri ise, IL-6 tipi sitokinler ile uyarılmaktadırlar (51).

Ateş, akut faz değişimini karakterize eden nöroendokrin değişikliklerin bir sonucudur. Birçok sitokin tarafından indüklense de, beyin sapında üretilen IL-6'ya gereksinim vardır. İnflamasyon ile ilişkili sitokinler,

kortikotropin salınımını uyaran hormonu, sonuç olarak kortikotropin ve kortizol üretimini arttırmaktadırlar.

Akut faz yanıtına bağlı olarak AFP'lerinin patlama tarzında artan sentezleri, amino asid ve nükleotid gereksinimini arttırmaktadır. Amino asid ihtiyacının bir bölümü, sitokinlere bağlı olarak artan kas proteolizinden sağlanırken, nükleotid ihtiyacı sadece karaciğer içi kaynaklardan sağlanabilmektedir. Bu ihtiyaç, negatif AFP'lerinden karşılanmaktadır, ancak, yeterli olmayıp, nükleotid ihtiyacını karşılamak üzere metabolik enzimlerin ekspresyonu da azalmaktadır. Bu etki akut faz yanıtının başlangıcında yararlı olmakla beraber, uzaması vücudun glukoz homeostazisini bozabilmektedir.

#### **IV.B. C-Reaktif Protein**

İnsan CRP'si fosfokoline bağlanma spesifitesi olan,  $Ca^{2+}$  (kalsiyum) bağlayıcı bir akut faz proteindir. Hastaların serumunda bulunan Streptococcus Pneumonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Protein elektroforezinde yavaş- $\gamma$  ile orta- $\beta$  arasında bir bölgede göç etmektedir. Sentez yeri karaciğerdir. Proinflamatuvar ve antienflamatuvar etkilere sahip olan bir AFP'nidir. CRP sadece çeşitli bakteri, mantar, protozoal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidilkolinler ve nükleik asidler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu şekilde bazı yabancı patojenleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir. CRP fosfokolin içeren polisakkaridlere de bağlanabilmektedir. CRP polivalan bir ligand ile kompleksleştiği zaman, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunu uyarmaktadır (52). CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. Monositlerde ise inflamatuvar sitokinleri ve koagülasyon mekanizmasının başlamasında önemli bir role sahip olan doku faktörünü indüklemektedir (53). CRP opsonizasyon işlemi sırasında metabolize olmaktadır. CRP'nin anti-inflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunu ve nötrofillerde süperoksid oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 resetör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (54).

CRP düzeyleri akut myokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Yükselme 6–8 saat içinde başlamakta, 24–48 saat içinde en üst düzeylere ulaşmakta ve normal değerlerin 2000 katına kadar çıkabilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, böbrek dokusu alıcılarında, doku reddini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da gösteren veriler vardır. İskemik miyokardiyumda, fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler olduğu ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP, klasik kompleman yolunu aktive etmekte, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardiyumdaki doku hasarına katkıda bulunmaktadır (55). Nötrofillerin agregasyon ve degranülasyonu uyarılmakta, doku faktörünün ekspresyonu uyarılarak pıhtılaşma artmakta, prokoagülan özellikle mikroveziküller ya da hücre membranında porlar oluşması ile endotel hücrelerinde direkt hasar meydana gelmektedir.

#### **IV.C. Serum Amiloid A**

Serum amiloid A, apolipoprotein yapısında bir protein ailesidir. Dolaşımda SAA1, SAA2, SAA4 olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. SAA1 ve SAA2 infeksiyon ve infeksiyona bağlı olmayan inflamasyonlarda çok fazla yükseldikleri için AFP olarak kabul edilmektedirler. SAA4 ise HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) yapısında yer alan yapısal bir apolipoprotein olup, AFP olarak kabul edilmemektedir. SAA, büyük oranda karaciğerde sentez edilse de, karaciğer dışında da sentezlendiği gösterilmiştir. Hücre dışına çıkan SAA, HDL'ye bağlanarak bu şekilde dolanmaktadır. SAA, HDL ile bağlı konumda iken de, fagositik hücrelere bağlanabilmekte ve burada bulunan lizozomal proteinazlar aracılığı ile yıkılmaktadır. İnflamatuvar durumlarda dolaşımda 1000 katı aşan yükselmeler gösterebilen SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu engellemekte, trombosit aglutinasyonunu inhibe etmekte, nötrofillerde respiratuar patlama tepkimesini inhibe etmekte, kollajenazı indüklemekte, nötrofil ve monositler için kemotaktik olup, endotel hücrelerine

lökosit adezyonunu arttırmaktadır, hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agregasyonunu da etkilediği gösterilmiştir (56). Bu nedenle inflamasyon, ateroskleroz, tromboz, romatoid artrit, neoplazi gibi patolojilerde önemi artmaktadır.

SAA'nın proinflamatuvar özellikleri olduğunu ileri süren bazı görüşler bulunmaktadır SAA'nın adhezyon moleküllerinin sentezini uyardığı, sitokin benzeri özelliklere sahip olduğu ve metalloproteinazların düzenlenmesinde rol aldığı da bildirilmektedir.

İnflamatuvar durumlarda, SAA düzeyleri artmaktadır. HDL yapısındaki SAA'dan zengin HDL'nin makrofajlara bağlanma affinitesinin arttığını göstermektedir. Bu durum doku tamiri için lipidlerin hasar bölgesine taşınmasında aracılık etmektedir. SAA'nın LDL (düşük yoğunlulu lipoprotein) oksidasyonunu arttırarak aterosklerotik arterlerdeki inflamasyona dahil olduğu bildirilmiştir. SAA'nın aterogenezi önlediği ya da uyardığı tartışılmakla beraber, insan aterosklerotik lezyonlarında SAA mRNA'sının ekspresse olması, akut faz SAA'sının okside-LDL ile indüklenmesi, SAA'nın, vasküler hasar ve aterogenezde rol aldığı hipotezini güçlendirmektedir. Akut miyokard infarktüsü olgularında, Troponin T ve SAA tayini ile hastaların mortalite risklerine göre sınıflandırılabilceği bildirilmektedir (57).

Akut faz yanıtında en hızlı ve en fazla yükselen proteinler olan CRP ve SAA arasında bir kıyaslama yapıldığında, SAA'daki artışın şiddeti CRP'den daha fazladır. Şiddetli yanık gibi bazı durumlarda SAA artışı daha belirgindir. SAA'nın fizyolojik düzeyleri CRP'den yüksek olduğu için hafif derecedeki artışların gözlenebilmesi daha kolaydır, ayrıca SAA CRP'den daha uzun bir süre yüksek olarak saptanabilmektedir.

