

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Tahir YÜKSEK  
Anabilimdalı Başkanı

KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ SONRASI SİSTEMİK  
İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU İNSİDANSINI AZALTMADA STATİNLERİN  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yüksel DERELİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Erdal EGE

KONYA  
2008

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
I. KARDİYOPULMONER BYPASS .....	3
II. SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU (SIRS).....	11
III. MİYOKARD KORUNMASI .....	24
III. STATİNLER.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
ÖZET.....	53
ABSTRACT.....	54
KAYNAKLAR.....	55
TEŞEKKÜR.....	65

## KISALTMALAR

- ACT: Activated clotting time (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı)
- AF: Atrial fibrilasyon
- AT-II: Anjiyotensin-II
- ET-I: Endotelin-I
- hsCRP: Yüksek duyarlıklı (high sensitive) C-reaktif protein
- İABP: İntra aortik balon pompası
- İL-6: İnterlökin-6
- KABGO: Koroner arter bypass greft operasyonu
- KAH: Koroner arter hastalığı
- KPB: Kardiyopulmoner bypass
- LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
- MI: Miyokard infarktüsü
- NO: Nitrik oksit
- PTCA: Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti
- SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
- TNF- $\alpha$ : Tümör nekrotizan faktör-alfa

## GİRİŞ VE AMAÇ

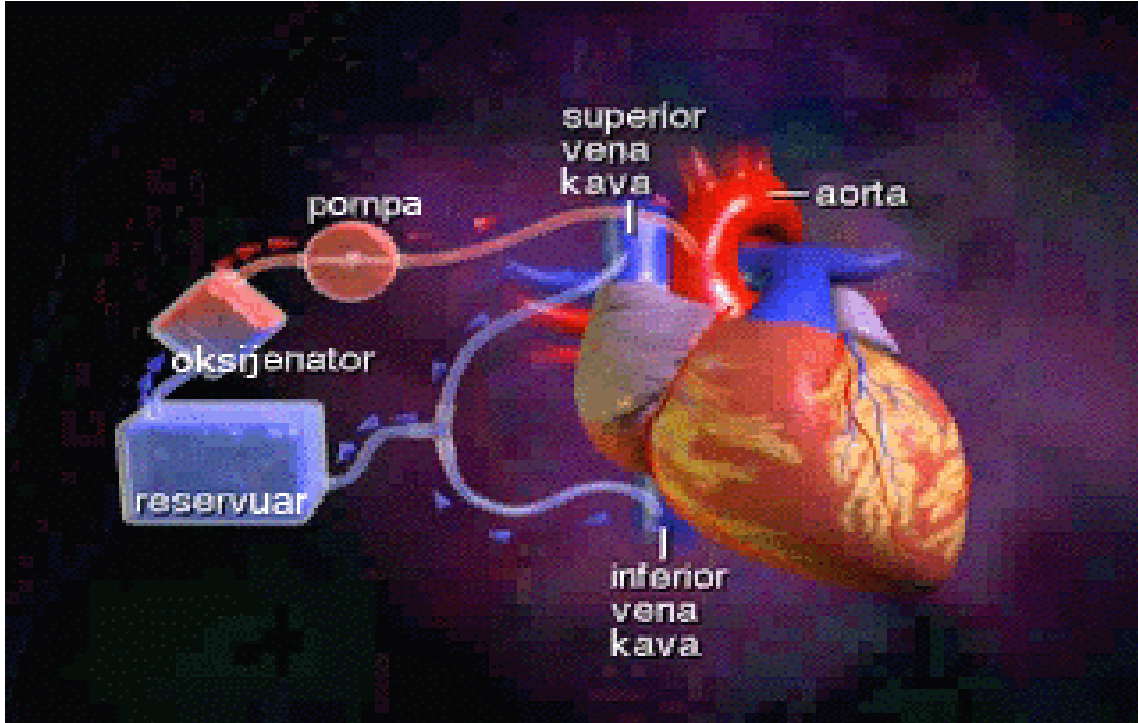
1953'de J. H. Gibbon tarafından ilk kez uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB), günümüzde sınırlı sayıda vakada uygulanabilen off-pump tekniğine rağmen kalp cerrahisinde standart bir yöntem olarak hala önemini korumaktadır. KPB sırasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması, cerrahi travma, çeşitli organlarda oluşan iskemi-reperfüzyon, vücut ısısındaki değişiklikler, kompleman aktivasyonu, endotoksin, sitokin ve adezyon moleküllerinin salınımı sonucu lökosit aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araşidonikasit metabolitleri, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO) ve endotelin-I (ET-I) gibi çeşitli maddelerin oluşumuyla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS) adı verilen bir tablo meydana gelir. SIRS pulmoner, renal, gastrointestinal, merkezi sinir sistemi komplikasyonları, miyokardiyal disfonksiyon, koagülopati, vazokonstrüksiyon, interstisyel sıvı miktarında artış, hemoliz, ateş, enfeksiyona karşı duyarlılığın artması ve lökositoz gibi çeşitli patolojik olaylara neden olmaktadır. Yaygın kullanımı nedeniyle KPB teknik ve komplikasyonları üzerinde çok kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda SIRS geniş bir yer tutmaktadır.

Hiperlipidemi koroner ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Statinler (HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri), kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA'nın Mevolanat'a dönüşümünü katalizleyen HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederler. Statinler buradaki inhibisyon ile kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüş sağlarlar ve en etkili antihiperlipidemik ajanlardır. Statinlerin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkileri birçok primer ve sekonder koruma çalışmasında gösterilmiştir. Bu etkileri genelde lipid düşürücü

etkilerine bağlansa da, yapılan bu çalışmaların subanalizlerinde lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olan direk kardiyoprotektif etkileri de tespit edilmiştir. Statinlerin pleiotropik etkileri adı verilen bu etkileri; endotel fonksiyonu üzerine olan olumlu etkileri, NO'in biyoyararlanımını arttırması, aterosklerotik plakların stabilizasyonu ve vasküler inflamasyonu azaltması olarak sınıflanmaktadır. KPB sonrası sistemik inflamatuvar yanıtın zararlı etkilerinden korunmak için çeşitli ilaç (steroidler, adenozin, östrojen, amiodarone, amlodipine, ketamin, vitamin C ve E, allopürinol, N-nitropurid, fosfodiesteraz inhibitörleri) ve teknik yöntemler (heparin kaplı dolaşım, ultrafiltrasyon, lökositlerin uzaklaştırılması, KPB sıcaklığı, off-pump tekniği) kullanılmaktadır. Son zamanlarda yeni bir gelişme olarak stabil anginası olan, perkutan transluminal koroner anjioplasti (PTCA) uygulanan veya koroner arter bypass greft operasyonu (KABGO) girişim uygulanan koroner arter hastalarında statinlerin SIRS'nu önlediği yönünde çalışmalar dikkati çekmektedir. Ayrıca statinlerin postoperatif atrial fibrilasyon (AF) ve diğer aritmileri önlemede de etkisi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada kardiyoloji kliniğinden servisimize devredilen elektif KABGO uygulanacak ve koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörlerine göre herhangi bir antihiperlipidemik ilaç kullanmayan ve preoperatif en az 15 gündür 20 mg/gün dozunda atorvastatin kullanmakta olan hastalarda perioperatif dönemde belirli dönemlerde bakılacak inflamasyon parametreleri (hsCRP ve İL-6) aracılığıyla statinlerin SIRS insidansını azaltmadaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

**I. KARDİYOPULMONER BYPASS:** Kalp cerrahisinde cerrahi tekniklerin uygulanmasında kansız ve hareketsiz bir ortamın sağlanabilmesi için, kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp-akciğer makinesi (pompa); kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp-akciğer makinesi ile sağlandığı bu duruma ekstrakorporeal dolaşım; yapılan işleme KPB ve bu yöntem kullanılarak yapılan kalp ameliyatlarına da açık kalp ameliyatı denir. KPB'da ana prensip hastadan santral bir venden veya direk sağ atriumdan alınan kanın bir rezervuarda toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek asendan aorta veya santral bir arterden konulan kanül yardımıyla tekrar hastanın sistemik dolaşımına verilmesidir (Şekil 1). Bu sistemin bileşenleri teflon, polikarbonat, titanyum gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan ve vücut dokularıyla uyumlu materyallerden imal edilmektedir.



Şekil 1: KPB uygulamasının şematik görünümü

Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19'uncu yüzyıla dayanır. Ekstrakorporeal dolaşım konusundaki büyük ilerlemeler asepsi-antisepsinin öğrenilmesi, kan transfüzyonu ve anestezi tekniklerinin geliştirilmesi ve en önemlisi 1916 yılında heparinin keşfedilmesinin ardından atılabilmektedir. Klinikte uygulanması ise 20'inci yüzyılın ortalarında gerçekleşmiştir. Dr. J. H. Gibbon 6 Mayıs 1953'de kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (1).

**I.1. Monitörizasyon:** Öncelikle kalp-akciğer makinesi hazırlanır. Başlangıç (prime) volümü ile hatlar hava ve diğer olası yabancı partiküllerden temizlenmelidir. Pompaya girilmeden önce arteryel hattaki oklüzyon uygunluğu mutlaka kontrol edilmelidir. KPB'nin güvenliğini artırmak için EKG, invaziv arter ve santral venöz basınçları monitörize edilmelidir. Foley sonda ile idrar çıkışı, rektum ve/veya nazofarinkse konulan problarla vücut ısısı izlenir. KPB sırasında aralıklı arteriyel kan gazı ölçümleri ile oksijenasyon, pH, elektrolitler, hematokrit ve kan şekeri seviyeleri takip edilmelidir.

**I.2. Prime Volümü:** KPB esnasında oluşturulacak hipotermi kan viskozitesini artırır ve mikrovasküler yatakta dolaşım bozulabilir (2). Bu durumun önlenmesi için hemodilüsyon yapılmalıdır. Prime solüsyonu ile sağlanan hemodilüsyon KPB'da kan hücreleri ve proteinlere olan travmayı azaltır, idrar miktarını artırarak sodyum ve potasyum klirensini artırır ve akut tubuler nekroz (ATN) riskini azaltır, özellikle hipotermi esnasında kanın viskozitesini düzeltir (2). Ayrıca gereksiz kan ürünü kullanımı ve bundan kaynaklanabilecek olumsuzluklar; muhtemel viral ve diğer enfeksiyonlar da önlenmiş olur. KABGO sonrası postoperatif erken dönemde yüksek hematokrit düzeyleri ile miyokard infarktüsü (MI) arasında da yakın ilişki vardır (3).

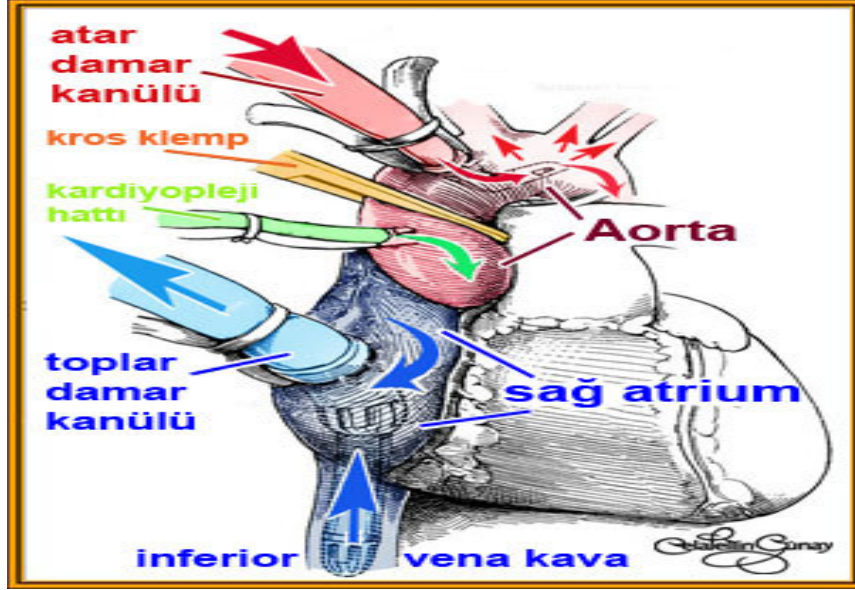
Prime volümü kan ile aynı osmolaritede, plazmanın pH ve iyonik dağılımına benzer şekilde dengeli elektrolit solüsyonlarıyla hazırlanır. Erişkinde genelde 2 lt

civarındadır. Hasta anemik veya pediatrik olgu değilse prime volüme kan eklenmez. Ancak aşırı hemodilüsyonun engellenmesi ve kan ürünü ihtiyacının azaltılması için prime solüsyonlarında otolog kan kullanılabilir. Sadece kan ile hazırlanmış prime solüsyonlarıyla ilk deneyimler başarısız olmuş ve kanın splanknik yatakta göllenmesi ve şok tablosu ile karakterize homolog kan sendromuna neden olmuştur (4). Isınma esnasında idrar çıkışını arttırmak için prime sıvısına 0.05gr/kg dozunda %20'lik mannitol eklenmesinin renal prognozu düzelttiği belirtilmektedir (5).

Optimal hemodilüsyon derecesi için fikir birliği yoktur. Ancak çoğu merkezde orta derece hipotermi uygulanan erişkin hastalarda hematokritin 20–25 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir. Isınma esnasında oksijen ihtiyacındaki artış dikkate alınarak bu değer 30 mg/dl civarına yükseltilmelidir. Yine hemodilüsyonun güvenli alt limiti de açıklık kazanmamıştır. Ancak 15mg/dl'nin altındaki hematokrit değerlerine inilmesi genellikle hemodilüsyonun zararlı etkilerini ortaya çıkarır. Aşırı hemodilüsyon özellikle KPB'dan ayrılma döneminde subendokardiyal koroner dolaşımda bozulma ve dilüsyonel koagülopati insidansında artışa yol açmaktadır (6).

**I.3. KPB'ın Uygulanması:** Genel anestezi altında median sternotomi sonrası perikard açılır. KPB'da kan nonendotelial yüzeylerle temas edeceği için, pıhtılaşmayı önlemek üzere hastalara heparin verilerek antikoagülasyon sağlanır. Heparin trombinin aktivitesini inhibe eden antitrombin-III (AT-III)'ü aktive ederek antikoagülasyon sağlar. Heparinin etkinliği aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (activated clotting time; ACT) ile izlenir. Sonra kanülasyona geçilir. ACT 400sn'nin üzerine çıktıktan sonra pompaya girilir. Hasta soğutulmaya başlanır. Kalp-akciğer makinesi ile vücut kan dolaşımı sağlanırken, ısı değiştirici ile kanın ısı azaltılarak vücut ısı düşürülür.

Aort kanülasyonu genelde asendan aortaya yapılır. Bazı durumlarda (porselen aorta, redo vaka gibi) asendan aortaya arteriyel kanülü yerleştirmek mümkün olmayabilir ve kanülasyon için femoral, iliak veya aksiller arter kullanılabilir. Venöz kanülasyon genelde sağ atrium apendiksinden, bazen süperior vena kava veya femoral venden yapılabilir (Şekil 2).



Şekil 2: Kanülasyonun şematik görünümü

Venöz kanül yol ile vücuttan alınan kan venöz rezervuarda toplanır. Daha sonra KPB devresi, oksijenatör ve ısı değiştiriciden geçirildikten sonra asendan aortaya yerleştirilen arteriyel kanülden, kalp ve akciğerler bypass edilerek yeniden sistemik dolaşıma verilir. Aortaya pompalanan kanın koroner dolaşıma geri dōnmesi ve kalbin pompa esnasında çalışmasını önlemek için aortanın arteriyel kanül ile kalp arasındaki bölümine kros klemp konulur. Aortanın, kros klemp ile kalp arasında kalan proksimal bölümine yerleştirilen kardiyopleji kanülünden kardiyoplejik mayi verilir. Kardiyopleji koroner arterler vasıtasıyla kalbe ulaştırılarak kardiyak arrest

sağlanır. Böylece, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımı ve miyokard korunması sağlanırken, hareketsiz ve kansız bir kalpte ameliyat gerçekleştirilir.

