

Açık kalp cerrahisi esnasında aktive olan sistemik inflamasyon cevabının organ fonksiyonlarına etkileri ve güncel tedavi yöntemleri

The organ effects of systemic inflammation response activated during open heart surgery and current treatment methods

Sayın Editör,

Derginizde yayınlanan "Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon Cevabının Organ Fonksiyonlarına Etkileri ve Güncel Tedavi Yöntemleri – Derleme" adlı yazıyı ilgi ve beğeniyle okuduk (1). Ekstrakorporeal dolaşımın fizyopatolojisi oldukça kompleks ve anlaşılması güç bir konu olmasına rağmen, konu anlaşılır biçimde özetlenmiştir. Makalede başlıca tedavi yöntemleri ve sistemik inflamatuvar cevabın önlenmesi için seçenekler dile getirilmiştir.

Nötrofillerin aktifleşmesinde kompleman bağımlı (TCC, C5b9) mekanizmalar kadar kompleman bağımsız mekanizmalar da rol oynamaktadır. Kanın ekstrakorporeal dolaşımın yabancı yüzeyi ile teması kompleman ve pıhtılaşma kaskadının kuvvetli bir aktivatörüdür, ki bu durum kendi içinde anafilatoksinlerin (C3a, C5a, TCC) oluşumu ile nötrofilleri aktive eder. Bu aktivasyon sitokinlerin, toksik metabolitlerin (serbest oksijen radikalleri) ve proteazların üretimi ve salınımı ile doğrudan ilişkilidir.

Lökositlerin endotele adezyonu, sitokinlerin salınımı örneğin interlökin-1 (IL-1), platelet aktive edici faktör (PAF)'ün yanı sıra adenosin, prostasiklin ve siklik adenosinmonofosfat tarafından yönlendirilmektedir. Endotel aktivasyonu ile artan biçimde adezyon molekülleri (leukocyte adhesion receptor family) açığa çıkmaktadır; bunlar "leukocyte function associate-1" (LFA-1), "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) veya "endothelial leukocyte adhesion molecule-1" (ELAM-1) olarak isimlendirilmektedir. Bu, tekrardan anafilatoksin olan C3a ve C5a'nın ve PAF ve lökotrien B₄'ün salınımına sebep olmaktadır. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-1, nötrofillerin degranülasyonuna yol açmaktadır. Bu da endotelin daha da aktifleşmesi ile sonuçlanmaktadır. Sonuç daha önce tarif edilen artmış adezyondur.

Aktive nötrofillerde ksantin-oksidad'ın artması ile serbest oksijen radikallerinin salınımı ile sonuçlanan "respiratory burst" denen olay meydana gelmektedir. Aort klempinin kalkması ile sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH-bağımlı oksidad ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Bu durum siklooksijenaz ve lipooksijenaz'ın (araşidonik asit siklusu) artmasını getirmektedir. Meydana gelen son ürünler yine nötrofil aktivasyonuna sebep olmaktadır.

Nötrofil granüllerinin, örneğin TNF tarafından serbestleştirilmesi, elastaz, kolajenaz ve jelatinaz gibi proteolitik enzimlerin salınımına ve bu da damar endoteli mimarisinin bozulmasına neden olmaktadır. Proteinazların bu etkisi ile damar duvarı "gevşek" bir hal alır ve nötrofillerin dokuya migrasyonu kolaylaşır. Buradaki anahtar enzim nötrofillerin serin proteazı olan elastazdır.

Sistemik inflamatuvar cevapta lökositler ve özellikle nötrofiller kilit bir rol oynamaktadır. Yazıda da belirtildiği gibi hücrenel ve humoral etkenler nötrofilleri aktifleştirir ve çeşitli sitokinler serbestleştirir. Bir dizi reaksiyon peş peşe tetiklenir. Çıkan ara ürünler bir yandan inflamatuvar cevabı ortaya çıkarırken, öte yandan adeta bir kısır döngü gibi nötrofilleri tekrar aktifleştirir. Zincirin kırılması

bu aşamada zordur. Bu gözlemden yola çıkılarak lökosit deplezyon filtreleri geliştirilmiştir. Bu anlamda lökosit filtrelerinin bir tedavi seçeneği olarak gündemde olduğunu ve gelecekte kalp cerrahisinde önemli bir yer işgal edeceği düşünülmektedir.

