ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΗΛΙΑΣ Α. ΚΑΡΦΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΩΡΑΚΑ – ΚΑΡΔΙΑΣ & ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
026000336951

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αρ. εισ.: 11044/2013

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΗΛΙΑΣ Α. ΚΑΡΦΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ - ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΩΡΑΚΑ – ΚΑΡΔΙΑΣ & ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ Ι. ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα. Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)».

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ημερομηνία αίτησης του κ. Καρφή Ηλία: 15-5-2002

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 481^{α}/25-6-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αναγνωστόπουλος Κωνσταντίνος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δρόσος Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 577^{α}/4-4-2006

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ματσάγκας Μιλτιάδης Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου ιωαννίνων

Δρόσος Γεώργιος Διευθυντής Καρδιοχειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 1-11-2002

«Η επίδραση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στη φλεγμονώδη αντίδραση εξωσωματικής κυκλοφορίας»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 603^{α}/24-4-2007

Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παρασκευαΐδης Ευάγγελος	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φατούρος Μιχαήλ	Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καμπίλη Μαρία	Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ματσάγκας Μιλτιάδης	Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μπάτσης Χαράλαμπος	Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αρναούτογλου Ελένη	Λέκτορας Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό **«ΑΡΙΣΤΑ»** στις **22-5-2007**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας

Γραμματέας της Σχολής

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Στη σύζυγό μου Αφροδίτη που σήκωσε το βαρύ τούτο φορτίο...

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Στον αγαπημένο πατέρα...

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί μια εγγενή διαδικασία άμυνας των ζωικών οργανισμών, η οποία κινητοποιείται ως απάντηση στην είσβολή κάθε «ξένου» παράγοντα ως προς τον οργανισμό – ξενιστή. Οι χειρουργικές επεμβάσεις, επεμβατικές από τη φύση τους, αποτελούν βασική αιτία ρήξης του αμυντικού φραγμού του οργανισμού και ως εκ τούτου, αιτία εισβολής «ξένου» παράγοντα.

Ειδικότερα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες συνηθέστερα εκτελούνται με την εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας, η επαφή των κυττάρων του αίματος με τις πλαστικές επιφάνειες των σωλήνων του κυκλώματος, καθώς και του οξυγονωτή, έχει αποδεδειγμένα οδηγήσει στο συμπέρασμα της αξιοσημείωτης κινητοποίησης του μηχανισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η ενεργοποίηση αυτού του τύπου της φλεγμονής έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις στον καρδιοχειρουργικό ασθενή περιλαμβάνοντας τη σήψη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος.

Τα ερευνητικά δεδομένα έχουν επιπλέον αναδείξει σαφή συσχέτιση υψηλής πρώιμης και όψιμης θνητότητας και νοσηρότητας με την επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (χαμηλό κλάσμα εξώθησης) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Η πλήρης απουσία ερευνητικών δεδομένων, τα οποία να εξετάζουν την επίδραση της φλεγμονώδους αντίδρασης στην ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αποτέλεσε το κεντρικό αντικείμενο μελέτης στην παρούσα έρευνα.

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε με την άριστη συνεργασία των τμημάτων της Κλινικής Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, και του Βιοχημικού Εργαστηρίου του Χημικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η επίβλεψη της διατριβής ανήκει στον Καθηγητή Αναισθησιολογίας Κο Παπαδόπουλο Γεώργιο, που πρώτος στήριξε την προσπάθειά μου να διεκπεραιώσω με επιτυχία την επιστημονική μου έρευνα. Τον ευχαριστώ θερμά, διότι στήριξε την εκπόνηση της διδακτορικής αυτής διατριβής στην πιο δύσκολη καμπή της. Η καθοδηγητική γνώση του αποτέλεσε σημαντικό σύμμαχό μου.

Ευχαριστώ τον Κο Γεώργιο Δρόσο, Διευθυντή της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης, τέως

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Του εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου, πρωτίστως, για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου και επιπροσθέτως, το θαυμασμό μου για την αξιοσύνη, την οποία μου δίδαξε. Η χειρουργική και επιστημονική μου παιδεία θεμελιώθηκαν με την αμέριστη αρωγή του. Η οργάνωση και υλοποίηση του ερευνητικού αυτού προγράμματος αποτελούν καρπό των δικών του ενεργειών.

Ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Κο Ματσάγκα Μιλτιάδη για την ευγένειά του να αποτελέσει μέλος της 3μελούς συμβουλευτικής επιτροπής και την υπευθυνότητα που επέδειξε, στηρίζοντας την προσπάθειά μου να διεκπεραιώσω με επιτυχία την επιστημονική μου έρευνα.

Οι ιδιαίτερες ευχαριστίες μου συνοδεύουν την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Χημικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Κα Μαριλένα Λέκκα, η οποία διέθεσε την απαραίτητη τεχνογνωσία και υλικοτεχνική υποστήριξη για την υλοποίηση του εργαστηριακού τμήματος της μελέτης.

Θερμά ευχαριστώ την υποψήφια διδάκτορα Κα Δέσποινα Πανταζή, η οποία αδιαμαρτύρητα ακολουθούσε το χωρίς σταθερότητα ωράριο των χειρουργών, προκειμένου η δειγματοληψία, η μεταφορά και η επεξεργασία των δειγμάτων να γίνεται υπό τις ασφαλέστερες και με την υψηλότερη ακρίβεια συνθήκες.

Ολοκληρώνοντας, θα αποτελούσε παράλειψη, αν δεν ευχαριστούσα την Κα Αλεξάνδρα Μάγκου (Προϊσταμένη νοσηλευτικού τμήματος της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής) και τους Κους Μακρή Αντώνιο και Ανδρούτσο Οδυσσέα (χειριστές της αντλίας της εξωσωματικής κυκλοφορίας), οι οποίοι συμμετείχαν στο συντονισμό του εργαστηριακού τμήματος της έρευνας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ια.Γενικά στοιχεία για τη Συστηματική Φλεγμονώδη Αντίδραση (ΣΦΑ)

Η φλεγμονή είναι η αρχική μη ειδική απάντηση του αγγειακού συστήματος σε μια ποικιλία βλαβών. Αντικατοπτρίζει την προσπάθεια του σώματος να περιορίσει το βλαπτικό «ξένο» παράγοντα. Ο αμυντικός αυτός μηχανισμός του οργανισμού είναι δυνατόν σε ορισμένες περιπτώσεις να λάβει χώρα σε μεγαλύτερη έκταση από την απαιτούμενη, οδηγώντας σε αρνητικές επιδράσεις για τον οργανισμό «ξενιστή».

Η απώλεια του τοπικού ελέγχου της φλεγμονώδους αντίδρασης έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής στην κυκλοφορία. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές χαρακτηρίζονται από τις χημειοτακτικές και αγγειοδραστικές ιδιότητές τους. Το φαινόμενο αυτό κλινικά καλείται Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης - ΣΣΦΑ (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS). Το ΣΣΦΑ αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο με σαφήνεια ορισμένο, το οποίο αναφέρεται σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, οι οποίες ευθύνονται για την πρόκληση μετρίου βαθμού πυρετικής κίνησης, ταχυκαρδίας, ταχύπνοιας και αλλαγών στον αριθμό των λευκοκυττάρων [1]. Η όψιμη επιβίωση των ασθενών, οι οποίοι ανέπτυξαν ΣΣΦΑ, επηρεάζεται αρνητικά. Τούτο έχει επαρκώς μελετηθεί σε ό,τι αφορά τη σήψη, με τον κίνδυνο του θανάτου να αυξάνεται για περισσότερο από 5 έτη μετά το σηπτικό επεισόδιο[2]. Η σοβαρότητά του ΣΣΦΑ μπορεί να κυμανθεί από το κλινικά μη ανιχνεύσιμο σύνδρομο μέχρι την πρόκληση συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS), το οποίο συχνά σχετίζεται με σήψη, η οποία μπορεί να επηρεάσει το σύνολο των οργάνων του οργανισμού. Καταστάσεις, όπως η οξεία πνευμονική ανεπάρκεια, η καρδιακή ανεπάρκεια και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας είναι μείζονος σημασίας, υπεύθυνες κυρίως για την υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.

Η φλεγμονή είναι η απάντηση του σώματος στην ιστική βλάβη μέσω χυμικής και κυτταρικής ανοσολογικής αντίδρασης[3]. Μολονότι ο όρος σήψη έχει κλασικά χρησιμοποιηθεί για να καταδείξει την κλινική απάντηση στη λοίμωξη, μια αντίστοιχη απάντηση μπορεί να εκλυθεί χωρίς την παρουσία λοίμωξης[4]. Η απόδειξη και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κατανόηση της ύπαρξης μιας μη ειδικής γενικευμένης φλεγμονώδους αντίδρασης ακόμη και σε μη βλαπτικά ερεθίσματα οδήγησε στην ανάγκη για την εκ νέου ταξινόμηση των φλεγμονωδών συμβάντων, χρησιμοποιώντας ως κριτήριο την παθοφυσιολογία αυτών[4] – ***Πίνακας 1.***

Πίνακας 1: *Κριτήρια για τη διάγνωση* ***φλεγμονωδών συνδρόμων***

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ (SIRS):
Η διάγνωση απαιτεί την παρουσία ≥ 2 από τα ακόλουθα κριτήρια:
Θερμοκρασία > 38 °C ή < 36 °C
Καρδιακή συχνότητα > 90 παλμοί/λεπτό
Αναπνευστική συχνότητα > 20 αναπνοές/λεπτό ή Pa_{CO2} < 32 mmHg
Λευκοκύτταρα > 12000 ή < 4000/mm^3 ή > 10% ανώριμοι τύποι
ΣΗΨΗ: Το SIRS σε συνδυασμό με διαγνωσμένη λοίμωξη
ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ: Η σήψη που συνδέεται με οργανική δυσλειτουργία, υπόταση ή μειωμένη αιματική παροχή.
ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ (SHOCK): Η σήψη με υπόταση, παρά την προσπάθεια αναζωογόνησης, σε συνδυασμό με την παρουσία διαταραχών αιματικής παροχής.
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ (MODS):
Η κατάσταση μεταβαλλόμενης λειτουργίας των οργάνων ενός οξέος πάσχοντος ασθενούς, έτσι ώστε η ομοιόσταση να μην μπορεί να διατηρηθεί χωρίς ιατρική παρέμβαση.

Είναι επαρκώς αποδεδειγμένο ότι οι μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις προκαλούν την κινητοποίηση του μηχανισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού. Η απάντηση αυτή του οργανισμού είναι πολύ πιο ευρεία στην περίπτωση της καρδιοχειρουργικής επέμβασης[5]. Τούτο, κατά κύριο λόγο οφείλεται στην χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η οποία καθιέρωσε τη σύγχρονη καρδιοχειρουργική επιστήμη, όταν πρωτοεφαρμόσθηκε στις αρχές του 1950. Η εξωσωματική κυκλοφορία, η οποία είναι απαραίτητη σχεδόν στο σύνολο των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, έχει με σαφήνεια συσχετιστεί με την πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[6,7]. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη της κυκλοφορίας (Cardio - Pulmonary Bypass, CPB) θεωρείται πως είναι αποτέλεσμα μίας σειράς αιτιών, όπως (1) η επαφή των κυτταρικών και χυμικών συστατικών του αίματος με τις συνθετικές πλαστικές επιφάνειες των υλικών του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, (2) η ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων που σχετίζονται με τη διαδικασία ισχαιμίας και επαναγγείωσης, (3) η ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλούνται από την απελευθέρωση και ενεργοποίηση των ενδοτοξινών από τα εντερικά βακτηρίδια και τέλος, (4) το ίδιο το χειρουργικό τραύμα[8,9]. Οι αιτίες αυτές επάγουν το σύνθετο φαινόμενο της συστηματικής

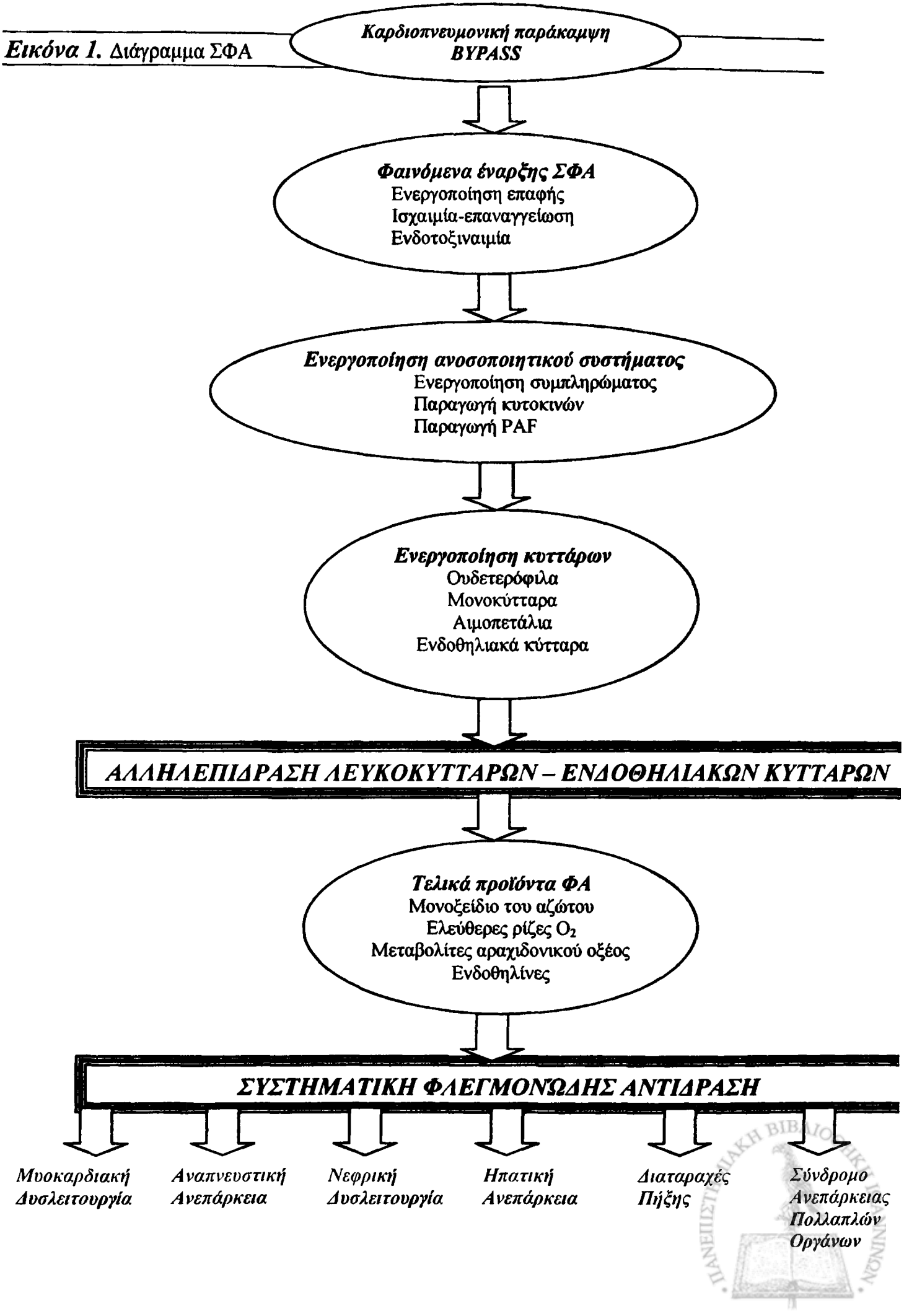
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

φλεγμονώδους αντίδρασης, το οποίο περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την απελευθέρωση των κυτοκινών, την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων με την ταυτόχρονη έκφραση των προσκολλητικών μορίων και τέλος, την παραγωγή ποικίλλων ουσιών, όπως των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), του υποξειδίου του αζώτου (NO) και των ενδοθηλινών[10]. Η φλεγμονώδης αυτή αλληλουχία έχει ως αποτέλεσμα τον επηρεασμό της λειτουργίας του συνόλου σχεδόν των οργανικών συστημάτων του οργανισμού, οδηγώντας σε αναπνευστική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, διαταραχές της αιμόστασης, νευρολογικές διαταραχές, μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας και τελικά, μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην ανάπτυξη του συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων[10] – ***Εικόνα 1.*** Η επίπτωση του συνδρόμου ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων ανέρχεται στο 11% σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε CPB, με τη θνητότητα να φθάνει στο 41% στην ειδική αυτή ομάδα ασθενών [11,12].

Μολονότι η ακριβής επίδραση της φλεγμονώδους αντίδρασης στην έκβαση του καρδιοχειρουργικού αρρώστου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί στις ημέρες μας, φαίνεται πως τρεις βασικές κατευθύνσεις υπάρχουν σε ό,τι αφορά την εξήγησή της[13]. Η πρώτη αναφέρεται στην πολύπλοκη αλληλεπίδραση προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών μορίων. Η ισορροπία προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών είναι καθοριστική στην κλινική πορεία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση καρδιάς[14]. Η δεύτερη προσέγγιση αναφέρεται σε ένα πολυπαραγοντικό σενάριο που βασίζεται στην ικανότητα του CBP να προκαλεί μετανάστευση των λευκοκυττάρων στην πνευμονική κυκλοφορία, επάγοντας την απελευθέρωση κυτοκινών και την επακόλουθη επαγωγή της φλεγμονώδους αντίδρασης[15]. Η τρίτη κατεύθυνση θεωρεί την κινητοποίηση του μηχανισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης ως ένα φυσιολογικό αμυντικό μηχανισμό. Το CPB επάγει μια γενικευμένη ανοσοκαταστολή, παίζοντας ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη φλεγμονωδών επιπλοκών[16]. Η έκλυση της φλεγμονώδους αντίδρασης αποτελεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό, αναπαριστώντας την προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει την ομοιόστασή του[17].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Εικόνα 1. Διάγραμμα ΣΦΑ



Ιβ. Παθοφυσιολογία της ΣΦΑ στην εξωσωματική κυκλοφορία

Ιβ1. Η έναρξη της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης

Μη ειδικοί παράγοντες, στους οποίους περιλαμβάνεται το χειρουργικό τραύμα, η υποθερμία, η απώλεια αίματος, ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Ειδικότερα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση ξεκινά μέσω τριών διαφορετικών μηχανισμών.

Ο πρώτος μηχανισμός αναφέρεται στην «ενεργοποίηση εξ επαφής» του ανοσοποιητικού συστήματος, που προκύπτει από την επαφή του αίματος με τις «ξένες επιφάνειες» του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας[18]. Η επαφή του αίματος με τις ξένες επιφάνειες του συστήματος αντλίας – οξυγονωτή αποτελεί τον κύριο διεγερτικό παράγοντα για την πρόκληση ιστικής και κυτταρικής βλάβης στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η επαγωγή της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω της ανάπτυξης της βλάβης ισχαιμίας – επαναγγείωσης. Το bypass και ο αποκλεισμός της αορτής (aortic cross-clamping) προκαλούν μυοκαρδιακή υποξία και ισχαιμία, τα οποία συναποτελούν ερεθίσματα απελευθέρωσης προφλεγμονωδών παραγόντων. Μαζί με όλους τους άλλους παράγοντες κινητοποίησης της φλεγμονώδους διαδικασίας συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και λευκοκυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται για τη φλεγμονώδη κυτταροτοξικότητά τους[19]. Επιπρόσθετα καταδείχθηκε πως το φαινόμενο ισχαιμίας-επαναγγείωσης προκαλεί επιπλέον την παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως είναι οι κυτοκίνες, προσκολλητικοί παράγοντες, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, υποξείδιο του αζώτου και ενδοθηλίνες, ο ρόλος των οποίων είναι σαφής στην εξέλιξη της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[10]. Το τελικό αποτέλεσμα του αποκλεισμού της αορτής μπορεί να είναι ο επηρεασμός της λειτουργίας ή και η πρόκληση βλάβης στον εγκέφαλο[20], στην καρδιά[21,22,23], στους πνεύμονες[24,25], στους νεφρούς[26] και στο γαστρεντερικό σύστημα[27] – ηπατική ανεπάρκεια, οξεία παγκρεατίτιδα, εντερική ισχαιμία κτλ. Είναι απαραίτητο να τονισθεί ότι και η αποκατάσταση της αιματικής παροχής μετά την απελευθέρωση της αορτικής κυκλοφορίας (aortic declamping) έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεσολαβητών «κλειδιών» της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[28].

Ο τρίτος μηχανισμός αφορά στην απελευθέρωση ενδοτοξινών, η οποία επάγει τη φλεγμονώδη αλληλουχία. Η ενδοτοξίνη αποτελεί ικανότατο ενεργοποιητή της

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

φλεγμονώδους αλληλουχίας. Μολονότι υπάρχουν αρκετές πιθανές πηγές ενδοτοξίνης κατά τη διάρκεια του bypass, το έντερο φαίνεται πως αποτελεί την κύρια θέση απελευθέρωσής της [29,30,31]. Η πρόκληση από το CPB μειωμένης παροχής στα σπλάχνα του οργανισμού βλάπτει το φραγμό του εντέρου, αυξάνοντας την εντερική διαπερατότητα και με αυτόν τον τρόπο, επιτρέπει τη μετακίνηση (translocation) των ενδοτοξινών εντός της συστηματικής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα την έκλυση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας μετά τη χειρουργική επέμβαση [32,33,34]. Η συγκέντρωση των ενδοτοξινών έχει βρεθεί πως αυξάνει αναλογικά με την αύξηση του χρόνου αποκλεισμού της αορτής[35]. Η παρουσία των ενδοτοξινών στην κυκλοφορία είναι κυρίως υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, καθώς και την αυξημένη απελευθέρωση κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α και της IL-6 [36,37,38].

