

Η Συστηματική Φλεγμονώδης Αντίδραση στην Καρδιοχειρουργική

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΜΟΥΛΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ

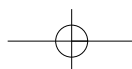
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

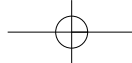
Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μέσω μιας σειράς μηχανισμών που περιλαμβάνουν το χειρουργικό τραύμα, την επαφή του αίματος με μη επιθηλιοποιημένες επιφάνειες, τη χορήγηση ηπαρίνης και πρωταμίνης, την ισχαιμία - επαναιμάτωση καθώς και τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος κινητοποιείται μια συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των επιθηλιακών κυττάρων, του ανοσοποιητικού και του πηκτικού μηχανισμού. Η υπερέκφραση της αντίδρασης αυτής συνεπάγεται αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών. Πλήθος φαρμακολογικών και τεχνικών παρεμβάσεων, βασιζόμενες στην παθοφυσιολογία της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, έχουν εφαρμοστεί και εφαρμόζονται με σκοπό τον περιορισμό της αντίδρασης και των επιπλοκών που αυτή προκαλεί, χωρίς όμως να υπάρξουν πάντα τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας του συνδρόμου καθώς και ο μη πλήρως διευκρινισμένος ρόλος της γενετικής προδιάθεσης συμμετέχουν στην έλλειψη αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών μεθόδων.

Λέξεις Κλειδιά: Καρδιοχειρουργική, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, μετεγχειρητικές επιπλοκές

Η φλεγμονώδης αντίδραση είναι η συστηματική απάντηση του οργανισμού σε βλαπτικά ερεθίσματα, εξελίσσεται μέσω χυμικών και κυτταρικών μηχανισμών και είναι αυτοπεριοριζόμενη. Η γενίκευση της φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα κλινικά σημεία (Πίνακας 1) εμφανίζει αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και αποτελεί το πρώτο στάδιο ενός φάσματος νοσολογικών οντοτήτων που περιλαμβάνει τη σήψη, τη σηπτική καταπληξία και τη δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων (MODS).¹ Στην καρδιοχειρουργική η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (ΣΦΑ) κινητοποιείται από σειρά παραγόντων που περιλαμβάνουν το χειρουργικό τραύμα, την επαφή του αίματος με μη επιθηλιοποιημένες επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, την επαφή του με τον αέρα στον αποταμιευτήρα του

κυκλώματος, τη χορήγηση πρωταμίνης για την αναστροφή της δράσης της ηπαρίνης, τις μεταβολές της θερμοκρασίας, την επαναιμάτωση ισχαιμούντων ιστών και την απελευθέρωση ενδοτοξίνης από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Το σύνδρομο ενοχοποιείται για την ανάπτυξη επιπλοκών σε περίπου 10-20% των χαμηλού κινδύνου ασθενών.² Οι παράγοντες που καθορίζουν τη βαρύτητα και την ένταση της ΣΦΑ και οι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν επιπλοκές που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή δεν είναι απόλυτα κατανοητοί όπως απόλυτα κατανοητή δεν είναι και η σύνδεση των επιπλοκών αυτών με τη ΣΦΑ. Ωστόσο τρεις παράμετροι του συνδρόμου μπορούν να το συνδέσουν με την ανάπτυξη των επιπλοκών. Πρώτον η χρονολογική συνάφεια με την πολύπλοκη ανάπτυξη της χυμικής και κυτταρικής παθοφυσιολο-





Πίνακας 1 : Κριτήρια διάγνωσης της Συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης	
Θερμοκρασία	38° C ή <36° C
Καρδιακός ρυθμός	>90 σφ./λεπτό
Αναπνευστικός ρυθμός	20 αναπνοές/λεπτό ή PaCO ₂ < 32 mmHg
Λευκοκύτταρα	>12,000 ή < 4,000/mm ³ ή > 10% ανώριμες (band) μορφές
Η διάγνωση του συνδρόμου χρειάζεται την παρουσία δύο ή περισσότερων κριτηρίων από τα παραπάνω	

γίας του συνδρόμου. Δεύτερον το σενάριο των πολλών χτυπημάτων όπου η διεγερση των κυττάρων του ανοσοποιητικού κατά την εξωσωματική κυκλοφορία μπορεί να συνοδευτεί από μια συνεχιζόμενη υποάρδευση μετεγχειρητικά ή την εκδήλωση λοίμωξης. Τρίτον ο πολυπρόσωπος χαρακτήρας του συνδρόμου καθώς η ανάπτυξη της ΣΦΑ συνοδεύεται από την ανάπτυξη αντισταθμιστικής αντιφλεγμονώδους αντίδρασης (Compensatory inflammatory response). Η διαταραχή της ισορροπίας των δύο μηχανισμών είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ανικανότητα του οργανισμού να αποκαταστήσει την ομοιοστασία.³

Ο αναισθησιολόγος σαν ιατρός της περιεγχειρητικής φροντίδας του ασθενούς καλείται να ελαχιστοποιήσει τις συνέπειες του συνδρόμου γνωρίζοντας τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του αλλά και τις ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες πολλών από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην περιεγχειρητική περίοδο.

Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η ΣΦΑ στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να διακριθεί σε δύο φάσεις. Την πρώιμη και την αψώτερη. Η πρώτη εξελίσσεται κατά την πρόκληση του χειρουργικού τραύματος και την επαφή του αίματος με τις μη επιθηλιοποιημένες επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας και η δεύτερη κατά την φάση της επαναιμάτωσης και την ανάπτυξη της ενδοτοξιναιμίας.⁴

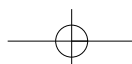
Κατά την πρώιμη φάση η επαφή του ηπαρινισμένου αίματος με την επιφάνεια του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας (ΕΣΚ) δημιουργεί, μέσω της προσρόφησης πρωτεϊνών και των δομικών αλλαγών που υφίστανται από το κύκλωμα, προϋποθέσεις ενεργοποίησης 5 πρωτεϊνικών και 5 κυτταρικών συστημάτων.

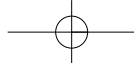
Πρωτεϊνικά συστήματα

Το σύστημα επαφής αποτελούμενο από τους παράγο-

ντες XII και XI, την καλλικρεΐνη και το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο. Μεταξύ των παραγόντων αυτών η αρχική ενεργοποίηση του XII προκαλεί τη θετική ανατροφοδότηση του συστήματος και παράλληλα την δημιουργία βραδυκινίνης, παρουσία του κινινογόνου, τη δημιουργία καλλικρεΐνης, και την ενεργοποίηση του παράγοντα XI και στη συνέχεια την ενεργοποίηση του ενδογενούς τμήματος του πηκτικού μηχανισμού. Συνολικά το σύστημα έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί εκτός του ενδογενούς τμήματος του πηκτικού μηχανισμού, το σύστημα του συμπληρώματος, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και την ινωδόλυση.^{3,4}