#### **IV.D. Prokalsitonin**

Çeşitli bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, SIRS ve sepsis gibi sistemik inflamasyon durumlarında dolaşım düzeyleri belirgin derecede artmaktadır. Son yıllarda kardiyopulmoner bypass ameliyatlarından sonra hastalarda CRP ile birlikte prokalsitonin düzeylerinin tayin edilmesi ile sistemik bir enfeksiyonun varlığının erken evrede anlaşılabilceği bildirilmektedir (58). Kardiyojenik şokta elde edilen prokalsitonin düzeyleri septik şoka göre daha



düşük olması sebebiyle prokalsitonin artışının organ perfüzyonunun bozulması sonucu değil, inflamatuvar yanıt sonucu geliştiği belirlenmiştir. Prokalsitonin üretiminde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirli bir uyarıcı etkisi vardır. Prokalsitoninin plazmada pik yapmadan önce TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden prokalsitonin salınımının uyarılmasında bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (59). Sağlıklı erişkinlerde prokalsitoninin normal değeri <0,1 ng/ml'dir. Enfeksiyon varlığında bu değer beş kat ve üzerine çıkmaktadır. Ciddi enfeksiyonlarda ise 1000 ng/ml'nin üzerinde değerlerle karşılaşılabilir.

Prokalsitonin SIRS'ın ağırlık derecesinin belirlenmesinde, prognozunun tahmininde ve tedaviye yanıtının izlenmesinde yararlı bir göstergedir. Bossink ve ark. (60) sepsisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada daha sonrasında kan kültür pozitifliği saptanan olgularda prokalsitoninin ateş ve lökositozdan daha iyi bir tanısal gösterge olduğunu bildirmişlerdir.

CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması sonucu daha dinamik bir seyir gözlenmesi nedeniyle prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (61). Bununla birlikte her iki parametrenin birlikte kullanılması prediktif değeri artıracaktır. Prokalsitonin ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmayı kapsayan meta-analizde, bakteriyel enfeksiyonu diğer enfeksiyon dışı sistemik inflamatuvar yanıtta ayırt etmede prokalsitoninin CRP'den daha yararlı olduğu bildirilmiştir. Prokalsitoninin ayrıca sepsis tanısında IL-6, IL-8 ve laktat düzeylerinden daha yararlı olduğu gösterilmiştir (61).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2 Mart 2009 tarih ve 2009-3/3 karar no ile onay alındıktan sonra Helsinki bildirgesi temel alınarak çalışmaya başlandı.

### I. Hasta Seçimi

Kliniğimize elektif olarak konjenital açık kalp cerrahisi yapılmak üzere refere edilmiş 30 olgu prospektif, ardışık randomize olarak çalışmaya alındı ve olgular iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=15) KPB öncesi herhangi bir glukokortikoid ajan verilmedi. İkinci gruba (n=15) KPB başlangıcında başlangıç solüsyonuna 1mg/kg deksametazon eklendi. İmmün sistem gelişimi tamamlanmadığı için 3 aydan küçük hastalar ve reoperasyon olacak hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Bütün hastalar aynı cerrah tarafından opere edildi. Bütün hastaların anne ve babalarından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

### II. Anestezi

Bütün hastalar ameliyathaneye alınmadan önce çocuk hazırlık odasında 0,1 mg/kg intravenöz midozalam ile premedikasyonu yapıldı. Bütün hastalar rutin olarak iki derivasyonlu elektrokardiyogram (DII-V5), pulseoksimetre, idrar çıkışı, rektal vücut ısı, santral venöz basınç ve invaziv basınç monitörizasyonu uygulandı. Perioperatif antibiyotik profilaksisi için sefazolin sodyum kullanıldı. Anestezi indüksiyonu ketamin hidroklorid veya etomidat ile yapıldı. Bütün hastalar FiO<sub>2</sub>: 1.0, tidal volüm: 10-15 ml/kg, yaşa göre solunum hızı ayarlanarak PaCO<sub>2</sub>: 35 mmHg ve inspirasyon/ekspirasyon 1:2 olacak şekilde ventilatöre bağlandı. İndüksiyon sonrası anestezi fentanil (50-100 µgr/kg), pancuronium bromide(100 µgr/kg) ve inhalasyon ajanları

(sevoflorain) kullanıldı. Prosedüre göre pancuronium bromide aralıklı uygulandı. İnhalasyon ajanları KPB esnasında da kullanıldı.

### **III. Cerrahi ve KPB**

Tüm hastalara vertikal cilt insizyonunu takiben median sternotomi yapıldı. Timus dokusu eksize edildi. Perikard vertikal olarak açıldı. Heparin 350 İÜ/kg yapıldı ve hedef activated clotting time (ACT) >450 sn olarak belirlendi.

KPB sistemi roller pompa (Sarns-Terumo system 1), venöz rezervuar, oksijenatör (Medtronic Minimax), arteriyel filtre ve tüp hatlardan oluşmaktadır. Başlangıç solüsyonu olarak eritrosit, sodyum bikarbonate (%8,4), mannitol (%20), heparin (Nevparine, Mustafa Nevzat), ringer laktat karışımı kullanıldı. Kardiyopleji solüsyonu için standart St Thomas II (Plegisol) ve 4:1 (kan:kardiyopleji) kan karışımı kullanıldı. Soğuk kardiyopleji (4–8 °C) 20 dakika aralıklarla tekrarlandı. KPB için standart çıkan aorta ve sağ atrium aurikulasına ve tabanına yerleştirilen kese ağzı dikişleri sonrası, arteriyel kanül ve bikaval venöz kanül yerleştirildi. Roller pompa kullanılarak 2,2–2,5 L/dk/m<sup>2</sup> akımla ortalama 60–80 mmHg tansiyon arteriyel sağlanmaya çalışıldı. Kros klemp yerleştirilmesi sonrası antegrat kardiyopleji ile kardiyak diyastolik arrest sağlandı. Operasyonlar hastalar soğutulmadan normotermik (35–36 °C) koşullarda yapıldı. Operasyon sahasındaki kan aspire edilip venöz rezervuarda toplanarak hastalara geri verildi. Ultrafiltrasyon uygulanmadı. Venöz kanül çıkarıldıktan sonra heparin protaminle nötralize edildi. Operasyondan sonra hastalara kanamayı önleyici herhangi bir ilaç uygulanmadı. Postoperatif bütün hastalar yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınarak respiratörde takip edildi.