Ιβ2.Η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, της επαναγγείωσης των προηγουμένως ισχαιμικών ιστών και της εξουδετέρωσης της ηπαρίνης από την πρωταμίνη.

Η επαφή του αίματος με της επιφάνειες του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας κινητοποιεί το «σύστημα ενεργοποίησης επαφής» του οργανισμού, με αποτέλεσμα η ενεργός μορφή του παράγοντα XII να μετατρέπει την προκαλλικρεϊνη σε καλλικρεϊνη. Είναι χαρακτηριστικό ότι η καλλικρεϊνη ενεργοποιείται σχεδόν ταυτόχρονα με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας[39]. Η καλλικρεϊνη έχει διαφορετικές οδούς επίδρασης στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας. Κυρίως είναι ικανή να ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα, ώστε να παράγουν ουσίες, όπως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ή τα πρωτεολυτικά ένζυμα - ελαστάση και καθεπσίνη. Η καλλικρεϊνη διεγείρει το ινωδολυτικό σύστημα σε συνδυασμό με τη βραδυκινίνη. Επιπροσθέτως, θεωρείται υπεύθυνη για την ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού της πήξης, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό της θρομβίνης[5].

Το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας στερείται αναστολέων των ενδοθηλιακών κυττάρων, οι οποίοι περιορίζουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Αυτός είναι ο λόγος, ο οποίος καθιστά το συμπλήρωμα μείζων παράγοντα κατά την διαδικασία της ενεργοποίησης επαφής. Η ενεργοποίηση του συμπαράγοντα C3 γίνεται μέσω της «εναλλακτικής οδού» από το ερέθισμα της καλλικρεϊνης, επάγοντας το σχηματισμό των αναφυλατοξινών C3a και C5a, οι οποίες

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

παρουσιάζουν αναφυλακτική και χημειοτακτική δραστηριότητα. Είναι η εναλλακτική οδός, η οποία αποκλειστικά ενεργοποιείται από την επαφή του αίματος με τα βιολογικά υλικά του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Τα συστατικά C3 και C5 του συμπληρώματος θα συνεργαστούν επιπρόσθετα, προκειμένου να σχηματίσουν το σύμπλεγμα C5-C9 που είναι ικανό να αναγεννά και να διατηρεί της αγγειοδραστικές, χημειοτακτικές, ανοσορυθμιστικές και κυτταρολυτικές ιδιότητες του συστήματος του συμπληρώματος[5,19,40]. Οι αναφυλατοξίνες προκαλούν χαρακτηριστικά φαινόμενα οξείας φλεγμονώδους απάντησης με αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, ενεργοποίηση της χημειοταξίας και φαγοκυττάρωση μέσω παραγωγής ισταμίνης και προφλεγμονωδών κυτοκινών[41,42]. Οι συγκεντρώσεις του C3a μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα καρδιακής, πνευμονικής, νεφρικής και αιμοστατικής δυσλειτουργίας μετεγχειρητικά της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Παραμένουν υψηλές και μετά την ολοκλήρωση του bypass, η δε αύξηση αυτή σχετίζεται σαφώς με τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας[18]. Η χρήση anti-C5a αντισωμάτων έχει βρεθεί ότι μειώνει σημαντικά τη μυοκαρδιακή βλάβη και την απώλεια αίματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε bypass[43].

Υπό έρευνα βρίσκεται ο βαθμός συμμετοχής της *κλασικής οδού* του συμπληρώματος κατά τη διάρκεια και μετά το bypass. Οι παράγοντες C2 και C4 ενεργοποιούνται από το σύμπλεγμα ηπαρίνης – πρωταμίνης και οδηγούν στην παραγωγή του παράγοντα C4a. Η ενεργοποίηση της κλασικής οδού δεν έχει επαρκώς μελετηθεί για το αν και σε ποιο βαθμό προκαλεί την ενεργοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτό, το οποίο είναι γνωστό, είναι ότι όψιμα μετεγχειρητικά, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση ενεργοποιείται με τη μεσολάβηση τη C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε απάντηση στα συμπλέγματα ηπαρίνης – πρωταμίνης, και ότι σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση μετεγχειρητικής αρρυθμίας στο bypass[44]. Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι ο βαθμός της μετεγχειρητικής πνευμονικής διαφυγής σχετίζεται με την ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος[45]. Σημαντικό εύρημα αποτελεί ότι η απελευθέρωση της ενδοτοξίνης, η οποία λαμβάνει χώρα σε σημαντικό βαθμό στο bypass, έχει την ιδιότητα να ενεργοποιεί τόσο την κλασική όσο και την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος[36].

Η κλινική σημασία της ενεργοποίησης του συμπληρώματος έγκειται στο βαθμό που αυτή συμβαίνει. Στρατηγικές που βελτιώνουν τη βιοσυμβατότητα των κυκλωμάτων της εξωσωματικής κυκλοφορίας μειώνουν το βαθμό της ενεργοποίησης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

του συμπληρώματος και μπορούν να μειώσουν τη μετεγχειρητική νοσηρότητα, κυρίως σε υψηλού κινδύνου ασθενείς[46].

Ιβ3.Η παραγωγή των κυτοκινών.

Οι κυτοκίνες είναι μια ομάδα πολυπεπτιδίων χαμηλού μοριακού βάρους, των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η διακυτταρική επικοινωνία, παίζοντας κεντρικό ρόλο στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Διακρίνονται σε παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α), ιντερφερόνες (IFN), ιντερελευκίνες (IL) και διεγερτικούς παράγοντες αποικιών (Colony stimulating factors-CSF). Οι κυτοκίνες είναι σημαντικές για την φυσιολογική και ανοσολογική ομοιόσταση υπό φυσιολογικές συνθήκες. Η παραγωγή τους επάγεται τόσο από φυσιολογικά όσο και από παθολογικά ερεθίσματα. Η επίδραση των παθολογικών ερεθισμάτων ενεργοποιεί τη συστηματική δράση των κυτοκινών, με αποτέλεσμα την ευρεία παθοφυσιολογική απάντηση του οργανισμού και τις κλινικές εκδηλώσεις, που περιλαμβάνουν τον πυρετό, τη μείωση του επιπέδου της συνείδησης, την αιμοδυναμική αστάθεια και τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία[47]. Οι κυτοκίνες δρουν ως παρακρινικοί αγγελιοφόροι του ανοσοποιητικού συστήματος και παράγονται από μία μεγάλη ποικιλία κυττάρων, στα οποία περιλαμβάνονται τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα των ιστών, τα λεμφοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια[13,48].

Ειδικότερα στην περίπτωση του bypass έχει μελετηθεί μια σειρά κυτοκινών ως προς την έκλυση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, που περιλαμβάνει τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) και τις αντί-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13)[49]. Έχει γίνει πλέον αποδεκτό ότι οι κυτοκίνες αυτές, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην επαγωγή της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και της μυοκαρδιακής βλάβης, πριν και μετά το bypass [23,37,50,51,52,53]. Η απελευθέρωση των κυτοκινών στο bypass μπορεί να προκληθεί από έναν αριθμό παραγόντων, που περιλαμβάνουν την ισχαιμία-επαναγγείωση, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την απελευθέρωση ενδοτοξινών και την επίδραση άλλων κυτοκινών[22]. Μολονότι μια άμεση συσχέτιση αιτίας-αποτελέσματος δεν έχει καταδειχθεί, αύξηση των τιμών των προφλεγμονωδών κυτοκινών σχετίζεται ισχυρά με αντίθετη πρόγνωση στην καρδιοχειρουργική. Ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

είχαν σημαντικά πιο αυξημένες τιμές κυτοκινών σε σχέση με ασθενείς που είχαν ανεπίπλεκτη πορεία μετά το bypass[53]. Η τάση που υπάρχει σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η κλινική πρόγνωση του ασθενούς, που υποβλήθηκε σε εγχείρηση καρδιάς με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, μπορεί να εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ισορροπία μεταξύ προ- και αντί- φλεγμονωδών κυτοκινών.

Ο ρόλος του TNF-α

Πρόκειται για έναν από τους πρωϊμότερους και περισσότερο σημαντικούς ενδογενείς μεσολαβητές της Φ.Α. Ο TNF-α εκκρίνεται αρχικά από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και στη συνέχεια, ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα, επάγοντας τη Φ.Α[41]. Οι φυσιολογικές επιδράσεις του TNF-α περιλαμβάνουν την πρόκληση υπότασης, πυρετού, αυξημένης παραγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης και μειωμένων επιπέδων αλβουμίνης ορρού[54]. Μολονότι αύξηση του TNF-α έχει βρεθεί σε σειρά ερευνών κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, παράγοντες που σχετίζονται με την ευαισθησία των μεθόδων μέτρησης και του χρόνου λήψης των δειγμάτων έχουν οδηγήσει στη μη ανίχνευση του παράγοντα στο παρελθόν[55].

Στο μυοκάρδιο, έχει προταθεί ότι ο TNF-α παίζει έναν κριτικό ρόλο στην έναρξη της αλληλουχίας ενεργοποίησης των κυτοκινών, που μέσω της κινητοποίησης των ουδετερόφιλων θα προκαλέσουν τη βλάβη[56]. Ενώ, επιπροσθέτως, έχει καταδειχθεί ότι συνδέεται με πρόκληση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας και αιμοδυναμικής αστάθειας μετά το bypass[23,37,57,58]. Σημαντικό είναι το εύρημα ότι το ίδιο το μυοκάρδιο μπορεί να απελευθερώσει βιολογικά ενεργό TNF-α, ακολούθως της τοπικής ισχαιμίας και επαναγγείωσης[59]. Η απελευθέρωση αυτή βρέθηκε ότι συμβαίνει μετά την απομάκρυνση της αγγειακής λαβίδας της αορτής και την επαναφορά της αορτικής κυκλοφορίας, όπως μαρτυρά η αύξηση των επιπέδων του τη δεδομένη χρονική στιγμή[36,60]. Η αξιοσημείωτη αυτή αύξηση των τιμών συμβαίνει διφασικά μετά τη χειρουργική επέμβαση. Αρχικά συμβαίνει τις πρώτες ώρες μετά το bypass και ακολούθως μία μικρότερη δεύτερη αύξηση λαμβάνει χώρα τις πρώτες 24 ώρες. Στην ίδια έρευνα καταδείχθηκαν υψηλές τιμές στην πνευμονική κυκλοφορία, θέτοντας την υπόθεση πως οι πνεύμονες είναι μία πιθανή θέση απομάκρυνσης του TNF-α[23]. Από την άλλη μεριά, έρευνες, οι οποίες, είτε δεν ανίχνευσαν υψηλές τιμές του TNF-α, είτε δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του παράγοντα,

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

δικαιολογούν την άποψη ότι δεν υπάρχει απόδειξη απελευθέρωσης αυτού σε αξιοσημείωτη ποσότητα στη διάρκεια του bypass[5].

Ο ρόλος της IL-1

Η IL-1 απελευθερώνεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Διακρίνεται σε δύο είδη: IL-1α και IL-1β. Η IL-1α σχετίζεται κυρίως με την κυτταρική μεμβράνη και ασκεί την επίδρασή της μέσω κυτταρικών επαφών. Η IL-1β είναι πιο εύκολο να ανιχνευθεί στην κυκλοφορία του αίματος και είναι ικανή να προκαλέσει φυσιολογικές και μεταβολικές διαταραχές παρόμοιες με αυτές του TNF-α, αποτελώντας σημαντικό παράγοντα της κυτταρικής ανοσίας του οργανισμού[61]. Οι διαταραχές αυτές αφορούν στην πρόκληση του πυρετού και της υπότασης, την έκφραση της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου, την επαγωγή της σύνθεσης των προσταγλανδινών, την αναστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και την αυξημένη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης[62]. Ο TNF-α έχει την ιδιότητα να διεγείρει την παραγωγή IL-1, και η IL-1 είναι με τη σειρά της ικανή να διεγείρει την παραγωγή άλλων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών[63,64]. Η εμφάνιση της IL-1β στην κυκλοφορία είναι πιθανόν πως αντικατοπτρίζει την καταστροφή των ιστών[65].

Ειδικότερα, στην καρδιοχειρουργική, μολονότι η μέτρηση της IL-1 εφαρμόσθηκε σε σειρά μελετών, έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει την ασθενέστερη δυνατότητα να εκφράσει την ανάπτυξη της φλεγμονώδους αντίδρασης σε σύγκριση με της υπόλοιπες κυτοκίνες, οδηγώντας στη σπανιότητα της χρήσης της. Έτσι, ενώ υπήρξαν μελέτες που κατόρθωσαν να ανιχνεύσουν την IL-1 μετά την έναρξη του bypass [66,67,68], στον αντίποδα σειράς μελετών, δεν έγινε δυνατή η ανίχνευσή της στο αίμα κατά την διάρκεια και μετά το bypass[69,70]. Φαίνεται πως ο ρόλος της στο μυοκάρδιο προέρχεται από τη συνεργιστική δράση με τον TNF-α και οδηγεί στην καταστολή της συσπαστικής ικανότητας του μυοκαρδίου μέσω μηχανισμού, στον οποίο συμμετέχει η σφιγγοσίνη[71].

Ο ρόλος της IL-2

Η ιντερλευκίνη 2 είναι πρωταρχικής σημασίας επαγωγική ουσία της αναπαραγωγής των λεμφοκυττάρων, της παραγωγής ανοσοσφαιρινών και του σχηματισμού του φραγμού του εντέρου. Ο πολύ μικρός χρόνος ημίσειας ζωής της κυτοκίνης αυτής καθιστά πολύ δύσκολη την ανίχνευσή της, ειδικά μετά την πρόκληση οξείας βλάβης. Η αυξημένη έκφρασή της σχετίζεται με μία παροδική

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κατάσταση ανοσοανεπάρκειας του ασθενή που συμβαίνει σε μείζονες βλάβες ή σε περιεγχειρητικές μεταγγίσεις αίματος[72]. Στον τομέα της καρδιοχειρουργικής επιστήμης έχει γίνει γνωστό από χρόνια ότι η IL-2 συνδέεται με μεταβολές του ανοσοποιητικού συστήματος, με επηρεασμό κυρίως της κυτταρικής ανοσίας. Εξαιτίας της σαφούς εμπλοκής της IL-2 στη διαδικασία της κυτταρικής ανοσίας, η συσχέτιση της με την χειρουργική της καρδιάς και η εμπλοκή της στη φλεγμονώδη διαδικασία είναι αυτονόητη[73,74]. Έχει βρεθεί ότι η ικανότητα του λεμφοκυττάρου να παράγει IL-2 είναι σαφώς επηρεασμένη από την καρδιοχειρουργική επέμβαση, έχοντας ως αποτέλεσμα επηρεασμένη κυτταρική ανοσοαντίδραση[75].

Ο ρόλος της IL-4

Η IL-4 ταξινομείται ως μία *αντί-φλεγμονώδης κυτοκίνη* με βάση την ιδιότητά της να αναστέλλει τη σύνθεση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Παρουσιάζει μια ικανή αντιφλεγμονώδη δράση, μέσω της ικανότητάς της να στρέφεται εναντίον ενεργοποιημένων μακροφάγων, απορυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο τις επιδράσεις των IL-1, TNF-α , IL-6 και IL-8 και των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου[76]. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία προκύπτει ότι η ιντερλευκίνη αυτή δεν παράγεται σε κλινικά αξιολογήσιμες ποσότητες στην περίπτωση του bypass[77,78,79]. Τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα δεν επιτρέπουν συμπεράσματα σε σχέση με τη λειτουργία και το ρόλο της IL-4 στην χειρουργική της καρδιάς.

Ο ρόλος της IL-6

Η IL-6 αποτελεί μία κυτοκίνη, η οποία παράγεται από το σύνολο σχεδόν των κυττάρων και ιστών του οργανισμού[72], ακολουθώντας το ερέθισμα που προέρχεται από τον TNF-α, την IL-1 και τις ενδοτοξίνες[64,80]. Η ρύθμιση της παραγωγής των πρωτεϊνών οξείας φάσης, η διαφοροποίηση των ανοσοσφαιρινών από Β-κύτταρα και η ενεργοποίηση των Τ- κυττάρων αποτελούν θεμελιώδους σημασίας λειτουργίες της IL-6 [81]. Τα κυκλοφορούντα ποσά της IL-6 φαίνεται πως είναι ανάλογα με την έκταση της ιστικής βλάβης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ενώ από την άλλη μεριά, η χρονική διάρκεια του χειρουργείου δε φαίνεται να ασκεί εξίσου ισχυρή επίδραση[72]. Ειδικότερα στην περίπτωση του καρδιοπνευμονικού bypass, υπάρχει αποδεδειγμένα αυξημένη παραγωγή IL-6 από σειρά μελετών[16,21,55,59,82,83]. Η αυξημένη παραγωγή της IL-6, κατά τη διάρκεια και μετά το bypass, αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στη βλάβη ισχαιμίας-επαναγγείωσης, με το ισχαιμικό και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

επαναιματούμενο μυοκάρδιο να αποτελεί μείζονα πηγή παραγωγής της κυτοκίνης. Η διάρκεια της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σχετίζεται με την αυξημένη τιμή της IL-6 [16,59]. Επιπρόσθετα καταδείχθηκε η θετική συσχέτιση μεταξύ της χρονικής διάρκειας του bypass και του ποσού της IL-6, η οποία θα παραχθεί στα πλαίσια της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού[84]. Φαίνεται μάλιστα πως η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία που ακολουθεί το bypass σαφέστατα σχετίζεται με της υψηλές τιμές της IL-6, κάτι το οποίο, αντιθέτως, δε συμβαίνει με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους[23,50,85]. Η αυξημένη ερευνητική δραστηριότητα, που παρατηρήθηκε την τελευταία δεκαετία στη μελέτη της φλεγμονώδους αντίδρασης, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η IL-6 αποτελεί πιθανώς δείκτη παρά μεσολαβητή της φλεγμονής και της επακόλουθης μυοκαρδιακής βλάβης[5,86]. Η ανάδειξη ακόμα και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της IL-6 ίσως αποτελεί ένα ισχυρό επιχείρημα αυτής της άποψης[87].

Ο ρόλος της IL-8

Από την πρώτη αναφορά για το ρόλο της IL-8 στο bypass[88], αξιόλογη γνώση με διαφορετικές απόψεις έχει συγκεντρωθεί για την προφλεγμονώδη αυτή κυτοκίνη. Πρόκειται για μια χημειοτακτική κυτοκίνη για τα ουδετερόφιλα, ενεργοποιώντας επιπρόσθετα και τα Τ-λεμφοκύτταρα[86]. Θεωρείται το πρότυπο των α-χυμοκινών και έχει επαρκώς αποδειχθεί ότι τα περισσότερα σωματικά κύτταρα είναι σε θέση να συνθέσουν την IL-8. Ηπατοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα, κύτταρα του μεσοθηλίου και ουδετερόφιλα έχουν καταδειχθεί ότι μπορούν να παράγουν IL-8[49,89]. Φαίνεται πως η αντιγραφή για την παραγωγή της IL-8 εν μέρει μόνο παρατηρείται στα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Είναι δε πιθανό ότι το μεγαλύτερο ποσό IL-8 που ανιχνεύεται στο πλάσμα, μετά από βλάβη λόγω bypass, προέρχεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα[90]. Τα ερεθίσματα, τα οποία επάγουν τη σύνθεση της IL-8 και τη συνέχιση στην αλληλουχία της φλεγμονώδους αντίδρασης, περιλαμβάνουν την παραγωγή των αρχικών κυτοκινών IL-1 και TNF-α[91], την ενεργοποίηση του συμπληρώματος[92] και την ικανότητα της L σελεκτίνης να επάγει την αντιγραφή τόσο της κυτοκίνης αυτής όσο και του TNF-α[93].

Οι ιδιότητες, οι οποίες αποδίδονται στην IL-8, περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων καθώς και τη ρύθμιση της δια-ενδοθηλιακής μεταναστευτικής ικανότητας των ουδετεροφίλων, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή των τοξικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου, κατιονικών πρωτεϊνών και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ελαστάσης, τα οποία μαζί με άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα προκαλούν βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία οδηγεί σε ιστική βλάβη και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Τούτο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η IL-8 αποτελεί έναν εξαιρετικά σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους διαδικασίας[94,95,96] .