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί τμήμα του έμφυτου τμήματος της ανοσοποιητικής απάντησης απέναντι σε ξένους οργανισμούς. Αποτελείται από 35, αλληλεπιδρώσες μεταξύ τους, διαφορετικές πρωτεΐνες του πλάσματος και της κυτταρικής μεμβράνης. Ενεργοποιείται μέσω τριών διαφορετικών μονοπατιών. Του κλασσικού, του εναλλακτικού και του συστήματος λεπτίνης-μαννόζης. Κατά την έναρξη της ΕΣΚ η ενεργοποίηση του συμπληρώματος γίνεται μέσω του εναλλακτικού δρόμου, ο οποίος εμφανίζει επίσης ιδιότητες θετικής ανατροφοδότησης της αντίδρασης. Στην εξέλιξη της, προκαλείται διάσπαση του παράγοντα C5 και δημιουργία του C5a και του C5b. Ο C5a με τη σειρά του προκαλεί ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, ενώ ο C5b αποτελεί το αρχικό βήμα για τη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής της κυτταρικής μεμβράνης, C5b-C9, το οποίο οδηγεί σε οσμωτική λύση των κύτταρων. Ο κλασσικός δρόμος, που αποτελείται από τις πρωτεΐνες C1, C2, και C4, ενεργοποιείται μέσω τριών μηχανισμών, που περιλαμβάνουν τον ενεργοποιημένο παράγοντα XII, την δημιουργία συμπλεγμάτων ηπαρίνης - πρωταμίνης και την απελευθέρωση στην κυκλοφορία ενδοτοξίνης κατά τη φάση της επαναιμάτωσης. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος κατέχει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση ιστικής βλάβης κατά τις καρ-





διοχειρουργικές επεμβάσεις μέσω μιας πλειάδας μηχανισμών. Η ενεργοποίηση του προκαλεί τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι παράγοντες C3a, C4a και C5a αποτελούν ισχυρές αναφυλατοξίνες. Τέλος το σύμπλεγμα προσβολής μεμβράνης (ΣΠΜ) ενέχεται στη ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων καθώς και την καταστροφή μυοκαρδιακών κυττάρων.^{4,5}

Το **σύστημα του ενδογενούς τμήματος του πηκτικού μηχανισμού** ενεργοποιείται μέσω του παράγοντα XII που παρουσία του κινινογόνου υψηλού μοριακού βάρους ενεργοποιεί τον παράγοντα XI. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XI (XIa) μέσω του παράγοντα IX και παρουσία Ca⁺⁺, του παράγοντα VIII και φωσφολιπιδίων οδηγεί στην ενεργοποίηση του παράγοντα X όπου το ενδογενές και εξωγενές τμήμα του πηκτικού μηχανισμού συναντώνται.

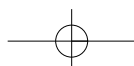
Το **εξωγενές τμήμα του πηκτικού μηχανισμού** αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού για την αιμόσταση στο τραύμα. Η καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος εκθέτει τον ιστικό παράγοντα (I.Π) στον παράγοντα VII με τον οποίο σχηματίζει σύμπλεγμα που οδηγεί στη δημιουργία του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa). Ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι πιθανόν η καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος δεν αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την έκθεση του I.Π καθώς φαίνεται ότι μπορεί να παραχθεί από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος κάτω από τη δράση προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^{6,7} Από το κοινό σημείο συνάντησης των δύο τμημάτων του πηκτικού μηχανισμού (ενεργοποίηση του παράγοντα X) προκαλείται η μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη που αποτελεί μόριο με πολυπαραγοντική δράση στην εξέλιξη της ΣΦΑ. Εκτός των γνωστών δράσεων της στον πηκτικό μηχανισμό [ανατροφοδότηση της δημιουργίας ή ενίσχυση της δράσης των παραγόντων V, VIII, & XI, διάσπαση του ινωδογόνου, ενεργοποίηση του παράγοντα XIII για την ενίσχυση των δεσμών των μορίων της ινικής, ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων για την παραγωγή von Willebrand και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω ειδικών υποδοχέων της θρομβίνης (protease activated receptors family)] έχει ευρύ φάσμα άλλων δράσεων που περιλαμβάνουν την ενίσχυση της παραγωγής αυξητικών παραγόντων, χημειοπροσελκυστικών & αγγειοδραστικών ουσιών. Μέσω αυτών προάγεται η προσκόλληση των ουδετεροφίλων στο αγγειακό τοίχωμα και η εξωαγγειώσή τους, η προσέλκυση μακροφάγων και η αύξηση της διαπερατότητας του τοιχώματος των αγγείων.⁸ Η ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και στα δύο τμήματά του δημιουργεί κατάσταση υπερπηκτικότητας που

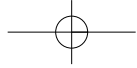
δημιουργεί την ανάγκη χορήγησης ηπαρίνης, η οποία αναστέλλει εν μέρει το σχηματισμό και τη δράση της θρομβίνης χωρίς όμως να είναι άμοιρη πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον αυτή η συνεχής κινητοποίηση των δύο τμημάτων του πηκτικού μηχανισμού οδηγεί στην ανεμπόδιση δημιουργία του Xa με συνέπεια τη συνεχή διέγερση του σχηματισμού θρομβίνης.

Το **σύστημα της ινωδολύσης** το οποίο κινητοποιείται φυσιολογικά κάθε φορά που ενεργοποιείται ο πηκτικός μηχανισμός. Κύριο πρόδρομο μόριο του συστήματος είναι το πλασμινογόνο που μετατρέπεται σε πλασμίνη από τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA). Η πλασμίνη προκαλεί σταδιακή λύση του θρόμβου και δημιουργία προϊόντων αποδόμησης του (D-dimer). Η δημιουργία πλασμίνης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι συνεχής, τόσο εντός του κυκλώματος της ΕΣΚ όσο και περίξ του τραύματος, λόγω της ενεργοποίησης από τη θρομβίνη των επιθηλιακών κυττάρων στην κατεύθυνση της παραγωγής t-PA. Σε αυτό συμβάλλουν και ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII αλλά και η καλλικρεΐνη. Η ενεργοποίηση του συστήματος ενδέχεται να επηρεάζει και την ικανότητα των αιμοπεταλίων για συσσώρευση και συγκόλληση μέσω της αναδιανομής των υποδοχέων IIb/IIIa.⁴

Τα κυτταρικά συστήματα

Τα ουδετερόφιλα. Αποτελούν τον κύριο αμυντικό πληθυσμό του οργανισμού απέναντι σε μικροοργανισμούς μέσω της απελευθέρωσης κυτταροτοξικών προϊόντων και παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά την αναπνευστική έκρηξη. Η ενεργοποίησή τους κατά την ΕΣΚ γίνεται μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Κύριο μηχανισμό αποτελεί η επαφή με ενεργοποιημένα προϊόντα του συστήματος επαφής (καλλικρεΐνη και προϊόντα διάσπασης του παράγοντα XII) καθώς και του συμπληρώματος (κυρίως το C3a και το C5a).⁹ Άλλοι μεσολαβητές της ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων αποτελούν η θρομβίνη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-a), η ηπαρίνη, η ενδοτοξίνη, η ισταμίνη καθώς και το πεπτίδιο ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων.^{10,11,12} Τέλος ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων μπορεί να επέλθει μέσω της επαφής με τα ενεργοποιημένα επιθηλιακά κύτταρα. Μετά την ενεργοποίησή τους τα επιθηλιακά κύτταρα εκφοράζουν μόρια (E και P σελεκτίνη) που αλληλεπιδρούν με την L σελεκτίνη που εκφοράζεται στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων. Η δημιουργία των ασταθών δεσμών που προκαλούνται οδηγεί στην κύληση των ουδετεροφίλων στα επιθηλιακά κύτταρα. Παράλληλα η έκφραση των μορίων ICAM-1 και ICAM-2 στα επιθηλιακά κύτταρα και του MAC-1 (που αποτελείται από τις υπομονάδες CD11b





