

¹ Kemal KORKMAZ

¹ Hikmet Selçuk GEDİK

² Gökhan LAFÇI

² Adnan YALÇINKAYA

² Adem İlay D KEN

² Kerim ÇALI

¹ Düzce Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Düzce, Türkiye

² Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Submitted/Başvuru tarihi:
28.03.2011
Accepted/Kabul tarihi:
04.05.2011
Registration/Kayıt no:
11 03 194

Corresponding Address
/Yazışma Adresi:

Dr. Kemal KORKMAZ
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD. Konuralp, DÜZCE
e-posta:
kemalkorkmaz44@hotmail.com

© 2012 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Off-Pump ile On-Pump Koroner Bypass Cerrahisinde İnflamatuar Yanıtın Karşılaştırılması

The Comparison of Inflammatory Response in Off-Pump and On-Pump Coronary Bypass Surgery

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda off-pump ve on-pump yöntemi ile koroner bypass operasyonu yapılan hastalardaki inflammatuar yanıtta önemli olan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile C-reaktif protein (CRP) düzeyleri karşılaştırılarak klinik yansımaları incelenmiştir.

Çalışma planı: Kliniğimizde koroner bypass operasyonu yapılan 40 hasta çalışmaya alındı. Birinci grup on-pump hastaları (Grup I, n=20), ikinci grup ise off pump (Grup II, n=20) hastalarından oluştu. Her iki grupta operasyondan bir gün önce ve postoperatif 6. saatte tümör nekrozis faktör, ayrıca operasyondan bir gün önce, postoperatif 1. ve 3. günlerde C-reaktif protein ile akyuvar düzeylerine bakıldı.

Sonuçlar: Karşılaştırıldığında tümör nekrozis faktör düzeylerinde preoperatif dönemde anlamlı bir fark izlenmezken (p=0.098), postoperatif dönemdeki tümör nekrozis faktör düzeyleri Grup I'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.016). Her iki gruptaki preoperatif C-reaktif protein düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0.074), Grup I'de postoperatif 1. ve 3. gündeki C-reaktif protein düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.021 - p:0.019). Her iki grubun preoperatif (p=0.094), postoperatif 1.gün (p=0.091) ve postoperatif 3.gün (p=0.095) white blood cell düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tartışma: Kardiyo-pulmoner by-pass kullanılarak yapılan operasyonlarda inflammatuar yanıtın bir göstergesi olan tümör nekrozis faktör ve C-reaktif protein düzeyleri atan kalpte yapılanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Off-Pump Koroner Cerrahi, On-Pump Koroner Cerrahi, İnflamatuar Yanıt

ABSTRACT

Objective: In this study, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) levels which are important in inflammatory response to off pump and on pump coronary by-pass surgery, were compared and their clinical reflections were examined.

Study plan: Forty patients who underwent coronary artery by-pass grafting in our clinic, were included in the study. The first group included on-pump patients (Group I, n=20) and second group included off pump patients (group II, n=20). In both groups the day before surgery and post operative sixth hour of tumor necrosis factor, as well as the day before surgery, post operative first and third days of C - reactive protein levels were measured.

Results: In the comparison of TNF- α levels, while the preoperative levels were not significantly different in both groups (p=0.098), postoperative levels of Group 1 were significantly higher (p=0.016). In both groups any significant difference between pre operative CRP levels (p=0.074) was not found. In Group I, the first and third postoperative day CRP levels were significantly higher (p=0.021-p=0.019). White blood cell levels of each group at preoperative (p=0.094), post operative 1st day (p=0.091) and post operative 3rd day (p=0.095) were not significantly different.

Conclusion: As an indicator of inflammatory response, the tumor necrosis factor- α and C-reactive protein levels were significantly higher in operations using cardiopulmonary by-pass than surgeries on beating heart.