Ειδικότερα στο μυοκάρδιο έχει καταδειχθεί ότι η παραγωγή της IL-8 επάγεται από τις κυτοκίνες (IL-1 και TNF-α), τη βλάβη ισχαιμίας-επαναγγείωσης, καθώς και σε καταστάσεις ισχαιμίας. Σε ζωικά πειράματα έχει βρεθεί ότι η IL-8 παράγεται μόνο μετά τὴν επαναγγείωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου, υποβαθμίζοντας το ρόλο της ισχαιμίας ως αιτίου παραγωγής της κυτοκίνης αυτής[97]. Η ακολουθία ανοξίας-υπεροξίας, η οποία παρατηρείται σε τεχνικές που εκλύουν το φαινόμενο ισχαιμίας-επαναγγείωσης, αποτελεί ισχυρότατο ερέθισμα για την παραγωγή της IL-8. Αυτό λαμβάνει χώρα μέσω της επαγωγής της έκφρασης του γονιδίου της IL-8, η οποία προκαλείται από την αντιγραφική ενεργοποίηση του NF-kB παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται σε κατάσταση υποξίας[98]. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι το μυοκάρδιο αποτελεί μείζονα πηγή IL-8 αλλά όχι τη μοναδική[99], κατά τη διάρκεια της επαναγγείωσης μετά από μακρά περίοδο ισχαιμίας ή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου[22,59]. Ειδικότερα η απελευθέρωση της IL-8 ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με επιπλεγμένο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με αυτούς που το ξεπέρασαν χωρίς επιπλοκές. Το εύρημα αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η IL-8 είναι μείζων παράγοντας της κινητοποίησης των ουδετεροφίλων σε ισχαιμία του μυοκαρδίου και επακόλουθα, μπορεί να αυξήσει το βαθμό της βλάβης συστηματικά σε όλο το σώμα μέσω του μηχανισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης[100]. Από την άλλη μεριά, προσφάτως καταδείχθηκε ότι η αποκατάσταση της αιματικής ροής στα στεφανιαία αμέσως μετά την απελευθέρωση της κυκλοφορίας της αορτής είναι σημαντικός διεγερτικός παράγοντας για την απελευθέρωση IL-8 και πιθανότατα είναι ο TNF-α, ο οποίος ευθύνεται με βάση την ανάλογη διακύμανσή του με την IL-8[99]. Το ίδιο το bypass είναι αρκετό να προκαλέσει την παραγωγή IL-8 mRNA στο μυοκάρδιο του ανθρώπου. Τούτο φαίνεται πως σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή προϊόντων διάσπασης του συμπληρώματος, τα οποία προέρχονται από την ενεργοποίηση τόσο της κλασικής όσο και της εναλλακτικής οδού[10,101]. Η απελευθέρωση της IL-8 είναι πιθανό να μην προκαλείται από την απευθείας επαφή του αίματος με το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, αλλά έμμεσα να επάγεται από την παραγωγή του παράγοντα C5a του συμπληρώματος[102]. Η αυξημένη παραγωγή της IL-8 σχετίζεται με τη διάρκεια της ισχαιμίας του

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

μυοκαρδίου στο bypass και είναι αυτή, η οποία ενοχοποιείται για την πρόκληση βλάβης τελικών εκτελεστικών οργάνων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η πρόκληση πνευμονικής δυσλειτουργίας, ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης (sequestration) λευκοκυττάρων στους πνεύμονες[22,103]. Στο μυοκάρδιο φαίνεται πως υπάρχει μία τόσο ποιοτική όσο και ποσοτική σχέση ανάμεσα στο βαθμό της μυοκαρδιακής βλάβης και στην IL-8[97]. Τα παραπάνω δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η IL-8 είναι κεντρικός μεσολαβητής της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, αποτελώντας την υπεύθυνη προφλεγμονώδη κυτοκίνη για σειρά δυσμενών φαινομένων στην χειρουργική της καρδιάς μετά από εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Ο ρόλος της IL-10

Πρόκειται για μία κυτοκίνη με *αντί-φλεγμονώδεις* ιδιότητες, στις οποίες περιλαμβάνεται η αναστολή της σύνθεσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών, κυρίως του TNF-α, και των ιντερλευκινών 6 και 8 [104,105,106,107]. Επιπρόσθετα, οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της IL-10 είναι δυνατόν να προκληθούν έμμεσα μέσω ερεθισμού απελευθέρωσης ανταγωνιστών των υποδοχέων της IL-1 και των υποδοχέων του TNF-α[104,108]. Η ανασταλτική δράση της IL-10 επεκτείνεται στον περιορισμό της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, καθώς και παραγώγων του μονοξειδίου του αζώτου. Τούτο επιτυγχάνεται μέσω της απορρύθμισης των T-1 βοηθητικών λεμφοκυττάρων[109,110]. Η απορρύθμιση του μηχανισμού ανάπτυξης ενδοτοξιναιμίας είναι τέλος μία άλλη προστατευτική ιδιότητα της IL-10, η οποία ενισχύει την άμυνα του οργανισμού απέναντι στην κινητοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης[25,111]. Κυρίαρχη πηγή παραγωγής της IL-10 αποτελούν τα T-λεμφοκύτταρα. Άλλα κύτταρα που έχουν την ικανότητα παραγωγής της κυτοκίνης αυτής είναι τα B-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα βασεόφιλα, τα μαστοκύτταρα καθώς και τα κερατινοκύτταρα[72]. Το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή της είναι ο TNF-α[47], του οποίου στη συνέχεια μπορεί να αναστείλει τη δράση.

Στο bypass, η IL-10 έχει ένα κυρίαρχο προστατευτικό ρόλο, καταστέλλοντας την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Η καρδιοπροστατευτική δράση της ασκείται μέσω της αναστολής της αλληλεπίδρασης ουδετεροφίλων και ενδοθηλιακών κυττάρων[112], γεγονός που οδηγεί στον περιορισμό της κινητοποίησης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Η προστατευτική της δράση ενισχύεται από την ιδιότητά της να αναστέλλει την αναπαραγωγή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, γεγονός που καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που υποβλήθηκαν

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη[113]. Στο bypass, η IL-10 ανιχνεύεται στο αίμα του ασθενούς με την αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, υποδηλώνοντας έναν μηχανισμό ενδογενούς απάντησης σε μια προσπάθεια περιορισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης[16,77,78,114,115]. Η αύξησή της συμβαίνει άμεσα στην πρώιμη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης, εκφράζοντας την ταχύτατη κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αντίθετα, η παρουσία της IL-10 στην όψιμη φάση της κινητοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος υποδηλώνει τη δράση της ως επαγωγέα ανοσοανεπάρκειας, ειδικά σε επιπλεγμένες περιπτώσεις ασθενών[108,116]. Αντίθετα με τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, το όργανο που ευθύνεται για την παραγωγή της IL-10 είναι το ήπαρ. Τούτο προέκυψε από την παρατήρηση της εκσεσημασμένης αύξησης της IL-10 στο αίμα των ηπατικών φλεβών αμέσως μετά την επαναγγείωση στο bypass[16,117]. Το γεγονός ότι το ήπαρ αποτελεί ένα όργανο πλούσιο σε μακροφάγα ενισχύει αυτό το συμπέρασμα, δεδομένου ότι τα κύτταρα αυτά αποτελούν πηγή παραγωγής της IL-10. Επιπρόσθετα, η απουσία ερευνητικών δεδομένων που να καταδεικνύουν επαρκή συσχέτιση των τιμών της IL-10 με τους παράγοντες του bypass (θερμοκρασία, χρόνος ισχαιμίας, αυτομεταγγιζόμενο αίμα κλπ) συνηγορεί στην άποψη πως το ήπαρ κυρίως και όχι το μυοκάρδιο ή οι πνεύμονες είναι η κύρια θέση παραγωγής της αντιφλεγμονώδους αυτής κυτοκίνης[78]. Η επαρκής επομένως παροχή αίματος και οξυγόνου στο ήπαρ και ο περιορισμός του χρόνου ισχαιμίας στη διάρκεια του bypass είναι εξαιρετικής σημασίας, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η βλάβη από την επαναιμάτωση του οργάνου.

Ο ρόλος της IL-13

Η IL-13 μοιράζεται τις δομικές και λειτουργικές ιδιότητες με την IL-4. Είναι δηλαδή μία *αντιφλεγμονώδης* κυτοκίνη, της οποίας θέση παραγωγής είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα[72]. Η βασική της λειτουργία στην εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η αναστολή της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου και της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών[118,119]. Η μελέτη της IL-13 στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρά το μικρό αριθμό ερευνών, δεν έχει οδηγήσει σε ευρήματα συμβατά με συσχέτιση της κυτοκίνης αυτής με το bypass[78].

Ιβ4.Η παραγωγή του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF).

Ο παράγοντας αυτός οφείλει το όνομά του στην προέλευση του από τα αιμοπετάλια, όπου αρχικά απομονώθηκε, και επιπρόσθετα, στις συσσωρευτική και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ενεργοποιητική δράση που ασκεί στα κύτταρα αυτά. Ο PAF είναι φωσφολιπίδιο της γλυκερόλης, το οποίο παράγεται από πολλά κύτταρα στη φάση της φλεγμονής, περιλαμβάνοντας τα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Υποδοχείς του PAF βρίσκονται εκτός από τα αιμοπετάλια και στα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελεί έναν ισχυρό μεσολαβητή της φλεγμονώδους αντίδρασης, προκαλώντας ιστική βλάβη[120]. Στην αλληλουχία των φαινομένων της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, ο PAF αποτελεί ένα σπουδαίο διεγέρτη της έκφρασης των ιντεγκρινών από τα ουδετερόφιλα και ειδικότερα, του CD11b/CD18 (MAC-1) που σχετίζεται με τα φαινόμενα της χημειοταξίας, της διαπίδυσης και της πρόκλησης τελικώς της ιστικής βλάβης[121].

Ειδικότερα στο μυοκάρδιο, ο PAF εμπλέκεται στην πρόκληση σοβαρής βλάβης μέσα από το μηχανισμό ισχαιμίας-επαναγγείωσης[122]. Η άμεση αρνητική ινότροπος δράση του PAF[123], η αύξηση της αγγειακής αντίστασης στα στεφανιαία αγγεία[124] και η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας στο μυοκάρδιο είναι οι μηχανισμοί, με τους οποίους προκαλεί την επιδείνωση στη μυοκαρδιακή λειτουργία. Ειδικότερα στη βλάβη ισχαιμίας-επαναγγείωσης, καταδείχθηκε ότι ο PAF έχει έναν κριτικό ρόλο, ο οποίος εμπλέκει τα ουδετερόφιλα με ένα μηχανισμό ανάλογο με αυτόν της φλεγμονώδους αντίδρασης [125,126,127]. Σε ό,τι αφορά το bypass, βρέθηκε ότι προκαλεί αυξημένες τιμές του PAF, οι οποίες σχετίζονται με επιβλαβείς καρδιακές, αιμοδυναμικές και αναπνευστικές επιδράσεις, κυρίως μέσω της επαγωγής της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης [128,129,130,131,132].

Ιβ5. Ενεργοποίηση λευκοκυττάρων.

Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων αποτελεί σημαντικό βήμα στην εξέλιξη της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού.

Ενεργοποίηση Ουδετερόφιλων

Ειδικότερα στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η γενικευμένη ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων μπορεί να αποτελέσει αιτία πρόκλησης ΣΣΦΑ ή Συνδρόμου Ανεπάρκειας Πολλαπλών Οργάνων[41]. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως IL-1, TNF-α, IFN-γ, παράγοντες του συμπληρώματος, όπως C3a και C5a, η λευκοτριένη B_4 και ο παράγων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) ενεργοποιούν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων, με αποτέλεσμα τη συμμετοχή αυτών στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού[10,41].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Τα ουδετερόφιλα, ακολούθως, είναι αυτά που θα απελευθερώσουν μεσολαβητές της φλεγμονής, ενισχύοντας επιπροσθέτως την ενεργοποίησή της[133].

Η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων στην καρδιοχειρουργική αποδεικνύεται από την απελευθέρωση και ανίχνευση προϊόντων αυτών, όπως είναι η ελαστάση και η μυελοϋπεροξειδάση[134,135]. Η ενεργοποίηση αυτή θα επιτρέψει στα ουδετερόφιλα να αλληλεπιδράσουν και να προσκολληθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα, φαινόμενο που θα οδηγήσει στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[136].

Ενεργοποίηση Μονοκυττάρων

Τα μονοκύτταρα ενεργοποιούνται από παράγοντες του συμπληρώματος, καθώς και από τις ενδοτοξίνες[137,138]. Η ενεργοποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση από τα μονοκύτταρα προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες με τη σειρά τους θα οδηγήσουν σε περαιτέρω ενεργοποίηση τόσο ουδετεροφίλων όσο και ενδοθηλιακών κυττάρων.

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έχουν βρεθεί ότι συνδέονται με την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Οι μεταβολές δεικτών ενεργοποίησης των μονοκυττάρων στη διάρκεια και μετά το bypass, όπως του υποδοχέα CD14[139], του Ιστικού Παράγοντα[140], των CD11b, CD35 και CD62L[141], επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή των κυττάρων αυτών στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Πρόσφατα δε, καταδείχθηκε η παρουσία και παραγόντων των μονοκυττάρων, οι οποίοι συμμετέχουν στο μηχανισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης έχοντας αντιφλεγμονώδη δράση όπως ο υποδοχέας CD 163[142]. Η συμμετοχή του πνεύμονα στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση μέσω του φαινομένου "respiratory burst" βρέθηκε ότι σχετίζεται με την αύξηση του αριθμού των μονοκυττάρων, 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση του bypass[143], καθιστώντας το όργανο αυτό ύποπτο για την ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών. Είναι βέβαιο ότι περισσότερες μελέτες απαιτούνται, προκειμένου να αποσαφηνισθεί περαιτέρω ο ρόλος των μονοκυττάρων στο μηχανισμό της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Ενεργοποίηση Ενδοθηλιακών κυττάρων

Η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως οι IL-1, TNF-α και οι ενδοτοξίνες, οδηγεί στην ενεργοποίηση της αντιγραφής του

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

παράγοντα NF-κB μέσα στο κύτταρο. Ο παράγοντας αυτός ακολούθως θα προκαλέσει την παραγωγή μορίων του πυρήνα, τα οποία με τη σειρά τους θα επιφέρουν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την περαιτέρω συμμετοχή τους στη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού, με απελευθέρωση μεγάλης σειράς φλεγμονωδών μεσολαβητών[19,144].

Στην εξωσωματική κυκλοφορία, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλείται από παράγοντες του συμπληρώματος, κυτοκίνες, ενδοτοξίνες και από τον ίδιο το μηχανισμό ισχαιμίας-επαναναιμάτωσης, δεδομένου ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν έρχονται σε επαφή με τις ξένες επιφάνειες του κυκλώματος[41]. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των προσκολλητικών μορίων των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία θα διευκολύνουν τη σύζευξη ουδετεροφίλων και ενδοθηλιακών κυττάρων που είναι κεντρικής σημασίας για τη συνέχιση της φλεγμονώδους διαδικασίας.

Αλληλεπίδραση ουδετεροφίλων – ενδοθηλιακών κυττάρων

Η ικανότητα προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ένα ιδιαίτερης σημασίας πρώιμο βήμα στη φλεγμονώδη αντίδραση και εξαιρετικής βαρύτητας για την πρόκληση ιστικής βλάβης μέσω της απελευθέρωσης τοπικών βλαπτικών προϊόντων.

Το *πρώτο βήμα* στην προσκόλληση των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο ρυθμίζεται κυρίως από παράγοντες, όπως η IL-1β, ο TNF-α και οι ενδοτοξίνες[145]. Τα ουδετερόφιλα εισέρχονται διαμέσω του τοιχώματος των αγγείων στο διάμεσο χώρο με τη βοήθεια των σελεκτινών, ουσιών οι οποίες εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι σελεκτίνες συνδέονται με τα ουδετερόφιλα παροδικά, επιτρέποντας σε αυτά να βρεθούν σε μια περιστροφική κατάσταση (rolling), η οποία διευκολύνει το πέρασμά τους. Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες διακρίνονται σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη λειτουργία τους – το αρχικό γράμμα ανταποκρίνεται στο αρχικό γράμμα των κυττάρων μέσα στα οποία βρίσκονται[146].

Οι **L** σελεκτίνες βρίσκονται στην επιφάνεια των ανθρωπίνων λευκοκυττάρων, συμμετέχοντας στην έναρξη της διαδικασίας προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Η απελευθέρωση των L σελεκτινών αποτελεί ένα αντιφλεγμονώδη μηχανισμό, ο οποίος διατηρεί το ουδετερόφιλο λιγότερο προσκολλητικό[147]. Ο βαθμός απελευθέρωσης των L σελεκτινών αποτελεί ένα πολύ καλό δείκτη ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων. Μέτρηση των L σελεκτινών έχει

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

επιχειρηθεί και σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με αποτελέσματα που δεν είναι σε θέση να ξεκαθαρίσουν το ρόλο των ουσιών αυτών στο bypass[108,148,149,150,151,152].

Οι **P** σελεκτίνες είναι αποθηκευμένες στα κοκκία των αιμοπεταλίων καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, υποστηρίζοντας τη σύνδεση των ουδετεροφίλων στα αιμοπετάλια και στη συνέχεια, στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι P σελεκτίνες συνδέονται στη συνέχεια με της ιντεγκρίνες στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε μικρο-συσσωρεύσεις λευκοκυττάρων – αιμοπεταλίων[19]. Ο ρόλος των P σελεκτινών στην καρδιοχειρουργική έχει μελετηθεί σε σειρά μελετών. Έχει αποδειχθεί ότι οι P σελεκτίνες συμμετέχουν στη μεσολαβούμενη από τα ουδετερόφιλα μυοκαρδιακή βλάβη λόγω μυοκαρδιακής ισχαιμίας, η δε εξουδετέρωση των πρωτεϊνών αυτών έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου[153,154]. Η απορρύθμιση της λειτουργίας και η αποκοκκίωση των αιμοπεταλίων, η οποία έχει καταδειχθεί πως λαμβάνει χώρα στο bypass, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της απορρύθμισης των P σελεκτινών στα πλαίσια της κινητοποίησης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[155,156]. Η ανίχνευση των P σελεκτινών κατά τη διάρκεια του bypass επιβεβαιώνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στη διάρκεια της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[147].

Οι **E** σελεκτίνες εκκρίνονται παροδικά από το ενεργοποιημένο μόνο ενδοθήλιο, υποστηρίζοντας και αυτές τη σύνδεση των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα[157]. Η γρήγορη κατανάλωσή τους από τα λευκοκύτταρα αποτελεί σημαντική αιτία της εξαιρετικής δυσκολίας στην ανίχνευσή τους στις διάφορες έρευνες, συμπεριλαμβανομένων και αυτών σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις[7,158,159,160]. Αυτός είναι ο λόγος που οι συσκευές έκπλυσης των λευκοκυττάρων επιτρέπουν την ανίχνευση ακόμη και χαμηλών συγκεντρώσεων σελεκτινών, οδηγώντας επιπροσθέτως στον περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης[161].

Το *δεύτερο βήμα* της προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μεσολαβείται από τους υποδοχείς επιφανείας των ουδετεροφίλων, των γνωστών ως ιντεγκρινών. Οι πρωτεΐνες αυτές ταξινομούνται ανάλογα με τη δομή τους, η οποία σχετίζεται με την παρουσία *α* και *β* αλύσων[162]. Βασική τους λειτουργία είναι σταθεροποίηση της προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς επίσης και η μετανάστευση και αποκοκκίωσή τους στο διάμεσο χώρο, με τελικό αποτέλεσμα τη φαγοκυττάρωση[163]. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπάρχουν ορισμένες μόνο επαρκώς μελετημένες ιντεγκρίνες.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Οι *β2* ιντεγκρίνες είναι γνωστές ως λευκοκυτταρικές ιντεγκρίνες. Διακρίνονται σε CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (MAC-1) και CD11c/CD18. Έχουν πληρέστερα μελετηθεί στο bypass σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες αυτών, μέσω χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων και τεχνικών ανοσοφθορισμού. Η CD11a/CD18 (LFA-1) κυρίως συνδέεται με τα ενδοκυττάρια προσκολλητικά μόρια ICAM-1, ICAM-2, τα οποία εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ICAM-3, τα οποία εκφράζονται στις ομάδες λευκοκυττάρων[116]. Η ιντεγκρίνη αυτή φαίνεται πως παραμένει ανεπηρέαστη στο bypass, όπως καταδείχθηκε σε προηγούμενες μελέτες[147]. Η CD11b/CD18 (MAC-1) είναι η περισσότερο καλά μελετημένη ιντεγκρίνη στο bypass και συνδέεται (προσκολλάται) στον παράγοντα του συμπληρώματος iC3b και το ινωδογόνο[164]. Η απορρύθμιση της ιντεγκρίνης αυτής στο bypass προκαλείται από την ίδια την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης, καθώς και από τη βλάβη ισχαιμίας επαναγγείωσης, ειδικά μετά την απελευθέρωση της κυκλοφορίας της αορτής[165,166]. Καταδεικνύει δε μία αυξημένη ικανότητα των ουδετεροφίλων να προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, λειτουργώντας ως παράγοντας επαγωγής ιστικής βλάβης[147,167]. Η CD11c/CD18 φαίνεται αυξημένη στις περισσότερες μελέτες στο bypass, καταδεικνύοντας αυξημένη έκφραση στα λευκοκύτταρα στη διάρκεια της φλεγμονώδους αντίδρασης[140,149,151].