Uygulanan kardiyak cerrahi işlem tamamlandıktan sonra kros klemp kaldırılır ve kalp çalışmaya başlar. Bu sırada ısı değiştirici ile kanın ısı artırılabarak vücut sıcaklığı yeniden normale döndürülür. Kan basıncı ve hızı, vücut ısı, arteriyel kan gazında oksijenasyon ve elektrolit değerleri normal ise kalp-akciğer makinesi durdurularak KPB'a son verilir ve pompadan çıkılır. KPB sonrası pompadan çıkarken heparinin antikoagulan etkisi her 100 Ü heparin için 1–1.3mg protamin kullanılarak nötralize edilir ve hastadan kanüller alınır. Hastaların bir kısmında, kalbin kendi kasılma gücüyle normal kan basıncı sağlanamaz ve kalp-akciğer makinesi yeniden çalıştırılarak kalp bir süre daha desteklenir. Yine sağlanamıyorsa dopamin, dobutamin ve adrenalin gibi inotropik ilaçlar başlanır; buna rağmen başarısız olunursa intra aortik balon pompası (İABP) desteğiyle pompadan çıkılır.

**I.4. KPB'ın Olumsuz Etkileri:** KPB hareketsiz ve kansız bir ortam sağlayarak kardiyopulmoner cerrahi girişimlerin uygulanmasını kolaylaştırmaktadır. KPB sınırlı sayıda ve durumda kullanılan off-pump tekniği hariç halen kardiyovasküler patolojilerin cerrahi tamirine olanak sağlayan ve çoğu zaman alternatifi olmayan bir yöntemdir. KPB tekniklerinde oldukça ilerleme sağlanmış olmasına rağmen halen birçok organ ve sistem üzerinde yol açtığı farklı boyutlardaki fonksiyon bozuklukları ile mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir ve cerrahi işlemin başarısını gölgelemektedir. KPB endotel içermeyen hatlar, gaz ve partikül embolileri ve shear stresi içeren akım değişiklikleri ile, gelişen teknoloji ve artan cerrahi tecrübeye rağmen tüm doku ve organlarda olumsuz etkilere yol açmaktadır. KPB sırasında uygulanan fizyolojik olmayan akım ve direnç değişiklikleri organ

perfüzyonunu etkiler. Bu yüzden başta beyin olmak üzere, böbrekler ve diğer hayati organlarda hipoperfüzyon ve iskemiye bağlı fonksiyon bozuklukları gelişebilir.

**I.4.1. Pompanın Kendisine Ait Komplikasyonlar:** Kalp-akciğer makinesinin kendisine ait komplikasyonlara 1/1000–1500 oranında rastlanmaktadır (7).

**a. Masif Hava Embolisi:** En sık sebebi arteriyel hatta hava girişidir ve sıklıkla rezervuardaki volümün bitmesi nedeniyle meydana gelir. Kurusz ve Wheeldon hava embolisi gelişen 458 vakalık çalışmalarında olguların % 44'ünde embolinin arteriyel hat kaynaklı olduğunu ve bunların yarısından fazlasının perfüzyonistinin dikkatsizliği sonucu geliştiğini belirtmişlerdir (8).

**b. Kanama:** KPB'da heparinizasyon, heparinin nötralizasyonu, fibrinolizis ve kanın fizyolojik olmayan ortamlarda dolaşımı nedeniyle kanın şekilli elemanları, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür. Bunun sonucunda kanama, hemoliz ve bazen de yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) sendromu gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. KPB esnasında dilüsyon ve tüketim nedeniyle hafif bir şekilde seviyesi düşen faktör-V genellikle önemli bir kanama problemine neden olmaz. Antitrombin eksikliği, heparin direnci, heparin reboundu ve heparine bağlı trombositopeni durumlarında kanama daha sık görülür. Plazma pıhtılaşma faktörlerinin üremi, kaşeksi, siyanotik infant ve polisitemi gibi durumlara bağlı sekonder veya konjenital eksikliği de önemli kanama problemlerine yol açabilir.

**I.4.2. Organ ve Sistemler Üzerindeki Patolojik Sonuçlar:**

**A. Kalp:** Cerrahi işlem, altta yatan kardiyak hastalık, koroner emboli, iskemi-reperfüzyon hasarı KPB sonrası görülen kardiyak disfonksiyonun önemli nedenleridir. KPB sırasında salgılanan endotelin-I (ET-I) koroner vazokonstrüksiyon, kompleman-3a (C3a) ise negatif inotrop ve güçlü nötrofil kemotaktik etkiye sahiptir (9). Miyokardiyal işlev bozukluğu için sık kullanılan iki terim hibernasyon ve stunningdir.

**B. Nörolojik Sistem:** Postoperatif strok oranı % 1–5 oranında değişmektedir (10). En erken iskemik değişiklikler hipokampusta meydana gelir (11). Aslında nörofizyolojik testler uygulansa olguların yarısında kişilik değişikliklerinden, inme ve ölüme kadar değişen nörolojik değişiklikler saptanır. İleri yaş, karotis arter hastalığı, diyabet ve hipertansiyon nörolojik komplikasyon riskini artırır.

**C. Akciğerler:** KPB'a bağlı akciğer hasarı mikroatelektaziden erişkin solunumsal distress sendromu (adult respiratuar distress sendromu; ARDS)'na kadar değişen bir aralıkta yer alır. KPB'ın pulmoner sistemdeki zararlı etkileri hipoksi, akciğer kompliyansının azalması, kapiller geçirgenlik artışı ve sürfaktan hasarı sonucu ortaya çıkar. Hemodilüsyon sonucu düşmüş olan onkotik basınç da, ekstrasvazasyonu kolaylaştırır. Siyanotik kişilerde sürfaktanın yapısında bozukluk vardır ve bu kişilerde KPB'a bağlı akciğer komplikasyonu daha sık görülür (12).

**D. Böbrek:** KPB, renin, anjiyotensin, katekolaminler ve antidiüretik hormon (ADH) seviyelerinde artışa neden olur. Renal vazokonstrüksiyon, renal kan akımında azalma ve kortikal iskemi nedeniyle % 8–10 hastada 1–2 gün süren geçici oligüri görülür; %1,5 hastada ciddi böbrek yetmezliği gelişebilir ve diyaliz gerekmektedir. Preoperatif renal disfonksiyonu bulunanlarda postoperatif yetmezlik daha sıktır. Postoperatif yetmezlik, özellikle serum kreatinini 2,5 gr/dl'yi aştığında görülür (13). Bir çalışmada, KPB'da meydana gelen renal hasarın, lökosit aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu ve lökosit filtrelerinin kullanımıyla riskin azaltılabileceği bildirilmiştir (14).

**E. Gastrointestinal Sistem:** KPB'da splanknik perfüzyon da azalır. Mukoza bariyerinin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon, sepsis ve multiorgan yetmezliği meydana gelebilir. Karaciğer enzimleri postoperatif dönemde hafifçe yükselebilir ve olguların %10-20'sinde hafif ikter görülebilir (15); ancak sebep karaciğer hasarından çok hemolizdir. Mide veya duodenum ülserleri de daha çok strese bağlıdır (16).

Hastaların 1/3'ünde amilaz yüksekliği olabilir; ancak %1'den az olguda nekrotizan pankreatit meydana gelir (17). Karaciğerde dramatik enzim yükselmesiyle giden ve mortalitesi yüksek olan bir komplikasyon da akut fulminan hepatittir (18).

**F. Endokrin Sistem:** Doku perfüzyon yetersizliği, hipotermi ve kanın yabancı yüzeylerle teması nedeniyle katekolaminler, kortizol, prostoglandinler, kompleman sistemi bileşenleri, insülin ve diğer birçok hormon dolaşıma kontrolsüz miktarda salınır. Metabolik strese cevap olarak kortizol artışı görülür (19). KPB süresince hem total, hem de serbest tiroid hormonu konsantrasyonları azalır ve 24 saat düşük kaldıktan sonra bazal seviyeye döner (20). Sol ventrikül disfonksiyonlu koroner arter hastalarında, ekzojen T3'e olumlu yanıtlar alınmıştır; ekzojen T3 verilen hasta grubunda inotrop ihtiyacı verilmeyen gruba göre daha az bulunmuştur (21). KPB sırasında insülin salınımı azalırken, glukagon salınımı artar ve hiperglisemi meydana gelir. Isınma döneminde insülin cevabı yükselmeye başlar, ancak KPB esnasında oluşan hiperglisemi, bypass sonrası 24 saat daha devam eder. Bu hiperglisemik durum, metabolik asidoz ve nörolojik disfonksiyona yol açabilir.

**G. Hematolojik Sistem:** KPB'ın hematolojik sistemde en önemli etkisi hemolizdir. Trombositlerde de sayı ve fonksiyon kaybı görülür. KPB'da lökosit sayısında orta derecede bir artış olur. KPB'da total lenfosit sayısı ve alt grupları azalır. KPB ile lenfosit, sitokin ve immünoglobülinlerde oluşan değişiklik ve lökosit fagositozunun azalması postoperatif dönemde enfeksiyonlara yatkınlığı artırır.

KPB'ın sayılan tüm bu olumsuz etkileri KPB süresi ile doğru orantılı olarak artar ve 150'inci dakikadan sonra problemlerin görülme ve kliniğe yansıma olasılığı yüksektir.

**II. SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU (SIRS):** İnfeksiyöz veya infeksiyöz olmayan nedenlere (yanık, travma, pankreatit, hemoraji, iskemi, immunolojik doku zedelenmesi gibi) karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıttır. SIRS tablosunda infeksiyon varlığı şart değildir. Aşağıdaki parametrelerden en az ikisi tanı için yeterlidir.

- Ateş veya hipotermi ( $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$ )
- Taşikardi (Nabız  $>90/\text{dk}$ )
- Taşipne (Solunum sayısı  $>20/\text{dk}$ ) veya  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ )
- Lökositoz ( $>12000/\text{mm}^3$ ) veya lökopeni ( $<4000/\text{ml}$ ) veya periferik yaymada %10 un üzerinde bant formunun saptanması (22).

Açık kalp cerrahisinin gelişimi kalp-akciğer makinesinin gelişimi ile doğru orantılı olmuştur. Geliştirilen cihazların işlevleri akciğere ve kalbe ne kadar yakın olursa başarı oranı o kadar yüksek olacaktır. Sınırlı sayıda olguda uygulanan off-pump tekniği haricinde, açık kalp cerrahisi halen önemini korumaktadır. Yaygın kullanımı nedeniyle KPB teknikleri ve komplikasyonları üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Sistemin sağlıklı çalışması için kalp cerrahı, kardiyolog, anestezi, perfüzyonist ve ameliyat hemşiresinin birlikte hareket edeceği ciddi bir ekip çalışması gerekir. Son yıllarda cerrahi teknik, anestezi ve yoğun bakım alanlarındaki bilgi ve deneyimin artışına paralel olarak önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Ancak yine de KPB'nin, uygulanan hastaların tümünde klinik olarak belirti vermemesine ve çoğunlukla geri dönebilir olmasına rağmen, hücresel ve moleküler düzeyde bir morbiditeye yol açtığı bilinmektedir. Bunun temel sebebi KPB sistemindeki parçaların nonendotelial yüzeylerinin vücutta yarattığı sistemik inflamatuvar reaksiyondur. SIRS, miyokardiyal, pulmoner, renal, nörolojik ve gastrointestinal disfonksiyon,

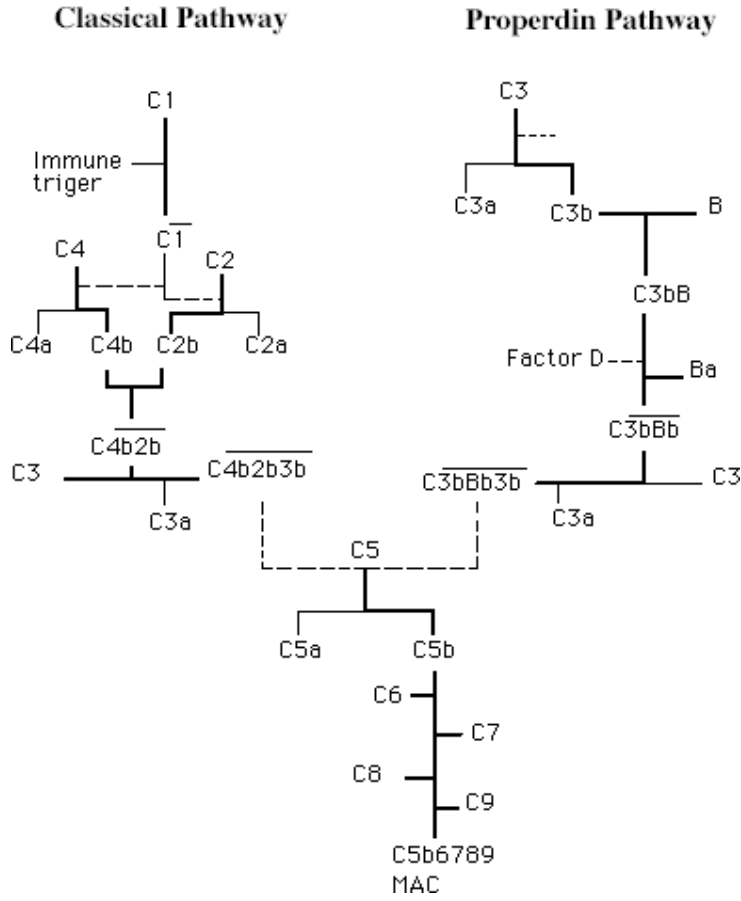
koagülasyon mekanizmasında bozukluk, interstisyel sıvı artışı, ateş, lökositoz, vazokonstrüksiyon, hemoliz ve enfeksiyona eğilim şeklinde görülen ağır bir tablodur.

Enfeksiyon, antijenik uyarı veya doku hasarı sonucu meydana gelen inflamasyonun amacı, mikroorganizma veya iritanları eradike edip doku tamirini hızlandırmaktır. Aşırı inflamasyon ise, doku hasarı, organ disfonksiyonu ve ölüme neden olabilir. İnflamasyon bölgesinde dilate kapillerlere eritrosit dolması sonucu kızarıklık, kan akımındaki artışa bağlı olarak da ısı artışı meydana gelir. Yine bu bölgede sıvı ve hücre birikimi sonucu ödem ve artan doku sıvısının sinirlere basısı sonucu da ağrı meydana gelir. İnflamasyonda etkili hümmoral ve hüccresel faktörler mevcuttur. Bunlardan bir veya bir kaçını inflamasyon oluşumunu tetikleyebilir.

## **II.1. İnflamasyonda Rol Alan Mediatörler**

### **A. Hümmoral Faktörler:**

**1. Kompleman Sisteminin Aktivasyonu:** Kompleman sistemi doku hasarı sırasında aktive olan bir seri proteinden meydana gelir. Bu sistem üç şekilde aktive olmaktadır; klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu. Bu yolların herhangi biri aktive olduğunda bir seri reaksiyonla membran atak kompleksi (MAC) denen birim meydana gelir (Şekil 3). MAC hücre membranlarının bozulmasına ve en sonunda hücre ölümüne neden olur.



Şekil 3: Kompleman sistemi aktivasyonu

**2. Sitokinler:** Özellikle immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan küçük ve orta büyüklükteki proteinlerdir; İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, İL-10, İL-12, TNF- $\alpha$ , koloni stimulan faktörler, PAF ve tromboksan-A2 (TxA2) bazılarıdır. Bunlardan özellikle İL-6, İL-8 ve TNF- $\alpha$  önemlidir.

Sitokinler;

- İL-1: Bazı bakterilerin fagositozunda rol alır. İnflamatuar yanıtta arabuluculuk rolü oynar. Makrofaj ve nötrofiller için kemotaktik etkilidir. Ayrıca merkezi sinir sistemine etki ile ateş, uykusuzluk ve iştah azalmasına yol açar.