### **IV. Kan Örneği ve Laboratuvar Analiz**

Hastalardan kan örnekleri santral kateter takıldıktan sonra KPB başlamadan önce, postoperatif 1. ve postoperatif 24. saatlerde alındı. Tüm

kan örnekleri arteriyel hattan alındı. IL-6 çalışılması için alınan kan örnekleri 4 °C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve yaklaşık 1 ml plazma pipet ile polipropilen tüplere aktarılarak analiz olana kadar eksi 70 °C'de saklandı.

Plazma IL-6 seviyeleri ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay kit) tekniği ile üretici firmanın (Biosource Europe S.A.-Belgium) talimatları doğrultusunda çalışıldı.

## **V. Klinik Değişkenler**

Postoperatif klinik veriler prospektif olarak YBÜ'de kayıt altına alındı. Veriler KPB zamanı, kros klemp süresi, arteriyel kan gazı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, inotrop ihtiyacı, kan ürünü kullanımı, yoğun bakım kalış süresi ve hastane kalış süresi, serum kreatinin seviyeleri olarak kayıt altına alındı.

## **VI. İstatiksel Analiz**

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.005$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Steroid verilen grupta (grup 2) bir hasta operasyon sonrası kendi isteği ile çalışmadan çıkartıldı. Hastaların diagnozu ve yapılan operasyon tipleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo-4).

**Tablo-4:** Hastaların diagnozu ve operasyon tipleri.

Diagnoz	Operasyon	Grup 1	Grup 2
TOF	Tüm düzeltme	1	1
Aort darlığı	Valvuloplasti	1	1
VSD	Yama ile kapama	4	7
c-TGA + VSD	Bid. KPA	1	
ASD	Yama ile kapama	4	1
ÇÇSV + VSD	Tüm düzeltme	1	
VSD + ASD	Yama ile kapama	1	1
A-V kanal defekti	Tüm düzeltme	1	
AD + Asc AA	Bentall prosedürü		1
Kompleks KKH	Bid. KPA	1	2

**TOF:** Fallot tetralojisi, **VSD:** Venriküler septal defek, **c-TGA:** Düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu, **ASD:** Atrial septal defek, **ÇÇSV:** Çift çıkımlı sağ ventrikül, **A-V kanal:** Atriyo-ventriküler kanal defekti, **AD + Asc AA:** Aort darlığı + çıkan aort anevrizması, **KKH:** Konjenital kalp hastalığı, **Bid. KPA:** Bidirectional kava-pulmoner anastomoz.

İki grup arasında yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı, preoperatif CRP, prokalsitonin, serum amiloid A ve IL-6 ve biyokimyasal laboratuvar değişkenler arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo-5).

**Tablo–5:** Gruplar arası preoperatif demografik ve laboratuvar değişkenler.

	<b>Grup 1 (n=15)</b>	<b>Grup 2 (n=14)</b>
<b>Yaş (ay)</b>	33,2 (5–156)	35,9 (5–144)
<b>Cinsiyet (e/k)</b>	7/8	7/8
<b>EF (%)</b>	66,1 (34-76)	66,8 (60-75)
<b>PAB (mmHg)</b>	35 (5-85)	31,5 (6-88)
<b>WBC (K/µl)</b>	7597,3	8592,8
<b>Hct (%)</b>	36	37,9
<b>Üre (mg/dl)</b>	15	14
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,44	0,45
<b>AST (IU/L)</b>	27	31,2
<b>ALT (IU/L)</b>	12,4	15,9
<b>CK (IU/L)</b>	65,2	70,5
<b>CK-MB (IU/L)</b>	30,4	15,4
<b>Laktat (mg/dL)</b>	11,3	13,8
<b>Prokalsitonin (ng/ml)</b>	0,06	0,05
<b>SA-A (mg/ml)</b>	5,17	4,14
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,38	0,31
<b>IL-6 (pgr/ml)</b>	11,6	12,9

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **PAB:** Pulmoner arter basıncı, **WBC:** Beyaz küre, **Hct:** Hematokrit, **AST:** Aspartat transferaz, **ALT:** Alanin transferaz, **CK:** Kreatinin kinaz, **CK-MB:** Kreatinin kinaz-myoglobin, **SA-A:** Serum amiloid A, **IL-6:** İnterlökin-6.

Hastalar elektif olarak opere edildi. Tüm hastalarda uygun anestezi indüksiyonu sonrası aynı cerrahi teknikle KPB'a girildi. Tüm hastalara kros klemp konuldu. Uygulanan cerrahi prosedür sonrası uygun şekilde KPB sonlandırıldı. Peroperatif beklemedik bir olay gelişmedi. Gruplar arasında peroperatif inerop kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (p=0,009) grup 1'de belirgin farklılık bulundu. Gruplar arasında diğer peroperatif değişkenler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo–6).

**Tablo–6:** Peroperatif hasta değişkenleri.

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kros süresi (dk)</b>	55,1 (25–128)	63,1 (17–97)	
<b>KPB süresi (dk)</b>	83,4 (40–166)	93,4 (50–133)	
<b>İnotrop kullanımı</b>	n=12	n=4	0,009

Tüm hastalar uyur halde yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakımda volum kontrol modda respiratöre bağlandı. Tüm hemodinamik parametreler elektronik olarak kayıt altına alındı ve retrospektif olarak incelendi. Gruplar arasında yoğun bakımda kalış süreleri arasında fark bulunamadı. Grup 1’de respiratörde kalış süresi, grup 2’ye göre belirgin olarak daha kısa bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,0914). Grup 1 de yoğun bakım takibinde hematokrit düşüklüğü sebebiyle eritrosit süspansiyonu 10 hastada; volüm replasmanı veya pıhtılaşma faktörü ihtiyacı sebebiyle taze donmuş plazma 13 hastada kullanılmıştır. Grup 2 de ise eritrosit süspansiyonu 11 hastada, taze donmuş plazma 14 hastada kullanılmıştır. İki grup arasında istatistiksel fark yoktur (Tablo–7). Grup 2 de iki hastada H1N1, bir hastada şilotoraks görüldü. H1N1 olan hastalar için gerekli izolasyon önlemi alındı ve medikal tedavisi başlandı. H1N1 semptomları gerileyen hastaların medikal tedavilerine taburculuk sonrası devam edildi. Şilotoraks gelişen bir hasta ise oral alım kesildikten iki gün sonra şilotoraks kesildi. Grup 1 de ciddi aort darlığı sebebiyle opere edilen bir hasta yoğun bakım sonrası medikal tedavisinin devamı için çocuk hastalıkları kliniğine devir edildi. Gruplar arasında hastane kalış süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo-7:** Postoperatif hasta değişkenleri.