και CD18) στα ουδετερόφιλα οδηγεί στην διαπύδηση και τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων στο μεσοκυττάριο χώρο. Εκεί μπορούν να απελευθερώσουν κυτταρο-τοξικά προϊόντα που προκαλούν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, διάμεσο οίδημα, θρόμβωση και κυτταρικό θάνατο.¹³ Οι διεργασίες αυτές σε επίπεδο οργάνων έχει βρεθεί να προκαλούν βλάβη στους πνεύμονες, την καρδιά και τους νεφρούς καθώς και άλλα οργανικά συστήματα.^{14,15}

Τα μονοκύτταρα. Ενεργοποιούνται πιο αργά από τα υπόλοιπα κυτταρικά στοιχεία στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σαν πιθανοί μηχανισμοί προτείνονται η επαφή με τον C3b, ή το σύμπλεγμα C5b-9, η επαφή με τις επιφάνειες του κυκλώματος της ΕΣΚ, η δράση της ενδοτοξίνης και η αλληλεπίδραση με το διαλυτό ιστικό παράγοντα.^{12,16} Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων συνεπάγεται την απελευθέρωση ενός πλήθους προφλεγμονωδών (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8 και TNF) και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10).⁴ Επιπλέον συμμετέχουν στο μηχανισμό της αιμόστασης είτε ανεξάρτητα είτε σε συνάφεια με τα αιμοπετάλια ενώ η ενεργοποίησή τους οδηγεί στην έκφραση ιστικού παράγοντα στην επιφάνειά τους.⁶

Τα λεμφοκύτταρα. Είναι ο μόνος κυτταρικός πληθυσμός που εμφανίζεται μειωμένος έως και 7 ημέρες μετεγχειρητικά. Αυτό σε συνδυασμό με μια παρατηρούμενη μείωση στην ικανότητα των φαγοκυττάρων στην παρουσίαση αντιγόνων και την φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετεροφίλων οδηγεί στην μείωση της ικανότητας του οργανισμού να αντισταθεί στις λοιμώξεις.^{17,18}

Τα αιμοπετάλια. Υφίστανται ενεργοποίηση και καταστροφή κατά τη διάρκεια της ΕΣΚ με αποτέλεσμα μετεγχειρητικά να εμφανίζονται μειωμένα σε αριθμό και λειτουργικότητα έως 12 ώρες μετεγχειρητικά.¹⁹ Εκτός της μηχανικής καταστροφής εντός του κυκλώματος της ΕΣΚ παράγοντες που συντελούν στην μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι η αραίωση, η προσκόλληση στις επιφάνειες του κυκλώματος, η συσσώρευση σε όργανα και η κατανάλωσή τους λόγω συμμετοχή τους στη διεργασία σχηματισμού θρόμβων.^{10,20} Από την άλλη μεριά στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμμετέχει το χειρουργικό τραύμα και η δημιουργία θρομβίνης που αποτελεί ισχυρό ενεργοποιητή τους, η επαφή με μη επιθηλιοποιημένες επιφάνειες, το σύμπλεγμα C5b-9, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, λευκοτριένια, και ένζυμα όπως οι κολλαγενάσες.²¹ Από τη στιγμή της ενεργοποίησης τους προσκολλώνται σε παράγοντες που έχουν προσροφηθεί στο κύκλωμα όπως το ινωδογόνο, και ο παράγοντας von Willebrand, ενώ εκφράζουν υποδοχείς P_{1b}-III_a που διευκολύνουν την αλληλεπίδραση τους με τα ουδετερό-

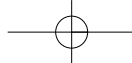
φιλα και τα μονοκύτταρα και τη συμμετοχή τους στη δημιουργία θρόμβου. Επίσης μετά την ενεργοποίησή τους απελευθερώνουν κοκκία με χημειοπροσελκυστικές, προπηκτικές και αγγειοδραστικές ουσίες (θρομβοξάνη 2).^{3, 4, 21}

Τα επιθηλιακά κύτταρα. Ενεργοποιούνται μέσω της επαφής τους με άλλους ενεργοποιημένους κυτταρικούς πληθυσμούς και ουσίες όπως θρομβίνη, κυτταροκίνες (IL-1b, TNFa), και ο παράγοντας C5a. Η ενεργοποίησή τους έχει σαν αποτέλεσμα να εκφράζουν μόρια αλληλεπίδρασης με τα ουδετερόφιλα κάτω από τη δράση των κυτταροκινών, να παράγουν αντιπηκτικές και αιμοστατικές ουσίες καθώς και ουσίες που επιδρούν στον αγγειακό τόνο όπως το νιτρικό οξείδιο (NO), η ενδοθηλίνη 1, και βραδυκίνη.^{22,23}

Η απώτερη φάση

Η απορρόφηση πρωτεϊνών από το κύκλωμα της ΕΣΚ κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων καθιστά τα κυκλώματα περισσότερο βιοσυμβατά. Αυτό θα είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού ενεργοποίησης των κυτταρικών και πρωτεϊνικών συστημάτων. Ωστόσο μια δεύτερη φάση ενεργοποίησης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης παρατηρείται σαν αποτέλεσμα της επαναιμάτωσης των οργάνων, της απελευθέρωσης ενδοτοξίνης από την εντερική χλωρίδα και της δημιουργίας συμπλεγμάτων ηπαρίνης - πρωταμίνης.^{3,4}

Η βλάβη λόγω ισχαιμίας-επαναιμάτωσης αφορά κυρίως τους πνεύμονες και την καρδιά που χάνουν την άρδυσή τους κατά τη διάρκεια της ΕΣΚ. Κατά τη φάση της ισχαιμίας στο ενδοθήλιο προκαλείται βλάβη που κατά τη φάση της επαναιμάτωσης θα οδηγήσει σε ενεργοποίηση και συσσώρευση των λευκοκυττάρων με όλες τις συνέπειες που αυτό επιφέρει σε τοπικό επίπεδο. Επιπλέον τα επιθηλιακά κύτταρα είναι δυνατόν να εκκρίνουν κυτταροκίνες, να προκαλέσουν την ενεργοποίηση πρωτεϊνικών συστημάτων (κυρίως του συμπληρώματος και του συστήματος επαφής) και τέλος να παράγουν, κατά τη φάση της επαναιμάτωσης και της προσφοράς οξυγόνου, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που θα δράσουν σε ένα υπόστρωμα που λόγω της ισχαιμίας εμφανίζει εξάντληση των ενεργειακών και αντιοξειδωτικών αποθεμάτων του. Εκτός της δράσης τους σε τοπικό επίπεδο οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε απομακρυσμένα όργανα μέσω της κυκλοφορίας στην οποία μπορούν αν εισέλθουν.^{4,11} **Η δράση της ενδοτοξίνης** αφορά κυρίως την ενεργοποίηση του εναλλακτικού τμήματος του συμπληρώματος καθώς και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, και NO. Σαν κύριος παράγοντας της αύξησης της ενδοτοξίνης αναφέρεται η μεταφορά από



την εντερική χλωρίδα λόγω της ισχαιμίας που προκαλεί η σπλαχνική αγγειοσύσπαση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της ΕΣΚ.^{24,25}