Key Words: Off-pump coronary surgery, On-pump Coronary Surgery, Inflammatory Response

GİRİŞ

Koroner bypass ameliyatlarında kalp akciğer pompasının kullanımı; teknolojiye paralel olarak ekstrasirküler sirkülasyon tekniklerindeki yenilikler ve myokard koruma tekniklerinin geliştirilmesi, hareketsiz, kansız operasyon sahası ve artmış cerrahi konfor ile beraber greft anastomozunun daha rahat yapılabilmesi nedeniyle daha çok tercih edilir

olmu tur. Ekstrakorporeal dolaşımın bu avantajı yanında inflamatuvar sistemi tetiklemesiyle birlikte renal, solunumsal, serebral ve gastrointestinal gibi birçok organ ve sistemi etkileyen yan etkileri göz ardı edilemeyecek de erlerde olabilmektedir. Bununla birlikte off pump yapılan operasyonlarda ameliyatın konforu için gerekli çalımlar da yapılmı ve stabilizasyon cihazlarının (Genzyme, starfish, octopus vb.) geli tirilmesine neden olmu tur. Böylece atan kalpte koroner cerrahiye ilgi artarken, ekstrakorporeal sirkülasyonla yapılan ameliyatlarda da daha çok kar ıla tırılma ansı bulunmu tur. Buna ba lı olarak her iki tekni in birbirine olan üstünlükleri de ara tırılmı tır.Çalı mamızın amacı inflamatuvar olayların kalp üzerine olan negatif etkileriyle beraber on-pump veya off-pump yapılan operasyonların hangisinin insan fizyolojisine daha uygun oldu unu ortaya çıkarmaktır.

MATERYAL VE METOD

Klini imizde koroner bypass operasyonu yapılan 40 hasta çalı maya alındı. Tüm hastalar çalı ma hakkında bilgilendirildi ve izinleri ve hastane etik kurul onayı alındı. Çalı ma dı ı bırakılma kriterleri; sistemik hastalık varlı ı, 75 ya üstü, serebral iskemik atak öyküsü, kronik böbrek yetmezli i, diabetes mellitus, ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %50'nin altında olması, 4 ya da daha fazla damar hastalı ı ve daha önceden operasyon öyküsü varlı ı idi. Çalı ma dı ı bırakılma nedenlerinde inflamatuvar yanıtı etkileyecek hastalıklar göz önünde bulunduruldu ve her iki gruptaki hastalarda benzer özellikler olmasına (ya , cinsiyet, yapılan greft sayısı, euroscore) dikkat edildi. Bu hastalar randomize edilerek ameliyata alındı. Birinci grupta koroner bypass ameliyatı on pump (Grup I, n=20), ikinci grupta ise (Grup II, n=20) off pump yapıldı. Preoperatif NYHA (NewYork Heart Association) fonksiyonel kapasite (FK) de erlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. NYHA FK'a göre I. grupta 10 hasta class II, 10 hasta class III iken; grup II'de 8 hasta class II, di er 12 hasta class III olarak tesbit edildi. (Tablo-4) Her iki grupta operasyondan bir gün önce ve postoperatif 6.saatte

Tablo- 1: Demografik veriler

DEĞİŞKENLER	ON-PUMP (n=20)	OFF-PUMP (n=20)	P değeri
Yaş	61.65	59.35	0.643
Cinsiyet E / K	13 / 7	12 / 8	0.585
Euroscore	1.83 ± 1.62	1.92 ± 1.44	0.692
NYHA FK II/III	10/10	8/12	0.518

NYHA: NewYork Heart Association

TNF- , ayrıca operasyondan bir gün önce, postoperatif 1. ve 3. günlerde CRP ile WBC düzeylerine bakıldı.

Ameliyat Tekni i: Grup I'de operasyonda myokardiyal koruma için antegrad retrograd so uk kristaloid kardiyopleji solüsyonu (Plegisol, Abbott laboratuvarları USA) ve devamında retrograd so uk kan kardiyoplejisi verildi. Aortik klemp açılmadan hemen önce retrograd terminal sıcak kan kardiyoplejisi verildi.

Tüm hastalarda standart cerrahi prosedür uygulandı. Distal anastomozlar yapıldıktan sonra proksimal anastomozlar aortik klemp açıldıktan sonra parsiyel aort oklüzyon klempini kullanılarak gerçekleştirildi.

Grup II'de; L MA çıkarılmasını takiben 200 IU/kg dozunda heparin IV uygulandı ve ACT de eri 250 saniye üzerinde tutuldu. Koroner bypasslar Octopus (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) epikardiyal stabilizatör kullanılarak yapıldı. Kan akımını önlemek amacıyla arter proksimaline plastik bulldog kondu. Distal anastomozlar yapıldıktan sonra proksimal anastomozlar parsiyel aort oklüzyon klempini kullanılarak gerçekleştirildi. Anastomozların tamamlanmasından sonra heparin % 80 oranında nötralize edildi.