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p değeri</b>
<b>Respiratör süresi</b>	38,2	17,6	0,0914
<b>YBÜ kalış</b>	62,9	78,07	
<b>Hastane kalış</b>	8,5	8,5	
<b>ES kullanımı</b>	n=10	n=11	
<b>TDP kullanımı</b>	n=13	n=14	

Respiratör süresi ve YBÜ kalış süresi saat olarak belirtildi.

Hastane kalış gün olarak belirtildi.

**ES:** Eritrosit süspansiyonu.

**TDP:** Taze donmuş plazma.

Gruplar arasında laboratuvar değerlendirmede grupların postoperatif 1. ve 24. saat ortalama değerleri karşılaştırıldı. Biyokimyasal parametrelerde postoperatif 1. saatte CK (kreatinin kinaz) ve CK-MB (kreatinin kina-myogloblin)'de grup 1'de, grup 2'ye göre göreceli yükseklik bulundu (832,4–744,86; 124,9–86,5). Grup 2'de postoperatif 1. saatte biyokimyasal parametrelerden AST (aspartat transferaz) ve ALT (alanin transferaz) değerlerinde istatistiksel anlam taşımayan yükseklik bulundu. Postoperatif 24. saatte steroid kullanılmayan grupta kardiyak enzimler (CK, CK-MB) steroid kullanılan gruba göre yüksek bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde (AST, ALT) grup 1'de, grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik saptanmıştır (Tablo-8).



**Tablo–8:** Gruplar arası postoperatif laboratuvar değişkenler

	Postoperatif 1. saat		Postoperatif 24. saat	
	Grup 1	Grup 2	Grup 1	Grup 2
<b>WBC</b>	10376,6	11969,2	10692,6	11997,1
<b>Hct</b>	34,5	30,1	35,1	33,2
<b>Üre</b>	23	24	21,6	22,2
<b>Kreatinin</b>	0,4	0,5	0,4	0,4
<b>AST</b>	103,4	81,7	88,6	28,8
<b>ALT</b>	28,1	14,4	73,3	12,9
<b>CK</b>	832,4	744,8	737	742
<b>CK-MB</b>	124,9	86,5	102,2	71,1
<b>Laktat</b>	21,2	25,5	16,5	15,9
<b>Sedim</b>	2,2	2,1	5,2	4,7

**Sedim:** Sedimentasyon (mm/saat).

Gruplar bağımsız değerlendirildiklerinde her iki grupta inflamasyon işareçilerinden CRP, prokalsitonin ve serum amiloid A değerlerinde postoperatif 1. saat anlamlı yükseklik saptanmazken postoperatif 24. saat verilerinde belirgin yükseklik saptandı. Postoperatif 24. saat görülen yükseklik grup 1’de daha fazla saptandı. IL–6 değerlerinde grup 1’de postoperatif 1. ve 24. saatte belirgin yükselme saptandı. Grup 2’de de postoperatif 1. saat anlamlı yükselme saptandı fakat postoperatif 24 saat IL–6 değerlerinde bir önceki değere göre düşme saptandı (284,63–200,07), (Tablo–9). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde inflamasyon işareçilerindeki farklılık anlamlı bulunmadı. IL–6 değerlerinde ise postoperatif 1. ve 24. saatte grup 1’de grup 2’ye göre belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,060$ ,  $p=0,011$ ).

**Tablo-9:** Grupların preoperatif, postoperatif 1. ve 24. saat inflamasyon işaretçileri değerleri.

	<b>Preoperatif</b>	<b>Postoperatif 1. saat</b>	<b>Postoperatif 24.saat</b>
<b>CRP</b>			
<b>Grup 1</b>	0,38	1,1	7,5
<b>Grup 2</b>	0,31	0,3	6,5
<b>Prokalsitonin</b>			
<b>Grup 1</b>	0,06	1,3	8,4
<b>Grup 2</b>	0,05	0,3	3,9
<b>Serum amiloid A</b>			
<b>Grup 1</b>	5,17	16,2	321,9
<b>Grup 2</b>	4,14	16,6	211
<b>IL-6</b>			
<b>Grup 1</b>	11,6	367,02	564,42
<b>Grup 2</b>	12,9	284,63	200,07

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp cerrahisi kardiyopulmoner bypass'ın uygulamaya girmesi ile bir devrim yaşamış ve hızla gelişmeye başlamıştır. Yaşanan bu devrim ile kalp cerrahi tekniği ilerlemiş fakat beden dışı dolaşımın sebep olduğu yan etkiler de görülmeye başlanmıştır ve bu yan etkilerin engellenmesi veya etkilerinin en aza indirgenmesi için sayısız çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

KPB altında yapılan kardiyak cerrahi immün sistemi aktive edebilir. İmmün sistem aktivasyonu ile salınan sitokinler koagülasyonu, kompleman sistemini ve lökositleri aktive ederek sistemik inflamuar cevabın provakasyonuna sebep olur. Bu uyarı da organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açar (62, 64).

KPB kontak proteinlerin, ekstrensek ve interensek koagülasyonun, kompleman ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu sağlarken, kan hücrelerinden trombosit, nötrofil, monosit, endotelial hücreler ve lenfositlerin de uyarılmasını sağlar. Aynı zamanda TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, endotoksin gibi proinflamuar sitokinlerin salınımının potent uyarıcısıdır (65,66). Bu uyarılar sonucu KPB'ın önemli yan etkilerinden olan kanama, tromboembolizm, sıvı retansiyonu ve geçici organ hasarı gelişir. Kanın vücut dışında dolaşımı ve aortik klemp sonrası akciğer reperfüzyonu kompleman aktivasyonu, koagülasyon, fibrinolizis, kallikrein ve nötrofil aktivasyonunu içeren sistemi aktive eder. Lökositoz görülür ve artmış kapiller permeabilite, intersitiyel alana sıvı göçü ve organ disfonksiyonu görülür (67).