Οι *β1* ιντεγκρίνες, γνωστές και ως πολύ όψιμα αντιγόνα (VLA), αυξάνουν την έκκρισή τους μετά από αρκετές ημέρες από την ενεργοποίηση των κυττάρων που τις απελευθερώνουν. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ιντεγκρίνη VLA-4, η οποία είναι η μόνη που έχει την ικανότητα να συνδέεται με το προσκολλητικό μόριο του αγγειακού κυττάρου (VCAM-1), συμμετέχοντας στο σύνολο σχεδόν της αντίδρασης προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα[168,169]. Στη μοναδική μελέτη της βιβλιογραφίας δε διαπιστώθηκε αύξηση του παράγοντα αυτού στο bypass [167]. Είναι επομένως ξεκάθαρο πως περισσότερες έρευνες απαιτούνται για την αποσαφήνιση του ρόλου της ιντεγκρίνης αυτής στη φλεγμονώδη αντίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Το *τρίτο βήμα* (τελικό τρίτο στάδιο ή «δευτερογενής προσκόλληση») εμπλέκει τη σύνδεση προσκολλητικών μορίων, η οποία οδηγεί στο πέρασμα των ουδετεροφίλων, διαμέσω του ενδοθηλιακού φραγμού, και στην απελευθέρωση ενδοκυττάριων ενζύμων από τα ουδετερόφιλα, όπως είναι η ελαστάση και η μυελοϋπεροξειδάση[134]. Η υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων παίζει κεντρικό ρόλο σ' αυτό το στάδιο της αλληλεπίδρασης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

με τα ουδετερόφιλα. Παράγοντες, όπως η IL-8 και ο PAF, απορυθμίζουν την έκφραση των προσκολλητικών μορίων (ανοσοσφαιρινών), στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα ενδοκυττάρια προσκολλητικά μόρια (ICAMs), τα προσκολλητικά μόρια των αγγειακών κυττάρων (VCAMs) και τα προσκολλητικά μόρια των αιμοπεταλίων (PECAMs)[19]. Οι ιντεγκρίνες συνδέονται, όπως ήδη προαναφέρθηκε με τα μόρια ICAM και VCAM, οδηγώντας στη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση των ουδετεροφίλων μέσα στο διάμεσο χώρο με τη βοήθεια αυτή τη φορά του μορίου PECAM. Στο διάμεσο χώρο τα λευκοκύτταρα απελευθερώνουν τα λυσοσωμικά τους προϊόντα (πρωτεολυτικά ένζυμα, λευκοτριένες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), τα οποία διεγείρουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων των ενδοθηλιακών κυττάρων και μεμβρανών των μυοκυττάρων, προκαλώντας το τελικό αποτέλεσμα της φλεγμονής, που περιλαμβάνει την κυτταρική δυσλειτουργία, το οίδημα και τον κυτταρικό θάνατο[170]. Στην καρδιοχειρουργική, οι παράγοντες που κυρίως βρέθηκαν να μεταβάλλονται στη διάρκεια του bypass ήταν ο ICAM-1 και VCAM-1. Το bypass σχετίζεται με αυξημένες τιμές προσκολλητικών μορίων. Οι αυξημένες αυτές τιμές διατηρούνται για σύντομο χρονικό διάστημα, επιστρέφοντας στα φυσιολογικά όρια σε λίγες ώρες. Η αύξησή τους είναι υπεύθυνη για την πρόκληση δυσλειτουργίας σε πολλαπλά όργανα μέσα από τη σαφή συσχέτιση των προσκολλητικών μορίων με τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές στην πρώιμη περίοδο της επαναγγείωσης[19,171]. Σειρά μελετών έχει λάβει χώρα σχετικά με τη διακύμανση των μορίων αυτών στο bypass [161,172,173,174,175,176]. Ειδικά για τον ICAM-1, η ηπαρίνη[177], η υποθερμία[178], οι υψηλές δόσεις απροτινίνης[159] και η χρήση διαφορετικών τύπων οξυγονοτών[179] δε βρέθηκαν να επηρεάζουν τη διακύμανση του μορίου αυτού. Αντίθετα, η χρήση φίλτρων λευκοκυτταρικής έκπλυσης βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ICAM-1 κατά τη διάρκεια και μετά το bypass[161]. Τούτο αποκτά μεγάλη αξία, δεδομένου ότι τα επίπεδα του ICAM-1 αποτελούν ένα καλό δείκτη φλεγμονής και ιστικής βλάβης, και επιπρόσθετα μπορούν να έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[180].

Ιβ6. Η παραγωγή τελικών προϊόντων λευκοκυττάρων

Η παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Το NO είναι μία ουσία με μείζονα ρυθμιστική δράση στον αγγειοκινητικό τόνο και στην αιματική ροή. Οι φυσιολογικές του λειτουργίες περιλαμβάνουν την

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

πρόκληση αγγειοδιαστολής στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία και την ανοσορρυθμιστική του δράση[181]. Ειδικά στο CPB, φαίνεται πως η απελευθέρωσή του εξαρτάται κυρίως από τον τύπο της ροής[182]. Προέρχεται από τη μετατροπή του αμινοξέος L-αργινίνη σε L-κιτρουλίνη μέσω της δράσης του ενζύμου συνθάσης του NO (NOS). Το ένζυμο αυτό διακρίνεται σε δύο ισοένζυμα: το *ιδιοσυσταθέν NOS*, υπεύθυνο για την παραγωγή μικρών ποσοτήτων ενδογενούς NO που βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (*eNOS*) και τους νευρώνες (*nNOS*), και το *επαγόμενο NOS (iNOS),* το οποίο παράγει πολύ μεγαλύτερες ποσότητες NO[10,183].

Το *eNOS* είναι ασβεστοεξαρτώμενο ένζυμο, το οποίο βρίσκεται στο αγγειακό ενδοθήλιο. Μέσω της παραγωγής NO παίζει σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της αγγειοδιαστολής, την αναστολή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη διατήρηση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων[184]. Η ρύθμιση του τόνου των λείων μυϊκών ινών των αγγείων αποτελεί σημαντική λειτουργία του *eNOS,* προκαλώντας περαιτέρω αγγειοδιαστολή[185]. Στο bypass, η δραστηριότητα του *eNOS* μειώνεται ως αποτέλεσμα αλλαγών στα δυναμικά της κυτταρικής μεμβράνης, μεταβολών στη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και βλαβών σε ρυθμιστικά ένζυμα ή αντλίες ιόντων[186,187,188]. Η επαναγγείωση, η οποία στο bypass συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών και παραγωγή προϊόντων από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του NO δευτεροπαθώς στα προαναφερθέντα γεγονότα[184]. Έχει καταδειχθεί ότι το NO που επάγεται από το *eNOS* παίζει έναν προστατευτικό ρόλο στο bypass, με την απελευθέρωσή του να προκαλείται μετά το τέλος αυτού[189,190].

Το *iNOS* είναι ανεξάρτητο του ασβεστίου και κυρίως ανευρίσκεται στα μακροφάγα, ενεργοποιούμενο από ενδοτοξίνες και κυτοκίνες. Οι μεγάλες ποσότητες NO, που το *iNOS* επάγει, προκαλούν αγγειοδιαστολή και είναι δυνατόν να εμπλακούν στην ιστική βλάβη μέσω τοξικών και φλεγμονωδών επιδράσεων[191]. Τούτο αποδίδεται στην αυθόρμητη αντίδραση του NO με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που απελευθερώνονται σε φλεγμονώδεις και μετά από ισχαιμία καταστάσεις από ενδοθηλιακά και ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα. Η αντίδραση αυτή οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίων του αζώτου, τα οποία προκαλούν κυτταρική απόπτωση, νέκρωση και κυκλοφορική καταπληξία[192]. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις επαγόμενο από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και τον TNF-α[193,194] , εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω αύξησης της αγγειακής

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

διαπερατότητας του πνεύμονα, περιορισμού της λειτουργίας του μυοκαρδίου[19] και χάλασης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που οδηγεί σε υπόταση[47].

Το NO στη φλεγμονώδη αντίδραση πιθανώς και του CPB παίζει το ρόλο της βλαπτικής ελεύθερης ρίζας οξυγόνου και επιπροσθέτως, φαίνεται πως αποτελεί μία ισχυρή άμεση κυτταρική τοξίνη, η οποία έχει την ιδιότητα να αδρανοποιεί ένζυμα που συμμετέχουν σε βασικές μεταβολικές αντιδράσεις προδιαθέτοντας με αυτόν τον τρόπο σε κυτταρικό θάνατο[13].

Η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου

Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου συμπεριλαμβάνονται τα υπεροξειδικά ανιόντα, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, οι ρίζες του υδροξυλίου και το στοιχειακό οξυγόνο[10]. Τα προϊόντα αυτά δρουν στη μεμβράνη των λιπιδίων, προκαλώντας αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας με επηρεασμό τόσο της πνευμονικής όσο και της καρδιακής λειτουργίας[195].

Στο bypass, εξαιτίας της δυσκολίας της μέτρησης *in vivo* των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, έχουν αναπτυχθεί έμμεσες μέθοδοι προσδιορισμού αυτών. Ουσίες, όπως η μαλονυλαλδεΰδη (MDA), αποτελούν προϊόντα της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, καταδεικνύοντας τη βλάβη της μεμβράνης των λιπιδίων από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου[161,196,197]. Το οξειδωτικό στρες, το οποίο προκαλείται από την απελευθέρωση των οξειδωτικών παραγόντων (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), προέρχεται κυρίως από τη βλάβη ισχαιμίας-επαναγγειώσης του bypass, βλάπτοντας τόσο τα ενδοθηλιακά κύτταρα του μυοκαρδίου όσο και μη καρδιακά κύτταρα. Βασικές βλαπτικές ουσίες είναι τα υπεροξειδικά ανιόντα, οι ρίζες υδροξυλίου και τα προϊόντα που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ του NO και των υπεροξειδικών ανιόντων[184,198,199,200]. Επιπρόσθετα, έχει από παλιά καταδειχθεί ότι το συμπλήρωμα είναι σε θέση να προκαλέσει την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου[201], ενώ από την άλλη μεριά, οι οξειδωτικοί παράγοντες επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, προκαλώντας αγγειόσπασμο και θρόμβωση μετά την επαναγγείωση της ισχαιμικής καρδιάς[202,203]. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και των ενδοθηλιακών κυττάρων του μυοκαρδίου. Παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, το ίδιο το bypass, ο τύπος της μεμβράνης οξυγονωτή, έχουν με σαφήνεια συσχετισθεί με αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και επαγωγή του οξειδωτικού στρες από τα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

πρώτα χρόνια εφαρμογής της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην καρδιοχειρουργική[174,197,204,205].

Η παραγωγή προϊόντων αραχιδονικού οξέος

Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής προϊόντων αραχιδονικού οξέος. Η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος οδηγεί στο σχηματισμό των μεταβολιτών του, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τα προστανοειδή (θρομβοξάνη A_2 και προσταγλανδίνες) και οι λευκοτριένες.

Στο bypass, η *θρομβοξάνη A_2 (TXA_2)* έχει ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση και συγχρόνως επάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων[10]. Η παραγωγή της TXA_2 έχει συσχετισθεί με την πρόκληση επιδείνωσης της λειτουργίας του μυοκαρδίου και ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης στο bypass, με το εύρημα αυτό να ενισχύεται από το γεγονός πως η αναστολή της σύνθεσης της TXA_2 μπορεί να περιορίσει την πνευμονική βλάβη και να βελτιώσει σημαντικά την λειτουργικότητα του μυοκαρδίου [206,207,208].

Οι *προσταγλανδίνες* διακρίνονται στην προσταγλανδίνη E_1 (PGE_1) και προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2), καθώς και στην προστακυκλίνη (PGI_2). Έχουν την αντίθετη ακριβώς δράση από την TXA_2 προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, ασκώντας προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο και στους πνεύμονες[10].

Η *προστακυκλίνη* συντίθεται στο αγγειακό ενδοθήλιο, και εκτός από την προαναφερθείσα δράση της, φαίνεται πως επιπρόσθετα δρα ως κυτταροπροστατευτική και αντιφλεγμονώδης ουσία[209]. Η ισορροπία ανάμεσα στην προστακυκλίνη και τη *θρομβοξάνη A_2* φαίνεται πως παίζει ένα ρόλο κλειδί στον τοπικό έλεγχο της αγγειακής λειτουργίας σε ό,τι αφορά την πρόκληση αγγειόσπασμου και πήξης του αίματος.

Η προσταγλανδίνη *E_1* είναι μία αγγειοδιασταλτική ουσία της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας, η οποία παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις και αντισυσσωρευτικές των αιμοπεταλίων ιδιότητες[210]. Η δράση της στο bypass έχει συσχετισθεί με την αναστολή της απελευθέρωσης της TXA_2 [211] και την ανάκτηση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου[212].

Η *προσταγλανδίνη E_2* είναι μια σημαντική αγγειοδιασταλτική ουσία, η οποία παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε όλα τα σημεία του σώματος, απελευθερώνεται στη φλεβική κυκλοφορία, και σχεδόν στο σύνολό της

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

απενεργοποιείται με το πρώτο πέρασμα της από τους πνεύμονες[213]. Ειδικότερα στο bypass, η παραγωγή της προσταγλανδίνης E_2 και της προστακυκλίνης επάγονται από τη φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι συνυπάρχει παράκαμψη της φλεβικής κυκλοφορίας, έχει ως αποτέλεσμα να μη λαμβάνει χώρα η απενεργοποίηση της στους πνεύμονες, οδηγώντας σε συστηματική αγγειοδιαστολή και πρόκληση υπότασης[214], με αποτέλεσμα να καθίστανται βλαπτικοί παράγοντες. Αυτός είναι ο λόγος, για τον οποίο η χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων προσταγλανδίνης προκαλεί βελτίωση της υπότασης στο bypass[215].

Οι λευκοτριένες είναι η τρίτη κατηγορία των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος, οι οποίες παράγονται από τα λευκοκύτταρα στο τελικό βήμα της αντίδρασης προσκόλλησης ουδετεροφίλων και ενδοθηλιακών κυττάρων. Λειτουργούν ως χημειοτακτικές ουσίες, έχοντας την ικανότητα να αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, να διεγείρουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων των ενδοθηλιακών κυττάρων και μεμβρανών των μυοκυττάρων, προκαλώντας το τελικό αποτέλεσμα της φλεγμονής, το οποίο περιλαμβάνει την κυτταρική δυσλειτουργία, το οίδημα και τον κυτταρικό θάνατο[170]. Η αύξησή τους πρώιμα ανιχνεύθηκε στο bypass, καταδεικνύοντας τη συμμετοχή τους στο μηχανισμό της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης [216].

Η παραγωγή των ενδοθηλινών

Η ενδοθηλίνη 1 (ET-1) είναι αυτή, η οποία αποτελεί τον εκπρόσωπο της ομάδας των ενδοθηλινών στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και ειδικά, στην κινητοποίηση της από την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο, το οποίο αποτελείται από 21 αμινοξέα, και έχει περιγραφεί ως ο πιο ικανός ενδογενής αγγειοσυσπαστικός παράγοντας μέχρι σήμερα[217]. Οι βιολογικές ιδιότητες της ενδοθηλινής 1 περιλαμβάνουν τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου προκαλώντας αγγειοσύσπαση, την αναπαραγωγή των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, την πρόκληση ίνωσης, την ανάπτυξη καρδιακής και αγγειακής υπερτροφίας και τέλος, τη συμμετοχή στη φλεγμονώδη αντίδραση[218]. Κύτταρα, τα οποία έχουν βρεθεί να παράγουν την ενδοθηλίνη 1, είναι κατά κύριο λόγο τα ενδοθηλιακά κύτταρα[10]. Πρόσφατα καταδείχθηκε ότι και το μυοκάρδιο είναι σε θέση να παράγει την ενδοθηλίνη-1, ασκώντας σημαντικές επιδράσεις στη μυοκαρδιακή ανάπτυξη και λειτουργία[219].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Στο bypass, είναι αποδεδειγμένο πως η ET-1 παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη βλάβη ισχαιμίας-επαναγγείωσης. Οι τιμές της ET-1 αυξάνονται σημαντικά στο bypass, επηρεάζοντας την παραγωγή του NO και προκαλώντας σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου[220,221,222,223,224]. Δεδομένου πως οι πνεύμονες είναι μια σημαντική θέση παραγωγής και κάθαρσης της ET-1, η τελευταία μπορεί να θεωρηθεί ως μείζων παράγοντας βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου των πνευμόνων. Η διακοπή της φυσιολογικής πνευμονικής κυκλοφορίας, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και των ουδετεροφίλων και η κυψελιδική υποξία επάγουν περαιτέρω τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των πνευμόνων, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή της ET-1 [221,225]. Το τελικό αποτέλεσμα του κύκλου αυτού είναι η πνευμονική βλάβη, η οποία μπορεί να εκφρασθεί ως συνέπεια της κινητοποίησης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Φαίνεται τέλος πως η ET-1 εμπλέκεται και στη βλάβη του εγκεφάλου, των νεφρών και του ήπατος, που ακολουθούν το bypass, χωρίς πλήρως να έχει αποσαφηνισθεί ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της[226,227,228].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΙ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι εγχειρήσεις της καρδιάς με εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (Cardio- Pulmonary Bypass – CPB) συνδέονται με μία παροδική φλεγμονώδη απάντηση, η οποία εμπλέκει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών[6,7,10,13].

Το ίδιο το CPB αλλά και η οξυγόνωση με χρήση μεμβράνης εξωσωματικής κυκλοφορίας επάγουν μία συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση πολύπλοκων μηχανισμών, οι οποίοι προκαλούν την παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων, κυτοκινών, παραγόντων του συμπληρώματος, ενδοτοξινών, ουδετεροφίλων, ελευθέρων ριζών οξυγόνου και πολλών άλλων δραστικών παραγόντων[10]. Η αντίδραση αυτή καλείται σήμερα πια ως «μετα-αντλιακή» (post pump) φλεγμονώδης αντίδραση και έχει βρεθεί πως προκαλείται από την επαφή του αίματος με την «ξένη επιφάνεια» του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, οδηγώντας σε λειτουργικές διαταραχές, όπως μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, παγκρεατίτιδα και νευρολογικές διαταραχές[10,13,41].

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που αποτελούν παράγωγα του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης έχουν από παλιά θεωρηθεί υπεύθυνες ότι προκαλούν μυοκαρδιακή ισχαιμία και δυσλειτουργία[23], ενώ επίσης εμπλέκονται σε καταστάσεις όπως είναι η σήψη[229], το έμφραγμα του μυοκαρδίου[230] και η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος[231].

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) παράγεται κυρίως στο μυοκάρδιο, ως αποτέλεσμα της βλάβης ισχαιμίας-επαναγγείωσης που λαμβάνει χώρα στο CPB[59].

Η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) επίσης παράγεται στο μυοκάρδιο, ως αποτέλεσμα της βλάβης ισχαιμίας επαναγγείωσης είτε εξαιτίας ισχαιμίας είτε λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου[22]. Το ερέθισμα του CPB είναι ικανό μόνο του να προκαλέσει την επαγωγή του IL-8mRNA στο μυοκάρδιο του ανθρώπου[101].

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ο παράγοντας-άλφα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) είναι ομοίως ισχυρός μεσολαβητής της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στον άνθρωπο. Ικανός αριθμός μελετών ανίχνευσε τον παράγοντα αυτό κατά τη διάρκεια και μετά το CPB, καταδεικνύοντας πως παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση[37].

Η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) είναι μία αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη με βασική λειτουργία την απορρύθμιση της λειτουργίας των προφλεγμονωδών κυτοκινών, ασκώντας με αυτό τον τρόπο ευεργετική δράση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείρηση καρδιάς με χρήση CPB. Η αλληλεπίδραση της κυτοκίνης αυτής με τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες έχει επαρκώς καταδειχθεί, επιβεβαιώνοντας το ρόλο της στο CPB[79].

Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) παρουσιάζει ένα μεγάλο εύρος λειτουργιών που κυρίως σχετίζονται με την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα είναι αυτά, τα οποία συνδέονται με την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης μετά την επανεγκατάσταση της στεφανιαίας κυκλοφορίας, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο τον PAF σημαντικό μεσολαβητή στην επαγόμενη από τα ουδετερόφιλα βλάβη ισχαιμίας-επαναγγείωσης, άρα και στην κινητοποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[125]. Η παραγωγή του PAF από το μυοκάρδιο, και ειδικά από το αγγειακό ενδοθήλιο, αποτελεί σημαντικό εύρημα στην ενίσχυση του ρόλου του παράγοντα αυτού στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στο CPB[126].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έκλυση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η αναγκαιότητα της εκτέλεσης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια έχει επαρκώς αποδειχθεί, έτσι ώστε η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) να οδηγεί σε εξαιρετική πρόγνωση, βελτιώνοντας σημαντικά τη λειτουργική και κλινική έκβασή των ασθενών, συνεπώς και το προσδόκιμο επιβίωσής τους[232,233]. Από την άλλη μεριά, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, που υποβλήθηκαν σε CPB για CABG, είναι σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Μελέτες έχουν δείξει πως το χαμηλό κλάσμα εξώθησης σχετίζεται με αυξημένη πρώιμη και όψιμη θνητότητα και νοσηρότητα μετά το CPB [234]. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι η επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

κοιλίας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG σχετίζεται με μεγαλύτερη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών[85]. Ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, κυρίως της IL-6 και του TNF-α. Οι κυτοκίνες αυτές φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αποτελώντας έναν πιθανό μηχανισμό στην εξέλιξη της νόσου[235].

Λαμβάνοντας αυτά τα δεδομένα υπόψη γίνεται εύκολα αντιληπτή η αναγκαιότητα μελέτης της φλεγμονώδους αντίδρασης στην κατηγορία αυτών των ασθενών με σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (χαμηλό κλάσμα εξώθησης).