Η δημιουργία συμπλεγμάτων ηπαρίνης - πρωταμίνης επιδρά στην πυροδότηση της ΣΦΑ μέσω κυρίως του κλασσικού δρόμου του συμπληρώματος καθώς και την απελευθέρωση ισταμίνης, θρομβοξάνης, σχηματισμού αντισωμάτων και την παραγωγή NO. Επιπλέον η δημιουργία συμπλεγμάτων ενοχοποιείται στην αύξηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης που ανατροφοδοτεί την ΣΦΑ έως και 5 ημέρες μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση.²⁶

Η αντιφλεγμονώδης απάντηση

Η ανάπτυξη της ΣΦΑ συνοδεύεται από την ταυτόχρονη έκκριση παραγόντων που εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση κυρίως από αυτά τα ίδια κύτταρα που συμμετέχουν στη έκκριση των προφλεγμονωδών μορίων. Η τάξη των αντιφλεγμονωδών παραγόντων αποτελείται κυρίως από κυτταροκίνες, κυρίως την ιντερλευκίνη 10 (IL-10), διαλυτούς υποδοχείς των προφλεγμονωδών κυτοκινών (διαλυτοί υποδοχείς των TNFα και TNFβ), ανταγωνιστές των υποδοχέων των κυτταροκινών (ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1b) και αυξητικούς παράγοντες (Transforming growth factor b).²⁷ Ειδικά η IL-10 είναι αυτή που φαίνεται να έχει ρόλο ενορρηγοτική της αντιφλεγμονώδους απάντησης καθώς αναστέλλει την έκκριση των TNF-α, IL-1b, IL-6 και IL-8. Η σημασία της ανάπτυξης αντιφλεγμονώδους απάντησης αντικατοπτρίζεται στην υπόθεση ότι η έκβαση της εξέλιξης του συνδρόμου εξαρτάται από τη ισορροπία στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους και αντιφλεγμονώδους αντίδρασης.²⁸

Η επίδραση της γενετικής προδιάθεσης

Αν και υπάρχει εκτεταμένη έρευνα για τη γενετική προδιάθεση στα καρδιαγγειακά νοσήματα στο γενικό πληθυσμό, η αντίστοιχη έρευνα για την επίδραση του γονότυπου στη περιεγχειρητική θνητότητα στην καρδιοχειρουργική είναι περιορισμένη. Ωστόσο φαίνεται από τις υπάρχουσες μελέτες ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της έντασης της φλεγμονώδους αντίδρασης που κινητοποιείται στην καρδιοχειρουργική και του γονότυπου. Μεταλλάξεις στη θέση 174 του γονιδίου της IL-6 και στη θέση 572 του επαγωγέα του αντίστοιχου γονιδίου σχετίζονται με τα επίπεδα της IL-6 περιεγχειρητικά. Επίσης ο πολυμορφισμός στη θέση 172 του γονιδίου της συγκεκριμένης κυτοκίνης έχει συνδυαστεί με αυξημένη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής, νεφρικής και πνευμονικής βλάβης μετεγχειρητικά καθώς και με παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ μετά από καρδιοχειρουργική

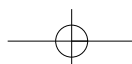
επεμβάσεις.²⁹ Παρόμοια ο γενετικός πολυμορφισμός του γονιδίου του TNF α και TNF β έχει συσχετιστεί με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα^{30,31} όπως και συγκεκριμένες μεταλλάξεις των γονιδίων των αλληλίων της απολιποπρωτεΐνης E³² και παραγόντων του συμπληρώματος.³³ Επιπλέον ο γενετικός πολυμορφισμός μπορεί να μεταβάλλει την ισορροπία μεταξύ προ και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών.³⁴ Ωστόσο η σχέση γενετικού πολυμορφισμού, φλεγμονώδους αντίδρασης και έκβασης δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη. Η παρατηρούμενη αυξημένη νοσηρότητα σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο του TNFα που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη με ΕΣΚ δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ίδια επέμβαση με τη μέθοδο της πάλλουσας καρδιάς, ενώ μία μελέτη δεν αναπαρήγαγε την αυξημένη νοσηρότητα ακόμη και όταν χρησιμοποιήθηκε ΕΣΚ.^{34,35}

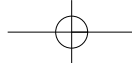
ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Αν και η φλεγμονώδης απάντηση έχει ρόλο προστατευτικό απέναντι σε βλαπτικά ερεθίσματα, ο γενικευμένος και ανεξέλεγκτος χαρακτήρας που μπορεί αυτή να λάβει σε ορισμένες περιπτώσεις έχει βρεθεί πως είναι υπεύθυνος για την αυξημένη νοσηρότητα μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και ευθύνεται για τη δυσλειτουργία πολλών οργανικών συστημάτων. Επίσης μπορεί να ευθύνεται για υποξείες μετεγχειρητικές εκδηλώσεις όπως η περικαρδίτιδα, και ο μετεγχειρητικός πυρετός.³ Μεταξύ των συστημάτων που εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα περιλαμβάνονται:

Το αναπνευστικό: Η δυσλειτουργία του αναπνευστικού μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οφείλεται κυρίως στην συσσώρευση στην πνευμονική κυκλοφορία ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων κατά τη φάση της επανααιμάτωσης, προκαλώντας επιθηλιακή, ενδοθηλιακή και διάμεση βλάβη.³⁶ Ως σοβαρότερη επιπλοκή από το αναπνευστικό μετά από καρδιοχειρουργικές βλάβες αναφέρεται η ανάπτυξη οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI) οποίας η βαρύτητα και ο κίνδυνος ανάπτυξης έχει σχετιστεί με την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας αλλά και με τον τύπο του οξυγονωτή.^{37,38} Η ανάπτυξη ALI αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα. Επιπλέον περιγράφονται άλλες μικρότερης βαρύτητας επιπλοκές όπως διαταραχές αερισμού αιμάτωσης και μειωμένη ευενδοτότητα.³⁹

Το καρδιαγγειακό: Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση έχει ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη δυσλειτουργίας από το καρδιαγγειακό μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι περισσότερες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNFα, IL1b, IL-6 και IL-8) έχουν σχετιστεί





με αιμοδυναμική αστάθεια, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, ισχαιμικά επεισόδια και αντίσταση των μυοκαρδιακών κυττάρων στην αδρενεργική διέγερση. Στην ανάπτυξη των επιπλοκών αυτών φαίνεται πως ενέχεται σε σημαντικό βαθμό η διαταραχή της παραγωγής του NO από τη δράση των κυτοκινών.^{40,41,42}

Οι νεφροί: Η επίπτωση της νεφρικής βλάβης στις επεμβάσεις αυτές κυμαίνεται μεταξύ 7 και 13% και η ανάπτυξη της σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.⁴³ Η ανάπτυξη νεφρικής βλάβης και η σχέση της με τη ΣΦΑ κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι μάλλον πολυπαραγοντική και έχει συσχετιστεί με τη διάρκεια της ΕΣΚ.⁴³ Κύριο ρόλο φαίνεται να έχουν η υποάρδευση και η επαναιμάτωση μετά την ισχαιμία⁴⁴ ενώ ενέχεται ακόμη και αυτή η δράση προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNFα), που συνδέεται με αιμοδυναμική αστάθεια αλλά και με εναπόθεση μικροσυγκριμάτων στα ουροφόρα σωληνάκια.⁴⁴