Interlökin-6 enfeksiyon, yaralanma veya antijenik karşılaşma sonrası bir çok hücre tarafından sentezlenip sistemik dolaşıma salınan proinflamuar sitokindir. İnflamasyon sırasında konağın mikrobiyal invazyona, immün karşılaşmaya, doku hasarına, inflamasyona veridiği sistemik cevabı koordine eden anahtar akut faz mediatörüdür (68). Plazma IL-6 seviyeleri ile sepsiste görülen mortalite doğru orantılıdır ve bu sebeple sistemik inflamasyon işaretçisi olarak kullanılır (69). Çalışmalar travma veya birçok cerrahi girişim

sonrasında IL–6 seviyelerinde doku hasarının genişliğine bağlı olarak plazma konsantrasyonunda artma göstermiştir (70). Hennein ve ark. (71) kardiyak cerrahi sonrası sistemik dolaşımda IL–6 miktarının artması ile sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak morbidite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Cruickshanks ve ark. (72) yüksek IL–6 seviyeleri olan hastalarda negatif inotropik etkiyi göstermiş ve bunun sebebini de myokardiyal hücre içine yetersiz kalsiyum girişine bağlamıştır. Bu sebeple bu çalışmada da anahtar akut faz reaktanı olarak IL–6 çalışılmıştır.

KPB sonrası görülen sistemik inflamatuvar yanıt fark edildiğinden bu yana iatrojenik olan bu hasarı engellemek veya azaltmak için birçok strateji denenmektedir. En eski uygulamalardan biri hastaya peroperatif kortikosteroid verilmesidir. Bu potent anti-inflamatuvar ajanlar tercih edilmesinde ucuz olmaları, kullanıma hazır olmaları ve inflamatuvar cevap sisteminde birçok noktayı inhibe etmesi etkili olmuştur. Glukokortikoidler etkilerini hedef hücre sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak yaparlar. Bu reseptörler spesifik hedef genleri direk ve indirek olarak etkilerler (73, 74). Bu şekilde postoperatif endotoksin salınımını, lökosit aktivasyonunu, nötrofil adhezyon molekülü yapımını, pulmoner nötrofil sekestrasyonunu ve kompleman aktivasyonunu baskılar (75–77).

Glukokortikoidler uzun zamandır kullanılmalarına rağmen pediatrik kardiyak cerrahide kullanımının sonuçlarıyla ilgili veri yetersizliği mevcuttur. Sınırlı veriye göre pediatrik hatalarda steroid kullanımının inflamasyonu baskıladığı ve postoperatif hemodinami, ventilasyon ve inflamasyon üzerinde olumlu yönde etkisi gösterilmiştir. Fakat kortikosteroidlerin klinik kullanımının yararı hakkında bilgilerimiz tam ve yeterli değildir (78).

Glukokortikoidlerin hangisin, hangi dozda ve hangi yolla kullanılacağı üzerinde bir uzlaşma yoktur. Farklı gruplar farklı steroid ve farklı dozlarda çalışmalar yayımlamışlardır. Geniş bir grup tek doz steroidi direk hastaya KPB öncesi vermiştir ve yöntem pediatrik (79) ve erişkin (80) çalışmalarla destelenmiştir. Diğer bir grup ise tek doz steroidi KPB başlangıç solüsyonuna eklemiştir (81). Multidoz steroid kullanımı tek bir pediatrik çalışmada (23) yer almıştır. Ek olarak birçok merkez steroid ile birlikte aprotinin ve modifiye

ultrafiltrasyon kullanmıştır. Bu yöntemlerin steroid kullanımının sağladığı anti-inflamatuar etkisine olumlu ya da olumsuz katkısını inceleyen erişkinlerde yapılmış olan çalışmalar mevcuttur (82, 83), fakat pediatrik hasta grubunda yapılmış randomize bir çalışma yoktur. Benzer olarak heparin kaplı istemlerin pediatrik hastalarda inflamasyon üzerine etkisi üzerine bilgi sınırlıdır (84).

Bu çalışmada pediatrik hasta grubunda açık kalp cerrahisinde KPB öncesi başlangıç solüsyonuna eklenen tek doz deksametazonun sistemik inflamatuvar cevabın klinik ve biyokimyasal göstergeleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Prospektif ve randomize yapılan çalışmada IL-6 düzeyleri değerlendirilmiş ve gruplar arasında postoperatif yapılan ölçümlerde 1. ve 24.saatlerde IL-6 düzeyleri arasında steroid alan grup lehine belirgin fark bulunmuştur. Steroid almayan grupta IL-6 düzeyleri steroid alan gruba göre postoperatif 1. saat yaklaşık bir kat, postoperatif 24.saat ise yaklaşık 3 kat yüksek bulunmuştur (Tablo-9). Fakat gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,011$ ). İstatistiksel fark bulunmaması bu çalışmanın sınırlayıcı faktörlerden olan örneklem küçüklüğü sebebiyledir. IL-6 yüksek bulunan grupta KPB ve kros klemp zamanı diğer gruba göre daha kısa olmasına rağmen postoperatif inotrop kullanımı steroid alamayan grupta dikkat çekici şekilde yüksektir ( $p=0,009$ ). Benzer olarak grup 1'de respiratörde kalış süresi daha uzun bulunmuş fakat ironi olarak yoğun bakımda kalış süresi grup 2 de daha yüksek bulunmuştur. Bu fark yapılan cerrahi prosedürün karmaşıklığına bağlanmıştır. Son iki farklılık istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır. Hiçbir hastada modifiye ultrafiltrasyon veya aprotinin gibi ek anti-inflamatuar teknikler kullanılmamış olması, hastaların preoperatif özelliklerinin ve her iki grupta uygulanan cerrahi prosedürlerin benzer olması uygulanan deksametazon etkisini salt olarak değerlendirmemize olanak sağlamıştır. Bu çalışmadaki bulgular steroid kullanımının KPB sonrası inflamasyonun sebep olabileceği myokardiyal hasar, akciğer hasarı gibi organ hasarının etkisinin azalttığının göstergesidir.