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dk santrifüj edilerek serumları -80 derecede saklandı. Saklanan kan örneklerinden CRP ölçümü Beckman test kiti kullanılarak nefelometrik yöntemle yapılırken, TNF- ölçümü Elisa test kiti kullanılarak yapıldı.

statistiksel Analiz: istatistiksel de erlendirmelerin tümü Windows XP Home Edition altında çalı an SPSS 13,0 (Statistical Package For Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Verilerdeki nonparametrik de i kenlerin iki ya da daha çok yönlü çapraz kategorileri arasında ba ımlılık olup olmadı ına bakmak için x2 (ki-kare) ba ımsızlık testi kullanıldı. n1 ve n2 hacimli ba ımsız iki örne in aynı medyanlı popülasyondan alınımı rastgele örnekler olup olmadı ını test etmek için T – test kullanıldı. Bulunan p<0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruptaki hastalar demografik olarak benzer özellikte (ya , cinsiyet, euroscore ve fonksiyonel kapasite gibi) olup istatistiksel olarak demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo-1).

Hastalarda kan ve kan ürünleri kullanımı, postoperatif drenaj, yo un bakım ve hastanede kalı süreleri, yapılan greft sayısı, entübasyon süreleri (Tablo 2)'de gösterilmektedir.

Sol internal mammarian arter (L MA) tüm hastalarda

Tablo 2: Postoperatif incelenen de ğerler

	ON-PUMP (n= 20)	OFF-PUMP (n= 20)	P değeri
Kan kullanımı(ünite)	2.55 ± 0.91	1.46 ± 0.83	0.014 *
TDP kullanımı(ünite)	2.72 ± 1.14	1.64 ± 0.99	0.018 *
Postoperatif drenaj(ml)	890.00 ± 189.41	742.00 ± 185.45	0.097
Entübasyon süresi(saat)	13,50 ± 6.46	8,87 ± 4.52	0.021 *
Yoğun bakım süresi(gün)	1.52 ± 0.44	0.89 ± 0.21	0.015 *
Hastanede kalış süresi(gün)	7.90 ± 2.18	5.78 ± 0.82	0.027 *
Greft sayısı	2,15 ± 0.56	1,90 ± 0.34	0.215

* İstatistiksel Olarak Anlamlı

kullanıldı. Her iki grupta birden fazla bypass yapılan hastalarda greft olarak safen veni kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre Grup I'de postoperatif kan (p=0.014) ve TDP kullanımı (p=0.018), ekstübasyon süresi (p=0.021), yoğun bakım (p=0.015) ve hastanede kalış süresi (p=0.027) anlamlı olarak daha yüksek bulundu Grup I'de postoperatif drenajda (p=0.097) anlamlı fark bulunmadı (Tablo-2).

Her iki grupta da mortalite ve morbidite görülmedi. Karşılaştığımız TNF- α düzeylerinde preoperatif dönemde anlamlı bir fark izlenmezken (p=0.098), postoperatif dönemdeki TNF- α düzeyleri Grup I'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.016) (Tablo-3).

Her iki gruptaki preoperatif CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0.074), Grup I'de postoperatif 1. ve 3. gündeki CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.021 - p:0.019) (Tablo-4).

Her iki grubun preoperatif (p=0.094), postoperatif 1.gün (p=0.091) ve postoperatif 3.gün (p=0.095) WBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo- 5).

TARTI MA

Açık kalp cerrahisinde uygulanan fizyolojik olmayan prosedürlere bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar süreç başta kalp olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilir. Bu inflamatuvar süreç trombin,

Tablo-3: TNF- α ölçümleri

	ON-PUMP (n=20)	OFF-PUMP (n=20)	P değeri
Preoperatif TNF-α (pg/ml)	12.26 ± 3.12	11.19 ± 2.11	0.098
Postoperatif TNF-α (pg/ml)	19.84 ± 2.42	12.87 ± 1.45	0.016 *

* İstatistiksel Olarak Anlamlı

komplemanlar, sitokinler, nötrofiller, adezyon molekülleri, mast hücreleri ve birçok inflamatuvar mediatörün aktivasyonu ile ortaya çıkabilmektedir. Kalp cerrahisinde ortaya çıkan bu inflamatuvar süreç özellikle kanın bypass hatlarının endotelial olmayan yabancı yüzeylerine teması ile başlanmaktadır (1).