Σκοπός, επομένως, της διδακτορικής αυτής διατριβής είναι αρχικά να εξετάσει το βαθμό έκλυσης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (μέσω της διακύμανσης επαρκώς μελετημένων βιοχημικών δεικτών της φλεγμονής) σε ασθενείς με πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης (EF ≤ 30%) κατά τη διάρκεια και μετά το CPB και, ακολούθως, να καταδείξει τις ιδιαιτερότητες που πιθανόν διέπουν το μηχανισμό αυτής στην ιδιαίτερη ομάδα των καρδιοχειρουργικών ασθενών με χαμηλή λειτουργικότητα της αριστερής τους κοιλίας.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΙΙ. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

ΙΙΙα. Ασθενείς

Στην κλινική μελέτη της διδακτορικής αυτής διατριβής συμπεριλήφθηκαν ***28*** συνολικά εν σειρά ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία χειρουργική παράκαμψη (CABG) με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. Όλοι οι ασθενείς συμφώνησαν να συμμετέχουν στην έρευνα.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την ***προεγχειρητική*** *τιμή του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (LVEF).* ***12*** ασθενείς, οι οποίοι είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο από 30% συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα μελέτης, η οποία ονομάστηκε *ομάδα με* ***χαμηλό*** *κλάσμα εξώθησης.* ***16*** ασθενείς, οι οποίοι είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (μεγαλύτερο από 50%) αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, η οποία ονομάστηκε *ομάδα με* ***φυσιολογικό*** *κλάσμα εξώθησης.*

Η κλινική εξέταση και ο καθορισμός του LVEF πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια τριών μεθόδων που περιλάμβαναν: (1) το διαθωρακικό υπερηχογράφημα, (2) την κοιλιογραφία της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της στεφανιογραφίας και (3) το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, το οποίο εκτελείτο πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. Το κριτήριο, για να συμπεριληφθεί ένας ασθενής στην ομάδα με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ήταν το *κλάσμα εξώθησης < 30% και στις τρεις μεθόδους μέτρησης.*

Στα κριτήρια εξαίρεσης ασθενών περιλαμβάνονταν: (1) προϋπάρχουσα νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, (2) πρόσφατη λοιμώδης νόσο (π.χ. ενδοκαρδίτιδα), (3) χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή στεροειδών προεγχειρητικά, (4) ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος, (4) έμφραγμα του μυοκαρδίου τις τελευταίες 5 ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση, (6) ασταθής κλινική κατάσταση και (7) προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

ΙΙΙβ. Τεχνικές της επέμβασης

Η ***τεχνική της αναισθησίας*** ήταν η ίδια για όλους τους ασθενείς. *Hypnomidate, Dormicum* και *Fentanyl* χρησιμοποιήθηκαν για την εισαγωγή της αναισθησίας. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός επιτεύχθηκε με τη χρήση *Esmeron.* Η διατήρηση της αναισθησίας στη διάρκεια της επέμβασης πραγματοποιήθηκε με σκευάσματα *Esmeron, Ultiva* και *Dormicum.* Η αρχική αντιπηκτική αγωγή περιλάμβανε 25000 IU

Ηπαρίνης με την απαραίτητη προσθήκη σε μονάδες, έτσι ώστε να διατηρείται ένας αποδεκτός χρόνος ενεργού πήξης (ACT). Μετά την ολοκλήρωση του CBP, η εναπομείνασα ηπαρίνη εξουδετερωνόταν με τη χορήγηση *Πρωταμίνης* σε δόση 1ml για κάθε 1000 IU της αρχικής δόσης της ηπαρίνης.

Το ***πρωτόκολλο της εφαρμογής του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας*** στη μελέτη αυτή καθορίστηκε χρησιμοποιώντας μία σταθερή φυγόκεντρο αντλία (COBE), ένα σταθερό οξυγονωτή μεμβράνης (COBE), ένα σταθερό φίλτρο εξωσωματικής κυκλοφορίας (DIDECO) και ένα σταθερό σύστημα σωλήνων (DIDECO). Σύστημα καρδιοπληγίας SORIN χρησιμοποιήθηκε συστηματικά. Σε όλους τουςς ασθενείς εφαρμόσθηκε η χρήση cell-saver.

Η ***χειρουργική επέμβαση*** πραγματοποιήθηκε με την εκτέλεση μέσης στερνοτομής και με σταθερές τεχνικές εφαρμογής του CBP – εισαγωγή σωλήνα παροχής (cannula) στη ρίζα της αορτής και στον δεξιό κόλπο, εισαγωγή σωλήνα απομάκρυνσης αίματος (vent) στην ανιούσα αορτή. Η εξωσωματική κυκλοφορία έλαβε χώρα σε συνθήκες συστηματικής νορμοθερμίας (>30 ^{o}C), χρησιμοποιώντας καρδιοπληγική ανακοπή κρύου αίματος (παλίνδρομη και ενίοτε ορθόδρομη χορήγηση καρδιοπληγίας), τοπική ψύξη με χρήση θρυμμάτων πάγου και χρήση αγγειακής λαβίδας-κλάμπας για τον αποκλεισμό της κυκλοφορίας της αορτής. Για τον περιορισμό των απωλειών αίματος, η Απροτινίνη χορηγήθηκε σε σταθερή δοσολογία σε όλους τους ασθενείς σε υψηλές ελεγχόμενες δόσεις στη διάρκεια της επέμβασης. Αυτομεταγγιζόμενο αίμα χορηγήθηκε, στην προσπάθεια να αναπληρωθούν οι διεγχειρητικές απώλειες σε αίμα.

ΙΙΙγ. Πρωτόκολλο συλλογής δειγμάτων

5 συνολικά δείγματα αρτηριακού αίματος συλλέχθηκαν από την κερκιδική αρτηρία του κάθε ασθενή τις ακόλουθες χρονικές στιγμές:

1. πριν την εισαγωγή της αναισθησίας
2. 30 λεπτά μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας
3. στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας
4. μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης
5. 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Το αίμα συλλέχθηκε σε σωλήνα, ο οποίος περιείχε EDTA (ethylene-diamine-tetracetic-acid).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΙΙδ. Τεχνική προσδιορισμού των βιοχημικών δεικτών της φλεγμονής

Η τεχνική που εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό και τη μέτρηση των ιντερλευκινών IL-6, IL-8, IL-10 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNF-α ήταν ο ποσοτικός ενζυμικός ανοσοφθορισμός (ELISA) με τη μη συναγωνιστική μέθοδο (sandwich). Χρησιμοποιήθηκαν kits της εταιρείας D&Rsystems.

Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για κάθε ένα από τους προαναφερθέντες φλεγμονώδεις μεσολαβητές είναι επιστρωμένο πάνω σε μικροσκοπικό πλακίδιο ELISA το οποίο συμπεριλαμβάνεται στο kit. Το επεξεργασμένο δείγμα του αίματος και το υλικό-αντιδραστήριο από το kit εναποτίθενται με πιπέτα στις πρότυπες οπές του πλακιδίου και ο φλεγμονώδης μεσολαβητής, που είναι παρών στο δείγμα του αίματος, συνδέεται με τα ακινητοποιημένα επιστρωμένα αντισώματα. Ακολουθεί πλύσιμο του πλακιδίου για την απομάκρυνση κάθε ασύνδετης ουσίας. Εν συνεχεία, προστίθεται ένα ένζυμο-εξαρτώμενο πολυκλωνικό αντίσωμα, επίσης ειδικό για κάθε έναν από τους προαναφερθέντες φλεγμονώδεις μεσολαβητές στο πλακίδιο ELISA. Ακολουθεί δεύτερο πλύσιμο του πλακιδίου για την απομάκρυνση κάθε ασύνδετου συμπλέγματος αντισώματος – ενζύμου και ένα διάλυμα λουμινόλης/υπεροξειδίου προστίθεται στο επίχρισμα. Το υπόστρωμα αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προσδώσει την ικανότητα παραγωγής φωτός στο επίχρισμα το οποίο είναι ανάλογο με το ποσό του φλεγμονώδους παράγοντα που συνδέθηκε στο αρχικό βήμα. Ένας φωτομετρητής χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό του εκπεμπομένου φωτός.

Η ευαισθησία της τεχνικής ανίχνευσης των φλεγμονωδών παραγόντων εκφράσθηκε ως ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση της ουσίας:

- IL-6 : 0,16 pg/mL
- IL-8 : 0,28 pg/mL
- IL-10 : 1,58 pg/mL
- TNF-α : 0,391 pg/mL

Η ραδιομετρική τεχνική της καταβύθισης με τριχλωροοξεικό οξύ εφαρμόσθηκε για τον προσδιορισμό της ενεργότητας της PAF-AcH, η οποία μετράται σε nmoles/ml/min. Η τεχνική στηρίζεται στη μέτρηση των σημασμένων με τρίτιο [^{3H}] οξικών ομάδων, που απελευθερώνονται μετά την επώαση του [^{3H}]-PAF με την πηγή του ενζύμου PAF-AcH, το οποίο παράγεται από τον ανθρώπινο ορρό του αίματος. Η ενεργότητα ελέγχθηκε για τον καθορισμό της ευαισθησίας της με την παρουσία Ca^{++}, Ethylene-diamine-tetracetic-acid bromophenacylbromide και 0,5 x 10^{-4} M 1,2 dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

IIIε. Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό σύστημα SPSS 12.0 χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράσθηκαν ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (mean ± standard deviation) και συγκρίθηκαν με το *Student's t test.*

Οι απόλυτες μεταβλητές εκφράσθηκαν ως ποσοστά – αριθμός περιπτώσεων (%). Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης σε ό,τι αφορά τις απόλυτες μεταβλητές ελέγχθηκαν με το Mann – Whitney U-test, προκειμένου για ανεξάρτητες μεταβλητές.

Μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε, για να καταδείξει συσχετίσεις και σχέσεις μεταξύ των επιπέδων των δεικτών της φλεγμονώδους αντίδρασης και των περιεγχειρητικών παραγόντων.

Τιμές με $p \leq 0,05$ θεωρήθηκαν *στατιστικά σημαντικές.* Τιμές με p μεταξύ 0,05 και 0,10 ($0,05<p\leq 0,10$) θεωρήθηκαν ως *τάση* για συσχέτιση ή στατιστικά σημαντική διαφορά.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ιγα. Περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Τα προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά απεικονίζονται στον πίνακα 2 και για τις δύο ομάδες των ασθενών.

Οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης είχαν μεγαλύτερη επίπτωση για νόσο στελέχους της στεφανιαίας αρτηρίας (41,7 % vs 0%, *p=0,036*) και μεγαλύτερες τιμές καρδιακής ανεπάρκειας με βάση την κλίμακα της Νέας Υόρκης – NYHA (2,5 ± 0,8 vs 1,7 ± 0,8, *p=0,045*), σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

Η σαφηνής φλέβα ως μόσχευμα χρησιμοποιήθηκε πιο συχνά στους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (100% vs 75%, *p= 0,004*).

Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, όσον αφορά τις διεγχειρητικές παραμέτρους. Το μόνο εύρημα ήταν πως οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης είχαν την τάση (*p=0,10*) να δέχονται ένα μεγαλύτερο αριθμό μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων αυτομεταγγιζόμενου αίματος.

Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, όσον αφορά τους μετεγχειρητικούς παράγοντες.

Ένας ασθενής απεβίωσε από την ομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, εξαιτίας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (έξω – καρδιακή αιτιολογία), δύο μήνες μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 2: Περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών

	Ομάδα με χαμηλό ΚΕ	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			
Αριθμός ασθενών	**12**	**16**	
Ηλικία*	66±7	66±5	NS
Φύλο (άνδρας/γυναίκα)	12/0	10/6	0,02
Αριθμός νοσούντων αγγείων †	2,6±0,6	2,2±1	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια †	33	0	0,07[a]
Σακχαρώδης διαβήτης †	33	37,5	NS
Υπερλιπιδαιμία †	58	50	NS
Υπέρταση †	33	75	0,07[a]
Smoking †	58	25	0,15NS
Ασταθής στηθάγχη †	50	62,5	NS
Παρουσία νόσου κυρίου στελέχους †	41,7	0	0,036
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου †	33	0	0,07[a]
Πρόσφατο ΕΜ (>5 τελευταίες ημέρες) †	25	12,5	NS
Προεγχειρητικό euroscore (std)*	6,6±3,6	4,1±2,2	0,08[a]
Προεγχειρητικό euroscore (log)*	9,9±9	3,7±3,1	0,08[a]
NYHA (I-IV) ταξινόμηση	2,5±0,8	1,7±0,8	0,045
Προηγούμενη αγγειοπλαστική (PTCA) †	8,3	0	NS
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			
Αριθμός αναστομώσεων †	2,6±0,6	2±1,5	NS
Χρήση έσω μαστικής αρτηρίας ως μόσχευμα †	100	75	0,07[a]
Χρήση σαφηνούς φλέβας ως μόσχευμα †	100	50	0,004
Χρήση κερκιδικής αρτηρίας ως μόσχευμα †	16,5	12,5	NS
Αναστόμωση στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο †	100	75	0,07[a]
ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ			
Χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας (min)*	133±46	128±35	NS
Χρόνος αποκλεισμού αορτής – ισχαιμία (min)*	82±29	84±35	NS
Χρόνος επαναγγείωσης (min)*	35±17	31±6	NS
Χρόνος επαναθέρμανσης (min)*	40±25	25±15	0,15NS
Χρήση παλίνδρομής καρδιοπληγίας †	66,5	62,5	NS
Χρήση ενδοαρτηριακού ασκού †	33,5	12,5	NS
Μονάδες αυτομεταγγιζόμενων ερυθρών*	0,75±0,6	0,25±0,7	0,10[a]
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			
Παραμονή στη ΜΕΘ (ημέρες)*	4,5±5,8	3,4±1,3	NS
Παραμονή στον αναπνευστήρα (ώρες)*	28±11	27,5±11	NS
Ημέρες μετεγχειρητικής νοσηλείας*	11±8	10±3	NS
Επανεπέμβαση μέσα σε 2 εβδομάδες †	8	0	NS
Θνητότητα †	0	0	NS
Θνητότητα 30-ημερών †	0	0	NS
Όψιμη επιβίωση †	91,7	100	NS

† =αριθμός ασθενών ως ποσοστό
* =μέσος ± σταθερή απόκλιση
$p \leq 0.05$ = στατιστικώς σημαντικό
NS = χωρίς στατιστική σημασία
[a] = τάση *(0, 05< p ≤ 0 10)*
ΕΜ = Έμφραγμα Μυοκαρδίου

PTCA=Percutaneus Transluminal Coronary Angioplasty
ΜΕΘ=Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
NYHA =New York Heart Association
ΚΕ = Κλάσμα Εξώθησης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Πίνακας 3. Οι φλεγμονώδεις δείκτες στις ομάδες μελέτης

IL-6

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	4,5±4,4	0,9±1,2	0,039**
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	61±83	15,1±17,3	0,14NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	349±262	155±137	0,09*
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	541±311	248±123	0,02**
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	329±243	360±204	NS

IL-8

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	7,2±10,2	0	0,05**
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	19±21	0	0,02**
3. Στο τέλος της ΕΚ	167±178	50±57	0,10*
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	282±182	99±73	0,015**
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	53,3±50,6	13,7±21,3	0,05**

IL-10

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	2,4±2,6	13±20	0,09*
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	18±39	8,6±7,7	NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	261±277	213±103	NS
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	228±275	250±88	NS
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	53±82	26±19	NS

TNF-α

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	0,9±2,6	0	NS
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	2±3	2,8±3,9	NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	6,1±6,7	3,8±3,3	NS
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	10,7±14,7	12,2±15,5	NS
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	2,6±3,7	2,1±5,5	NS

PAF-AcH

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	91±53	70±19	NS
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	64±37	43±15	0,14NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	63±41	50±24	NS
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	63±41	46±19	NS
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	74±49	55±18	NS

** = $p \leq 0.05$ = στατιστικώς σημαντικό
a = τάση *(0, 05< p ≤ 0 10)*
NS = χωρίς στατιστική σημασία
ΕΚ = Εξωσωματική κυκλοφορία
ΚΕ= Κλάσμα Εξώθησης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ivβ. Η διακύμανση των δεικτών της φλεγμονώδους αντίδρασης

Ο πίνακας 3 απεικονίζει της τιμές των δεικτών της φλεγμονώδους αντίδρασης και τις διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες μελέτης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης.

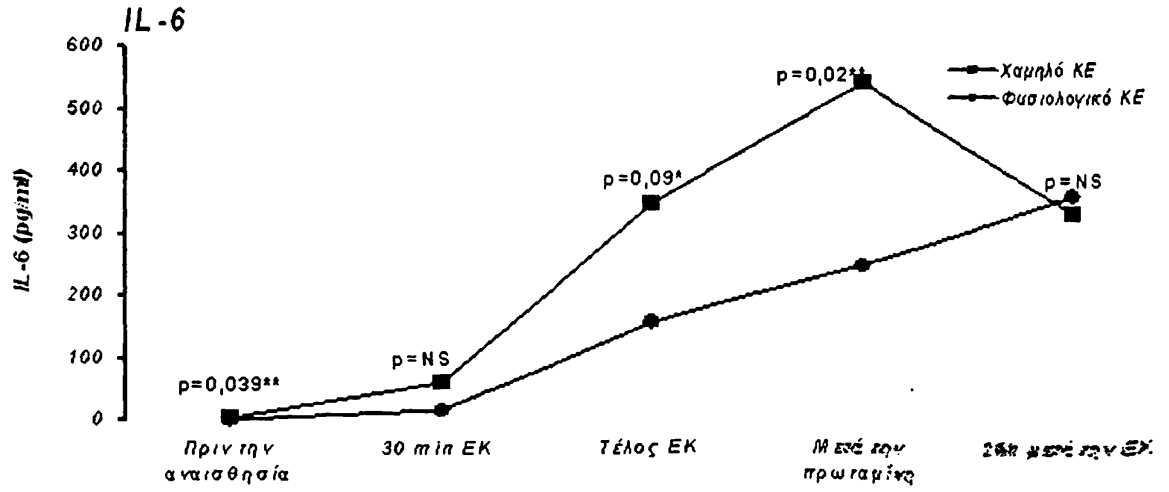
IL-6

Οι ασθενείς της ομάδας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές της IL-6 τις χρονικές στιγμές πριν την εισαγωγή της αναισθησίας (4,5 ± 4,4 vs 0,9 ± 1,2 ng/ml, *p=0,039*), στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας (349 ± 262 vs 155 ± 137 ng/ml, *p=0,09 – trend*) και μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης (541 ± 311 vs 248 ± 123 ng/ml , *p= 0,02*), σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Η γραφική παράσταση των τιμών της IL-6 δίνεται στην εικόνα 2.

IL-6

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	4,5±4,4	0,9±1,2	0,039**
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	61±83	15,1±17,3	0,14NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	349±262	155±137	0,09*
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	541±311	248±123	0,02**
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	329±243	360±204	NS

***Εικόνα 2.** Διακύμανση των τιμών IL-6*



Η *Εικόνα 2* δείχνει τη διακύμανση των τιμών της IL-6 και τις στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ της ομάδας με χαμηλό ΚΕ και της ομάδας με φυσιολογικό ΚΕ.
P<0,05: **(**) Στατιστικά σημαντική διαφορά,**
0,05<p<0,1: **(*) Τάση,**
p>0,11: **NS = Χωρίς στατιστική σημασία**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

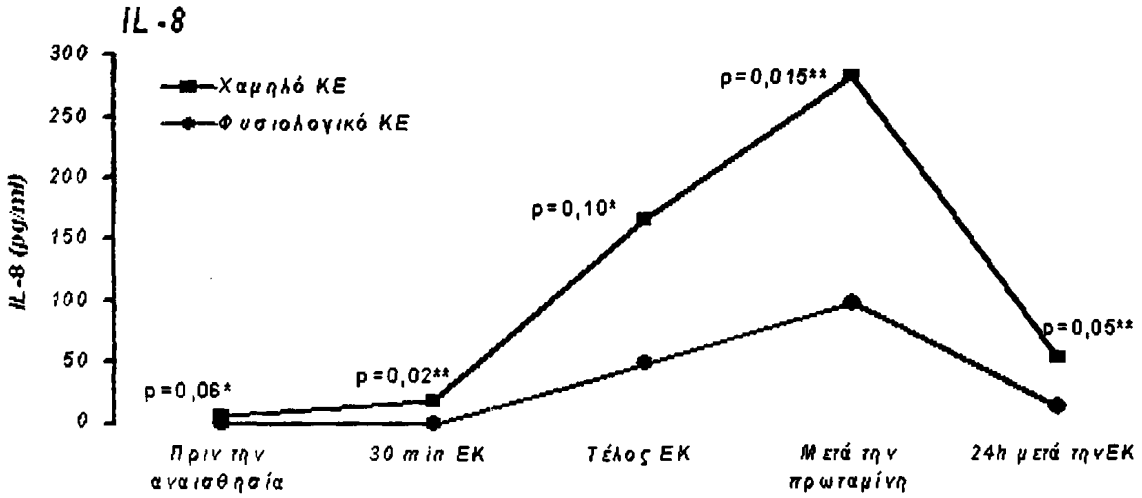
IL-8

Στατιστικά μεγαλύτερες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης σε όλες τις χρονικές στιγμές μέτρησης, όσον αφορά την IL-8. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας, οι τιμές μεταξύ ομάδας χαμηλού και φυσιολογικού κλάσματος εξώθησης ήταν 7,2 ± 10,2 vs 0 ng/ml, *p=0,05*. 30 λεπτά μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας οι τιμές ήταν 19 ± 21 vs 0 ng/ml, *p= 0,02*. Η μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης (228 ± 182 vs 99 ± 73 ng/ml, *p= 0,015*). Τα ίδια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του CPB. Ασθενέστερη ήταν η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας (167 ± 178 vs 50 ± 57 ng/ml, *p= 0,10 – τάση*). Η γραφική παράσταση των τιμών της IL-8 δίνεται στην εικόνα 3.