Το νευρικό σύστημα: Οι νευρολογικές επιπλοκές αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Διακρίνονται σε εστιακές που παρατηρούνται στο 1-3% των ασθενών και σε λιγότερο διακριτές όπως η μετεγχειρητική νοητική δυσλειτουργία που περιγράφεται σε ποσοστό έως και 69% των ασθενών.⁴⁵ Η ΣΦΑ έχει συνδεθεί με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αλλά και μέσω της επαγωγής της νευρωνικής σύνθεσης του NO, το οποίο πιθανόν να έχει νευροτοξική βλάβη ενώ νευροτοξικό ρόλο πιθανόν να έχουν και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.^{46,47,48}

Το ήπαρ: Περίπου 47% των καρδιοχειρουργικών ασθενών εμφανίζουν ήπια παροδική ηπατική δυσλειτουργία. Η σχέση της δυσλειτουργίας αυτής με τη φλεγμονώδη αντίδραση δεν είναι ξεκάθαρη αλλά η ύπαρξη της υποδηλώνεται από τη σχέση που εμφανίζει με τη διάρκεια της ΕΣΚ, την εκδήλωση του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης κατά τη φάση του απογαλακτισμού από την ΕΣΚ, τα υψηλά επίπεδα παραγόντων του συμπληρώματος στην πυλαία κυκλοφορία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αλλά και την ηπατοτοξική δράση του TNFα και της IL-6.^{49,50,51}

Ο πηκτικός μηχανισμός: Η διέγερση του μηχανισμού της πήξης που συμβαίνει στη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας οδηγεί και στη δυσλειτουργία του. Η συσχέτιση του βαθμού της απώλειας αίματος με τα επίπεδα του συμπληρώματος, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω δράσης των κυτοκινών στα επιθηλιακά κύτταρα, οι ενδείξεις για την τοξική δράση των κυτοκινών έναντι των αιμοπεταλίων, καθώς και η μείωση της αιμορραγίας με την εφαρμογή αιμοδιήθησης, που μειώνει τα επίπεδα των κυτοκινών, αποτελούν σαφείς αποδείξεις της συσχέτισης της ΣΦΑ και της δυσλει-

τουργίας του πηκτικού μηχανισμού.^{52,53,54}

Το ανοσοποιητικό: Η κινητοποίηση της αντιφλεγμονώδους απάντησης ταυτόχρονα με τη διέγερση της ΣΦΑ μπορεί να προκαλέσει ανοσοκαταστολή διαταράσσοντας τη λειτουργία της T- λεμφοκυτταρικής σειράς και τροποποιώντας τη διαδικασία παρουσίασης του αντιγόνου από τα μακροφάγα. Στις διεργασίες αυτές κεντρικό ρόλο φαίνεται να έχει η IL-10, κατεξοχήν αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη.^{55,56}

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

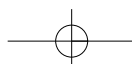
Ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας του συνδρόμου της ΣΦΑ επιτρέπει εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων με στόχευση σε πολλαπλά σημεία του συνδρόμου. Ωστόσο οι εφαρμοζόμενες σήμερα παρεμβάσεις στην πλειονότητά τους, αν και κατάφεραν να μειώσουν τους δείκτες της ΣΦΑ, δεν επέφεραν σημαντική βελτίωση στη νοσηρότητα και θνητότητα του συνδρόμου. Οι εφαρμοζόμενες σήμερα τεχνικές θα μπορούσαν να διακριθούν σε φαρμακευτικές και αυτές που αφορούν τον τεχνολογικό εξοπλισμό που χρησιμοποιείται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Σχήμα 1).

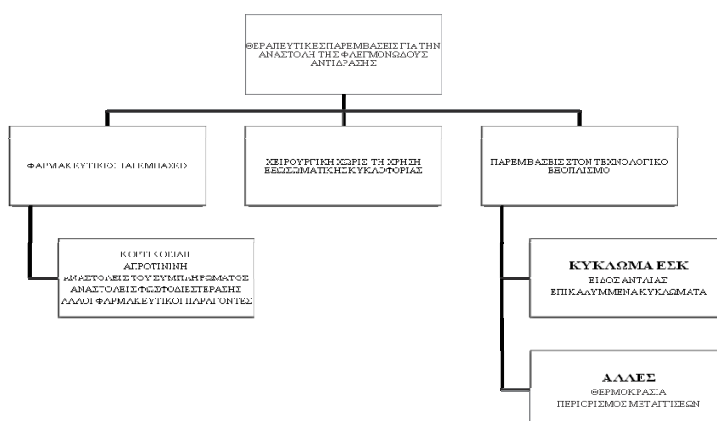
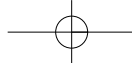
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Κορτικοειδή

Αν και τα κορτικοειδή χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 40 χρόνια στην καρδιοχειρουργική δεν υπάρχει ομοφωνία για τη χορήγησή τους.⁵⁷ Το φυσιολογικό υπόβαθρο στο οποίο στηρίχθηκε η χρήση τους σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι η σταθεροποίηση των κυττάρων του μυοκαρδίου, του αναπνευστικού συστήματος και του αγγειακού επιθηλίου καθώς και του περιορισμού στις μετακινήσεις υγρών.⁵⁸ Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί είναι η δράση των κορτικοειδών στους παράγοντες του συμπληρώματος,⁵⁹ στην έκκριση και δράση των κυτοκινών⁶⁰ και η αναστολή της έκφρασης μορίων προσκόλλησης.⁶¹

Αν και η βιβλιογραφία για τη χρήση των κορτικοειδών είναι εκτεταμένη τα αποτελέσματα των μελετών είναι πολλές φορές αντικρουόμενα. Σε μια προσπάθεια να συστηματοποιηθεί η έρευνα για τη χρήση τους πέντε μεταανάλυσεις έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια. Στην πρώτη που συμπεριέλαβε 44 κλινικές μελέτες η συχνότητα της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής και της περιεγχειρητικής αιμορραγίας μειώθηκε σημαντικά, όπως και η παραμονή στη ΜΕΘ. Αντίθετα η μείωση της θνητότητας δεν ήταν στατιστικά σημαντική.⁶² Η δεύτερη μεταανάλυση συμπεριέλαβε 50 κλινικές μελέτες και έδειξε ότι χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση μικρότερη των 1000mg μείωσε την συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής, και το χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο αλλά αύξησε τα επεισόδια





Σχήμα 1. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΣΦΑ

υπεργλυκαιμίας και τη χρήση ινσουλίνης.⁶³

Στην τρίτη μετανάλυση συμπεριλήφθησαν 31 κλινικές μελέτες και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με την πρώτη αν και υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στο χορηγούμενο κορτικοειδές.⁶⁴ Στην τέταρτη μετανάλυση από τις 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλήφθησαν καταδείχθηκε η μείωση της συχνότητας της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής.⁶⁵ Τέλος στην 5η μετανάλυση (54 κλινικές μελέτες) αποτυπώθηκε μία μείωση της συχνότητας της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής αλλά με ταυτόχρονη αύξηση της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό.⁶⁶ Παρόλη την ενεργητική επίδραση που μπορεί να έχουν τα κορτικοειδή στις κλινικές εκδηλώσεις της ΣΦΑ υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στη χρήση τους. Αντίθετα πιο συστηματική είναι η χρήση τους σε παιδιατρικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις παρόλο που μία πρόσφατη μετανάλυση δεν επιβεβαίωσε τη σκοπιμότητα της χορήγησής τους σε αυτού του είδους τις επεμβάσεις.⁶⁷

Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που αφορούν την προφυλακτική χρήση των κορτικοειδών βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη. Η SIRS (Steroids In CaRdiac Surgery) και η DECS (DEXamethazone for Cardiac Surgery), που αναμένεται να συμπεριλάβουν μεγάλο αριθμό ασθενών και να ξεκαθαρίσουν τη σκοπιμότητα της χρήσης των κορτικοειδών.⁶⁸

Αναστολείς των πρωτεασών της σερίνης:

Η απροτινίνη αρχικά εφαρμόστηκε στην καρδιοχειρουργική για να δοκιμαστούν οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Από τη συστηματική χορήγησή της που ακολούθησε την ανακάλυψη των αντιαιμορραγικών ιδιοτήτων της προέκυψε ότι αυτή δρα στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την έκκριση προφλεγμονωδών κυττοκινών, στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα λευκοκύτταρα. Παράλληλα φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο και να μειώνει τη

θνητότητα.⁶⁹ Ωστόσο μετά τις μελέτες των Mangano και συν και Karkouti και συν. που επιβεβαιώθηκαν από τα αποτελέσματα της μελέτης BART η χρήση της έχει σταματήσει στις περισσότερες χώρες.^{70,71,72}

Αντιοξειδωτικά

Ένα σημαντικό τμήμα της ΣΦΑ και των κλινικών εκδηλώσεών της οφείλεται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών και την εξάντληση των ενδογενών αποθεμάτων των βιταμινών E και C. Αν και η χορήγηση διαφόρων αντιοξειδωτικών ουσιών έχει επιφέρει κάποια οφέλη ωστόσο η χρήση τους δεν έχει αποδειχτεί, στις περισσότερες μελέτες να συνδυάζεται με σαφή και στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα. Για το λόγο αυτό δεν συστήνεται η συστηματική χορήγησή τους.⁶⁹

Αναστολείς του συμπληρώματος

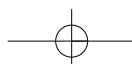
Καθώς η ενεργοποίηση του συμπληρώματος αποτελεί βασικό καταλυτικό τμήμα στην εξέλιξη της ΣΦΑ η χορήγηση των αναστολέων των παραγόντων του εμφανίζεται να έχει λογική σκοπιμότητα. Έχουν δοκιμαστεί διάφοροι αναστολείς με ποικίλα κλινικά αποτελέσματα. Ο αναστολέας του C5 παράγοντα, raxilizumab, έχει συνδυαστεί με μείωση του κινδύνου για την εκδήλωση μετεγχειρητικού εμφράγματος και μείωσης της θνητότητας στις 28 ημέρες.⁷³ Ωστόσο η χρησιμότητα των παραγόντων αυτών μένει να καταδειχθεί σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.

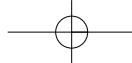
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης

Η χρήση της μιρινόνης, αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης III, έχει συνδυαστεί με μειωμένα επίπεδα IL-6 και IL-8 καθώς επίσης και με αύξηση της άρδευσης του εντέρου και μείωση της ενδοτοξιναιμίας χωρίς όμως τα αποτελέσματα αυτά να έχουν επιβεβαιωθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες.⁶⁹

Άλλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Πλήθος άλλων φαρμακευτικών παρεμβάσεων έχουν δοκιμαστεί στην προσπάθεια να μειωθεί η ένταση της ΣΦΑ. Κάποιες παρεμβάσεις έχουν εγκαταλειφθεί λόγω της μη απόδοσης κλινικών αποτελεσμάτων. Παράγοντες όπως η ινσουλίνη,⁷⁴ η κλονιδίνη,⁷⁵ το νιτροπροσσοκικό νάτριο,⁷⁶ η αμιωδαρόνη,⁷⁷ η ερυθροποιητίνη⁷⁸ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, τα αντινωδολυτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά⁷⁹ συνεχίζουν να δοκιμάζονται. Οι παράγοντες αυτοί με εξαίρεση την αμιωδαρόνη και την ερυθροποιητίνη φαίνεται να μειώνουν τους δείκτες της ΣΦΑ και ειδικά την έκκριση των κυτοκινών ή / και την ενεργοποίηση παρα-





γόντων του συμπληρώματος. Ωστόσο οι περισσότερες μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί για να καταδείξουν κάποιο κλινικό αποτέλεσμα. Τέλος υπό διερεύνηση είναι ρόλος των στατινών στη ΣΦΑ.⁷⁹

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Όλοι οι αναισθητικοί φαρμακολογικοί παράγοντες καθώς και τα οπιοειδή διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και μέσω αυτών φαίνεται αν παρεμβαίνουν στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και στην έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων.⁸⁰ Τα τελευταία έτη ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον εμφανίζεται να υπάρχει για τη δράση της κεταμίνης.⁸¹ Η σημασία όμως αυτών των ιδιοτήτων των αναισθητικών παραγόντων σε κλινικό επίπεδο, πέρα από την προστασία του μυοκαρδίου μέσω του μηχανισμού της φαρμακευτικής προγύμνασης που εμφανίζουν τα πτητικά αναισθητικά, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω του αριθμού των παρεμβάσεων που λαμβάνουν χώρα σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Η περιοχική αναισθησία εμφανίζεται να καταστέλλει την ΣΦΑ κυρίως μέσω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των τοπικών αναισθητικών⁸² αλλά και μέσω της καταστολής της δράσης του συμπαθητικού συστήματος στην περίπτωση της υψηλής θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας.⁸³

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

Η χορήγηση αλλογενούς αίματος αποτελεί παράγοντα πυροδότησης της ΣΦΑ αποτελώντας έτσι ένα ακόμη σημείο ενίσχυσης της αντίδρασης κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που μεταγγίζονται έχουν συνήθως υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών.⁸⁴ Ο λόγος για τον οποίο η μετάγγιση αίματος αναζωπυρώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Ενοχοποιούνται τα λευκά αιμοσφαίρια που μπορεί να περιέχονται μέσα στις μεταγγιζόμενες μονάδες, καθώς και οι μεταβολές που συμβαίνουν κατά την περίοδο της αποθήκευσης.⁸⁵ Πλήθος παρεμβάσεων έχουν προταθεί ή/και δοκιμαστεί προκειμένου να περιοριστεί ο αριθμός των μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος περιορίζοντας έτσι την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που παρατηρείται σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.^{86,87,88}

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ ΜΕ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ ΗΠΑΡΙΝΗΣ

Η συζήτηση για βιοσυμβατικά κυκλώματα ώστε να μειωθεί η επαφή του αίματος με ξένες επιφάνειες ξεκίνη-

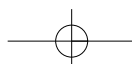
σε στη δεκαετία του 1960. Κυρίως έχουν χρησιμοποιηθεί κυκλώματα επικαλυμμένα με ηπαρίνη (HBCs). Η χρήση της έγινε λόγω και των αντιπηκτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων που έχει. Ωστόσο τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα χωρίς να επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες τα θετικά αποτελέσματα στους δείκτες της ΣΦΑ αλλά και στα κλινικά οφέλη.⁶⁹ Σε μία μεταανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 3.434 ασθενείς καταδείχθηκε σημαντική μείωση στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τον αριθμό των μεταγγίσεων, τη συχνότητα της επανεπέμβασης, την παραμονή στη ΜΕΘ αλλά και στο νοσοκομείο.⁸⁹ Θα πρέπει να τονιστεί όμως ότι οι περισσότερες των μελετών συμπεριλαμβάνανε μικρό αριθμό ασθενών, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κυκλώματα και τέλος τα αποτελέσματά τους ήταν οριακής σημαντικότητας. Τέλος τα τελευταία έτη είναι υπό μελέτη η ανάπτυξη κυκλωμάτων με επικάλυψη άλλων βιοσυμβατικών ουσιών.⁹⁰