İnflamasyon normalde ortaya çıkan doku hasarına karşı vaskülarize dokuların koruyucu bir cevabıdır (2). Tetiklenen humoral kaskadın sonunda vücuttaki tüm endotelial hücrelerin aktivasyonu kendini, damar endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin yaygın biçimde açığa çıkmasıyla gösterir. Oluşan yaygın endotelial hücre hasarının yıkıcı etkileri, Kardiyopulmoner Bypass (KPB) aracılı "Sistemik inflamatuvar Cevap Sendromu" (SIRS) olarak bilinir. SIRS sırasında aktive olan kan protein ve hücreleri KPB'nin esas komplikasyonları olan koagülopati, respiratuvar yetmezlik, miyokard disfonksiyonu, renal yetmezlik ve nörokognitif defektlere yol açar (3). Sonuçta multiorgan yetmezliği gelişir.

TNF- α inflamatuvar cevapta en erken salınan ve en önemli endojen mediatördür. Monositlerden başta stimule edilmiş T lenfosit hücreleri ve naturel killer hücrelerince de üretilir. Nötrofilleri aktive eder, ancak asıl etkisi endotel hücreleri üzerindedir. Endotel hücre

Tablo-4: CRP ölçümleri

	ON-PUMP (n=20)	OFF-PUMP (n=20)	P değeri
Preoperatif CRP (mg/dl)	1.12 ± 0.47	0.88 ± 0.36	0.074
Postoperatif 1.gün CRP (mg/dl)	12.94 ± 2.88	8.22 ± 2.32	0.021 *
Postoperatif 3.gün CRP (mg/dl)	18.85 ± 3.43	13.15 ± 2.77	0.019 *

* İstatistiksel Olarak Anlamlı

Tablo-5: WBC ölçümleri

	ON-PUMP (n=20)	OFF-PUMP (n=20)	P değeri
Preoperatif WBC ($10^9/mm^3$)	9.24 ± 2.13	8.87 ± 2.02	0.094
Postoperatif 1.gün WBC ($10^9/mm^3$)	14.15 ± 3.21	13.46 ± 2.96	0.091
Postoperatif 3.gün WBC ($10^9/mm^3$)	11.08 ± 2.23	10.47 ± 2.04	0.095

* İstatistiksel Olarak Anlamlı

aktivasyonuna yol açar ve IL-10 salınımını uyarır (4). Yüksek konsantrasyonlarda miyokard kontraktilitesini deprese eder, kan basıncı ve doku perfüzyonunu azaltır, intravasküler tromboza yol açar, kan ekserini dü ürebilir (4).

Wei ve arkadaşları (6) tarafından yapılan dü ük riskli koroner arter bypass cerrahisinde sitokin yanıtı çalı masında TNF- , IL-6, IL-8, IL-10 seviyeleri anestezi indüksiyonu öncesi, reperfüzyondan 5 dakika sonrası, 1. 4. ve 20. saat ölçümü ve çalı ma sonuçlarına göre TNF- , IL-6, IL-8, IL-10 seviyelerinde koroner bypass sonrası anlamlı de i iklikler bulmu lar ve artımı sistemik proinflatuar sitokin seviyelerinin postoperatif miyokardiyal disfonksiyonla ilgili oldu u sonucuna ula mı lar.

Diegeler ve arkadaşlarının (7) yaptı ı bir çalı mada KPB ve kristaloid kardiyopleji ile konvansiyonel yöntemleri kullanılarak yapılan koroner bypass operasyonları inflamatuvar yanıt açısından kar ıla tırılmı ve hastalarda TNF- , IL-6, IL-8 düzeyleri ara tırılmı . Bu çalı mada TNF- , IL-6, IL-8 düzeyleri ilk ik grupta artımı olarak bulunmu . Bizim çalı mamızda da bu çalı malara benzer sonuçlar ortaya çıktı. Atan kalpteki TNF- de erleri anlamlı olarak KPB grubuna göre daha dü ük çıktı.

Kraube ve arkadaşları (8) yapılan çalı mada IL-8 ve TNF- salınımı ile miyokardiyal iskemi olu umu tanımlanmı tır. Yine Wan ve arkadaşları (9) yaptıkları bir çalı mada KPB'dan sonra TNF- , IL-6, IL-8 gibi proinflatuar sitokinlerin artı mın hemodinamik instabilite ve miyokardiyal hasar ile ili kili oldu unu tespit etmi lerdir. TNF- 'nın kalp yetmezli inde yüksek de erlerde bulunması ve negatif inotropik etkilerinin oldu u bilinmektedir (10-11). Çalı mamızda hiçbir hastada hemodinamik instabilite ve myokardial iskemi bulguları olmadı .