IL-8

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	7,2±10,2	0	0,05**
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	19±21	0	0,02**
3. Στο τέλος της ΕΚ	167±178	50±57	0,10*
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	282±182	99±73	0,015**
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	53,3±50,6	13,7±21,3	0,05**

Εικόνα 3. *Διακύμανση των τιμών IL-8*



Η *Εικόνα 3* δείχνει τη διακύμανση των τιμών της IL-8 και τις στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ της ομάδας με χαμηλό ΚΕ και της ομάδας με φυσιολογικό ΚΕ.
P<0,05: (**) **Στατιστικά σημαντική διαφορά,**
0,05<p<0,1: (*) **Τάση,**
p>0,11: **NS = Χωρίς στατιστική σημασία**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

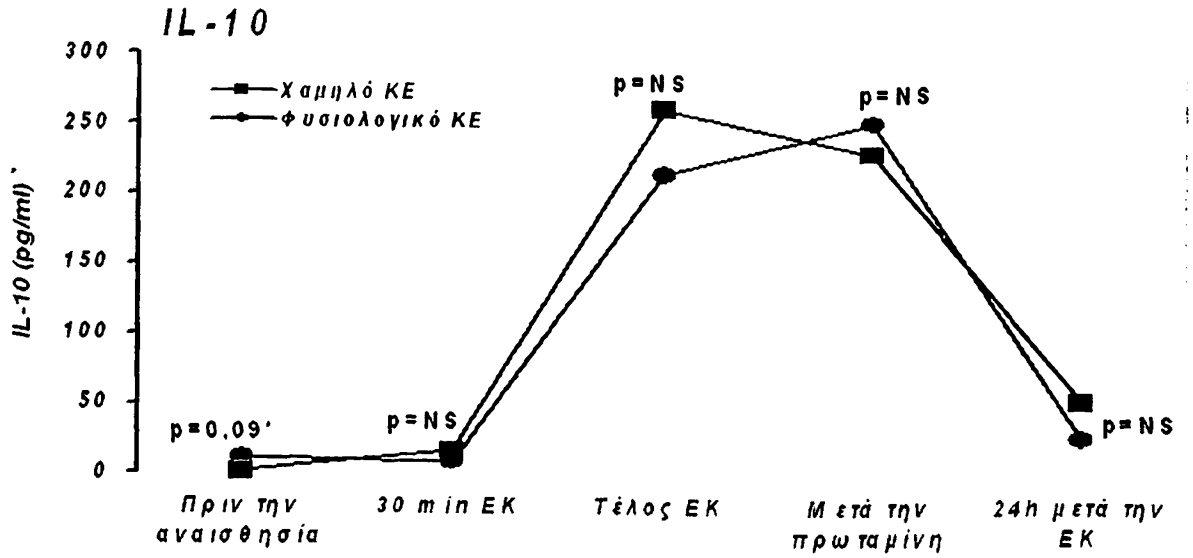
IL-10

Αντίθετα με τους υπόλοιπους δείκτες της φλεγμονώδους αντίδρασης, χαμηλότερες τιμές της IL-10 ανιχνεύθηκαν στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Η διαφορά αυτή ανιχνεύθηκε μόνο πριν από την εισαγωγή της αναισθησίας (2,4 ± 2,6 vs 13 ± 20 ng/ml, *p= 0,09*). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές τις χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της επέμβασης και 24 ώρες μετά. Η γραφική παράσταση των τιμών της IL-10 δίνεται στην εικόνα 4.

IL-10

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	2,4±2,6	13±20	0,09*
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	18±39	8,6±7,7	NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	261±277	213±103	NS
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	228±275	250±88	NS
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	53±82	26±19	NS

Εικόνα 4. *Διακύμανση των τιμών IL-10*



Η *Εικόνα 4* δείχνει τη διακύμανση των τιμών της IL-10 και τις στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ της ομάδας με χαμηλό ΚΕ και της ομάδας με φυσιολογικό ΚΕ.
P<0,05: **(**) Στατιστικά σημαντική διαφορά,**
0,05<p<0,1: **(*) Τάση,**
p>0,11: **NS = Χωρίς στατιστική σημασία**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

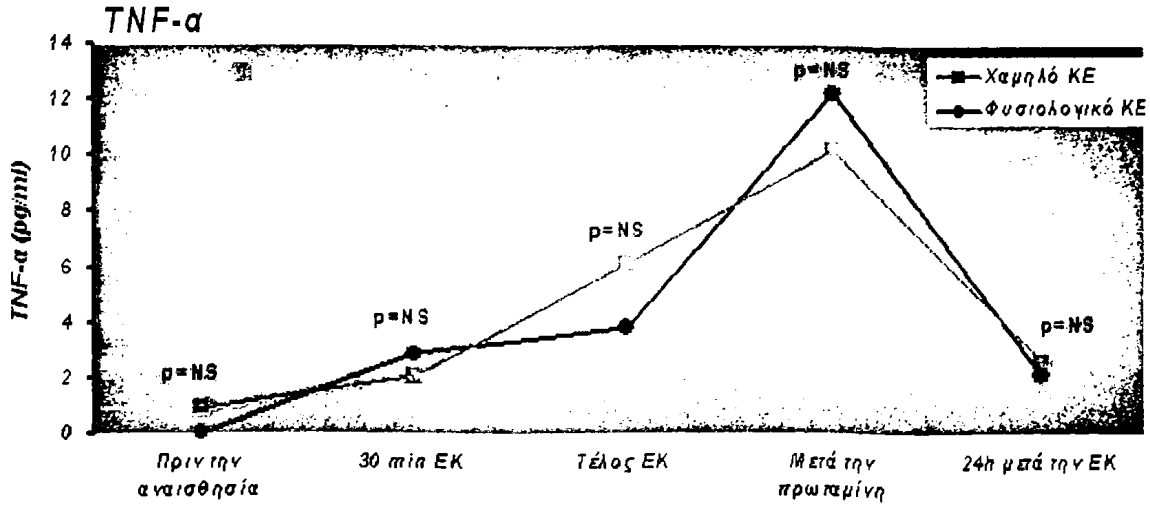
TNF-α

Μολονότι βρέθηκε διακύμανση στις τιμές του TNF-α στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης σε σύγκριση με της τιμές στην ομάδα ελέγχου τις χρονικές στιγμές, όπου διεξήχθησαν οι μετρήσεις, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών. Η γραφική παράσταση των τιμών του TNF-α δίνεται στην εικόνα 5.

TNF-α

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	0,9±2,6	0	NS
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	2±3	2,8±3,9	NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	6,1±6,7	3,8±3,3	NS
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	10,7±14,7	12,2±15,5	NS
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	2,6±3,7	2,1±5,5	NS

Εικόνα 5. Διακύμανση των τιμών TNF-α



Η *Εικόνα 5* δείχνει τη διακύμανση των τιμών της TNF-α και τις στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ της ομάδας με χαμηλό ΚΕ και της ομάδας με φυσιολογικό ΚΕ.
***P<0,05*: (**) Στατιστικά σημαντική διαφορά,**
0,05<*p*<*0,1*: (*) Τάση,
***p>0,11*: NS = Χωρίς στατιστική σημασία**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

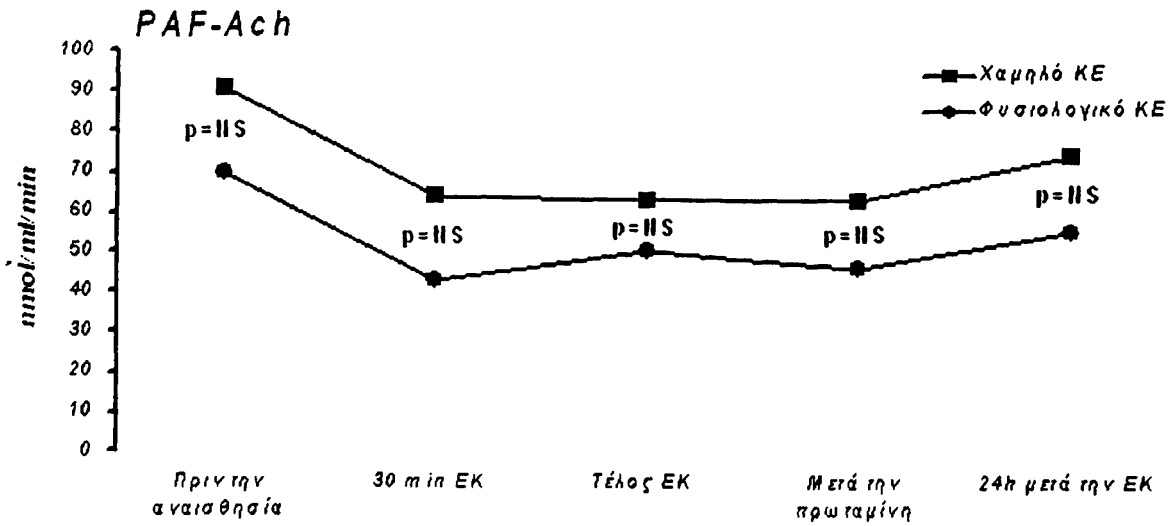
PAF-AcH

Υψηλότερες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης χωρίς να παρουσιασθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης. Η γραφική παράσταση των τιμών της PAF-AcH δίνεται στην εικόνα 6.

PAF-AcH

Χρονικό σημείο λήψης δείγματος	*Ομάδα με χαμηλό ΚΕ*	*Ομάδα με φυσιολογικό ΚΕ*	*Μεταβλητή P*
1. Πριν την εισαγωγή της αναισθησίας	91±53	70±19	NS
2. 30 min μετά την έναρξη της ΕΚ	64±37	43±15	0,14NS
3. Στο τέλος της ΕΚ	63±41	50±24	NS
4. Μετά τη χορήγηση της Πρωταμίνης	63±41	46±19	NS
5. 24 ώρες μετά το τέλος της ΕΚ	74±49	55±18	NS

Εικόνα 6. Διακύμανση των τιμών PAF-AcH



Η *Εικόνα 6* δείχνει τη διακύμανση των τιμών της PAF-AcH και τις στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ της ομάδας με χαμηλό ΚΕ και της ομάδας με φυσιολογικό ΚΕ.
P<0,05: **(**) Στατιστικά σημαντική διαφορά,**
0,05<p<0,1: **(*) Τάση,**
p>0,11: **NS = Χωρίς στατιστική σημασία**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής πριν την εισαγωγή της αναισθησίας

Τη δεδομένη χρονική στιγμή της επέμβασης καταδείξαμε στατιστικά σημαντικά υψηλότερες προεγχειρητικές τιμές των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και IL-8 σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Από την άλλη μεριά, η αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη IL-10 ανιχνεύθηκε σε χαμηλότερες τιμές στην ίδια ομάδα των ασθενών.

Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές στο πλάσμα των «προφλεγμονωδών» κυτοκίνων, κυρίως δε των TNF-α και της IL-6. Αυτές οι κυτοκίνες επάγουν τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, προτείνοντας ένα βάσιμο παθογενετικό μηχανισμό στη χρόνια εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου και εξηγώντας συγχρόνως την καχεξία της σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας[235,236]. Οι Rumalla και συν., μολονότι δε βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τους παράγοντες TNF-α, IL-6 και IL-10, υποστήριξαν πως οι μεσολαβητές της φλεγμονής εμπλέκονται ο καθένας χωριστά στη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου ή συνεργάζονται συστηματικά για τον περιορισμό της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας[237]. Ειδικά ο TNF-α έχει εμπλακεί στην παθογένεση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας και του θανάτου του καρδιακού μυϊκού κυττάρου στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια[238].

Οι υψηλότερες τιμές των κυτοκινών των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας) της μελέτης αυτής έρχονται σε αντιστοιχία με τους παραπάνω ερευνητές, καταδεικνύοντας πιθανότατα μία ήπια εγγενή κινητοποίηση του μηχανισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Αναγκαίο είναι να αναφερθεί πως ο Hall και συν. ανέφεραν πως οι αυξημένες τιμές των ενδοτοξινών στην κυκλοφορία σχετίζονται με την επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας[47]. Τούτο το συμπέρασμα αποκτά ιδιαίτερη σημασία, αν αναλογιστεί κανείς τον επαγωγικό ρόλο των ενδοτοξινών στην έναρξη της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, επιβεβαιώνοντας την άποψη της συσχέτισης της επηρεασμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου με την κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Τα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής 30 λεπτά μετά την έναρξη του bypass

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Στην έρευνά μας καταδείξαμε στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές των IL-6 και IL-8 σε ασθενείς με επηρεασμένη συστολική λειτουργικότητα σε σχέση με αυτές των ασθενών με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Σε αντιστοιχία βρέθηκαν υψηλότερες τιμές IL-10 στην ίδια ομάδα ασθενών χωρίς στατιστικά εμφανή σημασία. Το κύριο χαρακτηριστικό των μετρήσεων αυτών ήταν πως η αύξηση των δεικτών της φλεγμονής βρέθηκε μικρότερη, συγκρινόμενη με αυτή στο τέλος του CPB και στις δύο ομάδες των ασθενών.

Το χρονικό σημείο των 30 λεπτών μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας αντιστοιχεί σε φάση *ισχαιμίας*, δεδομένου ότι η αορτή και φυσικά, το μυοκάρδιο έχουν αποκλειστεί από την κυκλοφορία του αίματος. Μία εξήγηση των χαμηλών αυτών τιμών στη φάση της ισχαιμίας είναι το εύρημα του Wan και συν., οι οποίοι κατέδειξαν το μυοκάρδιο ως μείζονα πηγή παραγωγής των IL-6, IL-8 και TNF-α. Ο αποκλεισμός του μυοκαρδίου από την κυκλοφορία δεν επιτρέπει την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών αυτών κυτοκινών-μεσολαβητών, με αποτέλεσμα τη μικρότερη κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στη φάση της ισχαιμίας[59]. Η περιορισμένη αυτή κινητοποίηση έχει ως αποτέλεσμα και την περιορισμένη αντιρροπιστική – προστατευτική απελευθέρωση της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10. Έτσι, μολονότι η κυτοκίνη αυτή παράγεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ, το οποίο συμμετέχει στην εξωσωματική κυκλοφορία, η έλλειψη του φλεγμονώδους ερεθίσματος από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες δεν κινητοποιεί την απελευθέρωσή της[16,79,117].

Το ερώτημα που χρήζει απάντησης είναι γιατί βρέθηκαν στατιστικά υψηλότερες τιμές προφλεγμονωδών κυτοκινών στους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης στη φάση της ισχαιμίας. Φαίνεται πως η βασική εξήγηση είναι οι ήδη υπάρχουσες κυκλοφορούσες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, των οποίων η παρουσία αποδίδεται στην κακή λειτουργικότητα της καρδιάς αυτών των ασθενών, όπως εξηγήθηκε παραπάνω. Η ήπια αύξηση των δεικτών της φλεγμονής και στις δύο ομάδες των ασθενών σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός πως, μολονότι το μυοκάρδιο αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής των μεσολαβητών της φλεγμονής, δεν είναι η μοναδική θέση παραγωγής αυτών. Τούτο οδηγεί σε μια ήπια κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στη φάση της ισχαιμίας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει και ο ρόλος της ισχαιμίας πριν την επαναγγείωση στο CPB. Προηγούμενες μελέτες συσχέτισαν το βαθμό

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

απελευθέρωσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών με τη διάρκεια της ισχαιμίας[16,23]. Στη μελέτη αυτή δεν καταδείξαμε μία ανάλογη σχέση, συμφωνώντας με τους Wei και συν., οι οποίοι υποστήριξαν πως η κατάσταση ισχαιμίας (ischemic preconditioning) δεν έχει επίδραση στην απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στη φάση της επαναγγείωσης[239]. Απαιτείται μια μεγαλύτερη σειρά ερευνών, προκειμένου να καταδειχθεί με σαφήνεια η επίδραση της ισχαιμίας στην κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Τα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Το χρονικό σημείο λήψης των δειγμάτων αίματος στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας συμπίπτει με τη χρονική στιγμή της ολοκλήρωσης της φάσης της επαναγγείωσης. Είναι το χρονικό σημείο που αναμένουμε την πλήρη έκφραση των δυσμενών επιδράσεων της βλάβης ισχαιμίας-επαναγγείωσης.

Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές IL-6 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπρόσθετα, καταδείχθηκε η τάση, η ίδια ομάδα ασθενών να παρουσιάζει υψηλότερες τιμές IL-8 στο τέλος της φάσης επαναγγείωσης. Χαρακτηριστικά, παρατηρήθηκαν οι μεγαλύτερες τιμές όλων των δεικτών πριν την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία και στις δύο ομάδες ασθενών τη δεδομένη χρονική στιγμή. Τούτο έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενους ερευνητές, οι οποίοι υποστήριξαν πως μόνο μετά την απελευθέρωση της κυκλοφορίας της αορτής, η επαναγγείωση της καρδιάς και των πνευμόνων είναι αυτή, η οποία κυρίως επάγει την εκσεσημασμένη έκλυση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης[103,171]. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου βρέθηκε πως το μυοκάρδιο παράγει ιδιαίτερα μεγάλα ποσά IL-6 και IL-8 μετά την επαναγγείωση του με αγγειοπλαστική με μπαλόνι, καταδεικνύοντας τον κεντρικό ρόλο της επαναγγείωσης στην έκλυση της φλεγμονώδους αντίδρασης[240]. Συμπληρωματικά, πειραματικές εργασίες προτείνουν την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών να συμβαίνει στη φάση της επαναγγείωσης του προηγουμένως ισχαιμικού μυοκαρδίου[102].

Το ερώτημα, στο οποίο θεωρούμε πως απαντούμε με την έρευνα αυτή, είναι στο βαθμό που η επηρεασμένη συστολική ικανότητα της καρδιάς μπορεί να επηρεάσει την έκλυση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Ειδικότερα για την IL-8, την οποία βρήκαμε ιδιαίτερα αυξημένη στο τέλος της φάσης της επαναγγείωσης σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, προηγούμενοι

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ερευνητές ανέφεραν πως απελευθερώνεται μόνο μετά την επαναγγείωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο[97,102,240]. Σημαντική είναι η παρατήρηση πως το μυοκάρδιο απελευθερώνει την IL-8 μόνο μετά από σοβαρή βλάβη[59]. Αυτό αποτελεί μια λογική εξήγηση στο εύρημά μας, δεδομένου ότι η επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας που αποτελεί σαφώς μια σοβαρή βλάβη του μυοκαρδίου μπορεί να επάγει μια περισσότερο έντονη φλεγμονώδη απάντηση.

Ανάλογη είναι η εξήγηση που μπορεί να δοθεί και για την IL-6 λαμβάνοντας υπόψη πως και για τις δύο αυτές ουσίες κοινή κύρια θέση παραγωγής είναι το μυοκάρδιο.

Σε ό,τι αφορά τον TNF-α, φαίνεται πως η μέθοδος μέτρησης και ανίχνευσης που χρησιμοποιήσαμε δεν ήταν η κατάλληλη, για να αναδείξει πιθανές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων που μελετήσαμε, όπως συνέβη και σε άλλες περιπτώσεις ερευνών[55]. Αυτό μπορεί να προκύψει από τις αλληλοεπικαλυπτόμενες τιμές μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών και από το γεγονός της ανίχνευσης σε πολύ μικρές μονάδες μέτρησης που εμείς καταγράψαμε. Τα αποτελέσματα αυτά δε μας επιτρέπουν να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο του παράγοντα αυτού, στην έκλυση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

Από την άλλη μεριά, τα πράγματα διαφέρουν σε ικανό βαθμό σε ό,τι αφορά την αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-10. Εξαιρετικά σημαντικό είναι το εύρημα πως η ιντερλευκίνη αυτή παράγεται στο ήπαρ, όπως ήδη προαναφέρθηκε ως αποτέλεσμα της βλάβης ισχαιμίας-επαναγγείωσης του ήπατος και της αυξημένης διαπερατότητας του εντέρου. Φαίνεται λοιπόν πως μόνο ο επηρεασμός της αγγείωσης του ήπατος και του εντέρου είναι υπεύθυνος για την παραγωγή της IL-10[16,117]. Το γεγονός ότι το ήπαρ αποτελεί ένα όργανο πλούσιο σε μακροφάγα ενισχύει αυτό το συμπέρασμα, δεδομένου πως τα κύτταρα αυτά αποτελούν πηγή παραγωγής της IL-10. Επιπρόσθετα, η απουσία ερευνητικών δεδομένων, που να καταδεικνύουν επαρκή συσχέτιση των τιμών της IL-10 με τους παράγοντες του bypass (θερμοκρασία, χρόνος ισχαιμίας και το αυτομεταγγιζόμενο αίμα), συνηγορεί στην άποψη πως το ήπαρ κυρίως, και όχι το μυοκάρδιο ή οι πνεύμονες, είναι η κύρια θέση παραγωγής της αντιφλεγμονώδους αυτής κυτοκίνης[78]. Η απουσία της συμμετοχής του μυοκαρδίου στην απελευθέρωση της IL-10 αποτελεί μια ικανοποιητική εξήγηση στο εύρημά μας πως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της κυτοκίνης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αυτής ανάμεσα σε ασθενείς με επηρεασμένη συσταλτικότητα της καρδιάς και σε εκείνους με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης. Η εκσεσημασμένη αύξηση της IL-10 μπορεί να αποδοθεί στην παρατήρηση πως οι κυτοκίνες δρουν και ομαδικά και μεμονωμένα[86]. Έτσι φαίνεται απόλυτα λογικό το γεγονός πως η αυξημένη παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών επάγει την αυξημένη παραγωγή αντισταθμιστικά της IL-10, επιτρέποντας την κινητοποίηση της άμυνας του οργανισμού έναντι της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.