- İL-2: Membran reseptörlerine yüksek afinitelidir. İL-2'nin en önemli fonksiyonu T hücre proliferasyonudur.
- İL-6: B hücre proliferasyonuna ve onların plazma hücrelerine dönüşümüne neden olur. Karaciğerden akut faz proteinlerinin sekresyonuna neden olur. İL-6, akut faz reaktanlarından CRP ve serum amiloid-A proteininin hepatositlerden üretilmesini stimüle eden esas sitokindir (23).
- İL-8: Nötrofillerin aktivatörüdür ve onları inflamasyon bölgesine çeker.
- İL-10: İndirek etkiyle sitokin oluşumunu baskılar. Aktive makrofaj ve dendritik hücrelerin inhibitörüdür. Esas antiinflamatuvar sitokindir. Ekzojen olarak İL-10 verildiğinde proinflamatuvar yanıtın önemli oranda baskılandığı gözlenmiştir.
- İL-12: İntrasellüler mikroorganizmalara karşı oluşan erken immün yanıtta önemli bir mediatördür.
- TNF- $\alpha$ : Proinflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Tümör hücreleri için direk sitotoksik etkilidir. İnflamatuvar yanıtta çok önemli rol oynar. Lokal infeksiyon veya inflamasyon bölgelerinde immün yanıtı başlatır, antimikrobiyal savunma sistemlerini aktive eder. Nötrofiller ve fagositler için güçlü aktivatördür. Ayrıca anjiyogenezis faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi fonksiyonları vardır. Ateş, karaciğerden akut faz reaktanlarının oluşumu, miyokardiyal supresyon, sistemik vazodilatasyon, katabolizma ve hipoglisemi oluşturur.
- Transforming growth faktör- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1): İnflamatuvar yanıt süresinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Güçlü immünosüpresif ve immünomodülatör etkilidir. Miyokardiyal iskemi sonucu TNF- $\alpha$  salınımını inhibe eder ve koroner dolaşımda süperoksit anyonu oluşumunu azaltır. MI sonrası reperfüzyonun hasar oluşturacak etkilerini azaltmak için ekzojen olarak TGF- $\beta$ 1 verilebilmektedir.

- Granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF): Kemik iliğinden nötrofilik granülositlerin oluşumunu stimüle eder. Deneysel çalışmalarda G-CSF tedavisinin miyosit rejenerasyonu ve anjiyogenezisi artırarak kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği belirtilmektedir.
- Makrofaj-koloni stimülan faktör (M-CSF): Makrofaj aktivasyonu, fagosit ve makrofajların hücre öldürme fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol oynar.
- Platelet aktive edici faktör (PAF): Güçlü vazoaktif etkili lipit mediatördür. Sitokin salınımını düzenler ve proinflamatuvar yanıtı güçlendirir.
- Lökotrienler: Endotel hücrelerin kontraksiyonuna neden olur. Kapiller kaçağı artırır.
- TxA2: Trombosit agregasyonunu güçlendirir. Vazokonstrüksiyona ve trombozise neden olur.

KPB sırasında veya sonrasında sitokinlerin salınımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Miyokard TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-8 için major kaynak olarak gösterilmesine karşın İL-10'un esas salınım yeri karaciğerdir. Proinflamatuvar sitokinler, miyokardiyal kontraktileti belirgin olarak değiştirir, damar tonüsünü azaltır ve bu nedenle postoperatif dönemde düşük vasküler rezistansa neden olurlar. CRP'nin karaciğerdeki sentezi, proinflamatuvar sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve İL-6'nın kontrolü altındadır. Mendall ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada yüksek TNF- $\alpha$  ve İL-6 seviyeleri ile KAH arasında bir paralellik olduğunu ileri sürmektedirler (24). TNF- $\alpha$  artmış trigliserit, azalmış düşük dansiteli lipoprotein (HDL); İL-6 ise fibrinojen, sialik asit ve trigliserit artışı ile birlikte dir. TNF- $\alpha$  ve İL-6'nın ateroskleroz ve trombozisi artırdığı belirtilmektedir.

Tablo 1: Kardiyak cerrahi sonrası sitokinlerin salınım zamanları (25).

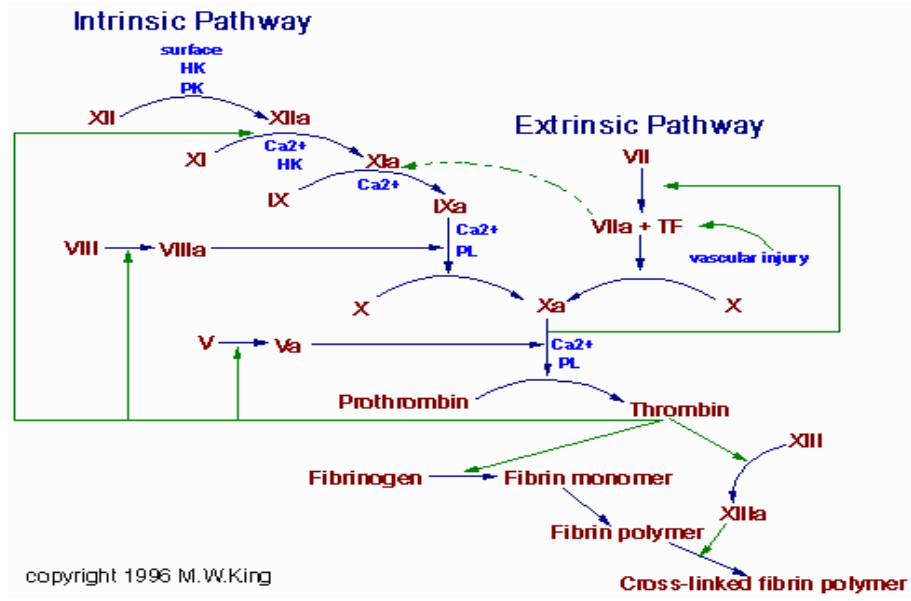
Sitokin	Başlangıç zamanı	Peak zamanı	Süresi
TNF	KPB'ın başlangıcından sonra	2-18 saat	24 saat
IL-1	KPB'ın sonlandırılmasından sonra	24 saat	-
IL-6	KPB'ın başlamasından 2 saat sonra	4 saat	3-5 gün
IL-8	Yeniden ısınma sırasında	1-3 saat	24 saat
IL-10	KPB'ın sonlandırılmasından sonra	KPB sonrası 1 saat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

**3. Serbest Oksijen Radikalleri:** İskemik bölgeye oksijen ulaşması sonucu burada oluşan toksik maddelerin en önemlileri serbest oksijen radikalleridir. Normal aerobik metabolizma sonucu çok az miktarda serbest oksijen radikali meydana gelir ve vücut savunma sistemlerince yok edilir. İskemi sonrası reperfüzyon döneminde meydana gelen serbest oksijen radikali düzeyi vücut savunma sistemlerini aştığında lokal ve sistemik etkiler meydana gelir; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, singlet oksijen gibi serbest oksijen radikalleri membran lipitlerini etkileyerek permeabilite artışına yol açar ve bunun sonucunda da organ işlev bozuklukları meydana gelir. Hipoksi daha da devam ederse hücre içi asidoz meydana gelir ve sodyum pompasındaki yetmezlik sonucu membran geçirgenliğinde değişiklik meydana gelir, hücre içi kalsiyum miktarı artar. Bu etkiler iskemi sırasında miyokardiyal hasarı artırır ve reperfüzyon sonrasında kardiyak kontraktiletiyi baskılar (26). Reperfüzyonla oluşan bu hasarın derecesi, iskeminin süre ve şiddeti ile ilişkilidir.

**4. Endotoksin:** Endotoksin inflamatuvar yanıtın oldukça güçlü bir aktivatörüdür ve KPB sırasında endotoksin seviyelerinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. KPB dolaşımı,

pulmoner arter kateteri, intravenöz sıvılar ve banka kanlarının endotoksemide rolü olabileceği belirtilmektedir (27.28.29). KPB'da meydana gelen splanknik vazokonstrüksiyon ile bağırsak mukozasında gelişen iskemi, permeabilite artışına yol açar ve endotoksinlerin dolaşıma geçişini hızlandırır. Dolaşımda endotoksin varlığı TNF- $\alpha$  oluşumu, komplemanın alternatif yolunun aktivasyonu ve bazı sitokinlerin salınımına neden olur (27.28.29).

**5. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu:** Doku hasarı ve infeksiyon sırasında pıhtılaşma sistemi aktive olmaktadır. Pıhtılaşma sistemi başlıca iki alt gruba ayrılır (30). İntrensek yol, Hageman faktörü (FXII) tarafından aktive edilen plazma proteinleri serisidir. İntrensek yol direk kontakt aktivasyon ile aktive olmaktadır. Ekstrensek yol ise doku hasarı sonucu kanın subendotelial yüzeyle teması sonucu, doku faktörü aracılığı ile aktive olur. Ekstrensek yol infeksiyon ve sistemik inflamasyon sırasında aktive olan, esas koagülasyon yoludur. TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-6 ve CRP'ne yanıt olarak endotel hücreleri ve aktive monositler inflamasyon periyodunda doku faktörü oluşturur. Doku faktörü varlığı faktör-VII aktivasyonuna neden olur. Her iki yolun aktivasyonunda faktör-X ortak yolu oluşturur ve sonuçta trombin oluşur (Şekil 4). Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, pıhtı oluşumu yanında, proinflamatuvar yanıt oluşumunda da önemlidir. İntrensek yolda, pıhtılaşmanın oluşumunu engelleyen faktörler de vardır. Bunların en önemlileri antitrombin, protein-C sistemi ve doku faktör pathway inhibitör (TFPI)'dür. Antitrombin karaciğerde yapılır ve trombine direk bağlanarak onu inhibe eder. Protein-C dolaşan bir proteindir ve protein-C'nin aktivasyonu faktör-VIIa ve faktör-XIIa'nın inaktivasyonu ile koagülasyonu azaltır. TFPI ise doku faktörü ve faktör-VIIa ile bir kompleks oluşturarak doku faktörünü inaktive eder.



Şekil 4: Koagülasyon döngüsü

## B. Hücresel Komponentler:

**1. Eritrositler:** KPB'da shear strese bağlı olarak eritrositlerde hasar oluşur. Yine kompleman sistemi de eritrosit membranlarında hasar oluşturur. Hemoglobinin otooksidasyonu sonucu, sitotoksik serbest oksijen radikalleri salınır. Eritrosit parçalanması sonucu salınan ADP trombosit fonksiyonlarını değiştirebilir.

**2. Nötrofil ve Damar Endoteli:** Nötrofiller SIRS'da major rol oynayan hücrelerdir. Nötrofil kaynaklı hasarda önemli rol oynayan kompleman ve endotel adezyonuyla birlikte, nötrofil kaynaklı proteazların da KPB'da dolaşımında arttığı gösterilmiştir. Bu proteazlar ekstrasellüler yapıları ve matriksi parçalayarak kapiller kaçışa neden olduğundan, ekstrasellüler sıvı yüklenmesi ve elektrolit dengesizliği meydana gelir.

**3. Trombositler:** Trombositler özellikle postoperatif dönemdeki homeostazda önemli rol oynar. KPB trombosit sayı ve fonksiyonlarında bozukluklara yol açarak postoperatif homeostazı da olumsuz etkiler. Trombositlerden salınan TxA2 de, vazokonstrüksiyon ile olumsuz etkilere yol açar.

**II.2. İskemi Reperfüzyon Hasarı:** Bir organın arteriyel kan akımının kesilmesi ile iskemi tablosu meydana gelir. İskemiye uğrayan bölgede anaerobik glikoliz başlar. Doku perfüzyonu olmadığı için anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler dokuda birikir; en önemlileri serbest oksijen radikalleridir. Reperfüzyon ile bu metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler dolaşıma karışır ve seviyeleri vücut savunma sistemlerini aştığında lokal ve sistemik etkiler meydana gelir.

Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma, 1973 yılında Hearse ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Burada, iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Miyokard veya diğer hücrelerde iskemi sırasında oluşan toksik hasar, oksijenin dokulara yeniden verilmesi ile daha da şiddetlenmektedir. Bu nedenle, dokuya oksijen sunulması sonucu oluşan bu duruma 'oksijen paradoksu' adı verilmiştir (31).

Miyokarda oluşan reperfüzyon hasarı birbirinden bağımsız farklı etyolojiler sonucu meydana gelir. Ateroskleroz veya tromboembolizm sonucu gelişen akut MI'ünde olabileceği gibi, PTCA, KABGO veya diğer kardiyak girişimlerde de karşımıza çıkabilir. KABGO, miyokardiyal enerji dengesi, antioksidan durumu ve endotel fonksiyonlarında önemli değişiklikler meydana getirir. Kardiyoplejik arrest ve KPB, iskemik hasarın artmasına neden olur (32). Weman ve arkadaşları, postmortem anjiyografik ve patolojik yöntemler ile erken dönemde fatal sonuçlanan koroner bypass olgularında iskemi reperfüzyon hasarı oranını % 25,8 olarak bulmuşlardır (33).

Güvenli kardiyopleji solüsyonlarının kullanımı ve özellikle kan kardiyoplejisi ile birlikte iskemi-reperfüzyon hasarı riskinin azaldığı düşünülmektedir (34). Miyokardiyal işlev bozukluğu stunning ve hibernating kavramları ile ifade edilmektedir. Stunning geçici postiskemik disfonksiyon, hibernating ise kronik miyokardiyal disfonksiyondur.

**II.2.1. Miyokardiyal Stunning:** Kısa süreli, fakat şiddetli iskemi sonrası meydana gelen, saatler, günler veya haftalar içinde sonlanan, geçici kontraktıl disfonksiyon durumudur. Miyokardiyal stunningi ilk defa 1982 yılında Braunwald ve Kloner epikardiyal KAH'na bağlı iskemi sonrası meydana gelen reversibl miyokardiyal kontraksiyon kaybı olarak tanımlamışlardır (35).

**II.2.2. Miyokardiyal Hibernating:** İlk kez Rahimtoola tarafından, azalmış koroner kan akımı nedeniyle istirahatte sol ventrikül ve miyokard fonksiyonlarındaki kronik bozulma durumu olarak tanımlanmış ve miyokardiyal oksijen sunu-ihhtiyaç dengesi arasında uygun değişiklikler yapılabilirse kısmen veya tamamen düzeltilebileceği ifade edilmiştir (36).

**II.3. Antiinflamatuvar Stratejiler:** SIRS'nu önlemek için çeşitli ilaç ve yöntemler kullanılmaktadır.

#### **A. İlaçlar:**

**1. Kortikosteroidler:** Steroidler kompleman aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır; steroidlerin adezyon molekülleri, TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-6 ve İL-8 oluşumunu ve nötrofil aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (37). Steroidler ayrıca damar endotelinde endotoksinin neden olduğu indüklenabilen nitrik oksit sentaz (iNOS)'ın oluşumunu inhibe eder. Sonuç olarak steroid kullanımı

hemodinamik stabiliteyi düzeltir, vasküler kaçağı ve sonrasında sıvı gereksinimini azaltır, pulmoner vasküler ve alveolar yapıları korur (37).

**2. Östrojen:** Östradiolün TNF- $\alpha$  ve İL-6 oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. 17 $\beta$ -östradiolün klinik kullanımı, kardiyak verimi, kardiyak atımı, karaciğer fonksiyonlarını belirgin olarak iyileştirir, plazma İL-6 seviyelerindeki artışı azaltır (38).

**3. Adenozin:** İmmün ve inflamatuvar hücrelerin aktivitelerini regüle eder. Düz kas gevşetici etkilerinden bağımsız olarak kardiyoprotektif etkileri mevcuttur. Nötrofiller tarafından serbest oksijen radikali oluşumunu engelleyerek reperfüzyon sırasında oluşan serbest radikal hasarını azaltır (38).

**4. Antisitokin Monoklonal Antikorlar:** Doku hasarı, vasküler permeabilite ve endotoksinin etkilerini zayıflatmak için TNF- $\alpha$ , İL-1, İL-8 ve ICAM-1 reseptörleri için monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Bunların kullanımı reperfüzyon sırasında miyokardiyal iyileşmeyi düzeltir (38).