Klinik ve laboratuvar çalışmalar KPB öncesi glukokortikoid kullanımının KPB'a bağlı gelişen postoperatif inflamasyonun azalttığını göstermiştir (85). Glukokortikoidlerin nötrofillerden C11b salınımı azalttığını

(86), endotoksin aktivasyonu ile endotelden salınan adhezyon moleküllerinden ELAM-1 (endotelyal lökosit adhezyon molekülü) ve ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekülü) salınımının azattığını göstermiştir (87). Jansen ve ark. (88) erişkinlerde yaptığı çalışmada tek doz deksametazon ve plasebo uygulamış, deksametazon uygulamasının kompleman aktivasyonunu veya elastaz salınımını inhibe etmediğini fakat TNF- $\alpha$ , lökotrien B<sub>4</sub> ve doku plazminojen aktivatör aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. El Azab ve ark. (89) erişkinlerde yaptığı çalışmada tek doz deksametazon uygulanmasında postopertaif TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin plasebo grubuna göre azaldığı ve bu hasta grubunda sistemik inflamasyon cevabının azaldığını göstermiştir. Checchia ve ark. (79) pediyatrik hasta grubunda KPB öncesi deksametazon verilmesinin TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerini düşürdüğünü ve postoperatif klinik takipte iyileşme sağladığını belirtmiş ve kardiyak troponin I seviyelerinde anlamlı düşme sağladığını göstermiştir. Gessler ve ark. (90) çocuklarda tek doz prednizolone uygulaması sonrasında postoperatif kardiyavasküler ve respiratuvar fonksiyonlarda ve inflamasyonun laboratuvar işaretlerinde iyileşme saptamamış fakat bunu KPB'ın ekipmanlarının daha az zarar verici şekilde dizayn edilmiş olmasına bağlamıştır. Bronicki ve ark. (22) pediyatrik hastalarda KPB öncesi tek doz deksametazon uygulamasının postoperatif inflamatuvar cevabı baskıladığını göstermiştir. Benzer şekilde Butler ve ark. (78) pediyatrik hastalarda intraoperatif steroid kullanımının IL-6 seviyelerinde düşme ve postoperatif ateş görülmesinde azalma sağladığını söylemektedir. Schroeder ve ark. (81) konjenital kalp cerrahisinde multidoz uyguladıkları metilprednizolon tedavisinde postoperatif myokardiyal ve sistemik inflamatuvar mediatör salınımında azalma saptamış aynı zamanda anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 sentezinde artma göstermiştir.

C-reaktif protein enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz durumlarda salınımı artan akut faz proteindir bu sebeple SIRS tanısında kullanılan bir işaretçidir (91, 92). Proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6, SIRS durumunda karaciğer hücrelerinden salınımını artırmaktadır (93). Taylor (94)

CRP yüksekliğinin SIRS'in yol açabileceği organ disfonksiyonunun ciddiyesini önceden gösterebileceğini söylemektedir.

Akut faz proteini olan prokalsitonin de CRP ile benzer özelliklere sahiptir SIRS tanısında kullanılmaktadır (95, 96). Bergetti ve ark. (97) non enfeksiyöz postoperatif komplikasyonlar ile yüksek prokalsitonin konsantrasyonları arasında korelasyon bulmuştur. Hammer ve ark. (98) çocuk hastalar üzerinde yaptığı çalışmada aotik klemp süresi ile prokalsitonin düzeyleri arasında korelasyon bulmuş ve KPB indüklediği SIRS tanısında kullanılabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada her iki grupta da postoperatif 24. saate CRP ve prokalsitonin yüksekliği saptandı. İstatiksel anlam taşımamasına rağmen deksametazon kullanılan grupta çalışılan akut faz proteinlerindeki yükseklik kullanılmayan gruba göre daha az bulundu. Bu durum steroid kullanımının SIRS'in baskılanmasında faydası olduğunu düşündürdü..

Serum amiloid A akut faz yanıtında CRP ile birlikte en hızlı yükselen proteinlerdir. Berendes ve ark. (99) KPB ile yapılan kardiyak cerrahide SAA plazma konsantrasyonların akut faz cevabını ölçmede sensitif olduğunu, diğer akut faz proteinleri ve IL-6 yüksekliği ile kan plazma düzeyinin yükseldiğini ve endotoksin salınımı ile santral venöz direnç yüksekliği ile korelasyon gösterdiğini bildirmektedir. Bizim çalışmamızda da grup 1'de postoperatif 24. saat saptanan değerler, grup 2'ye göre belirgin yükseklik taşımaktadır. Steroid kullanılan gruptaki düşük seviye deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskıladığının göstergesidir.

Erişkin açık kalp cerrahisinde normotermik KPB sonrası klinik takipte iyileşme ve daha az organ hasarı gösterilmiştir (100-102). Pediyatrik kalp cerrahisinde ise birçok merkezde tercih edilmemektedir (104). Yeterli veri olmaması bunun nedenleri arasında sayılabilir. Caputo ve ark. (104) kompleks olmayan pediyatrik kalp cerrahisinde normotermik KPB tercih etmiş ve hipotermik KPB grubuyla benzer myokardiyal reperfüzyon hasarı, azalmış oksidatif stres bulmuştur. Yine aynı çalışmada normotermik grupta proinflamatuvar sitokin (IL-6, IL-8) salınımında azalma ve anti-inflamatuvar sitokin (IL-10) salınımında belirgin artış göstermiştir. Pouard ve ark. (105)

normotermi altında yaptıkları arterial switch operasyonu sonucunda operatif verilerin hipotermi ile benzer olduğunu göstermiştir. Corno (106) ve Durandy (107) normotermik KPB uygulaması ile benzer sonuçlar yayınlamıştır. Bizim çalışmamızda da kompleks olmayan açık kalp cerrahisinde uyguladığımız normotermik KPB sonrası sistemik inflamatuvar yanıtta glukokortikoid kullanımının inflamasyonu baskıladığı ve postoperatif klinik takipte iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Açık kalp cerrahisinde KPB başlamasıyla yaşanan büyük ilerleme yanında tıbbın başa çıkması gereken yeni sorunlar da getirmiştir. Ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkan KPB sonrası sistemik inflamatuvar yanıt kalp cerrahisinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. İnflamasyonu baskılamak veya engellemek için çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaya devam etmektedir. Potent bir anti-inflamatuvar ajan olan glukokortikoidler uzun zamandır kullanılmasına rağmen bu inflamasyonu baskılamada yeterli olamamıştır. Benzer sorunları konjenital kalp cerrahisinde de yaşanmakta olup bu alanda yeterli veri elde edilememiştir. Glukokortikoid kullanımı ile veriler genellikle erişkin hasta grubunda yapılması sebebiyle pediatrik hasta grubunda kullanımında soru işaretleri oluşturmuştur. Gruplar farklı glukokortikoid ajanları farklı doz şemaları ve farklı uygulama yolları denemişler ve farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu sebeple glukokortikoid ajanların kullanımı ile ilgili bir konsensüs oluşmamıştır. Bu çalışmamızda KPB öncesinde başlangıç solüsyonuna eklenen deksametazon tedavisinin kompleks olmayan konjenital kalp cerrahisinde KPB'nin neden olduğu postoperatif sistemik inflamatuvar yanıt ve postoperatif klinik takibe etkisini araştırdık. Benzer diğer çalışmalardan farklı olarak steroid ajanın KPB devresinde başlangıç solüsyonuna eklenmesi, KPB normotermide yapılması ve modifiye ultrafiltrasyon ve aprotinin gibi ek anti-inflamatuvar tedavilerin uygulanmaması bize glukokortikoid ajanın sistemik inflamatuvar cevap üzerindeki etkisini salt olarak değerlendirmemizi sağlamıştır. Örneklem genişliğinin küçük olması, değerlendirilen verilerin sınırlı olması bu çalışmanın majör sınırlayıcıları olmuştur. Bizim çalışmamızda deksametazon tedavisinin inflamasyonu baskılanmasındaki