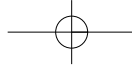
Η ΧΡΗΣΗ ΥΠΕΡΑΙΘΗΣΗΣ

Κατά τη φάση της εξωσωματικής κυκλοφορίας τουλάχιστον 2 Lit υγρών προστίθενται στο ασθενή προκαλώντας σημαντική αιμοραγία. Η χρήση φίλτρων αιμοδιήθησης είτε κατά τη φάση της εξωσωματικής κυκλοφορίας (συμβατική υπερδιήθηση) είτε μετά (τροποποιημένη υπερδιήθηση) έχει βρεθεί ότι εκτός από την αφαίρεση του πρόσθετου αυτού όγκου συμβάλλει στη αφαίρεση χαμηλού μοριακού βάρους ουσιών όπως παραγόντων του συμπληρώματος, μυελοϋπεροξειδάσης και άλλων κυτοκινών.⁹¹ Η χρήση της μεθόδου έχει συνδυαστεί με κλινικά οφέλη χωρίς όμως τα αποτελέσματα αυτά να αναπαράγονται σε όλες τις μελέτες.^{92,93} Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη για τη χρήση υπερδιήθησης κατέδειξε μείωση της ενδονοσοκομειακής νοσηρότητας αλλά και μη στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας.⁹⁴ Τέλος σε μία μεταανάλυση η υπερδιήθηση βρέθηκε να μειώνει την μετεγχειρητική αιμορραγία και τη χρήση μεταγγίσεων.⁹⁵

ΦΙΛΤΡΑ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Η διέγερση των λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εξωσωματική κυκλοφορία αποτελεί βασικό κρίκο στην αλυσίδα της εξέλιξης της ΣΦΑ. Από τη δεκαετία του 1990, χρησιμοποιώντας την ήδη υπάρχουσα τεχνογνωσία για τη λευκαφαίρεση στην αιμοδοσία, δημιουργήθηκαν φίλτρα που τοποθετήθηκαν σε διάφορες θέσεις του κυκλώματος της ΕΣΚ και μερικές φορές μάλιστα σε συνδυασμό. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, αν και κατέδειξαν βελτίωση στη συγκέντρωση προφλεγμονωδών





μορίων, αλλά και σε δείκτες όπως η σχέση PaO_2 / FiO_2 , δεν παρουσίασαν βελτίωση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα εκτός ίσως από ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου. Έτσι η υπάρχουσα βιβλιογραφία που αποτελείται κυρίως από μικρές σε αριθμό ασθενών μελέτες δεν συνυγορεί υπέρ της χρήσης φίλτρων λευκαφαίρεσης στην καθημερινή καρδιοχειρουργική πρακτική.⁹⁶

Η "OFF-PUMP" ΤΕΧΝΙΚΗ

Η συνολική επίδραση του κυκλώματος της ΕΣΚ στην εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι γενικά παραδεκτή. Η καρδιοχειρουργική χωρίς τη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας αρχικά έγινε δεκτή με ενθουσιασμό. Ωστόσο από την υπάρχουσα βιβλιογραφία αν και καταδεικνύεται μία μείωση στην ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης, αυτή δεν αποτελεί πάντα το τελικό συμπέρασμα των μελετών όπως επίσης συμβαίνει και στη βελτίωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Τέλος να σημειωθεί πως δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να αφορούν τα οφέλη της μεθόδου.^{97,98}

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ ΕΣΚ

Η χρήση των τροποποιημένων κυκλωμάτων [miniaturised extracorporeal circulation circuit (MECC)] μεταβάλλει την έκταση επαφής του αίματος με αλλογενείς επιφάνειες και, καθώς αποτελούν κλειστά κυκλώματα, αποτρέπουν την επαφή του αίματος με τον αέρα στον αποταμειυτήρα (reservoir), ο οποίος έχει παραληφθεί από το κύκλωμα. Η χρήση τους φαίνεται να σχετίζεται με μείωση των δεικτών της φλεγμονής αλλά καθώς έχουν εισαχθεί σχετικά πρόσφατα στην κλινική πρακτική δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για τα κλινικά οφέλη που μπορούν να προκύψουν από τη χρήση τους.⁹⁹

ABSTRACT

The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery Konstantinos Stamoulis, Georgios Vretzakis

Cardiac surgery, through multiple mechanisms involving humoral and cellular pathways, triggers a systemic inflammatory response that, usually, is restricted by an anti-inflammatory one, without significant long term consequences. However on occasions patients suffer severe complications. The following elements of cardiac surgery and CPB predispose patients (many with pre-existing morbidity or genetic predisposition) to an undesirable inflammatory response and these elements will, to some extent, always remain: surgical trauma, body temperature fluctuations, ischemia-reperfusion injury, blood product transfusions, hemodilution, and the exposure of blood to nonendothelial surfaces. A number of therapeutic interventions, pharmaceutical or technical, are under investigation in an effort to control the response and its consequences.

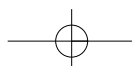
Key words: Cardiac surgery, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Cardiopulmonary bypass, postoperative complications

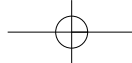
ΆΛΛΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η ανάγκη βελτίωσης της έκβασης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οδήγησε στη χρήση φυγόκεντρων αντλιών και τη χρήση παλμικής ροής κατά τη διάρκεια της ΕΣΚ. Η βιβλιογραφία ωστόσο δεν συμφωνεί ως προς τα πλεονεκτήματα της μεθόδου.⁶⁹ Ανάλογη είναι και η εικόνα που εμφανίζεται στη βιβλιογραφία για τη θερμοκρασία κατά την ΕΣΚ,⁶⁹ καθώς αν και υπάρχει ομοφωνία για την αποφυγή της υπερθερμίας, δεν υπάρχει γενικά αποδεκτό επίπεδο επιθυμητής θερμοκρασίας.⁶⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

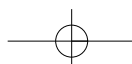
Η πυροδότηση της ΣΦΑ κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μέσω μιας πλειάδας μηχανισμών, πιστεύεται πως έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες και να χαρακτηρίζεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Μέχρι σήμερα η έρευνα κατευθυνόταν κυρίως στη συσχέτιση του συνδρόμου με τη μεταβολή στη συγκέντρωση δεικτών της φλεγμονής και σπανιότερα στη σύνδεση των φαινομένων με την κλινική πορεία των ασθενών. Ακόμη και η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής θεραπευτικών μεθόδων κρινόταν στη βάση της μεταβολής που προκαλείται στη συγκέντρωση των δεικτών αυτών. Ωστόσο μια πιο κλινική θεώρηση της εξέλιξης του συνδρόμου αλλά και των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών μεθόδων είναι μάλλον απαραίτητη. Τέλος σημαντικό βήμα στην αντιμετώπιση των συνεπειών της ΣΦΑ θα αποτελούσε η συστηματική έρευνα της επίδρασης της γενετικής προδιάθεσης αλλά και η ταυτόχρονη εφαρμογή πολλαπλών θεραπευτικών μεθόδων που θα στοχεύουν σε διαφορετικά σημεία κλειδιά στην εξέλιξη της αντίδρασης, καθώς όπως τονίστηκε η πυροδότησή της είναι πολυπαραγοντική.