Abacılar ve arkadaşlarının (12) yaptı ı bir çalı mada postoperatif TNF- düzeyinin > 20 pg/ml oldu u hastalarda postoperatif mediastinal drenaj ve entübasyon sürelerinin anlamlı olarak daha fazla

oldu unu bulmu lar. Bizim çalı mamızda da TNF- düzeyinin anlamlı olarak yüksek oldu u grupta postoperatif drenaj di er gruptan daha fazla idi (Grup I: 890,00 ± 189,41 iken, Grup II: 742,00 ± 185,45), ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte entübasyon süreleri Grup I'de anlamlı olarak daha uzun bulundu (Grup I: 13,50 ± 6.46, Grup II: 8,87 ± 4.52).

Açık kalp cerrahisinde uygulanan ekstrasifzyolojik prosedürlere ba lı olarak aktive olan kaskadlardan dolayı ba layan inflamasyon süreci ve hücre sel zedelenmeyi takipte CRP'nin de büyük önemi vardır (13). CPB'yi takiben ilk 6. saatte CRP ile C3-C4'ün yükseli i söz konusudur (14). C3 postoperatif 24 saatten uzun sürede normale ir. Ancak CRP artı ı özellikle postoperatif 24 saatte ba lar. 46 saatten sonra pik yapar. Bu daha çok (protamin reaksiyonundan ziyade) doku hasarı ve inflamasyona cevaptandır. 72 saatten sonra ise azalma e ilimine girerek 5. günden sonra normale döner. Genellikle CRP yüksekli i bifaziktir. Birinci faz; CPB sırasındaki faz, ikinci faz ise ilk 5 günlük fazdır (15).

iskemik kalp hastalıkları grubunda da CRP artı ıyla iskemik-nekrotik atak sonrasında artımı kompleman ve troponin T düzeylerinin paralellik gösterdi i rapor edilmi tir (16,17). skemik nekroz sonrası ortaya çıkan miyokard infarktüs tablosunun boyutuyla artımı CRP düzeyi de korelasyon göstermi tir (18). Artımı CRP'nin morbidite ve mortalite için ba ımsız risk faktörü oldu u belirtilmi tir (19). Bu ara tırmalardan yola çıkarak çalı mamızda CRP düzeylerini de ara tırdık. Grup I'de postoperatif CRP düzeyleri anlamlı olarak Grup II'den daha yüksek çıktı. Bu da bize daha önceki çalı maların verilerine paralel do rultuda KPB kullanılan hastalarda sistemik inflamasyonun atan kalpte bypass yapılanlara göre daha fazla oldu unu gösterdi.

Burius ve arkadaşlarının (20) yaptı ı bir çalı mada postoperatif CRP'nin yüksek seyretti i dönemlerle aritmi varlı ı arasında sıkı ili ki bulunmu tur. Bunun, inflamatuvar süreçte açı a çıkan toksik madde ve mediatörlerin atriyal-ventriküler ileti yollarını imik olarak irrite etmesi ve ektopik odaklardaki aktivasyon artı ıyla oldu u belirtilmi tir.

Ancak bizde her ne kadar CRP düzeyleri yüksek çıktıysa da hemodinamiyi etkileyecek düzeyde bir aritmi problemiyle kar ıla madık.

Yakın zamanda Boeken ve arkadaşları (21) koroner ve kapak cerrahisi uyguladıkları 50' er hastadan olu an preoperatif yüksek duyarlı CRP de eri yüksek (>5mg/L) ve normal olan kar ıla tırmalı iki grup üzerinde yaptıkları çalı ma neticesinde, yüksek olan grupta komplikasyonları daha fazla bulmu lar.

Buradan yola çıkacak olursak CRP de erlerinin yüksekli i ile morbidite ve mortalitenin yüksekli i arasında do ru orantı olabildi ini söyleyebiliriz. Bizim hasta grubumuzda da CRP artı nın anlamlı derecede yüksek oldu u grupta (Grup 1) yo un bakımda kalı ve hastanede kalım süreleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

KPB'ın postoperatif morbidite ve mortalite için bir risk faktörü oldu u bilinmektedir ancak prospektif randomize çalı malar, iki teknik arasında morbidite ve mortalite bakımından anlamlı bir fark ortaya koyamamı tır (22-23). Atan kalpte revaskülarizasyon, erken mortaliteyi arttırmamaktadır (21). Hatta bazı retrospektif serilerde azalttı ı bildirilmektedir (22).