Συνολικά μπορούμε να προσθέσουμε πως με βάση την παρατήρηση προηγούμενων ερευνητών[16,23,74] ότι ο βαθμός της απελευθέρωσης κυτοκινών εξαρτάται από την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της συσταλτικής λειτουργίας της καρδιάς τόσο μεγαλύτερη θα είναι η κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στη φάση της επαναγγείωσης. Το συμπέρασμα αυτό μπορεί να ενισχυθεί από την παρατήρηση πως σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης βρέθηκε μία παρατεταμένη αύξηση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες αποτελούν κεντρικό τελικό προϊόν της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης κατά τη διάρκεια της επαναγγείωσης του μυοκαρδίου[241]. Η απουσία διαφοράς στους χρόνους ισχαιμίας και επαναγγείωσης στις ομάδες των ασθενών της μελέτης μας επιβεβαιώνει ότι η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου είναι ο κεντρικός παράγοντας, ο οποίος καθορίζει την παραγωγή των φλεγμονωδών παραγόντων στην εξωσωματική κυκλοφορία.

Τα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης

Τη στιγμή της επανεισόδου στη συστηματική κυκλοφορία και λίγο αργότερα με τη χορήγηση της πρωταμίνης, σχεδόν το σύνολο των δεικτών της φλεγμονής στην έρευνά μας φθάνουν τις κορυφαίες τους τιμές. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες κατέδειξαν την αύξηση των IL-6 και IL-8 μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης, από τα πρώτα χρόνια της διερεύνησης της φλεγμονώδους αντίδρασης[16,69,70]. Επιπρόσθετα, καταδείξαμε ότι οι τιμές των IL-6 και IL-8 είναι στατιστικά σημαντικά πολύ μεγαλύτερες στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, γεγονός που επίσης οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η κινητοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι πολύ μεγαλύτερη στην κατηγορία αυτών των ασθενών. Η εξήγηση πιθανότατα είναι η ίδια με αυτή που δόθηκε για την αυξημένη

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

φλεγμονώδη απάντηση στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, δηλαδή το μυοκάρδιο αποτελεί θέση παραγωγής των σημαντικότερων φλεγμονωδών παραγόντων ειδικά σε ασθενείς με επηρεασμένη συστολική ικανότητα της καρδιάς. Τούτο γίνεται περισσότερο προφανές, αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι τη στιγμή της χορήγησης της πρωταμίνης, ένα μεγάλο φορτίο φλεγμονωδών παραγόντων υπάρχει στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος εξαιτίας της επιστροφής σε αυτή της καρδιάς και των πνευμόνων, τα οποία ήταν αποκλεισμένα με το CPB[103]. Φαίνεται ομοίως πως το αγγειακό ενδοθήλιο της καρδιάς παράγει τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και ο πνεύμονας τους καταναλώνει, καθιστώντας το μυοκάρδιο κεντρικής σημασίας ιστό στην κινητοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης[83]. Η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη δοσολογία της πρωταμίνης μεταξύ των δύο ομάδων στη μελέτη μας επιτρέπει να θεωρήσουμε πως άλλοι παράγοντες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απελευθέρωση των φλεγμονωδών δεικτών στο τέλος της επέμβασης. Βρήκαμε ότι παράγοντες, όπως ο αυξημένος αριθμός των χρησιμοποιούμενων μοσχευμάτων και οι μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταγγίστηκαν, συσχετίζονται με της υψηλότερες τιμές των κυτοκινών στους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες, προκειμένου να διευκρινισθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες της υπέρμετρης κινητοποίησης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στην ευαίσθητη αυτή ομάδα των ασθενών.

Τα επίπεδα των δεικτών της φλεγμονής 24 ώρες μετά την επέμβαση

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, καταδείξαμε μια αισθητή μείωση των δεικτών της φλεγμονής, 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης. Μολονότι ανιχνεύθηκαν υψηλότερες τιμές των φλεγμονωδών δεικτών στην ομάδα των ασθενών με επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, μόνο στην περίπτωση της IL-8 βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες μελέτης.

Λίγη γνώση υπάρχει στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το ποιοι παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τα υψηλά επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών, 24 ώρες μετά το τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ο Deng και οι συν. κατέδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση των τιμών των κυτοκινών, 24 ώρες μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση, με παράγοντες, όπως ο χρόνος του αποκλεισμού της κυκλοφορίας της αορτής, η διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή ο χρόνος της επαναγγείωσης[85].

Από την άλλη μεριά, μολονότι οι αυξημένες τιμές παραγόντων, όπως των IL-6, IL-8 και TNF-α, έχουν βρεθεί ότι ενοχοποιούνται για την πρόκληση μυοκαρδιακής

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

δυσλειτουργίας και αιμοδυναμικής αστάθειας μετά το bypass, δεν υπάρχουν αποδείξεις πως και το αντίθετο συμβαίνει, για να δικαιολογήσει την αύξηση των τιμών των παραγόντων αυτών[23,37,57,58,85].

Άλλοι ερευνητές αναφέρουν πως η συγκέντρωση της IL-10, η οποία αυξάνει σταδιακά στη διάρκεια του χειρουργείου, επιστρέφει κοντά στα επίπεδα που ανιχνευόταν πριν το CPB, 24 ώρες μετεγχειρητικά. Φαίνεται μάλιστα πως αυτό συμβαίνει ανεξάρτητα από τη διατήρηση της επίμονης φλεγμονώδους κατάστασης[59,242,243]. Σημαντικό επίσης είναι το εύρημα πως η Nathan και οι συν. δε βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της IL-10 σε ασθενείς με ή χωρίς επηρεασμένη καρδιαγγειακή λειτουργία, 24 ώρες μετά την επέμβαση. Στην ίδια μελέτη φαίνεται ότι παράγοντες, όπως η θερμοκρασία και η δοσολογία της απροτινίνης σχετίζονται με της αυξημένες τιμές της IL-10[78].

Τα ερευνητικά δεδομένα για τον ρόλο της PAF-AcH στο bypass περιορίζονται σε μία μόνο βιβλιογραφική αναφορά[244]. Τα ευρήματα της ερευνάς μας έρχονται σε συμφωνία με αυτά προηγουμένων ερευνητών, οι οποίοι κατέδειξαν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των επιπέδων της PAF-AcH και των λοιπών δεικτών της φλεγμονής, επιβεβαιώνοντας τον αντιφλεγμονώδη ρόλο αυτής ως αποικοδομητικής ουσίας του φλεγμονώδους παράγοντα PAF. Δεν κατέστη όμως ικανό να καταδειχθεί μία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.

Είναι βέβαιο ότι οι ενδοεγχειρητικοί παράγοντες αποτελούν την αιτία των αυξημένων επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών για ώρες μετά το CABG. Παραμένει όμως ακόμα άγνωστος ο βαθμός της επίδρασης που αυτοί ασκούν. Στο μέλλον, η μελέτη στο ερώτημα, ποιοι παράγοντες επηρεάζουν τη φλεγμονώδη αντίδραση είναι εξαιρετικής σημασίας, ιδιαίτερα στη μετεγχειρητική περίοδο, διότι είναι σαφής η συσχέτισή της φλεγμονώδους απάντησης με δυσμενή μετεγχειρητικά κλινικά φαινόμενα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διδακτορική αυτή διατριβή κατέδειξε ότι οι ασθενείς με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία μεταφράζεται σε χαμηλό κλάσμα εξώθησης, παρουσιάζουν εντονότερη κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης τόσο κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης όσο και άμεσα μετεγχειρητικά.

Η κινητοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας αποδεδειγμένα έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση, αυξάνοντας τη συχνότητα της νοσηρότητας και της θνητότητας των ασθενών, καθώς και την ανάπτυξη των επιπλοκών, όπως είναι η σήψη και το σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων με δυσάρεστες συνέπειες για τον καρδιοχειρουργικό άρρωστο.

Η γνώση της μεγαλύτερης κινητοποίησης της φλεγμονώδους αντίδρασης στην κατηγορία αυτών των ασθενών επιβάλει την περαιτέρω έρευνα τόσο στον τομέα της μελέτης της παθοφυσιολογίας αυτής όσο και στην εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα περιορίσουν το φαινόμενο.

Έχοντας ως γνώση ο κλινικός γιατρός το μηχανισμό και τα θεραπευτικά μέσα για την αντιμετώπιση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, θα είναι σε θέση να παρέχει την επαρκή βοήθεια στο στεφανιαίο ασθενή, με την επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας να ανταπεξέλθει στη στρεσσογόνο καρδιοχειρουργική επέμβαση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί ένα μηχανισμό, ο οποίος κινητοποιείται στη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση και αποτελούν μία ευαίσθητη ομάδα καρδιοχειρουργικών αρρώστων.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της έρευνας είναι να εξετάσει το βαθμό, στον οποίο η επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας επηρεάζει την έκλυση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης σε στεφανιαίους αρρώστους κατά τη διάρκεια και μετά την εκτέλεση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ: Κλινική προοπτική μελέτη, όπου ***28*** συνολικά ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.

12 ασθενείς είχαν προεγχειρητικά επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (Χαμηλό κλάσμα εξώθησης < 30%) – *Ομάδα **χαμηλού** κλάσματος εξώθησης* (Ομάδα μελέτης).

16 ασθενείς είχαν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης – *Ομάδα **φυσιολογικού** κλάσματος εξώθησης* (Ομάδα ελέγχου).

Προσδιορίστηκαν οι τιμές των φλεγμονωδών δεικτών TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 και PAF-AcH προεγχειρητικά, στη διάρκεια και 24 ώρες μετά την εκτέλεση της καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Υψηλότερες τιμές όλων των δεικτών με ελάχιστες εξαιρέσεις ανιχνεύθηκαν σε όλες τις χρονικές στιγμές της δειγματοληψίας στους ασθενείς με επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Η IL-6 βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, πριν την εισαγωγή της αναισθησίας ($p=0,039$) και μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης ($p=0,02$). Η IL-8 βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, πριν την εισαγωγή της αναισθησίας ($p=0,05$), 30 λεπτά μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας ($p=0,02$), μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης ($p=0,015$) και 24 ώρες μετά το χειρουργείο ($p=0,05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο σύνολο των δειγμάτων για τους παράγοντες TNF-α, IL-10 και PAF-AcH.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας παρουσιάζουν μεγαλύτερη κινητοποίηση του μηχανισμού της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όταν υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με εξωσωματική κυκλοφορία σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

SUMMARY

THE EFFECT OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION TO INFLAMMATORY REACTION OF EXTRACORPOREAL CIRCULATION

INTRODUCTION: The systemic inflammatory reaction is activated during cardiac surgery where it has been associated with adverse outcome, increased morbidity and mortality. Patients with depressed left ventricular function are more susceptible to develop postoperative complications after cardiac surgery.

AIM: The aim of our study was to examine the effect of severe left ventricular dysfunction to the activation of systemic inflammatory reaction during and after coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with coronary artery disease.

MATERIAL – METHODS: Clinical prospective study. ***28*** patients underwent in CABG. ***12*** patients had depressed left ventricular function before operation (Low Ejection Fraction, <30%) – ***Low EF*** *group* (study group).

16 patients had normal left ventricular function (Normal EF, >50%) – ***Normal EF*** *group* (control group).

The levels of inflammatory mediators TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 and PAF-AcH were measured preoperatively, during and after cardiopulmonary bypass (CPB) and 24 hours after the cardiac operation.

RESULTS: Higher levels of almost all inflammatory mediators were detected in patients with depressed left ventricular function before, during and after CPB compared with patients of normal EF group. IL-6 levels were found statistically significantly higher in Low EF group before the induction of anesthesia ($p=0,039$) and after the administration of Protamine ($p=0,02$). IL-8 levels were found statistically significantly higher in Low EF group before the induction of anesthesia ($p=0,05$), 30 min after the start of CPB ($p=0,02$), after the administration of Protamine ($p=0,015$) and 24 hours after the end of operation ($p=0,05$). No statistically significant differences were demonstrated between the 2 groups of study relatively to TNF-α, IL-10 and PAF-AcH.

CONCLUSIONS: Patients with depressed left ventricular function appear greater activation of systemic inflammatory response than the patients with normal function when they underwent CABG with extracorporeal circulation.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-68.
2. Quantin AA, Schein RM, Kett DH *et al.*: Magnitude and duration of the effect of sepsis in survival. *JAMA* 1997; 277: 1058-63.
3. Davies MG, Hagen PO: Systemic Inflammatory Response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-35.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al.* Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
5. Royston D. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anest* 1997; 11: 341-354.
6. Elgebaly SA, Houser SL, El Kerm AF, *et al.* Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. *Ann Thorac Surg*; 1994; 57: 391-96.
7. Cremer J, Martin M, Redl H, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*; 1996; 61: 1714-20.
8. Batler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*; 1993; 55: 552-59.
9. Ohri SK. Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996; 11:200-12.
10. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies *Chest* 1997; 112: 676-92.
11. Grover FL. The society of Thoracic Surgeons National Database: current status and future directions *Ann Thorac Surg*; 1999; 68: 367-73.
12. Koller MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995; 17: 1395-401.
13. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

14. McBride WT, McBride SJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesth* 1998; 11: 15-22.

15. Picone AL, Lutz CJ, Finck C, *et al.* Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg*; 1999; 67: 978-85.

16. Wan S, Marchant A, Desmet JM, *et al.* Human cytokines responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111; 469-77.

17. Bone RC. Sir Isaak Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-28.

18. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, *et al.* Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845-57.

19. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.

20. Roach GW, Kanchuder M, Mangano CM, *et al.* Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery: Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-63.

21. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, *et al.* Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 29-35.

22. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg*; 1997; 63: 277-84.

23. 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: 626-35.

24. Christenson JT, Aeberhard JM, Badel P, *et al.* Adult respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 15-21.

25. Eppinger MG, Ward PA, Bolling SF, *et al.* Regulatory effects of interleukin-10 on lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1301-1306.

26. Mangano CM, Diamontstone LS, Ramsay JG, *et al.* Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128; 194-203.

27. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, *et al.* Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 899-906.

28. Davies NJ, Duffy JP, Wickens DG, *et al.* Time-course of free radical activity during coronary artery operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 979-87.

29. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, *et al.* Intestinal permeability, gastric intramucosal PH and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007-12.

30. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, *et al.* The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108:718-24.

31. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, *et al.* Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1080-86.

32. Landow L, Phillips DA, Heard SO, *et al.* Gastric tonometry and venous oxymetry in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1991; 19; 1226-33.

33. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, *et al.* Endogenous endotoxinemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. *Intens Care Med* 1997; 23: 1251-7.

34. Landow L, Andersen LW. Splanchnic ischemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:626-39.

35. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, *et al.* Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 832-7.

36. Jansen NJG, van Oeveren W, Gu YJ, *et al.* Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass *Ann Thorac Surg*; 1992; 54: 744-48.

37. te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, *et al.* Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1663-69.

38. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, *et al.* Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142: 144-147.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

39. Fuher G, Gallimore MJ, Heller W, *et al.* Aprotinin in cardiopulmonary bypass: effects on the Hageman factor (FXII)-kallikrein system and blood loss. *Bloob Coagul Fibrinolysis* 1992; 3: 99-104.

40. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, *et al.* Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.

41. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999; 14: 269-277.

42. Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, *et al.* Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. *Chest* 1999; 116: 892-898.

43. 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.

44. 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.

45. Shastri KA, Logue GL, Rehman S, *et al.* Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: Effect of C4a null allele. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 482-8.

46. Ranucci M, Mazzuco A, Pessoto R, *et al.* Heparin-coated circuits for high risk patients: A multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:994-1000.

47. Hall RI, Stafford Smith M, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, Therapeutic, and Pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82.

48. Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, *et al.* Cytokine mRNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine* 1997; 9: 405-11.

49. Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Dekel Benjamin *et al.* Chemokines and the inflammatory response following cardiopulmonary bypass – a new target for therapeutic intervention? – a review. *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13: 655-61.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

50. Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, *et al.* Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 511-17.

51. Boyle Jr EM, Konasich JC, Hebert CA, *et al.* Inhibition of Interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 114-21.

52. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, *et al.* Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II):II-347 – II 353.

53. Sablotski A, Mann V, Simm A, *et al.* Changes in cytokine network through escalating SIRS after heart surgery. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmertzer* 2001; 36: 552-9.

54. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, *et al.* Phase I study of recombinant tumor necrosis factoring cancer patients. *Cancer Res* 1987; 47: 2986-9.

55. Inaba H, Kochi A, Yorozou S. Suppression by methylprednizolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994; 72: 348-50.

56. Frangogiannis Ng, Lindsey ML, Michael LH, *et al.* Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998; 98:699-710.

57. Menasche P, Haydar S, Peynet J, *et al.* A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: the temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 293-99.

58. Ohkawa F, Ikeda U, Kanbe T, *et al.* Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. *Cardiovasc Res.* 1995; 30: 711-15.

59. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, *et al.* The myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 806-11.

60. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, *et al.* Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-47.

61. Dinarello CA. Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-52.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

62. Smith JW II, Urba WJ, Curti B, *et al.* The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1141-52.

63. Kaushansky K, Broudy VC, Harlam JM, *et al.* Tumor necrosis factor-α and Tumor necrosis factor-β (Lymphotoxin) stimulate the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor and IL-1 *in vivo*. *J Immunol* 1988 ; 141 : 3410-15.

64. Zhang Y, Lin J-X, Yip YK, *et al.* Stimulation of Interleukin-6 mRNA levels by tumor necrosis factor and Interleukin-1. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 557: 548-9.

65. Matsushima K, Taguchi M, Kovacs EJ, *et al.* Intracellular localization of human monocytes associated interleukin 1 (IL-1) activity and release of biologically active IL-1 from monocytes by trypsin and plasmin. *J Immunol* 1986; 136: 2883-91.

66. Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, *et al.* Serum levels of IL-1, IL-6 and tumour necrosis factor in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 293-99.

67. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, *et al.* Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass). *Ann Thorac Surg* 1995: 60: 801-4.

68. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, *et al.* Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 525-29.

69. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, *et al.* Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 833-38.

70. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, *et al.* Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1008-16.

71. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27: 1309-1318.

72. Lin E, Calvano SE, Lowry SF, *et al.* Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-26.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

73. Markewitz A, Faist E, Lang S, *et al.* Successful restoration of cell-mediated immune response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 15-24.

74. Deng MC, Wiedner M, Erren M, *et al.* Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 22-29.

75. Faist E, Markewitz A, Fuchs D, *et al.* Immunomodulatory therapy with thymopentin and indomethacin. *Ann Surg* 1991; 214: 264-275.

76. Mangan DF, Wahl SM: Differential regulation of human monocytes programmed cell death (apoptosis) by chemotactic factors and proinflammatory cytokines. *J Immunol 1991*; 147: 3408-12.

77. Kawamura T, Wakusawa R, Inada K: Interleukin-10 and Interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 38-42.

78. Nathan N, Preux PM, Feiss P, *et al.* Plasma Interleukin-4, Interleukin-10, Interleukin-13 concentrations and complications after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2000; 14: 156-60.

79. Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, *et al.* Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 1997; 133: 335-9.

80. Fong Y, Moldawer LL, Marano M, *et al.* Endotoxemia elicits increased circulating B2-IFN/IL-6 in man. *J Immunol 1989* ; 142 : 2321-4.

81. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 253-78.

82. Czerny M, Baumer H, Kilo J, *et al.* Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 737-742.

83. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces and the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 15 : 340-345.

84. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, *et al.* Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross clamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg* 1998; 86: 28-33.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

85. Deng MC, Dasch B, Erren M, *et al.* Impact of left ventricular dysfunction on cytokines hemodynamics and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:184-90.

86. Wan S, Yim APC. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: S107-S111.

87. Xing Z, Gauldie J, Baumann H, *et al.* IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-20.

88. Kalfin RE, Engelman RM, Rousou JA, *et al.* Induction of Interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88(II): 401-6.

89. Bankey PE, Williams JG, Guice KS, *et al.* Interleukin 6 production after thermal injury: evidence for non-macrophage source in the lung and liver. *Surgery* 1995; 118:431-9.

90. Jhon CA, Galea J, Francis SE, *et al.* Interleukin-8 mRNA expression in circulating leucocytes during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13: 409-17.

91. Sheron N, Williams R. IL-8 is a circulating cytokine: induction by recombinant tumor necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 100-3.

92. Kilgore KS, Park JL, Tanhecho EJ *et al.* Attenuation of interleukin-8mRNA expression in C6 deficient rabbits after myocardial ischemial reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 75-85.