Lökosit filtreleri kalp akciğer makinesinin arteryel ve venöz hattından kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda lökosit filtreleri ile kreatin-kinaz MB fraksiyonu ve Troponin-T düzeylerinin daha düşük seyrettiği gösterilmiştir (2). Başka çalışmalar lökosit filtrelerinin elastaz salınımını azaltmadığı (3) ve solunum fonksiyonları açısından bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Bu yüzden lökosit deplezyonunun kalp cerrahisindeki yeri belki tartışmalıdır.

Nötrofillerin etki mekanizmasına bakıldığında, nötrofiller membran yüzey proteini olan FasL'ye bağlandığında sitokinleri degranüle ederler (4). Apoptozun bir parçası olan Fas/FasL sistemi bu anlamda kilit bir role sahiptir. Deneysel çalışmalarda FasL-antikor ile muamele edilmiş filtreler ile lökositler sadece ortamdan uzaklaştırılmakla kalmamış, inaktive olmaları da sağlanmıştır. Hayvan modelinde yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (5). İnsanda yapılan ilk denemeler umut vericidir (6) ve önümüzdeki dönemlerde lökosit filtreleri, kalp cerrahisinde önem kazanmaya aday gibi görünmektedir.

Dr. Birkan Akbulut
Johann-Wolfgang Goethe Universität
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt/Main – Germany

Kaynaklar

1. İriz E. Açık kalp cerrahisi esnasında aktive olan sistemik inflamasyon cevabının organ fonksiyonlarına etkileri ve güncel tedavi yöntemleri. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 3: 231-5.
2. Di Salvo C, Louca LL, Pattichis K, Hooper J, Walesby RK. Does activated neutrophil depletion on bypass by leukocyte filtration reduce myocardial damage. J Cardiovasc Surg (Torino) 1996; 37 (Suppl 1): 93-100.
3. Mihhaljevic T, Tönz M, von Segesser LK, et al. The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function: a clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 1138-45.
4. Rowe PM. Glimmers of clinical relevance for Fas. Lancet 1996; 347: 1398.
5. Scholz M, Simon A, Berg M, et al. In vivo inhibition of neutrophil activity by a FAS (CD95) stimulating module: arterial in-line application in a porcine cardiac surgery model. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 1735-42.
6. Moreno JB, Margraf S, Schuller AM, Simon A, Moritz A, Scholz M. Inhibition of neutrophil activity in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a novel strategy with the leukocyte inhibition module. Perfusion 2004; 19: 11-6.

Yazarın Yanıtı

Sayın Editör,

Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin Eylül 2004 sayısında yayınlanan "Açık Kalp Cerrahisi Esnasında Aktive Olan Sistemik İnflamasyon Cevabının Organ Fonksiyonlarına Etkileri ve Güncel Tedavi Yöntemleri – Derleme" adlı makalem ile ilgili olarak tarafınıza gönderilmiş editöre mektup türündeki yazıyı okudum (1).

Editöre mektubu yazan otörün de belirttiği gibi oldukça kompleks ve karmaşık bir konuda yazılmış bir derlemedir. Yazımda derginizin yazım kurallarına da uyularak hatta bazı kuralları mecburen çiğneyerek üzerine kitaplar yazılmış geniş bir bilgiyi özetlemeye çalıştım. Bunu yaparken de bizim için daha ön planda olan doku ve organ fonksiyonlarında olan hasardan ve bu hasarı önlemeye ve azaltmaya yönelik güncel tedavi yaklaşımların-

dan bahsettim. Bu yönü ile incelendiğinde olayın temel mekanizması olan patofizyolojik değişimler mümkün olduğunca maddeler halinde özetlenmiştir. Editöre mektup da anlatılan bu özetteki maddelerin geniş olarak irdelenmesidir.

Editöre mektubun yazarına olumlu eleştirileri sebebi ile teşekkür ediyor ve yapmış olduğu katkılarına katıldığımı belirtmek istiyorum.

Bu vesile ile makaleme gösterilen önem ve ilgiye bir kez daha teşekkür ediyor ve saygılar sunuyorum.

Dr. Erkan İriz
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Beşevler 06500 Ankara