**5. Sodyum Nitropurid:** Serbest oksijen radikallerini temizleyerek kardiyoprotektif etki gösterir. Bir NO donörüdür ve kompleman aktivasyonunu inhibe eder (39,40). KABGO uygulanan hastalarda reperfüzyonun erken aşamasında sodyum nitropurid verildiğinde İL-6, İL-8 ve lökosit seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (39,40).

**6. Fosfodiesteraz İnhibitörleri (PDEI):** Pozitif inotropik ve vazodilatör etkileri vardır. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu inhibe edecek potansiyelleri vardır. PDE-III inhibitörü olan amrinon, milrinon ve nonspesifik PDEI olan pentoksifilin ventrikülden TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerin salınımını inhibe eder (41).

**7. Diğer İlaçlar:** Amiodarone periferik mononükleer hücrelerin TNF- $\alpha$  ve İL-6 oluşturmasını belirgin şekilde inhibe eder (38). Amlodipin kalp yetmezliğinde kullanılır ve İL-6 seviyelerinde belirgin azalma oluşturur (38). Ketamin, lipopolisakkaritlerin neden olduğu TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-8 oluşumunu baskılar (38). Antioksidanlar, serbest

oksijen radikallerinin inflamatuvar yanıtta etkilerini antagonize ederler. Preoperatif E vitamini, A vitamini ve allopurinol verilmesi miyokardiyal hasarı ve perioperatif morbiditeyi azaltır (42,43). Pleiotropik etkilerinin tespit edilmesinden sonra statinlerin de bu etkileri ilgi uyandırmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.

## **B. Teknik Yöntemler:**

**1. Heparin Kaplı Dolaşım:** KPB'da kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması inflamatuvar yanıtı tetikleyen en önemli etkidir. Heparin kaplı dolaşımın kullanıldığı olgularda kompleman ve lökosit aktivasyonunun azaldığı, trombosit adezyonunun inhibe edildiği, TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-8 salınımının azaldığı ve trombosit fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir. Buna karşın sonuçların benzer olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (44).

**2. Ultrafiltrasyon (Hemofiltrasyon):** Yapay böbreğe benzer bir cihaz yardımı ile kanın hemokonsantrasyonunun sağlanmasıdır. KPB esnasında, öncesinde veya sonrasında uygulanabilir. Aslında bir kan koruma tekniğidir ve dilüsyonel anemiye önlemede oldukça etkilidir. Ultrafiltrasyon ile düşük molekül ağırlıklı maddeler ve suyun yanında bazı inflamatuvar mediatörler de plazmadan uzaklaştırılabilmektedir. Kompleman komponentleri (C3a ve C5a), TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-8 gibi sitokinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında önemli role sahiptir (45).

**3. Lökositlerin Uzaklaştırılması:** Ekstrakorporeal dolaşımda arteriel hata lökosit filtresi konulduğunda lökositler dolaşımdan uzaklaştırılmakta ve inflamatuvar yanıt azaltılarak doku hasarı ve organ işlev bozukluğunu engellenmektedir (46). Ancak bu lökosit filtrelerinin kısa sürede inaktif hale geldiği görülmüştür. Literatürde kardiyopleji için kullanılan lökosit filtrelerinin lökosit hasarını azaltmada daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47).

**4. KPB Sıcaklığı:** Birdi ve arkadaşları normotermik sistemik perfüzyonun hipotermik veya hafif hipotermik KPB uygulananlara göre önemli bir inflamatuvar yanıt oluşturmadığını, fakat İL-8 seviyesinin 37 °C'de, 32 ve 28 °C'ye göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (27.28.48).

**5. Çalışan Kalpte Bypass (Off-pump) Tekniği (Beating Heart):** KPB kapak ameliyatlarının çoğu için kaçınılmaz olsa da, özellikle nörokognitif fonksiyonlar başta olmak üzere yan etkileri ile ilgili bazı kaygılar, koroner bypass cerrahisi için pompasız tekniklerin gelişmesini teşvik etmiştir (49). Son yıllarda sık kullanılan off-pump tekniği, KPB'ın oluşturduğu sistemik inflamatuvar etkilerden hastayı kurtarmış gibi görünmektedir. Revaskülarizasyon yapılan olgularda postoperatif iyileşme daha hızlı olmakta, miyokard fonksiyonları daha çabuk iyileşmektedir (50.51.52). Ancak off-pump tekniği, KPB'a ait riskleri azaltsa da, cerrahi işlemin kendisine ait sorunlar halen devam etmektedir.

**III. MİYOKARD KORUNMASI:** Kalp cerrahisinde KPB'a bağlı olarak oluşturduğu düşünülen miyokard hasarını en alt düzeye indirmek amacıyla uygulanan bir dizi önlem ve yöntem ile kullanılan bir takım ilaç ve teknik cerrahi uygulamalar miyokard korunması başlığı altında toplanmaktadır. Miyokard korunmasının temel hedefleri şu şekilde özetlenebilir (53);

1. KPB öncesi olumsuz etkileri saptamak ve gerekli önlemleri almak
2. Kansız ve güvenli bir cerrahi saha yaratmak
3. Hızlı diyastolik kardiyak arrest sağlamak
4. Cerraha güvenli ve yeterli zaman tanımak
5. Kros klemp sırasında oluşabilecek miyokard iskemisini önlemek / azaltmak
6. Kros klemp kaldırıldıktan sonra gelişebilecek iskemi reperfüzyon hasarını önlemek / azaltmak
7. Postoperatif dönemde kardiyak fonksiyonların sağlıklı ve çabuk şekilde geri dönmesini sağlamak ve diğer organlarda bir hasara neden olmamak

Miyokard korunması için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde uyulması gereken kurallar vardır.

**III.1. KPB Öncesi Miyokard Korunması:** Hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi ve düşük kalp debisi KPB öncesi miyokardiyal disfonksiyona yol açan önemli durumlardır. Hipotansiyon, subendokardiyal kan akımının azalmasına ve iskemiye yol açar. Hipertansiyon da, kalbin oksijene olan ihtiyacını artırır ve sunum- ihtiyaç dengesini bozar. Taşikardi, koroner arterlerin diyastolik dolma sürelerini kısaltarak iskemiye neden olur. Bradikardi de, subendokardiyal perfüzyonu önemli ölçüde bozar. KPB öncesi düşük kalp debili olgular için İABP kullanımı miyokardın

sunum-ihyaç dengesini sağlaması ve postoperatif miyokardiyal fonksiyonların yeterli olması için gereklidir (54).

**III.2. KPB Sırasında Miyokard Korunması:** KPB sırasında miyokard hasarını azaltmada en önemli yöntemler hipotermi ve kardiyak arresttir.

**III.2.1. Hipotermi:** KPB sırasında uygulanan hipotermi organları iskemiye karşı korumada bir güvencedir. Hipotermide organların korunması 'Arrhenius denklemi' ne bağlıdır (55). Burada hipotermi ile metabolik reaksiyonlar yavaşlatılarak hücrel pH ve ATP depolarının korunması sağlanır. Hastaların soğutulmasında yüzeyel ve merkezi (core) soğutma olmak üzere iki yöntem vardır. Yüzeyel soğutma homojen soğuma sağlar, ancak frenik sinir hasarı ve soğuma hızından dolayı ventriküler fibrilasyon (VF) riski daha yüksektir. Kardiyoplejik solüsyonlarla koronerlere soğuk eriyik perfüzyonu (merkezi soğutma) miyokardiyal hipotermi oluşturma nın en iyi yoludur.

Hipotermi nin yararları ilk kez Bigelow tarafından ortaya konulmuştur (56). Bigelow yaptığı çalışmalarda 25–28 °C arasındaki orta dereceli (modere) hipotermi nin kalbi belli oranda iskemik hasardan koruduğunu göstermiştir. Brown-Harrison 1958 yılında ısı değiştirici cihazı kullanıma sunduktan sonra, hipotermi nin ekstrakorporeal dolaşım ile birlikte kullanılması yaygınlaşmıştır (57). Hipotermi ısı derecesine göre genelde şu şekilde sınıflanmaktadır;

1. Hafif hipotermi: 32–37 °C
2. Orta derece hipotermi: 28–32 °C
3. Derin hipotermi: 18–28 °C
4. Çok derin hipotermi: 0–18 °C

Rutin kardiyak cerrahide en sık olarak modere hipotermi kullanılır. Modere hipotermimin en önemli avantajları; metabolik ihtiyaçların ısı ile azalması ve soğuk kardiyopleji ile arasındaki ısı farkının az olması nedeniyle kardiyak iskeminin güvenli olmasıdır (58). Hipotermi ile her 10 °C'de metabolizma %50 yavaşlar ve iskemik hasar azalır (59). Hipotermi ile korunması hedeflenen en önemli organlar miyokard ve beyindir.

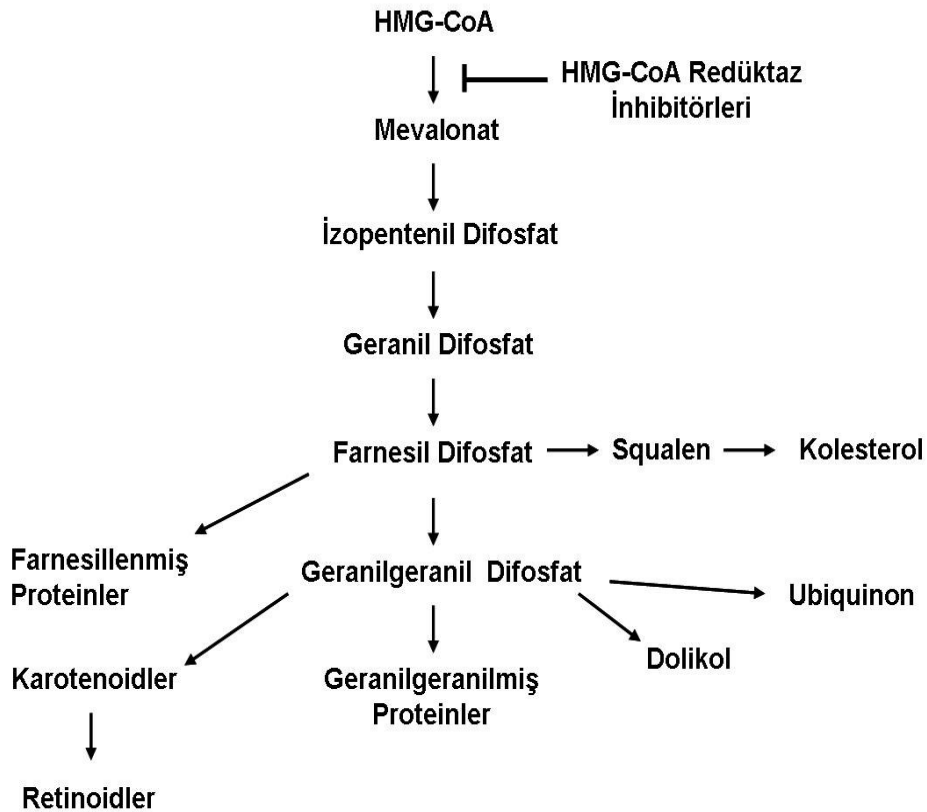
**III.2.2. Kardiyak Arrest:** Arrest iskemik veya farmakolojik olarak sağlanabilir. Aortanın klemplenmesi ile iskemik arrest oluşturulur. Ancak Cooley ve arkadaşları normotermik ısıda aortik kros klemp takiben 30–40 dakika sonra miyokardiyal iskemik kontraktür ve taş kalp (stone heart) denilen bir durum geliştiğini bildirmişlerdir (60). Atkins ve arkadaşları hipotermik (32 °C) fibrilatuar arrest ve aralıklı aortik kros klemp ile kardiyopleji kullanmadan gerçekleştirdikleri KABGO olgularında başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (61). Ancak fibrilatuar durumun miyokardın enerji ihtiyacında artışa yol açtığı bildirilmektedir. Daha sonra kimyasal arreste yönelim olmuştur. Melrose ve arkadaşları 1955 yılında potasyum içeren bir solüsyonun koroner dolaşıma verilmesi sonucu tam bir arrest ile hareketsiz bir cerrahi alan sağlanabileceğini ve bunun sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin tüketiminin de engelleneceğini ileri sürmüşlerdir (62). Buckberg pH, osmolarite, kalsiyum ve potasyum konsantrasyonları gibi değişik özelliklerinden yararlanılarak kardiyopleji için kanın iyi bir seçenek olabileceğini bildirmiştir (63). Soğuk kan kardiyoplejisi uygulandıktan sonra, reperfüzyon öncesi sıcak, hiperkalemik kan kardiyoplejisi (hot shot) ile miyokardın metabolik depolarının korunduğu, Caputo ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür (64). Kardiyopleji antegrad (aort kökünden) veya retrograd (koroner sinüs yoluyla) verilebilir.

**III.2.3. Antikoagölasyon:** Nonendoteliyal yüzeylerle temas ve ekstrakorporeal dolaşımın trombotik etkisi nedeniyle KPB'da antikoagölasyona ihtiyaç vardır. Bu amaçla standart heparin kullanılır. Heparin 1915 yılında Jay McLean tarafından bulunmuştur (65). Heparin bir plazma proteini olan antitrombin-III (AT)'ü aktive ederek antikoagölasyonu sağlar.

KPB sonrası pompadan çıkarken heparinin etkisini antagonize etmek için her 100ü heparin için 1–1.3mg protamin kullanılır. Protamin tek başına zayıf bir antikoagölüdür. Ortamda heparin olduğunda iyonik olarak bağlanarak antagonist özellik gösterir. Ancak bu kompleks güçlü bir kompleman aktivatörüdür (66). Protamin uygulamasını takiben kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu hipotansiyon, bradikardi ve ciddi durumlarında ise dolaşım kollapsı ile seyreden protamin reaksiyonu gözlenebilir. Protamin infüzyonu 5 mg/dk'dan hızlı olmamalıdır. Heparinin metabolizması hepatic ve renal fonksiyonlardan etkilenir. Endotel ve düz kasta birikebilir. Bu yüzden nötralizasyon için protamin verildikten sonra rebound etkisi görülebilir. Protaminin yarı ömrü heparinden kısa olduğu için nötralizasyondan bir süre sonra yeniden aktif hale geçen heparin nedeniyle antikoagölün etki ortaya çıkabilir. Nötralizasyon sonrası ACT yüksekliği devam ediyorsa (120 sn üzeri) veya protaminin kısa yarı ömrü nedeniyle oluşan heparin reboundunda hastanın kliniğine göre ek doz protamin yapılabilir. Ancak protaminin aşırı dozlarda antikoagölün etki gösterebileceği de unutulmamalıdır (65). Hem heparin, hem de nötralizasyonu için kullanılan protaminin olumsuz etkileri nedeniyle her ikisine de alternatif ilaçların araştırılmasına devam edilmektedir (67).

**III.3. KPB Sonrası Miyokard Korunması:** Teknik bir hata ya da metabolik bir bozukluk yok ve yeterli miyokard korunması sağlanmış olmasına rağmen, KPB sonrası kardiyak performans yetersiz ise miyokard hasarı geliştiği düşünülmelidir. Bu durumda yapılacak iş miyokarda sunulan enerjiyi arttırırken miyokardın enerji ihtiyacının azaltılmasıdır. Miyokardın enerji ihtiyacını azaltmak için tekrar KPB'a geçilir ve kalp vent edilerek dekomprese edilir. Miyokarda sunulan enerji miktarını arttırmak için de aortik kan basıncı ve hematokrit seviyesi artırılmalıdır. Eğer miyokard performansı hala deprese ise tekrar aortik kros klemp konularak sekonder kardiyopleji verilir ve kalbin bu şekilde dinlendirilmesi sağlanır. İnotropik ajan başlanmışsa miyokard oksijen ihtiyacını arttırmamak için kesilmelidir. Bunun yerine İABP kullanılması daha uygundur. Balonun sistol sırasında inmesi (deflation) sol ventrikülün önündeki yükü (afterload) ve dolayısı ile miyokardın enerji ihtiyacını azaltmaktadır. Diyastol sırasında şişmesi (inflation) ise özellikle koroner perfüzyonu sağlayarak sunulan oksijen miktarını arttırır. Tüm bunlara rağmen miyokardiyal depresyon devam ediyorsa sağ veya sol kalp destek cihazları ile dolaşımın bir süre daha desteklenmesi miyokarda düzelmesi için zaman tanıyabilir.