olumlu etkilerine rağmen bu ve buna benzer çalışmalarla geniş örneklem ve veri eşliğinde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552–9
2. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714–20.
3. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:978–87
4. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277–84.
5. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232–44.
6. Frering B, Philip I, Dehoux M, et al. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:636–41.
7. Tarnok A, Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Pathways contributing to transient systemic immune suppression. *Shock* 2001;16:24–32.
8. Grünenfelder J, Zünd G, Schoeberlein A, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:77–83.
9. Moen O, Høgåsen K, Fosse E, et al. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:105–11.
10. Bando K, Pillai R, Cameron DE, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:873–7.
11. Friedman M, Wang SY, Sellke FW, Cohn WE, Weintraub RM, Johnson RG. Neutrophil adhesion blockade with NPC 15669 decreases pulmonary injury after total cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:460–8.
12. Zünd G, Dzus AL, Pretre R, et al. Endothelial cell injury in cardiac surgery: Salicylate may be protective by reducing expression of endothelial adhesion molecules. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:293–7.
13. Coe DA, Freischlag JA, Johnson D, et al. Pentoxifylline prevents endothelial damage due to ischemia and reperfusion injury. *J Surg Res* 1997;67:21–5.
14. Schmartz D, Tabardel Y, Preiser JC, et al. Does aprotinin influence the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:184–90.

15. Chai PJ, Nassar R, Oakeley AE, et al. Soluble complement receptor-1 protects heart, lung, and cardiac myofilament function from cardiopulmonary bypass damage. *Circulation* 2000;101:541–6.
16. Kawamura T, Inada K, Nara N, et al. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1999;27:545–8.
17. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112:676–92.
18. Niazi Z, Flodin P, Joyce L, et al. Effects of glucocorticosteroids in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 1979;76:262–8.
19. Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: A review of clinical investigations. *Chest.* 2002;121:921–31.
20. Checchia PA, Bronicki RA, Costello JM, Nelson DP. Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: An international survey of 36 centers. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:4
21. Stuart R, Checchia P, Backer CL et al. Double versus single dose dexamethasone exerts an additive effect to reduce the inflammatory response to bypass in children. *Circulation* 2000;102(Suppl):2281A.
22. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, et al. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1490–5.
23. Varan B, Tokel K, Mercan S, Donmez A, Aslamaci S. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methylprednisolone: High dose versus low dose. *Pediatr Cardiol* 2002;23:437–44.
24. Lindberg L, Forsell C, Jögi p, Olsson AK. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after pediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2003;90:728-32.
25. High KM, Snider MT, Bashein G. Principles of oxygenator function: Gas exchange, heat transfer, and blood-artificial surface interaction. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds). *Cardiopulmonary Bypass.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1993; 28-54.
26. Pearson DT. Gas exchange: Bubble and membrane oxygenators. *Semin Thorac Cardiovas Surg* 1990;2:313-9.
27. Leschinsky BM, Zimin NK. Centrifugal blood pumps- a brief analysis: development of new designs. *Perfusion* 1991;6:115-21.
28. Briceno JC, Runge TM. Tubing spallation in extracorporeal circuits. An in vitro study using an electronic particle counter. *Int. J Artif Organs* 1992;15:222-8.
29. Ashraf S, Butler J, Tian Y et al. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: Comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg* 1998;65:480-4.
30. Yoshiaki M, Hamada M, Takarabe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a compare evaluation. *Artif Organs* 1996;20:704-6.

31. Borowiec JW, Bozdayi M, Jaramillo et al. Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularization surgery *J Card Surg* 1997;12:190-7.
32. Moore RA, Laub GW. Hemofiltration, dialysis, and blood salvage techniques during cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds). *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. 93.
33. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:671-9.
34. Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young* 2003;13:228-39.
35. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304:497-503.
36. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
37. Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil and platelet activation by an anti factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 113-22.
38. Walport MJ. Complement. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
39. 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: 563-73.
40. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, et al. Selective blokage of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leucocyte activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 460-6.
41. Tamiya T, Yamasaki M, Maleo Y, et al. Complement activation in cardiopulmonary bypass with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1998; 46: 47-57.
42. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008-16.
43. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, et al. Cardiopulmonary bypass induces leucocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79: 1201-5.
44. Chello M, Mastroberto P, Quirino A, et al. Inhibition of neutrophil apoptozis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 123-9.
45. Mansuroğlu D, Kirali K, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki İnflamatuar Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 5: 183-96.

46. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Cardiac surgery. Vol 1. 3rd edition. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2003. 90.
47. Ramadori G, Christ B. Cytokines and hepatic acute phase response. *Seminars in liver disease* 1999;19:141-155.
48. van Leeuwen MA, van der Heijde DMFM, van Rijswijk MH, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis: A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21:425-9.
49. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM* 1999;340:448-454.
50. Campos SP, Wang Y, Koj A, Baumann H. Insulin cooperates with IL-1 in regulating expression of alfa 1-acid glycoprotein gene in rat hepatoma cells. *Cytokines* 1994;485-492.
51. Engler R. Acute phase proteins in inflammation. *C R Seances Soc Biol Fil* 1995;189:563-578.
52. Szalai A, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. Creactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:265-270.
53. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-20.
54. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997;100:522-9.
55. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than a epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
56. Urieli SS, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amiloid A, a major acute phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-69.
57. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:495-503.
58. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl k, Kuhlmann WD et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:275-9.
59. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
60. Bossink AWJ, Groneveld ABJ, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-a1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999;29:398-407.
61. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial

- infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
62. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
  63. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: Ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1868-75.
  64. Millar AB, Armstrong L, Van der LJ, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1499-502.
  65. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;68:513-20.
  66. Horton SB, Butt WW, Mullaly RJ, et al. IL-6 and IL-8 levels after cardiopulmonary bypass are not affected by surface coating. *Ann Thorac Surg* 1999;68:513-20.
  67. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:687-97.
  68. Witten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998;86:28-33.
  69. Calandra T, Gerain J, Heumann D, et al. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991;91:23-9.
  70. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990;79:161-5.
  71. Heinnen HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the pro-inflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:626-35.
  72. Cruickshanks AM, Oldroyd KG, Cobbe SM. Serum interleukin-6 in suspected myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:974.
  73. Beato M, Herrlich P, Schutz G: Steroid hormone receptors: Many actors in search of a plot. *Cell* 1995;83:851-7.
  74. Gronemeyer H. Control of transcription activation by steroid hormone receptors. *FASEB J* 1992; 6:2524-9.
  75. Dernek S, Tunerir B, Sevin B, et al. The effects of methylprednisolone on complement, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 1999;7:414-8.
  76. Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658-62.

77. Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, et al. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1004–8.
78. Butler J, Pathi VI, Paton, et al. Acute phase responses to cardiopulmonary bypass in children weighing less than 10 kilograms. *Ann Thorac Surg* 1996;62:538–42.
79. Checchia PA, Backer CL, Bronicki RA, et al. Dexamethasone reduces postoperative troponin levels in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine* 2003;31:1742–5.
80. Andersen LW, Baek L, Thomsen BS, et al. Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:544–9.
81. Schroeder VA, Pearl JM, Schwartz SM, et al. Combined steroid treatment for congenital heart surgery improves oxygen delivery and reduces postbypass inflammatory mediator expression. *Circulation* 2003;107:2823–8.
82. Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, et al. Reducing the post-pump syndrome by using heparin coated circuits, steroids, or aprotinin. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:111–8.
83. Turkoz A, Cigli A, But K, et al. The effects of aprotinin and steroids on generation of cytokines during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:603–10.
84. Ozawa T, Yoshihara K, Koyama N, et al. Clinical efficacy of heparin-bounded bypass circuits related to cytokine responses in children. *Ann Thorac Surg* 2000;69:584–90.
85. Wan S, LeClerc J-L, Vincent J-L. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:269–76.
86. Hill GE, Alonso A, Thiele GM, Robbins RA. Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1994;79:23–7.
87. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9991–5.
88. Jansen NJ, van Oeveren W, van den Broek L, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515–25.
89. El Azab SR, Rosseel PMJ, de Lange JJ et al. Dexamethasone decreases the pro-to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:496–501.
90. Gessler P, Hohl V, Phенninger J et al. Administration of steroids in pediatric cardiac surgery: Impact on clinical outcome and systemic inflammatory response. *Pediatr Cardiol* 2005;26:595–600.

91. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM: C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001;108:1275-9.
92. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, et al: Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: Value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002;30:529-35.
93. Mortensen RF: C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res* 2001;24:163-76.
94. Taylor KM. SIRS – the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607–8.
95. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al: Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001;60:988-9.
96. Delevaux I, Andre M, Aumaitre O, et al: Procalcitonin measurement for differential diagnosis between pulmonary embolism and pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31:661.
97. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervais A. Kinetics of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein after cardiopulmonary bypass in children. *Cardiol Young* 2003;13:161–7.
98. Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, et al: Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:349-54.
99. Brendes E, Mollhoff T, Van Aken H et al. Increased plasma concentrations of serum amyloid A: An indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997;25:1527-33.
100. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Bill S, Dapper F, Hempelmann G. Platelet function in cardiac surgery: Influence of temperature and aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1993;55:652-8.
101. Pigula FA, Siewers RD, Nemoto EM. Hypothermic cardiopulmonary bypass alters oxygen/glucose uptake in the pediatric brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:366-73.
102. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac function. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:102-8.
103. Hillier SC, Burrows FA, Bissonnette B, Taylor RH. Cerebral hemodynamics in neonates and infants undergoing cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest: Assessment by transcranial Doppler sonography. *Anesth Analg* 1991;72:723-8.
104. Caputo M, Bays S, Rogers CH et al. Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:982-8.
105. Pouard P, Mauriat P, Ek F, et al. Normothermic cardiopulmonary bypass and myocardial cardioplegic protection for neonatal arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:695-9.
106. Corno AF, von Segesser LK. Is hypothermia necessary in pediatric cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:110-1.



- 107.** Durandy Y, Hulin S, Lecompte Y. Normothermic cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:194.

## TEŞEKKÜR

Uzun süren asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyip kalp ve damar cerrahisi sanatını öğrenmemde önemli katkıları olan rektörümüz Prof. Dr. Mete CENGİZ'e ve birlikte çalışma şansına ve mutluluğuna sahip olduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hayati ÖZKAN, Prof Dr. Serdar ENER, Prof. Dr. Davit SABA, Doç. Dr. Mert YILMAZ, Doç. Dr. Mustafa TOK, Doç. Dr. Murat Biçer ve Uzm. Dr. Abdülkadir ERCAN'a teşekkürü bir borç bilirim. Bu çalışmanın hazırlanmasında bilimsel desteğini esirgemeyen, çalışma azmi, isteği ve kararlılığı ile bana örnek olan, bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyip bu mesleği öğrenmemde büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Işık ŞENKAYA SİĞNAK'a, tezimde emeği geçen Doç. Dr. Ferah BUDAK, teknisyen Figen Aymak, Uzm. Dr. Şengül Cangür, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik, poliklinik ve ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu güne gelmemde büyük emekleri olan anne, baba ve kardeşime, uzmanlığım boyunca her türlü sıkıntımı ve mutluluğumu paylaşan ve manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Ayşe YANAR'a ve hayatımın neşe kaynakları olan oğullarım Emir Hamza ve Ömer Emre'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

16.07.1978 tarihinde Karabük'te doğdum. İlkokulu Karabük Demir ve Çelik İlkokulunda, ortaokul ve liseyi TED Karabük Koleji'nde okudum. 1996 yılında girdiğim Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. 2003 yılında Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım. Eğitimim devam ederken 2008 yılında girmiş olduğum Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği ön lisans programından 2010 yılında mezun oldum. Evli ve iki çocuk babasıyım.