İlk dönemlerdeki gözlemsel çalı malarından elde edilen veriler, Off-pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) ile daha dü ük mortalite hızları elde edildi ini gösteriyor olsa da, bu dönemlerde OPCAB için seçilen hastaların daha az yaygın koroner arter hastalı ı olması bu kanıyı zayıflatmaktadır. Randomize çalı malarından elde edilen veriler de mortalite açısından iki teknik arasında fark olmadı ını destekler niteliktedir (23).

Bu çalı mamızda CPB koroner bypass operasyonu yapılan normal ventrikül fonksiyonlu hastalarda inflamatuvar yanıtta önemli olan TNF- ile CRP de erleri, on-pump gruba göre daha yüksek bulunmu tur. Bu çalı mamıza göre on-pump koroner arter cerrahisi hastalarımızda hem postoperatif inflamatuvar yanıtı azalttı mı , hem de ekstübasyon süresi, yo un bakım ve hastanede kalı süresini anlamlı olarak kısalttı mı tır.

KAYNAKLAR

1. Ula MM, Ça lı K, Bahar . ener E. Kardiyopulmoner Bypass ve nflamatuvar Süreç. stanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Dergisi, Haziran 2004; 3: (9) 19–23.
2. Marcus AJ. Thrombosis and inflammation as multicellular processes: significance of cell-cell interactions. Semin Hematol 1994;31:261–9.
3. Warltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002;97:215–52.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines that mediate natural immunity. In: Martin J Wonsiewicz, editor. Cellular and Molecular Immunology, effective mechanisms of immune responses. 1991;p.232.
5. Chaudhary D, Verma GR, Gupta R, et al. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecistectomy. Aust N Z J Surg 1999;69:369–372
6. Wei M, Kuukasjarvi P, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. Cytokine responses in low-risk coronary artery bypass surgery. Circulation 2000;102:III 95
7. Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral immun response during coronary artery bypass grafting, a comparison of limited approach, 'off Pump' technique and conventional cardiopulmonary bypass. Ciculation 2000,7;102(19 suppl 3):III

- 1–4
8. Karube N, Adachi R, Ichikawa, et al. Measurement of cytokine levels by coronary sinus blood sampling during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. ASAIO J 1996;42:M 787–791
9. Innes Y. P. Wan, Ahmed A. Arifi, Song Wan, Johnson H. Y. Yip, Alan D. L. Sihoe, K.H. Thung, Eric M. C. Wong and Anthony P. C. Yim. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: Evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:1624–1631
10. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Eng J Med 1990;323:236–241
11. Wen S, Wang J, Zhang C. Dynamic change of tumor necrosis factor and endotelin during perioperative period in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2001,10;81(23):1450–1452
12. Abacilar F, Dogan OF, Duman U, Ucar I, Demircin M, Ersoy U, Dogan R, Boke E. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. Heart Surg Forum. 2006;9(4):E 703–9.
13. Gheno G, Liberdoni M, Zeppellini R. CRP on admission as a predictor of in hospital death in the elderly with acute myocardial infarction. Cardiologia 1999;44(12):1023–8
14. Krause KJ. CRP a screening test for coronary disease. J Insur Med 2001;33,4–11
15. Toss H, Lindahl B, Siegbahn. Prognostic influence of increased fibrinogen and CRP levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 4204–10
16. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362:801-9
17. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S. Recombinant IL-6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. J Biol Chem 1988; 263: 12554–8
18. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer j, Simoons MC., Predictive value value of CRP and Troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. J Am Coll Cardiol 2000;35(&): 1535–42
19. Griselli M, Herbet V, Hutchinson WL, Taylor Km. CRP and complement ase important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. J Exp. Med. 1999; 190 (12):1733–40
20. Burius P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG. Activation of the complement system during and after CPB Surgery: Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997; 96(10): 3542–8
21. Boeken U, Feindt P., Zimmermann N., Kalveit G., Petzold T., Gams E. Increased preoperative C-reactive protein values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass operations. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13: 541–545.
22. Calafiore AM, Di Mauro M, Contini M, Di Giammarco G, Pano M, Vitolla G, Bivona A, Carella R, D'Alessandro S. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: Impact of the strategy on early outcome. Ann Thorac Surg 2001;72:456–463.
23. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): A pooled analysis of two randomised controlled trials. Lancet 2002;359:1194–1199.