**IV. STATİNLER:** Ateroskleroz sistemik komplikasyonları ile günümüzün en önemli sorunu haline gelmiştir. Ateroskleroz gelişiminde hipertansiyon ve hiperlipidemi en önemli bağımsız risk faktörleridir. KAH ile total ve LDL kolesterol seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki görülmektedir. Özellikle LDL kolesterol seviyeleri yükseldikçe KAH ve ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Statinlerin LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesi, ateroskleroz gelişiminin yavaşlatılması ve kardiyovasküler olaylar ile mortalitenin azaltılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır. HMG-CoA redüktaz enziminin kompetitif inhibitörleri olarak işlev gören statinler, enzimin aktif bölgesine bağlanarak molekülü geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler (68). Dolayısıyla kolesterol için prekürsör olan mevalonat sentezi önlenmiş olur.



Şekil 5: Statinlerin etki mekanizması

Klinik deneyimlerle statinlerin güvenilir ve iyi tolere edildiği kanıtlanmış olup özellikle LDL kolesterol düzeylerini anlamlı ve kalıcı olarak düşürmektedirler (69). Statin tedavisi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerde azalma ve HDL kolesterolde artış olmakta ve aterosklerozun ilerlemesinde rol oynadığı bilinen lipid çekirdeğe eklenen modifiye-LDL miktarlarında azalma meydana gelmektedir. Artmış kolesterol seviyeleri ile aterosklerotik kalp hastalığı arasında net bir ilişki olduğu ortaya konmuş, statinlerin aterosklerotik hastalıkların önlenmesinde kolesterol seviyelerini düşürerek etkili olmaları beklenmiş ve büyük klinik çalışmalarda statinlerin gösterilmiş olan yararlı etkileri kolesterol seviyelerinde yarattıkları düşüşe bağlanmıştır (70). Statinlerin kolesterol düşürücü etkileri dışında etkileri de olabileceği görüşü yine büyük klinik çalışmalardan gelmiştir. Hem CARE (Cholesterol And Recurrent Events), hem de WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention) çalışmalarında, benzer kolesterol seviyeleri olup, statin ve plasebo alan hastalar karşılaştırıldıklarında, statin alanların KAH risklerinin plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (71,72). Kolesterol düşürücü diğer ilaçlarla karşılaştırıldıklarında statinlerin, aynı seviyelerde kolesterol azalmalarında bile Mİ riskini daha fazla azalttıkları ortaya konmuştur (73).

Pleiotropi, “birden fazla, değişik etkilere sahip olma” anlamında kullanılır. Statinler için pleiotropi kavramı, bu ilaçların kolesterol seviyelerindeki düşüşten bağımsız olarak görülen diğer tüm etkilerini ifade etmektedir (74). Statinlerin bu pleiotropik etkilerinin arkasında protein izoprenilasyonu, endotel disfonksiyonu, düz kas proliferasyonu, trombosit fonksiyonu, aterosklerotik plak kararlılığı, vasküler inflamasyon ve anjiogenezis üzerine olan olumlu etkileri yer almaktadır (73,75).

HMG-CoA redüktaz enziminin inhibisyonu sonrası üretimi engellenen mevalonat, kolesterol üretiminde bir ara ürün olması yanında, farnesilpirofosfat (FPP)

ve geranilgeranilpirofosfat (GGPP) gibi moleküllerin de sentezinde rol almaktadır. FPP ve GGPP'nin, içlerinde Rho ve Ras gibi hücre içi proteinlerin de yer aldığı moleküllerin posttranslasyonel modifikasyonlarında önemli rol oynamaları, statinlerin kolesterol seviyelerini düşürmelerinin ötesinde birçok farklı etkilere yol açabilmesine olanak sağlamaktadır. Statinlerin Rho ile ilişkili protein kinaz üzerine olan etkisinin endotel hücreleri, lökositler ve osteoklastları da ilgilendirdiği düşünülmektedir (73,74). Endotel üzerine olan pleiotropik etkinin temelinde, endotelden üretilen NO düzeylerinde, endoteldeki nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin Rho kinaz inhibisyonu ile aktive olması sonucu artış görülmesinin bulunduğu bildirilmiştir. Rac-1 bağımlı NADH oksidaz aktivitesini inhibe eden statinlerin, reaktif oksijen radikallerinde azalmaya yol açtığı, ayrıca ET-1 salınımında azalmaya ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyelerinde artışa sebep olduğu bilinmektedir (73). Endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu statin etkilerinin hipertansiyon tedavisinin başarısı üzerinde etkili olabileceği de düşünülmüştür. Antihipertansiflere eklenen statin tedavisinin, kolesterol düşüşünden bağımsız olarak, kan basıncı düşüşünde ek olumlu etkiler yaratabileceği bildirilmiştir (76).

Statinlerin sol ventrikül hipertrofisinin engellenmesi (77), damar içi girişim sonrası restenozun önemli mekanizmalarından biri olan, trombositlerden salgılanan büyüme faktörü (PDGF) bağımlı düz kas proliferasyonunun durdurulması (78), anjiyogenezin engellenmesi (75) gibi etkileri de yine Rho proteinlerinin inhibisyonu ile olmaktadır.

Statinlerin klinik olarak önemli olabilecek pleiotropik etkilerden biri de antiinflamatuvar etkileridir. Aterosklerotik lezyonların oluşumu ve ilerlemesinde inflamasyonun oynadığı rol, özellikle yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) gibi belirleyiciler ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra gündeme

gelmiştir. Statin tedavisi ile CRP seviyelerinde azalma olduğu klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (79.80.81). Ayrıca ICAM-1 gibi inflamasyonun başlaması ve devamında önemli lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu da statinler tarafından inhibe edilmektedir (82).

Statinlerin önemli klinik kullanım alanlarından birisi de serebral olaylardır. Statinlerin bu alandaki önemli pleiotropik etkileri arasında statinlerin preserebral ateroskleroz üzerine olan etkileri, endotelial NO sistemi üzerine olan etkileri, antiinflamatuvar etkileri ve demans üzerine olan, muhtemelen nöronal amiloid inhibisyonu ile ortaya çıkan olumlu etkileri yer almaktadır (83).

#### **IV.1. Statinlerin Pleiotropik Etkilerinin Fizyopatolojik Mekanizmaları:**

**1. Endotel Fonksiyonu Üzerine Etki:** Endotel, intima ve kan akımı arasında sadece basit bir bariyer görevi yapmakla kalmayan, ayrıca kompleks fonksiyonları da olan önemli bir organdır (84). Endotel disfonksiyonu, vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Bu da NO ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) gibi vazodilatörler ile ET-I ve anjiyotensin-II (AT-II) gibi vazokonstrüktörlerin arasındaki bozuk işlevin bir göstergesidir. Statinlerin endotel fonksiyonunu düzeltmesi vasküler duvarda vazodilatör aktivitenin artması, vazokonstriktör aktivitenin azalması ile sağlanır (85). Statinlerin bu olumlu etkisi bazı mekanizmalarla gerçekleşmektedir;

**a.** Statinlerin endotel NO üretimi üzerine direk etkileri vardır. Simvastatin'in vasküler yatakta endotelial NO üretimini artırdığı ve NO'e bağlı vazorelaksasyonu düzenlediği gösterilmiştir (86,87). Ayrıca bu maddenin kemirgenlerde uzun süre kullanımı, eNOS salınımını düzenleyerek, serebral damarlarda kan akımını artırmakta ve serebral infarkt alanını küçültmektedir (88).

**b.** Statinler AT-II ve ET-I salınım ve işlevini düzenlemektedir. Transjenik farelerde yapılan bir çalışmada statinlerin kan basıncını düşürdüğü ve kardiyak hipertrofiyi azalttığı gösterilmiştir (89).

Yakın bir zaman önce, serum lipoprotein konsantrasyonundan bağımsız olarak, aterojenik diyetle tabii olmuş maymunlarda, statin verilmesi ile koroner endotel fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir (90). Tüm bunlara karşın, ileri derecedeki diyabetiklerin vasküler hastalıklarında statinlerin endotel fonksiyonlarını düzeltmediği ortaya konmuştur. Bu gözlem, ilgili hastalarda muhtemelen geri dönüşümsüz yapısal değişimlerin olduğunu göstermektedir (91).

**2. Antiinflamatuvar Etki:** İnflamasyon, diyabetlilerde ve kardiyovasküler hastalıklara eğilimi olan diğer risk gruplarında, aterogenezis oluşumu için anahtar rol oynamaktadır (92,93). Statinler bu inflamatuvar gelişmeyi azaltmaktadırlar. Koroner inflamasyonu olan bir fare modelinde, statin uygulanması sonucunda, lökositlerin damar duvarına adezyonu ve düz kas proliferasyonunu azalttığı gözlenmiştir. Yine statinlerin, NO eksikliği gösteren kemirgen modelinde, lökositlerin damar duvarında yuvarlanmasını, duvara yapışmalarını ve göçlerini azalttığı bilinmektedir (94). Statinler aynı zamanda, endotelial ve monosit adezyon molekülü salınımını azaltmakta (95), sitokinlerin plazma seviyelerini düşürmekte ve sitokin ve adezyon molekülü salınımını baskılamaktadırlar (96,97); böylece akut koroner sendromlu hastalarda, çözünebilir P-selektin seviyesini düşürmektedirler (98).

**3. Antioksidan Etki:** Statinler, oksitlenmiş LDL'nin alınımlarını ve çoğalmasını engellemekte (96) ve vasküler süperoksit anyonlarını, nikotinamid adenin dinükleotid inhibisyonu ile düşürmektedirler.

**4. Koagülasyon ve Trombosit Agregasyonu Üzerine Etki:** Statinler, çeşitli trombotik faktörlere etki ederler (99,100,101). Doku faktörünün hücre salınımı

statinlerce baskılanır. Hiperkolesterolemik hastalarda statinler trombin jenerasyonunu normale döndürürler (101). Aynı zamanda fibrinojen seviyesini ve kan akışkanlığını düşürürler (102.103.104), plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesini azaltırlar (92). Arterlerde ise trombosit agregasyonu ve adezyonunu azaltırlar (101.102.105).

**5. Düz Kas Hücre Çoğalması ve Apoptozis Üzerine Etki:** Statinler, vasküler düz kas hücre çoğalması ve migrasyonu, aterogenezis, anjiyoplasti sonrası restenoz patogenezi, venöz greft tıkanması ve transplant vaskülopatisinde merkezi rol oynamaktadır (106,107). İn vitro çalışmalar statinlerin pek çoğunun vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu doza bağlı bir şekilde düşürebildiğini göstermektedir (108.109.110). Statinler yine doza bağlı şekilde ve in vitro olarak vasküler düz kas hücresinde apoptozise de yol açarlar. Bu etki primer olarak protein prenilasyonunun inhibisyonuna bağlıdır (111,112). Buna paralel olarak bazı statinler, in vivo olarak normokolesterolemik tavşanlarda, karotis arterinde neointimal kalınlığı azaltılmaktadır (113). Statinler arasında antiproliferatif ve proapoptotik etki konusunda farklı etkiler görülmesi bunların hücreye penetrasyon kabiliyetine bağlıdır (114).

**6. Makrofaj Aktivasyonu ve Proliferasyonu Üzerine Etki:** Plak hacmi veya stenozun ciddiyeti, aterosklerotik komplikasyonların en önemli göstergeleridir (115). Fissürü bulunan veya tromboze olmuş nonstabil plaklar fibröz bir kapsül ile karakterizedir. Bunların lipit kapsamları yoğundur, az miktarda düz kas ve bol miktarda makrofaj içerirler (116). Makrofajlar, plak içinde proteolitik enzimlerin üretimi ve sekresyonu ile ekstraselüler matriksi degrade etme yeteneğine sahiptirler. Böylece plak destabilizasyonunda anahtar rol oynarlar. Statinler makrofajlar içerisinde kolesterol toplanmasını inhibe ederek plak oluşumuna etki ederler. Bunu serbest

kolesterolün varlığını azaltarak veya kolesterol sentezi için gereken mevalonat ve derivelerinin sentezini düşürerek yaparlar (117).

**7. Anjiyogenezis Üzerine Etki:** Anjiyogenezis, bir taraftan lokal doku hipoksisine ilk cevap olarak kabul edilir ve iskemik hastalıklarda kan akımının sağlanması için gereklidir; diğer taraftan kanser gibi hastalıklara da damgasını vurur (118). Artmış vaskülarizasyonun aterosklerotik plak oluşumu ile birliktelik gösterdiği var sayılmaktadır. Anjiyogenezis karmaşık bir olaydır ve birçok molekülün etkileşimine bağlıdır (119). Vasküler endotelial büyüme faktörü kompleks anjiyogenik cevabın bir komponentidir ve anjiyogeneziste anahtar büyüme faktörlerinden biri olarak değerlendirilir (118). Ateroskleroz yerleşmiş olsun olmasın, hiperlipidemili hastalarda plazma vasküler endotelial büyüme faktörü seviyesi yükselmiştir. Fluvastatin ile lipitlerin düşürülmesi sonucunda, vasküler endotelial büyüme faktörü seviyesinde de anlamlı biçimde bir düşüş olduğu gösterilmiştir (120). Simvastatin, koroner dokuda, lipitten bağımsız biçimde deneysel hiperkolesterolemi ile ilişkili olarak vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını önlemektedir (121).

**8. Miyokard Hipertrofisi, Fibrozis ve Kardiyomiyositlerin Korunmasına Etki:** Miyokard hipertrofisi ve fibrozis kazanılmış kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin birincil göstergeleridir. Nörohumoral aktivasyon, AT-II'nin artışı dahil olmak üzere, kardiyak hipertrofi ve fibroziste anahtar rol oynar. Yapılan çalışmalar, statinlerin, AT-II'nin aracılığı ile oluşan kardiyak hipertrofi ve fibrozisi önlediklerini göstermektedir (122,123). Ayrıca kardiyak hipertrofiyi oluşturan yollarda intrasellüler sinyalleri de bloke etmektedirler (124,125). Simvastatinin, hipertrofik kardiyomyopatinin nonhiperkolesterolemik transjenik tavşan modelinde, sistolik ve diyastolik fonksiyonu düzeltmesiyle birlikte kardiyak hipertrofi ve fibrozisi geriletliği gösterilmiştir (126). Bu hastalıklarda primer anomali mutasyona uğramış kontraktil

proteinlere bağlı olarak, bozulmuş miyosit fonksiyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu da intraselüler sinyal proteinlerini aktive eder ve kalp yetersizliğinin diğer formlarında da grlen kardiyak hipertrofi ve fibrozise neden olur (127). Çeşitli çalışmalarda statinler, global miyokard iskemisi ve reperfüzyona maruz kalmış hayvan modellerinde, endotelial NO salınımını artırarak kardiyoprotektif bir etki göstermektedir (128,129). Statin tedavisi alan normokolesterolemik farelerde, NO biyosentezinin akut inhibisyonu sonucu, miyokard lezyonlarında kayda değer bir azalma tesbit edilmiştir (130).

**9. Atrial Fibrilasyon-Aritmi zerine Etkisi:** Atrial fibrilasyona neden olan temel mekanizma da inflamatuvar süreçtir. Statin tedavisinin CRP düzeylerinde sağladığı azalma ile açık bir şekilde kanıtlanan antiinflamatuvar özelliği atrial fibrilasyon gelişiminde statin tedavisinin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Kumagai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, atorvastatin deneysel ortamda atrial fibrilasyon rekürrensini azaltmıştır (131). Siu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen klinik bir çalışmada statin tedavisi ile başarılı kardiyoversiyon sonrasında statin kullanımının aritmi riskini çok anlamlı olarak azalttığı kanıtlanmıştır (132).