93. Laudanna C, Constantin G, Baron P, *et al.* Sulfatides trigger increase of cytosolic free calcium and enhanced expression of tumor necrosis factor-α and interleukin-8 mRNA in human neutrophils. *J Biol Chem* 1994; 269: 4021-6.

94. Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ *et al.* Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1 (IL 1). *J Immunol* 1987; 139: 788-93.

95. Huber A, Kunkel SL, Todd RF III, *et al.* Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science 1991*; 254: 99-102.

96. Entman ML, Youker KA, Shoji GL, *et al.* Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes. A compartment system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence. *J Clin Invest* 1992; 90: 1335-45.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

97. Kukielka GL, Smith CW, LaRosa GJ, *et al.* Interleukin-8 gene production in the myocardium after ischemia and reperfusion in vivo. *J Clin Invest* 1995; 95: 89-103.

98. Metinko AP, Kunkel SL, Standiford TJ, *et al.* Anoxia-hyperoxia induces monocytes-derived interleukin-8. *J Clin Invest* 1992; 90: 791-98.

99. Lango R, Anisimowicz L, Siebert J, *et al.* IL-8 concentration in coronary sinus blood during early coronary reperfusion after ischemic arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 550-4.

100. Riesenberg K, Levy R, Katz A, *et al.* Neutrophil superoxide release and interleukin-8 in acute myocardial infarction: distinction between complicated and uncomplicated states. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 398-404.

101. Burns SA, Newburger JW, Xiao M, *et al.* Induction of Interleukin-8 mRNA in heart and skeletal muscle during pediatric cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92(II): 315-21.

102. Ivey CL, Williams FM, Collins PD, *et al.* Neutrophil chemoattractants generated in two phases during reperfusion of ischemic myocardium in the rabbit: evidence for a role of C5a and interleukin 8. *J Clin Invest* 1995; 95: 2720-8.

103. Massoudy P, Zahler S, Becker B, *et al.* Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest* 2001; 119: 32-36.

104. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, *et al.* Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-20.

105. Chen CC, Manning M: TGF-β1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and LI-8 in human endothelial cells. *Cytokine* 1996; 8: 58-65.

106. Wang P, Wu P, Siegel MI, *et al.* IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 1994; 153:811-6.

107. Arock M, Zuany-Amorim C, Singer M, *et al.* Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells. *Eur J Immunol* 1996; 26: 166-70.

108. McBride WT, Armstrong MA, *et al.* Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995; 75: 724-33.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

109. Thompson K, Wright S, Sheron N: Chemotactic and suppressor cytokine networks. *Hepato-Gastroenterol* 1996; 43: 15-31.

110. Ayala A, Deol DK, Lehman DL, *et al.* Polymicrobial sepsis but not low-dose endotoxin infusion causes decreased splenocyte IL-2/IFN-γ release while increasing IL-4/IL-10 production. *J Surg Res* 1994; 56: 579-85.

111. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, *et al.* Interleukin-10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 1205-8.

112. Hayward R, Nossuli TO, Scalia R, *et al.* Cardioprotective effect of interleukin-10 in murine myocardial ischemia reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1997; 334: 157-63.

113. Selzman CH, McIntyre Jr RC, Shames BD, *et al.* Interleukin-10 inhibits human vascular smooth muscle proliferation. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 889-96.

114. Seghaye Marie-C, Duchateau J, Bruniaux J, *et al.* Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 545-53.

115. Dehoux M, Philip I, Chollet-Martin S, *et al.* Early production of interleukin-10 during normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110; 286-7.

116. Taylor KM: SIRS-The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607-8.

117. Le Moine O, Marchant A, Durand F, *et al.* Systemic release of interleukin-10 during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994 ; 20 : 889-92.

118. Etter H, Althaus R, Eugster HP, *et al.* IL-4 and IL-13 downregulate rolling adhesion of leukocytes to IL-1 or TNF-α-activated endothelial cells by limiting the interval of E-selectin expression. *Cytokine* 1998 ; 10 : 395-403.

119. de Waal Malefyt R, Figdor CG, Huijbens R, *et al.* Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production and cytotoxic function of human monocytes: Comparison with IL-4 and modulation by IFN-γ or IL-10. *J Immunol* 1993; 151: 6370-81.

120. Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, *et al.* Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995; 238: 5-20.

121. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 1987; 715(Suppl):123-9.

122. Stahl GL, Terashita G, Lefer AM. Role of Platelet-activating factor in propagation of cardiac damage during myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 898-904.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

123. Levi R, Burke JA, Zhao-Gui, *et al.* Acetyl glyceryl ether phosphorylcholine, a putative mediator of cardiac anaphylaxis in the guinea pig. *Circ Res* 1984; 54: 117-24.

124. Stahl GL, Lefer AM. Heterogeneity of vascular smooth muscle responsiveness to lipid vasoactive mediator. *Blood Vessels* 1989; 24: 24-30.

125. Sawa Y, Schaper J, Roth M, *et al.* Platelet-activating factor plays an important role in reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 953-9.

126. Ko W, Haves AS, Lazenby WD, *et al.* Myocardial reperfusion injury: platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 297-308.

127. Raschke P, Becker BF. Adenosine and PAF dependent mechanisms lead to myocardial reperfusion injury by neutrophils after brief ischemia. *Cardiovasc Resc* 1995; 29: 569-76.

128. Nathan N, Denizot Y, Feiss P, *et al.* Variations of blood PAF-acether levels during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anest* 1992; 6: 692-6.

129. Ansley DM, Qayumi K, Duncan S, *et al.* Platelet activating factor and thromboxane B2 production after cardiopulmonary bypass. *J Invest Surg* 1997 ; 10 : 87-95.

130. Zehr KJ, Poston RS, Lee PC, *et al.* Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 328-35.

131. Nathan N, Mercury P, Denizot Y, *et al.* Effects of a PAF receptor antagonist on haemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anest* 1995; 9: 647-52.

132. Taggart DP. Effects of a Platelet-activating factor antagonist on lung injury and ventilation after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 238-42.

133. Fujishima S, Aikawa N: Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intens Care Med* 1995; 21: 277-85.

134. Tonz M, Mihalijevic T, von Segesser, *et al.* Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108: 1551-6.

135. Singlair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, *et al.* The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108: 718-24.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

136. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-76.

137. Hansch GM, Seitz M, Betz M. Effect of the late complement component C5b-9 on human monocytes: release of prostanoids, oxygen free radicals and of a factor inducing cell proliferation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 317-20.

138. Murakami K, Okajima K, Uchida M, *et al.* Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting tumor necrosis factor production by monocytes. *Crit Care Med* 1996; 24: 1047-53.

139. Fingerle-Rowson G, Auers J, Kreuzer E, *et al.* Down-regulation of surface monocytes lipopolysaccharide-receptor CD14 on patients on cardiopulmonary bypass undergoing aorta-coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1172-8.

140. Ernofsson M, Thelin S, Siegbahn A. Monocyte tissue factor expression, cell activation, and thrombin formation during cardiopulmonary bypass: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 576-84.

141. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J. Peripheral blood monocytes activation during coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Scand Cardiovasc J* 2005; 39: 78-86.

142. Goldstein JI, Goldstein KA, Wardweel K, *et al.* Increase in plasma and surface CD 163 levels in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Atherosclerosis* 2003; 170: 325-32.

143. Gessler P, Pfenninger J, Carrel T, Dahinden C. Inflammatory response of neutrophil granulocytes and monocytes after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Intens Care Med* 2002; 28: 1786-91.

144. Thanos D, Maniatis T. NF kappa B: a lesson in family values. *Cell* 1995; 80: 529-32.

145. Moser R, Schlieiffenbaum B, Fehr J. Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage. *J Clin Invest* 1989; 83: 444-55.

146. Bevilaqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993; 91: 379-87.

147. Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2135-44.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

148. Galinanes M, Watson C, Trivedi U, Chambers DJ, Young CP, Venn GE. Differential patterns of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in humans. Circulation 1996; 94(suppl 2): 364–9.

149. Le Deist F, Menasche P, Bel A, Lariviere J, Piwnica A, Bloch G. Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during normothermic cardiopulmonary bypass. A clinical study. Eur J Cardiothorac Surg 1996;10: 279– 83.

150. Dreyer WJ, Michael LH, Millman EE, Berens KL. Neutrophil activation and adhesion molecule expression in a canine model of open heart surgery with cardiopulmonary bypass. Cardiovascular Research 1995;29: 775– 81.

151. Moen O, Hogasen K, Fosse E, et al. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin–coated cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1997; 63: 105–11.

152. Finn A, Morgan BP, Rebuck N, et al. Effects of inhibition of complement activation using recombinant soluble complement receptor 1 on neutrophil CD11b/CD18 and L–selectin expression and release of interleukin–8 and Aprotinin in simulated cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 451–9.

153. Weyrich AS, Ma XL, Lefer DJ, Albertine KH, Lefer AM. In vivo neutralization of P–selectin protects feline heart and endothelium in myocardial ischemia and reperfusion injury. J Clin Invest 1993; 91: 2620–9.

154. Miura T, Nelson DP, Schermerhorn ML, et al. Blockade of selectin–mediated leukocyte adhesion improves postischemic function in lamb hearts. Ann Thorac Surg 1996;62: 1295– 300.

155. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood 1990;76: 1680–97.

156. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. Blood 1993; 82: 107–17.

157. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990;346:425–33.

158. Menasche P, Peynet J, Haeffner–Cavaillon N, et al. Influence of temperature on neutrophil Aprotinin during clinical cardiopulmonary bypass. Circulation 1995;92(suppl 2): 334–40.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

159. Boldt J, Osmer C, Schindler E, Linke L–Ch, Stertmann W–A, Hempelmann G. Circulating adhesion molecules in cardiac operations: influence of high–dose Aprotinin. Ann Thorac Surg 1995;59: 100–5.

160. Paget G, Prince T, Keller N, et al. Plasma-soluble E-selectin after cardiopulmonary bypass in children : is it a marker of the postoperative course ? J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14: 433-7.

161. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, *et al.* Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 634-43.

162. Stewart M, Thiel M, Hogg N. Leukocyte integrins. Curr Opin Cell Biol 1995;7:690– 6.

163. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994;76: 301–14.

164. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J 1994;8:504–12.

165. Li C, Zhao W, Wu K, *et al.* CD11b may be a less satisfactory indicator for cardiac ischemia-reperfusion injury in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass than cardiac troponin I. *J Clin Anest* 2005; 17: 158-62.

166. Pasnik J, Baj Z, Moll J, *et al.* Effects of cardiopulmonary bypass on the expression of adhesive molecules in children undergoing cardiac surgery due to congenital heart disorders. *Polish Heart J* 2004; 60:123-31.

167. Asimakopoulos G, Kohn A, Stefanou D, *et al.* Leukocyte integrin expression in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1192-7.

168. Luscinskas FW, Kansas GS, Ding H, et al. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins. J Cell Biol 1994;125: 1417–27.

169. Gerszten RE, Lim YC, Ding HT, et al. Adhesion of monocytes to vascular cell adhesion molecule-1-transduced human endothelial cells: implications for atherogenesis. Circ Res 1998;82:871– 8.

170. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 860-78.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

171. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, *et al.* Acute cardiac inflammatory response to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 722-30.

172. Boldt J, Kumle B, Papsdorf M, Hempelmann G. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients? *Ann Thorac Surg* 1998;65:608–14.

173. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, *et al.* Soluble adhesion molecules and myocardial injury during coronary artery bypass grafting. *World J Surg* 2003; 27: 140-4.

174. Menasche P, Peynet J, Lariviere J, et al. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophilendothelium interactions? Circulation 1994;90(Suppl 2):275–9.

175. Suzuki T, Ito T, Kashima I, Teruya K, Fukuda T. Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass □protinin□ effects levels of circulating adhesion molecules and lung function. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:242–8.

176. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ Res 2001;89:763–71.

177. Weerwind PW, Maessen JG, van Tits LJH, et al. Influence of Duraflo II heparin-treated extracorporeal circuits on the systemic inflammatory response in patients having coronary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1633–41.

178. Bevilaqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial leukocyte adhesion molecules in human disease. Ann Rev Med 1994;45:361–78.

179. Gillinov AM, Bator JM, Zehr KJ, et al. Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. Ann Thorac Surg 1993; 56:847–53.

180. Cowley HC, Heney D, Gearing AJH, Hemingway I, Webster NR. Increased circulating adhesion molecules concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. Crit Care Med 1994; 22:651–7.

181. Sandison A, Evans TW. Nobel lauers, but there is the therapeutic advance? *Anaesthesia* 1999; 54: 411-2.

182. Vedrinne C, Tronc F, Martinot S, *et al.* Better preservation of endothelial function and decreased activation of the fetal □proti-angiotensin pathway with the use of

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

pulsatile flow during experimental fetal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 770-7.

183. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles. Tolls, and controls. *Cell* 1994; 78: 915-8.

184. Ruel M, Khan T, Voisine P, Bianchi C, Sellke FW. Vasomotor dysfunction after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1002-14.

185. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1620–4.

186. He GW, Yang CQ. Hyperkalemia alters endothelium-dependent relaxation through non-nitric oxide and noncyclooxygenase pathway: a mechanism for coronary dysfunction due to cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1394–9.

187. Cakir O, Oruc A, Eren S, Buyukbayram H, Erdinc L, Eren N. Does sodium nitroprusside reduce lung injury under cardiopulmonary bypass? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:1040–5.

188. Meldrum DR, Cleveland Jr JC, Sheridan BC, Rowland RT, Banerjee A, Harken AH. Cardiac surgical implications of calcium dyshomeostasis in the heart. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1273–80.

189. 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.

190. Engelman DT, Watanabe M, Engelman RM, Rousou JA, Flack 3rd JE, Deaton DW, Das DK. Constitutive nitric oxide release is impaired after ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1047–53.

191. Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54:469–87.

192. Becker BF, Kupatt C, Massoudy P, Zahler S. Reactive oxygen species and nitric oxide in myocardial ischemia and reperfusion. *Z Kardiol* 2000;89(Suppl 9):IX/88–IX/91.

193. Tsujino M, Hirata Y, Imai T, et al. Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1β in cultured rat cardiocytes. *Circulation* 1994; 90: 375-83.

194. Shindo T, Ikeda U, Ohkawa F, *et al.* Nitric oxide Synthesis in cardiac myocytes and fibroblasts by inflammatory cytokines. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 813-9.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

195. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-63.

196. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, *et al.* Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 37-45.

197. Toivonen HJ, Ahotupa M. Free radical reaction products and antioxidant capacity in arterial plasma during coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 140-47.

198. Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, Lahet JJ, Goudeau JJ, Lecour S, David M, Rochette L, Girard C. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 96:80–7.

199. Ochoa JJ, Vilchez MJ, Ibanez S, Huertas JR, Palacio MA, Munoz-Hoyos A. Oxidative stress is evident in erythrocytes as well as plasma in patients undergoing heart surgery involving cardiopulmonary bypass. *Free Radic Res* 2003;37:11–17.

200. Ulus AT, Aksoyek A, Ozkan M, Katircioglu SF, Basu S. Cardiopulmonary bypass as a cause of free radical-induced oxidative stress and enhanced blood-borne isoprostanes in humans. *Free Radic Biol Med* 2003;34:911–7.

201. Karavocchi NC, England`MD, Schaff HV, *et al.* Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986; 74(suppl III) III130-III133.

202. Pearson PJ, Lin PJ, Scahff HV. Global myocardial ischemia and reperfusion injury endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets in the canine coronary artery: a possible cause of vasospasm after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1147-54.

203. Seccombe JF, Pearson PJ, Schaff HV. Oxygen radical-mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxide from canine coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 505-9.

204. Le Deist F, Menasche P, Kucharski C, *et al.* Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent Aprotinin-endothelial cell adhesion : a clinical study. *Circulation* 1995; 92(suppl 2): II354-II58.

205. Davies SW, Underwood SM, Wickens DG, *et al.* Systemic pattern of free radical generation during coronary bypass surgery. *Br Heart J* 1990; 64: 236-40.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

206. Byrne JC, Appleyard RF, Sun SC, *et al.* Cardiac-derived thromboxane A_2 : an initiating mediator of reperfusion injury? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 689-93.

207. Smith WJ, Murphy MP, Appleyard RF, *et al.* Prevention of compement-induced pulmonary hypertension and improvement of right ventricular function by selective thromboxane receptor antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 800-806.

208. Friedman M, Yang SY, Sellke FW, *et al.* Pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass with thromboxane synthesis inhibition. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 999-1006).

209. Jonjev ZS, Nicin S, Mujovic V, *et al.* Prostacyclin reduces incidence of myocardial damage after coronary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1299-303.

210. Locker GJ, Grimm M, Losert H, *et al.* Prostaglandin does not influence plasmatic coagulation, hepatic synthesis, or postoperative blood loss in patients after coronary-artery bypass grafting. *J Clin Anest* 2000; 12: 363-70.

211. Feng J, Wu G, Liu R, *et al.* Prostaglandin E_1 (PGE_1) reduces cardiac-derived TXA_2 release in ischemic arrest in isolated working rat heart. *Int J Cardiol* 1996; 55: 265-70.

212. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-43.

213. Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E, Sato K, *et al.* Prostaglandin synthesis inhibitor affects humoral conditions and oxygen metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2002; 26 (8): 676-81.

214. Takewa Y, Tatsumi E, Taenaka Y, *et al.* Hemodynamic effects of prostaglandins and catecholamines in graded reduction of pulmonary flow during venoarterial bypass in awake goats. *ASAIO J* 1999; 45: 79-82.

215. Takewa Y, Seki T, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H. Prostaglandin synthesis inhibitor improves hypotension during normothermic cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 2001; 47: 673-6.

216. Gadaleta D, Fahey AL, Verma M, *et al.* Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 642-47.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

217. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, *et al.* A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.

218. Beghetti M, Black SM, Fineman JR. Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2005; 57: 16R-20R.

219. Ruwhof C, van der Laarse A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 23–37.

220. Pearl JM, Wellmann SA, McNamara JL, *et al.* Bosentan prevents hypoxia-reoxygenation-induced pulmonary hypertension and improves pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1714 –1721; discussion 1721–1722.

221. Carteaux JP, Roux S, Siaghy M, *et al.* Acute pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in pig: the role of endogenous endothelin. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 15 : 346–352.

222. 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.

223. Matheis G, Haak T, Beyersdorf, *et al.* Circulating endothelin in patients undergoing coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 269-74.

224. Pearl JM, Nelson DP, Wagner CJ, Lombardi JP, Duffy JY. Endothelin receptor blockade reduces ventricular dysfunction and injury after reoxygenation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 565–570.

225. Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, de Leval MR, Haworth SG Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 473–478.

226. Greenberg DA, Chan J, Sampson HA. Endothelins and the nervous system. *Neurology* 1992; 42: 25–31.

227. Ricciardi R, Schaffer BK, Shah SA, *et al.* Bosentan, an endothelin antagonist, augments hepatic graft function by reducing graft circulatory impairment following ischemia/reperfusion injury. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 322–329.

228. Simonson MS, Dunn MJ. Endothelin peptides and the kidney. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 249–265.

229. Billiau A, Vandekerchofe F. Cytokines and their interactionswith other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Invest* 1991; 21: 559-73.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

230. Maury CP, Teppo AM. Circulating tumor necrosis factor-alpha (cachectin) in myocardial infarction. *J Intern Med* 1989; 225: 333-6.

231. Zerbe TR. Contrast of mediators: identification of cells and cytokines in human heart tissue with acute rejection and myocarditis. *Transplant Proc* 1989; 21: 443-4.

232. Elefteriades JA, Morales D, Gradel C, *et al.* Results of coronary artery bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fraction ≤ 30%. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1573-8.

233. Nicolini F, Carcagni A, Citterio E, *et al.* Myocardial revascularization in patients with severely depressed left ventricular function. *Cardiologia* 1999; 44(6): 535-41.

234. Sadeghi N, Sadeghi S, Mood ZA, Karimi A. Determinants of operative mortality following primary coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 187-92.

235. Boglioni FV, Metra M, Locati M, *et al.* Role of inflammation mediators in the pathogenesis of heart failure. *Ital Heart J* 2001; 2 (6 suppl): 628-33.

236. Levine B, Kalman J, Mayer L, *et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323; 236-41.

237. Rumalla VK, Calvano SE, Spotnitz AJ, *et al.* Alterations in immunocyte tumor necrosis factor receptor and apoptosis in patients with congestive heart failure. *Ann Surg* 2002; 236(2): 254-60.

238. Oral H, Kapadia S, Nakano M, *et al.* Tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Clin Cardiol* 1995; 8: IV20-IV27.

239. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, *et al.* Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35(2): 142-6.

240. Neumann FJ, Otti I, Gawaz M, *et al.* Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-55.

241. De Velcchi E, Pala R, Di Credico G, *et al.* Role of leukocytes in free radical production during myocardial revascularization. *Heart* 1997; 77: 449-55.

242. Massoudy P, Zahler S, Becker BF, *et al.* Significant leukocyte and platelet retention during pulmonary passage after declamping of the aorta. *Eur J Med Res* 1999 ; 4 : 178-8.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

243. Tassani P, Richter J, Barankay A, *et al.* Does high-dose methylprednisolone in Aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during CABG procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 165-172.

244. Schlame M, Schmid AB, Haupt R, *et al.* Study of platelet-activating factor acetylhydrolase in the perioperative period of patients undergoing cardiac surgery. *Shock* 1998; 9: 313-9.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