Moleküler düzeydeki tüm bu pleiotropik etkilerin klinikte statin kullanım endikasyonlarını yeniden belirlemesi beklenmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**1. Hasta Seçimi:** Bu prospektif çalışma 07.06.2007 – 16.10.2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde CPB ile elektif KABGO uygulanan 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastanemiz etik kurulundan alınan 25.04.2007 tarih ve 2007/060 sayılı onay sonrası tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı gönüllü onamları alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I: Preoperatif en az 15 gün süreyle 20mg/gün atorvastatin tedavisi almakta olan hastalar; çalışma grubu (n:20) ve Grup II: Preoperatif herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almayan hastalar; kontrol grubu (n:20). Hastalara primer olarak KABGO uygulandı. İlave kapak veya diğer kardiyak cerrahi işlem uygulanacak olan, EF<%30, başka bir klinik çalışmaya dahil olmuş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği (kreatinin>2mg/dl), son 6 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi girişim ve Mİ hikayesi, otoimmün hastalık, operasyon öncesi enfeksiyon, steroid ve immünomodülatör ilaç kullanımı öyküsü, hamilelik ve emzirme öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara operasyon öncesi standart 12 derivasyonlu EKG çekildi, rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri yapıldı. Statin kullanan grupta karaciğer enzimlerinde yükselme olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**2. Hastaların Hazırlanması ve Anestezi Protokolü:** Tüm hastalara operasyondan 8 saat önce 10 mg diazepam oral ve bir saat önce 0,1 mg/kg midazolam İ.M. yoldan verildi. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum İ.V. yoldan yapıldı. Hastalar operasyon odasına alındı, monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ radial artere 20 G branül yerleştirildi. 16–18 G

branüllerle uygun periferik damar yolları açıldı. Anestezi indüksiyonunda propofol 2–3 mg/kg, fentanil sitrat 10–15 mcg/kg, panküronyum bromid 0,1 mg/kg İ.V. yoldan uygulandı. Hastalar entübe edildi. Rektal ve/veya nazofarengeal ısı problemleri, foley idrar sondası ve nazogastrik sonda takıldı. Seldinger tekniği ile genellikle sağ internal juguler vene üç yollu santral venöz kateter takıldı. Anestezi idamesi için İ.V. infüzyon yoluyla propofol 2–5 mg/kg/h, fentanil sitrat 5–10 mcg/kg/h ve kas gevşetici olarak panküronyum bromid 0.03 mg/kg/h İ.V. yoldan uygulandı. İnhaler anestezik olarak sevofluran kullanıldı.

**3. Cerrahi Prosedür:** Tüm hastalar elektif olarak operasyona alındı. Midsternal insizyon ve median sternotomi yapıldı. Perikard açıldı. LİMA, safen ve uygun vakalarda radial arter greftleri hazırlandı. Sonra 300 Ü/kg heparin (heparin sülfat, Liquemin) yapıldı. Asendan aortadan arteriyel ve sağ atrial aurikuladan sağ atriuma iki aşamalı kanül yerleştirilerek kanülasyon yapıldı. Aort köküne kardiyopleji kanülü konuldu. Pompaya girildi. Prime volüm 800 ml Isoleks-S, 300 ml mannitol, 1 g seftizoksim, 110 mEq/L sodyum bikarbonat, 24 mEq/L magnezyum, 10 mEq/L potasyum, 0.9 mEq/L kalsiyum ve 5000 Ü heparin ile hazırlandı. Pompa non-pulsatil akımla, debi 2,0–2,4 L/dak/m<sup>2</sup> olacak şekilde ayarlandı. Modere hipotermi (28–32 C<sup>0</sup>) uygulandı. CPB'da hematokrit % 20–25, ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında tutuldu. 30 dakikada bir bakılan ACT değerine göre ilave heparin yapılarak ACT 480 saniyenin üzerinde tutuldu. Miyokard korunması, krosklemp sonrası aort kökünden antegrad olarak verilen 15–20 ml/kg ve daha sonra her 20 dk'da bir 10–15 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Greft olarak LİMA, safen ven ve Allen testi ile değerlendirildikten sonra uygun vakalarda nondominant koldan alınan radial arter kullanıldı. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra hastalar ısıtıldı ve

kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal anastomozlar side klemp yardımıyla yapıldı. Sonra pompa desteği azaltılarak çıkıldı. Heparin her 100 Ü için 1–1,3 mg protamin (Protamin 1000; Roche, İstanbul, Türkiye) ile nötralize edildi. Kanülasyonlar sonlandırıldı. İşlem sonrası hastalar yoğun bakım ünitesine alındı.

**4. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizi:** Tüm hastalardan sağ radial arterden konulan kanüller vasıtasıyla anestezi indüksiyonundan önce ve postoperatif 24. saatlerde kan örnekleri alındı. İL–6 için alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek -80 °C'de saklandı ve tüm örnekler tamamlandıktan sonra çalışıldı. Diğer parametreler için alınan kan örnekleri aynı gün çalışıldı.

**5. Parametrelerin Çalışılma Yöntemleri:** Parametreler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Laboratuvarlarında şu esaslara göre çalışıldı;

- WBC: LH 750 serisi Beckman Coulter Gen-S cihazı, Laser metodu
- Sedim: Klasik Western Green metodu
- LDL kolesterol: Hitachi Modular D-P analyzer, Roche Diagnostics
- hsCRP: BN–2 Behring cihazı, nefelometrik metod
- İL–6: Bender Med Systems GmbH, Vienna, BMS 213/2 ticari kiti kullanılarak, ELİSA metodu ile ölçüldü. Birimi pg/ml'dir.

**6. İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel verilerin analizinde SPSS for Windows v15.0 yazılımı kullanıldı. Kategorik değerler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Parametrik verilerde normal dağılım koşulları sağlandığında ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri verilmiş olup bağımsız t testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı; normal dağılım koşullarını sağlamayan veriler için medyan değer ve interquartile aralık verildi ve Mann Whitney U testi uygulandı. Anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak alındı.

Postoperatif 24. saatteki hsCRP değerleri normal dağılım koşulları sağlanamadığı için Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve  $p<0.05$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Postoperatif 24. saatteki İL-6 değerleri ise normal dağılım koşulları sağlandığı için bağımsız t testi ile değerlendirilmiş ve  $p<0.05$  değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

**1. Demografik Veriler:** Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalara ait preoperatif demografik veriler tablo 2’de özetlenmiştir. Tabloya göre gruplar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı (VA), hipertansiyon (HT) varlığı, diyabet (DM) varlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), aort klemp süresi (AKS), total pompa süresi (TPS), LDL kolesterol, hsCRP, İL-6, WBC ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p>0.05$ ) ve hastaların gruplara dağılımının dengeli olduğu gözlemlendi.

Tablo 2: Demografik veriler

Veriler	Grup I	Grup II	P değeri
Yaş	58.5 (8)	61 (11)	0.44
Vücut ağırlığı	83.1 ± 2,4	83.6 ± 2,3	0.88
Erkek cinsiyet	16 (%80)	15 (%75)	1.0
DM varlığı	7 (%35)	9 (%45)	0.51
HT varlığı	6 (%30)	6(%30)	1.0
EF	40.0 (8,5)	40.0 (13,5)	0.26
AKS	63.5 ± 20,8	65.3 ± 20,9	0.79
TPS	103.2 ± 30,7	98.3 ± 26,3	0.58
LDL	100.7 ± 9.20	97.5 ± 6,0	0.20
hsCRP	14.5 (8)	18 (12)	0.56
İL-6	3.7 (5.28)	4.5 (9,3)	0.41
Lökosit sayısı	8.0 ± 2,7	9.3 ± 3,0	0.15
ESH	18.9 ± 7,3	18.3 ± 6,8	0.77

\*Normal dağılım koşulları sağlanan parametrelerde mean ± standart sapma (SD); sağlanamayanlarda medyan değer (interkuartil aralık ile birlikte) verilmiştir. Kategorik veriler sayı (%) olarak verilmiştir.

**2. İnflamasyon parametreleri:** Hastaların postoperatif 24. saatteki hsCRP, İL-6 ve P değerleri tablo-3'te özetlenmiştir. Postoperatif 24. saatteki hsCRP ve İL-6 değerlerinde çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Tablo 3: İnflamasyon parametreleri (postoperatif 24. saat)

İnflam. Verileri	Grup I	Grup II	P değeri
hsCRP	88.0 (18)	113 (22)	$p<0.001$
İL-6	$43.4 \pm 18,5$	$69.6 \pm 19,2$	$p<0.001$

\*hsCRP için değerler medyan (interkuartil aralık) olarak, İL-6 için ise ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verilmiştir.

Postoperatif 24. saatteki medyan hsCRP değerleri çalışma grubunda 88,0 (18), kontrol grubunda ise 113 (22) olarak tespit edilmiş olup, çalışma grubunda preoperatif atorvastatin tedavisinin hsCRP değerinde 20 birimlik ilave bir düşüş sağladığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Postoperatif 24. saatteki mean İL-6 değerleri ise, çalışma grubunda  $43,4 \pm 18,5$ , kontrol grubunda ise  $69,6 \pm 19,2$  olarak tespit edilmiş olup, çalışma grubunda preoperatif atorvastatin tedavisinin, İL-6 değerinde yaklaşık 26 birimlik ilave düşüş sağladığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Kalp cerrahisi mortalitesi düşük, ancak postoperatif morbiditesi yüksek olan bir cerrahi teknik olup, AF, inotropik destek gerektiren ventrikül fonksiyonu, gastrointestinal bozukluk, akut akciğer hasarı, serebral ve renal bozukluk gibi komplikasyonlar gelişebilir (133). Cerrahi travmaya karşı artmış sistemik proinflamatuvar yanıt gelişmesi pek çok postoperatif komplikasyonun sebebi olarak görülmektedir ve KPB ile KABGO sonrası SIRS çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir. Walsh ve arkadaşları unstable anjina tanısıyla KABGO geçiren 21 hastanın intraoperatif değerlendirilmesinde koroner arterlerin bir kısmının üzerinde kırmızı çizgilenmeler olduğunu görmüşler ve bu damarlardan yapılan adventisya biyopsilerinde inflamatuvar hücreler ve neovaskülarizasyon tespit etmişlerdir (134).

Açık kalp ameliyatı sırasında gelişen akut faz reaksiyonu, kanın yabancı bir yüzey olan KPB hatlarına temasına, cerrahi travmaya, iskemi-reperfüzyon hasarına ve endotoksemi gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir (135). Major cerrahi işlemin sistemik inflamasyonun asıl nedeni olduğu ve KPB'in da, proinflamatuvar yanıtı artırdığı bilinmektedir. Günümüzde koroner bypass ameliyatları, minimal invaziv direk koroner bypass, robotik cerrahi gibi tekniklerin kullanıma girmesine karşın, hala yaygın olarak klasik sternotomiyle KPB kullanılarak ya da kullanılmadan atan kalp tekniğiyle yapılmaktadır. Bu iki teknikle oluşan inflamatuvar yanıtın karşılaştırılması üzerine yapılmış çalışmalarda, atan kalp tekniğiyle daha az inflamatuvar yanıt olduğu gözlenmiştir (136.137.138).

İnflamasyona bağlı hücre hasarına ait teorilerin pek çoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikalleri, intraselüler proteazlar ve araşidonik asit metabolitlerinin salınımına sebep olur. Serbest oksijen radikallerinin lipit membranlarına etki ederek hücre hasarına neden olduğu düşünölmektedir. Malondialdehid gibi lipit peroksidasyon ürünleri, doku hasarında rol alan serbest oksijen radikallerinin şiddetini yansıtır. Royson ve arkadaşları bu modelle uyumlu olarak kardiyak cerrahi geçirenlerde peroksidasyon ürünlerinde artış olduğunu göstermişlerdir (139).

Endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilen NO endotel için koruyucu bir rol üstlenmesine karşın (140), KPB sırasında uyarılan endotelden salınarak inflamatuvar proses aktivasyonu ve artmış endotel permeabilitesine yol açabilir (141). Bu oluşun NO, KPB sonrası görölen sersemlemiş miyokardın da sebebi olarak gösterilmektedir (142).

Endotoksin, kompleman ve sitokinlerin potent aktivatörüdür ve sistemik inflamasyonun başlamasını tetikleyen komponentlerden biridir. KPB sonrası splanknik hipoperfüzyon ve bakteriyel translokasyona bağlı olarak kanda endotoksin varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (143). Kardiyak cerrahi hastaların kültür ortamındaki bakteriyemi insidansı düşük bulunmasına rağmen, intraoperatif endotoksemi insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir (144). Kardiyak cerrahi sırasındaki artmış bağırsak geçirgenliği ve endotoksin düzeyi, oral olarak uygulanan sellobiyoz miktarının hasta idrarında ölçölmesi ile değerlendirilmiştir (145). Başka bir kanıt da sistemik endotokseminin bağırsak geçirgenliğini kötüleştirmesidir; bu da splanknik hipoperfüzyonu artırır ve kısır bir döngüyü başlatır (1139).

Kompleman sistemi kemoatraksiyon, aktivasyon, opsonizasyon ve hücre lizisine katkıda bulunur; ayrıca kanın pıhtılaşmasını, fibrinolizisi ve kinin formasyonunu sağlar. C3 kompleman sisteminin endotele bağlı olarak aktive edilmesi anafilotoksinler denilen C3a ve C5a'yı aktive eder (146). Klasik kompleman yolunun aktivasyonu C4 ve C2 üzerinden de olabilir; bu iki faktör özellikle heparin-protamin kompleksleri ile ilişkilidir (147). KPB sırasındaki kompleman artışının postoperatif morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır; KPB'a girmeden cerrahi uygulananlarda ise kompleman artışına rastlanmamıştır (148). Kompleman faktörlerine karşı geliştirilen antikolar akut faz reaksiyonlarının ve iskemi reperfüzyon hasarının azaltılması amacıyla yeni bir seçenek sağlayabilirler. C5'e karşı direkt monoklonal antikolar KPB sonrası C5a ve C5b seviyelerinde azalma sağlayabilir (149).

Proinflamatuvar İL-6, İL-8 ve TNF- $\alpha$  ile antiinflamatuvar özelliği olan İL-10 gibi sitokinler oluşan inflamatuvar yanıtın takibinde oldukça değerlidir ve bu konudaki çalışmalarda kullanılmışlardır (150,151). İL-6 ateş, taşikardi, lökositoz, vasküler geçirgenliğin değişimi ve akut faz proteinlerinin üretiminin artmasını içeren etkileriyle akut faz cevabının koordinasyonundan sorumludur (152). Plazma İL-6 seviyesi KPB'da inflamatuvar cevabın şiddeti ve aynı zamanda erişkinlerde ekokardiyografide anormal duvar hareketleri ve postoperatif miyokardiyal iskemik ataklar ile koreledir (153). Bir çalışmada KPB'a giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ölçülmüş ve İL-6 düzeyinin KPB'tan çıktıktan 3 saat sonra zirve yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca aynı seviyede kaldığı, İL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunamadığı tespit edilmiştir (154).

CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku hasarı ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir (155). Hepatositler tarafından CRP sentezi, transkripsiyon evresinde İL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya İL-1b artırıcı etki yapar (156). Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/L veya altındadır (157). Standart yöntemlerle CRP'nin 3–8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmekteyken; hsCRP yöntemiyle daha düşük seviyeleri de saptanabilmekte ve günümüzde risk belirlenmesinde hsCRP ölçümleri kullanılmaktadır. Prospektif bir çalışmada (Women's Health Study -WHS), kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon, iskemik inme) gelişen kadınlarda bazal hsCRP değerlerinin gelişmeyenlere göre daha yüksek (sırasıyla 4,2 mg/l ve 2,8 mg/l) olduğu görülmüştür (158). MONICA çalışmasında (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), sağlıklı erkeklerde yedi yıllık takipte, yüksek bazal hsCRP değerleri ile miyokard infarktüsü gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır (159). Yukarıda özetlenen çalışmaların aksine, bazı çalışmaların bulguları (Carephilly Prospective Heart Study-CPHS (160), Cardiovascular Health Study-CHS (161) ve Rural Health Promotion Project-RHPP (161) ) hsCRP'nin kardiyovasküler olayları tahmin etmede rolü olmadığı yönündedir.

Statinlerin ateroskleroza engelleyici etkileri birincil koruma amaçlı yapılan büyük klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. ASTEROID çalışmasında yapılan IVUS takiplerinde statinlerin aterosklerotik plakların gelişimini engelleyici etkilerine ilaveten yüksek dozlarda plakları regresyona uğratabilecekleri gösterilmiştir (162). MIRACL çalışmasında akut koroner sendrom sonrası hemen statin tedavisinin başlanmasının rekürren iskemik olayların erken önlenmesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (163). Heeschen ve arkadaşları akut koroner sendromun başlangıcından önce statin

tedavisi başlanmasının sonraki 30 gün içerisinde ölüm ve Mİ oranını belirgin şekilde azalttığını bulmuşlardır (164). 4S, LIPID, CARE ve Kalp Koruma Çalışması (HPS) gibi büyük çalışmalarda bypasslı hastalar ikincil koruma grubuna dahil edilmiştir. CARE çalışmasında bypasslı hastalar özellikle alt grup olarak incelenmiş ve bu grupta tekrarlayan koroner olayların (iskemi, MI ve ölüm gibi) belirgin olarak (%33 oranında) azaldığı kaydedilmiştir (165).

Statinlerin LDL kolesterol sentezi üzerine olan etkileri dışında isoprenoid ara ürünlerinin sentezini engelleyici etkileri de vardır (166). Statinler doğrudan endotel kökenli NO sentezini, anjiyogenezi ve endotel progenitör hücrelerini artırır (167). NO'in etkinliğini artırır ve endotel fonksiyonlarında düzelmeye sağlar (168). Bu mekanizmalar ile lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oksidatif stresi, proliferasyon ve migrasyonu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir.

Kalp, akciğer, beyin, böbrek ve bağırsağı içeren birçok iskemi reperfüzyon modelinde, statinlerin doku hasarına karşı koruyucu bir ajan olduğu gösterilmiştir. Örneğin, bir rat kalp modelinde, simvastatinin miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı sonrasında lökosit-endotelial hücre etkileşimini inhibe ederek kardiyak kontraktıl fonksiyon ve koroner perfüzyonu koruduğu ve potent ve efektif bir kardiyoprotektif ajan olduğu gösterilmiştir (169).

Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA), bypass cerrahisi geçiren hastalar için 1999 yılında bir koroner bypass kılavuzu yayınlamış ve 2004 yılında bu kılavuz güncellenmiştir. Bu kılavuzun ameliyat sonrası faydanın maksimuma ulaştırılması bölümünün hiperlipidemisinin farmakolojik tedavisi kısmında

(kılavuz kanıt değeri A, sınıf I olmak üzere) statin tedavisine kontrendikasyonu olmayan tüm bypasslı hastaların statin tedavisi almasını önermektedir (170). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Yetişkin Tedavi Paneli (ATP III) önerilerine göre LDL kolesterolün etkin bir şekilde düşürülmesinin bypasslı hastalarda faydasını gösteren randomize kontrollü çalışmaları göz önüne alarak LDL kolesterolün, bypasslı hastalarda 100 mg/dl'nin altında tutulması önerilmektedir (171). HPS (172) ve PROVE-IT (173) çalışmaları, LDL kolesterolün yüksek doz statin tedavisi ile daha düşük seviyelere çekilmesinin ek faydalar sağlayacağını göstermiştir. Bunun üzerine ATP III güncellenmesi yapılmış ve bypasslı hastalarda diyabet, metabolik sendrom, sigara içimi gibi risk faktörleri devam ediyorsa veya ameliyat sonrası tekrar eden akut koroner sorunlar varsa bu hastalar çok yüksek riskli kabul edilip, LDL kolesterolün 70 mg/dl'nin altında tutulması önerilmiştir.

Tartışmalı bir konu da bypass ameliyatı sırasında statin tedavisinin nasıl planlanacağıdır. Geriye dönük olarak statin tedavisinin bypass ameliyatı öncesinde başlandığı bir çalışmada, statin tedavisinin bypass ameliyatından 1 yıl sonra ölüm, MI ve kararsız anjina pektoris belirlenerek azalttığı bildirilmiştir (174). Yine statin tedavisinin bypass ameliyatından 4 hafta önce başlandığı bir çalışmada, 1 yıllık anjiyografik izlem sonrası hem ven greftlerindeki oklüzyonda, hem de yeni gelişen aterosklerotik plaklarda belirgin azalma saptanmıştır (175). Bu ve benzeri çalışmaların sonucunda statin tedavisine planlanmış revaskülarizasyon öncesi başlanması görüşü giderek daha geniş çevrelerde kabul görmektedir.

Datani ve arkadaşları (176), preoperatif statin tedavisinin, KABGO sonrası gelişebilecek olumsuz kardiyovasküler olay insidansını azaltmada etkili olabileceğini

göstermişlerdir. Pascual DA ve arkadaşlarının çalışmasında preoperatif 2 haftalık atorvastatin tedavisinin postoperatif 30 günlük erken dönemde ölüm veya MI gibi komplikasyonlarda belirgin azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (177).

Collard CD ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, KPB ile KABGO uygulanan primer elektif vakalarda preoperatif statin tedavisinin postoperatif erken mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir (178). Pan W ve arkadaşlarının KABGO uygulanan 1663 hastayı içeren çalışmalarında, preoperatif statin tedavisi alan ve almayan hastalarda 30 günlük dönemde mortalite, MI, aritmi, strok ve renal disfonksiyonu içeren olumsuz kardiyovasküler olayları incelemişler ve preoperatif statin tedavisinin KPB ile KABGO sonrası erken dönemde mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (179).

Florens ve arkadaşlarının (180) çalışmasında ise elektif KABGO uygulanan hastalara preoperatif 24 saat öncesinde atorvastatin vererek randomizasyon yaptıkları çalışmada, cerrahi sonrası sistemik inflamatuvar cevap veya klinik sonuçlar açısından bir yarar sağlanamadığını belirtmişlerdir. Burada yarar sağlanamamasının muhtemel sebebi, statin tedavisi süresinin kısa olmasıdır. Statin tedavisinin işlemde ne kadar önce verileceği konusunda kesin süre bilinmemektedir. Deneysel çalışmalarda inflamasyon ve endotel fonksiyonunda belirgin yarar sağlanabilmesi için en az 14 günlük tedavi uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da, çalışma grubundaki hastalar operasyona alındıklarında, en az 15 gündür atorvastatin tedavisi almakta olan hastalar idi.

Tedavi ile inflamatuvar sitokin seviyelerinin düştüğünü gösteren farklı ajanlarla yapılan çalışmalar mevcuttur. PRAISE çalışmasında (181) amlodipinin İL-6 seviyesini düşürürken, TNF- $\alpha$  üzerine etkisi olmadığı, yüksek doz enalaprilin İL-6'yı azalttığı, beta adrenerjik stimölasyonla İL-1 ve TNF- $\alpha$  artarken, beta bloker tedavi ile azaldığı gösterilmiştir.

İL-6'nın plazma seviyesine statin tedavisinin etkisi halen tartışmalıdır; bazı otörler düşüş olduğunu, bazıları tarafsız olduklarını, bazıları da değişiklik olmadığını söylemektedirler ve belki de bu durumun populasyon çalışmalarına bağlı olduğu belirtilmektedir (182.183.184). Chello M ve arkadaşları KABGO sonrası sistemik inflamatuvar cevaba atorvastatinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında, İL-6 seviyesinde postoperatif 4. saatte statin grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşüş saptamışlar (185); üstelik istatistiksel olarak analiz edildiğinde SIRS skoru ile plazma İL-6 ve İL-8 seviyelerinin her ikisinin de büyük miktarda korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bir çalışmada preoperatif simvastatin tedavisi sonrası elektif KABGO sırasında İL-6 salınımında azalma olduğu rapor edilmiştir (186). Üstelik simvastatin tedavisinin kalp transplantasyonu sonrasında sitokin aktivasyonunu azaltmakla birlikte koroner arter fonksiyonunun gelişimiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (187).

Bizim çalışmamızda da, postoperatif 24. saatteki ortalama İL-6 değerleri çalışma grubunda  $43,4 \pm 18,5$ , kontrol grubunda ise  $69,6 \pm 19,2$  olarak tespit edilmiş ve çalışma grubunda atorvastatinin İL-6 değerinde, yaklaşık 26 birimlik ilave düşüş sağladığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

Yüksek hsCRP'nin gelecekteki kardiyovasküler olay riskini belirlediği ve hsCRP değerlerini düşürmenin koruyucu olabileceği düşünüldüğünde, hsCRP değerlerini etkileyebilecek stratejiler önem kazanmaktadır. Öncelikle hsCRP değerlerini düşürebilecek yaşam tarzı değişiklikleri (kilo vermek, egzersiz, diyet, sigaranın bırakılması, vb.) uygulanmalıdır. Farmakolojik yaklaşımlardan ise hormon replasman tedavisi, aspirin ve lipid düşürücü ajanların, özellikle statinlerin, hsCRP değerlerini etkileyebileceği üzerinde durulmuştur. Etkisi incelenen farmakolojik yaklaşımlar içinde sadece statinlerin çalışmalarda kararlı bir şekilde hsCRP seviyesini düşürdüğü görülmektedir. Bu konuda gerek birincil gerekse ikincil korunma alanında kanıtlar elde edilmiş ve değişik serilerde statin tedavisinin CRP seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (188,189).

Statinlerin hsCRP'yi azaltıcı etkisi farklı çalışmalarda atorvastatin, pravastatin, lovastatin ve serivastatin gibi farklı ajanlar ile gösterilmiştir (190.191.192.193). Statin tedavisinin yararı bazal inflamatuvar duruma bağlı gibi gözükmemektedir; statinler yüksek CRP seviyesi olan hastalarda kardiyak olay riskini belirgin olarak azaltmaktadır (194,195). Bir çalışmada perkutan girişim öncesi başlanan düşük doz statinin perkutan girişim öncesi ve perkutan girişim sonrası erken dönemde serum CRP düzeylerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (196). Başka bir çalışmada KAH olan ve olmayan hastalara 8 hafta süreyle 10 mg/gün atorvastatin verilerek tedavi öncesi ve tedavi sonrası trigliserid, total, LDL ve HDL kolesterol ile hsCRP düzeyleri karşılaştırılmış ve KAH olan ve olmayan hiperlipidemili hastalarda atorvastatinin lipit düşürücü etkisinden bağımsız olarak hsCRP düzeylerini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (197).

Bizim çalışmamızda da postoperatif 24. saatteki medyan hsCRP değerleri çalışma grubunda 88,0 (18), kontrol grubunda ise 113 (22) olarak tespit edilmiş olup çalışma grubunda atorvastatinin hsCRP değerinde 20 birimlik ilave bir düşüş sağladığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak preoperatif atorvastatin tedavisi serum inflamasyon parametrelerinden hsCRP ve İL-6 seviyesinde sağladığı azalma ile KPB ile KABGO sonrası meydana gelen sistemik inflamatuvar yanıtı önlemede etkilidir. KPB sırasında aktive olan inflamatuvar süreç birden fazla mekanizma ile meydana geldiği için tek bir yolun inhibe edilmesi ile tam bir klinik düzelme görülmeyebilir. Yukarda sayılan inflamatuvar süreç aktivasyonunda ön planda olan maddelerin bir kaçının antagonize edilmesi inflamatuvar cevabı azaltmada ve oluşan postoperatif komplikasyonları önlemede faydalı olabilir.

## ÖZET

### ***“Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi Sonrası Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu İnsidansını Azaltmada Statinlerin Etkinliğinin Araştırılması”***

**Amaç:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu koroner arter bypass greft operasyonu sonrası sıklıkla gözlenmektedir. Son çalışmalar preoperatif statin tedavisinin C-reaktif protein, sitokinler ve adezyon molekülleri gibi inflamasyon ile ilgili değişkenlerde bariz bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yüzden preoperatif atorvastatin tedavisinin kardiyopulmoner bypass sonrası sistemik inflamatuvar yanıtta etkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Elektif koroner arter bypass ameliyatı yapılan kırk hasta iki gruba ayrıldı. Hastalar atorvastatin (20 mg/gün, grup I, n=20) veya plasebo (grup II, n=20) tedavisi ile cerrahi öncesi randomize edildi. Tüm hastalar kardiyopulmoner bypass ile opere edildi ve preoperatif ve postoperatif 24. saatlerde inflamasyon parametreleri için kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Her iki grupta da preoperatif demografik veriler açısından farklılık yoktu. Postoperatif 24. saatteki medyan hsCRP seviyesi çalışma grubunda 88,0 (18), kontrol grubunda 113 (22), mean interlökin-6 seviyesi ise çalışma grubunda  $43,4 \pm 18,5$ , kontrol grubunda  $69,6 \pm 19,2$  olarak tespit edildi ve her iki parametrenin de çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Kardiyopulmoner bypass ile elektif koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif atorvastatin tedavisi inflamasyon parametrelerinin seviyesini azaltır ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu önlemede etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, C-reaktif protein, interlökin-6, kardiyopulmoner bypass.

## **ABSTRACT**

***“The effectiveness of statins in decreasing the incidence of systemic inflammatory response syndrome after coronary artery bypass surgery”***

**Objective:** Systemic inflammatory response syndrome is frequently seen after coronary artery bypass graft surgery. Recent studies show that, preoperative use of statin treatment is associated with a decrease in inflammatory mediators such as C-reactive protein, cytokines and adhesion molecules. Thus, we've evaluated the effect of preoperative atorvastatin treatment on systemic inflammatory response after coronary artery bypass surgery.

**Material and methods:** Forty patients, who had elective coronary artery bypass surgery operation, were divided into two groups. Patients were randomized preoperatively as atorvastatin (20 mg/day, group I, n = 20) and placebo (group II, n = 20) groups. All of the patients were operated via cardiopulmonary bypass technique and blood samples were taken at preoperatively and postoperative 24<sup>th</sup> hours.

**Findings:** No significant changes were detected in case of preoperative demographic data. Post-operative 24<sup>th</sup> hour median hsCRP was 88,0 (18) in study group and 113 (22) in the control group, whereas mean interleukin-6 was 43,4 ± 18,5 in study group and 69,6 ± 19,2 in the control group and both of the parameters were significantly lower in the study group (p<0.05).

**Results:** Preoperative atorvastatin treatment in patients who had elective coronary artery bypass surgery decreases inflammation parameters and may be effective in preventing systemic inflammatory response syndrome.

**Key words:** Systemic inflammatory response syndrome, C-reactive protein, interleukin-6, cardiopulmonary bypass.

## KAYNAKLAR

1. Gibbon JH JR. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37: 171, 1954.
2. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 296–7.
3. Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wavemyocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the MULTicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J thorac Cardiovasc Surg* 116(3): 460–7, 1998.
4. Dow JW, Dickson JF, Hammer NA, Daddoys HL. Anaphylactoid hchock due to hom oligous. *Blood Exchange in the dog. J Thorac Cardiovasc Surg* 39: 449–456, 1960.
5. Fisher AR, Jones P, Barlow P, Kennington S, Saville S, FarrimondJ, Yacoub M. The influenceof mannitol on renal function during and after open-heart surgery. *Perfusion* 13(3): 181–6, 1998.
6. Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15(5): 672, 2001.
7. Polanzo DA. Perfusion safety: past, present, and future. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11(3): 383–90, 1997.
8. Kurusz M, Wheeldon DR. Risk containment during cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc surg* 2(4) 400–9, 1990.
9. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 886.
10. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich Ad. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risk of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 1510, 1992.
11. Murkin JM. The role of CPB management in neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1308.
12. McGowan jr FX, Ikegami M, Del NidoPJ. et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *J Thorac cardiovasc Surg* 1993; 106: 968–77.
13. Durmaz I, Buket S, Atay Y, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 306–15.
14. Tang AT, Alexiou C, HSU J, Sheppard SV, Haw MP, Ohri SK. Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 74(2): 372–7; 377, 2002.
15. Marchant WA, Wright S, Porter JB. Coronary artery bypass graft surgery in a patient with hemoglobine SC disease. *Anaesthesia* 56(7): 667–9; 2001.
16. Rosen HR, Vlahakes GJ, Rattner DV. Fulminant peptic ulcer disease in cardiac surgical patients: pathogenesis, prevention and management. *Crit Care Med* 1992; 20: 354–9.
17. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 325:382, 1991.
18. Krasna MJ, Flancaum L, Trooskin SZ et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988; 104:773.
19. Kehlet H. Surgical stres: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189–95.
20. Salter DR, Dyke CM, Wechsler AS. Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review. *J Card Surg* 1992; 7: 363–74.

21. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 972–7.
22. Darwille T, Grioir B, Jacobs R: The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Immunology and potential immuno therapy. *Infection* 1993; 21: 279-290.
232. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448–454.
24. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273–277.
25. Franke A, Lante W, Fackeldey V et al. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 363–371.
26. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury: effects of pharmacologic preconditioning and controlled reperfusion. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1252–1258.
27. Wan S, LeClere JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997; 112: 676–692.
28. Larman J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 425–438.
29. Weigand MA, Hörner C, Bardeheuer HJ, Bouchon A. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 455-475.
30. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of inflammatory response. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 385–405.
31. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973; 5: 395–407.
32. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump vs on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 260–269.
33. Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Jarvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 807–812.
34. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 819–823.
35. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146–1149.
36. Rahimtoola SF. A perspective on three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72 (Suppl 5): 123–125.
37. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP et al. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1490-1495.
38. Ege T. Kalp cerrahisinde sistemik inflamatuvar yanıt. Ed: Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi, Cilt II, I. Baskı, Çapa Tıp Kitabevi, 2004; 1075-1090.
39. Massoudy P, Zahler S, Freyholdt T et al. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: reduction of cardiac proinflammatory substances. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 566-574.
40. Massoudy P, Zahler S, Barankay A et al. Sodium nitroprusside during coronary artery bypass grafting: Evidence for an inflammatory action. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1059-1064.
41. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1661-1667.

42. Mickle DAG, Li R-K, Weisel RD et al. Water soluble antioxidant specificity against free radical injury using cultured human ventricular myocytes and fibroblast and saphenous vein endothelial cells. *J Moll Cell Cardiol* 22:1297(98), 1990.
43. Mickle DAG, Li R-K, Weisel RD et al. Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for acute evolving infarction. *Ann Thorac Surg* 47:533(99), 1989.
44. Palatianos GM, Forooilis CN, Vasili MI et al. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 129-135.
45. Huang H, Yao T, Wang W et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 136-140.
46. Baskaas ST, Flo-Halvorsen HI, Ovrum E et al. Leukocyte filtration during cardiopulmonary perfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999; 14: 107-117.
47. Lazar HL, Zhang X, Hamasaki T et al. Role of leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1745-1758.
48. Birdi I, Caputo M, Underwood M, et al. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 540-545.
49. Kilo J, Czerny M, Gorlitzer M, et al. Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1926-32.
50. Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:18-26.
51. Westaby S, Saatvedt K, White S, et al. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 667-672.
52. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, et al. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 420-424.
53. Ganon WF, Energy, Balance, Metabolism and Nutrition, Carbohydrate metabolism. Ganon W, ed. In; *Review of Medical Physiology* New York: Mc Graw Hill, 2001: 278-284.
54. Chiristenson J, Badel P, Simonet F et al. Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of CABG. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1237-44.
55. Sealy WC. Hypothermia: its possible role in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 788-91.
56. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. *Ann Surg* 132: 849,1950.
57. Paşaoğlu İ, Bozer AY. Miyokard korunması. *Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi*. A Yüksel Bozer editör. 1. Baskı, Cilt I, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp-damar Cerrahisi Bölümü Geliştirme derneği, Ankara pp: 125-161, 1985.
58. McCullough JN, Zhang N, Reich D, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 67: 1985-1899.
59. Davies LK. Hypothermia: Physiology and clinical use. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (ed): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore: Williams&Wilins, 1993: 140-154.
60. Cooley DA, Reul GJ, Wukach DC. Ischemic contracture of the heart 'stone heart'. *Am J Cardiol* 1972; 29: 575-77.
61. Akins CW, Non-cardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 174-81.
62. O. Melrose DG, Dieger DB, Bentall NH, Baker JBE. Elective cardiac arrest; preliminary communications. *Lancet* 1955; 2: 1-22.
63. Buckberg GD. A proposed solution to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 803-15.

64. Caputo M, Dihmis WC, Bryan AJ, Suleiman MS, Angelini GD. Warm blood hyperkalaemic reperfusion (hot shot) prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 59–64.
65. Johnson SL. The history of cardiac surgery. Baltimore: John Hopkins press, 1070:121.
66. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 41: 193, 1986.
67. Bernabei A, Gikakis N, Maione TE et al. Reversal of heparin anticoagulation by recombinant platelet factor 4 and protamine sulfate in baboons during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 765.
68. Blumenthal R. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 139; 4: 577–583.
69. Lefer A, Scalia R, Lefer D. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 281–287.
70. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436–1439.
71. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol Reduction and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
72. Packard CJ. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
73. Takameto M, Liao J. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712–1719.
74. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am Heart J* 2001; 88: 291–293.
75. Park HJ, Kng D, Irulea-Arispe L, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002; 91: 143–150.
76. Borghi C, Prandin MG, Costafv, ET AL. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 549–555.
77. Nakagami H, Jensen KS, Liao JK. A novel pleiotropic effect of statins: prevention of cardiac hypertrophy by cholesterol-independent mechanisms. *Ann med* 2003; 35: 398–403.
78. Braun-Dullaues RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation* 1998; 98: 82–89.
79. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230–235.
80. Ridker PM, Miles JS, Downs JR et al. Lovastatin 20–40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS. *Circulation* 2000; 102(Suppl): 11833.
81. Nissen Se et REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291 (9) 1071–80.
82. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002; 82: 5–18.
83. Vaughan CJ. Prevention of stroke and dementia with statins: effects beyond lipid lowering. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 23B–29B.
84. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albert JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781–1791.

85. James R. Sowers. Effects of Statins on the Vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91(sup):14B-22B
86. Mital S, Zhang X, Zhao G, Bernstein RD, Smith CJ, Fulton DL, Sessa WC, Liao JK, Hintze TH. Simvastatin upregulates coronary vascular endothelial nitric oxide production in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2649-H2657.
87. Alvarez De Sotomayor M, Herrera MD, Marhuenda E, Anriantsitohaina R. Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1179-1187.
88. Amin-Hanjani S, Stagliano NO, Yamada M, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001; 32: 980-986.
89. Silva JA, Ecobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Unstable angina: a comparison of angiographic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92: 1731-1736
90. Brown BG, Hillier L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression in coronary disease. Observations from the FATS Trial. *Familial Atherosclerosis Treatment Study. Ann N Y Acad Sci* 1995; 748: 407-418.
91. Sowers JR. Endothelial vasodilation effects of statins in type 2 diabetic patients: response to rosiglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25: 1242-1243.
92. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451-1458.
93. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346: 1999-2001.
94. Pruefer D, Scala R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leucocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 9: 2894-2900.
95. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 20: 1212-1217.
96. Aviram M, Dankner G, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 41: 229-235.
97. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilation by HMG-coA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 61-69.
98. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 1043-1046.
99. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
100. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 265-272.
101. Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, Kochsiek K. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64: 196-201.
102. Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Green P, Lurie Y, Djaldetti M. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 512-517.
103. Jay RH, Ramping MW, Betteridge DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. *Atherosclerosis* 1990; 85: 249-256.

104. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, Izumi Y, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122: 225–233.
105. Standley PR, Ali S, Bapna C, Sowers JR. Increased platelet cytosolic calcium responses to low density lipoprotein in type II diabetes with and without hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 938–943.
106. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115–126.
107. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target vascular proliferative disease. *Circulation* 1998; 98: 82–89.
108. Raiteri M, Arnaboldi R, Mc Geedy P et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *J Pharmol Exp Ther* 1997; 281: 82–89.
109. Negegre-Aminau P, van Vliet AK, Van Erek et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345: 259–268.
110. Axel DI, Riessen R, Runge H et al. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 619–29.
111. Stark WW, Blaskovich MA, Johnson BA et al. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1998; 275(1 Pt 1): L 55–63.
112. Gujjarro C, Blanco-Colio LM, Ortega M et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83: 490–500.
113. Soma MR, Donetti E, Parolini C et al. HMG CoA reductase inhibitors. In vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 571–8.
114. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering are they clinically relevant? *European Heart Journal* 2003; 24: 225–248.
115. Dupuis J. Mechanism of acute coronary syndromes and the potential role of statins. *Arterioscler Suppl* 2001; 2: 9–14.
116. Conti CR. Updated pathophysiologic concepts in unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 2001; 141 (2 Suppl): S 12–4.
117. Bernini F, Didoni G, Bonfadini G et al. Requirement for mevalonate in acetylated LDL induction of cholesterol esterification in macrophages. *Atherosclerosis* 1993; 104: 19–26.
118. Semenza GL. Regulation of hypoxia-induced angiogenesis: a chaperone escorts VEGF to the dance. *J Clin Invest* 2001; 108: 39–40.
119. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407: 242–8.
120. Blann AD, Belgore FM, Constant J et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1160–3.
121. Wilson SF, Herrmann J, Lerman LO et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 2002; 105: 415–8.
122. Oi S, Haneda T, Osaki J et al. Lovastatin prevents angiotensin-II induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 376: 139–48.
123. Dechend R, Fiebeler A, Park JK et al. Amelioration of angiotensin-II induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Circulation* 2001; 104: 576–81.
124. Par HJ, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors up-regulate transforming growth factor-beta signaling in cultured heart cell via inhibition of geranylgeranylation of RhoA GTPase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11525–30.

125. Laufs U, Kitler H, Konkol C et al. Impact of HMG CoA reductase inhibition on small GTPases in the heart. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 911–20.
126. Patel R, Nagueh SF, Tsyboleva N et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 317–24.
127. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 58–60.
128. Lefer AM, Campbell B, Shinn YK et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100: 178–184.
129. Lfer DJ, Scalia R, Jones SP et al. HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2001; 15: 1454–1456.
130. Coelho-Filho OR, De Luca IMS, Tanus-Santos JE et al. Pravastatin reduces myocardial lesions induced by acute inhibition of nitric oxide biosynthesis in normocholesterolemic rats. *Int J Cardiol* 2001; 79: 215–21.
131. Kumagai, K, Nakashima, H, Saku, K The HMG CoA-reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;62,105–111.
132. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 1343–5.
133. Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 869.
134. Walsh E, Winstein GS, Franzone A, et al. Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina. *Tex Heart Institute J* 1986, 13: 105.
135. Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Overen W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. *Chest* 1999; 116: 892–8.
136. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "offpump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III 95–100.
137. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J. Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25: 35–42.
138. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69: 1198–204.
139. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 759.
140. Sato H, Zhao ZQ, Todd JC, et al. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 399–409.
141. Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al. TNF- $\alpha$  causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and-independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: 2565–74.
142. Oyama J, Shimokawa H, Momii H, et al. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest* 1998; 101: 2207–14.
143. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 1007–12.
144. Andersen LW, Baek L, Degn H, et al. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 115–9.

145. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *JCTVA* 1996; 10:187.
146. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497–503.
147. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542–8.
148. de Waal MR, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174:1549.
149. Fitch JC, Rollins S, Matis L, et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100: 2499–506.
150. Yilmaz M, Ener S, Akalin H, Sagdic K, Serdar OA, Cengiz M. Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation. *Perfusion* 1999;14: 201–6.
151. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003;76: 117–23.
152. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273: 117–123.
153. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626–635.
154. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.
155. Auer J, Berent R, Lassing E, et al. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002;43: 607–19.
156. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 1995;762:102-7.
157. Shah SF, Newby LK. C-reactive protein: A novel marker of cardiovascular risk. *Cardiology in Review* 2003; 11: 169–79.
158. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–3.
159. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99: 237–42.
160. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21: 1584–90.
161. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121–7.
162. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
163. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 430–6.

164. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–52.
165. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99: 216–23.
166. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110: 285–8.
167. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97: 1129–35.
168. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 61–9.
169. Lefer AM, Campbell B, Shin YK et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation*. 1999; 100: 178–184.
170. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110: 340–437.
171. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486–97.
172. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361: 2005–16.
173. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
174. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004 Sep 14;110(11 Suppl 1): 45–9.
175. Christenson JT. Preoperative lipid control with simvastatin reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization. *Cardiovasc Surg* 2001;9: 33–43.
176. Datani MI, Elnicki M, Jain AC et al. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1128–30.
177. Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL et al. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 78–84.
178. Collard CD, Body SC, Shernan SK et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 392–400.
179. Pan W, Pintar T, Anton J et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110(2): 45–49.
180. Florens E, Salvi S, Peynet J et al. Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 2001; 16: 232–9.
181. Mohler ER 3rd, Sorensen LC, Ghali JK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 35–41.

182. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1194–1199.
183. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108: 1560–1566.
184. Jialal I, Stein D, Balis D et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933–1935.
185. Chello M, Patti G, Candura D et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 660–67.
186. Brull JD, Sanders J, Rumley A et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 431–3.
187. Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM et al. Simvastatin treatment is associated with improvement in cardiac endotheliumfunction and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 8 14–18.
188. Yefilbursa D, Serdar OA, Cofikun fi, Saraç M, Mehmetoğlu E, Doğan EF, et al. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hiperlipidemili hastalarda atorvastatinin high sensitive CRP düzeylerine etkisi. *MN Kardiyoloji* 2003; 3: 174–7.
189. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 642–8.
190. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344: 1959–65.
191. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100: 230–5.
192. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191–3.
193. Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Nosedá G. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002;23:794–9.
194. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2006–12.
195. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750–6.
196. Gülmez Ö, Atar İ, Atar İA ve ark. Perkutan koroner girişimler öncesi düşük doz statin kullanımının işlem sonrası CRP düzeyine etkisi. *MN-Kardiyoloji dergisi* 2005; 12(1): 15–20.
197. Yeşilbursa D, Serdar OA, Coşkun Ş ve ark. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hiperlipidemili hastalarda atorvastatinin high sensitive CRP düzeylerine etkisi. *MN-Kardiyoloji dergisi* 2003; 10(3): 174–177.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan SOLAK, Prof. Dr. Tahir YÜKSEK, Prof. Dr. Cevat ÖZPINAR, Prof. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Prof. Dr. Ali SARIGÜL, Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN, Doç. Dr. Kadir DURGUT, Doç. Dr. Erdal EGE, Doç. Dr. Niyazi GÖRMÜŐ, Doç. Dr. Ahmet ÖZKARA, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt NARİN, değerli asistan arkadaşlarım, rotasyon yaptığım kliniklerde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli öğretim üyesi hocalarım ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Erdal EGE, biyokimyasal parametrelerin çalışılması aşamasındaki katkılarından dolayı Biyokimya AD. Öğr. Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sevil KURBAN, istatistik aşamasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Cüneyt NARİN, Uzm. Dr. Fatih KARA, kan örneklerinin alınması ve toplanmasındaki katkılarından dolayı ameliyathane, yoğun bakım ve servis hemşire, sağlık memuru ve personellerine teşekkür ederim.

Ayrıca yetişmemde büyük emekleri olan anne ve babama, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Arzu BURCU DERELİ ve onunla ilgilenemediğim için sürekli tezin ne zaman bitecek baba diye soran kızım Azra DERELİ ve yakında doğumunu beklediğimiz oğlumuzla sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.