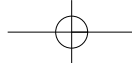




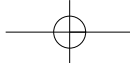
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
2. Grover FL: The Society of Thoracic Surgeons National Database: Current status and future directions. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:367-73
3. J. G. Laffey, J. F. Boylan, D. C. H. Cheng. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:215-52
4. O. J. Warren, A. J. Smith, C. Alexiou, P. L.B. Rogers, N. Jawad, C. Vincent ,A. W. Darzi, Thanos Athanasiou. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1-Mechanisms of Pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009 23 (2): 223-231.
5. Edmunds LH: Why cardiopulmonary bypass makes patients sick: strategies to control the blood-synthetic surface interface, in Karp RB, Laks H and Wechsler AS (eds): *Advances in Cardiac Surgery* (vol 6). St Louis, MO, Mosby-Yearbook, 1995 : 131-167.
6. Khan MM, Hattori T, Niewiarowski S, et al: Truncated and microparticle-free soluble tissue factor bound to peripheral monocytes preferentially activate factor VII. *Thromb Haemost* 95:462-468, 2006.
7. Hattori T, Khan MM, Colman RW, et al: Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 46:707-713, 2005
8. Edmunds LH Jr, Colman RW: Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82:2315-2322
9. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, et al: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 1977 ; 296:769-774.
10. Day JR, Taylor KM: The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg* 3:129-140, 2005.
11. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112:676-692.
12. Asimakopoulos G: Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999; 14:269-277.
13. Collard CD, Gelman S: Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001;94:1133-1138.
14. Clark SC: Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2006; 21:225-228.
15. Vinten-Johansen J: Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61:481-497.
16. Edmunds LH Jr: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:S12-S16.
17. DePalma L, Yu M, McIntosh CL, et al: Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. The effect of blood transfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 101:240-244
18. Roth JA, Golub SH, Cukingnan RA, et al: Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981;31:350-356.
19. Despotis GJ, Goodnough LT: Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:S20-S32.
20. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, et al: Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988;59:62-67
21. Weerasinghe A, Taylor KM: The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2145-2152.
22. Boyle EM, Jr, Pohlman TH, Johnson MC, et al: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:277-284.
23. Ranucci M: The endothelial function in cardiac surgery. *Minerva Anestesiol* 2006 72:503-506.
24. Joseph A. Carcillo Searching for the etiology of systemic inflammatory response syndrome: is SIRS occult endotoxemia? *Int. Care Med* 2006 32:181-184.
25. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ.: Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:187-194.
26. Carr JA, Silverman N: The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40:659-666.
27. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: Contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *B J Anaesth* 1995; 75: 724-33.
28. McBride WT, McBride SJ: The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesth* 1998; 11:15-22.
29. McBride WT, McBride SJ: The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesth* 1998; 11:15-22.
30. Schroeder S, Borger N, Wrigge H, et al: A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:534-537.
31. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, et al: Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:944-949.
32. Grunenfelder J, Umbehr M, Plass A, et al: Genetic polymorphisms of apolipoprotein E4 and tumor necrosis factor beta as predisposing factors for increased inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:92-97.
33. Zhang S, Wang S, Yao S: Evidence for development of capillary leak syndrome associated with cardiopulmonary bypass in pediatric patients with the homozygous C4A null phenotype. *Anesthesiology* 2004;100:1387-1393.
34. Yende S, Quasney M, Zhang Q, Frederick K, Kessler L, Wunderink R G: Impact of cytokine gene polymorphisms on outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2002;121:86S.
35. Westerberg M, Bengtsson A, Ricksten A, Jeppson A: Tumor necrosis factor gene polymorphisms and inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38:172-177.
36. Ratliff NB, Young WGJ, Hackel DB, Mikat E, Wilson JW: Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation: An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65:425-32
37. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW: Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: Incidence and prediction. *Anaesthesia* 1992; 47:267-8.
38. Reeve WG, Ingram SM, Smith DC: Respiratory function after cardiopulmonary bypass: A comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:502-8.
39. Rady MY, Ryan T, Starr NJ: Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: Risk factors and clinical outcome. *Crit Care Med* 1997; 25:1831-9.
40. Jain U, Laflamme CJ, Aggarwal A, Ramsay JG, Comunale ME, Ghoshal S, Ngo L, Ziola K, Hollenberg M, Mangano DT: Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery: A multicenter study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1997; 86:576-91.
41. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Cardiothorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-35.
42. Oddis CV, Finkel MS: Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 320:167-74.
43. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann*





- Intern Med 1998; 128:194-203.
44. Meldrum DR, Donnahoo KK: Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: Evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 1999; 85:185-99.
 45. AE van Harten, TW L Scheeren, A R Absalom: A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia* 2012, 66, 280-293.
 46. Wagerle LC, Russo P, Dahdah NS, Kapadia N, Davis DA: Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1047-54.
 47. Baumgartner WA, Walinsky PL, Salazar JD, Tseng EE, Brock MV, Doty JR, Redmond JM, Blue ME, Goldsborough MA, Troncoso MA, Johnston MV: Assessing the impact of cerebral injury after cardiac surgery: Will determining the mechanism reduce this injury? *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1871-3.
 48. Rothwell N J: Cytokines - killers in the brain? *J. Physiol.* 1999;514;3-17.
 49. Nomoto S, Shimahara Y, Kumada K, Okamoto Y, Ban T: Influence of hepatic mitochondrial redox state on complement biosynthesis and activation during and after cardiopulmonary operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:272-8.
 50. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, Blesovsky A, Murray A, Pearson DT, James OF: Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983; 1:1119-23.
 51. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH: Mechanism of hepatocellular dysfunction during early sepsis: Key role of increased gene expression and release of proinflammatory cytokines tumour necrosis factor and interleukin-6. *Arch Surg* 1997; 132:364-70.
 52. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, Ragno G, Patel M, Silverman A, Park M, Valeri CR: Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:94-107.
 53. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, Safran D: High volume, zero balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996; 85:965-76.
 54. Ferroni P, Speziale G, Ruvolo G, Giovannelli A, Pulcinelli FM, Lenti L, Pignatelli P, Criniti A, Tonelli E, Marino B, Gazzaniga PP: Platelet activation and cytokine production during hypo-thermic cardiopulmonary bypass: A possible correlation? *Thromb Haemost* 1998; 80:58-64.
 55. Markewitz A, Faist E, Niesel T, Lang S, Weinhold C, Reichart B: Changes in lymphocyte subsets and mitogen responsiveness following open-heart surgery and possible therapeutic approaches. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40:14-8.
 56. Klava A, Windsor AC, Farmery SM, Woodhouse LF, Reynolds JV, Ramsden CW, Boylston AW, Guillou PJ: Interleukin-10: A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg* 1997; 132:425-9.
 57. Replogle RL, Gazzaniga AB, Gross RE: Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass: Possible lysosome stabilization. *Circulation* 1996 33:186-192.
 58. Von Spiegel T, Giannaris S, Wietasch GJ, et al: Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in patients undergoing coronary bypass surgery with cardio-pulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 96:827-834.
 59. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, et al: A mechanism for the anti-inflammatory effects of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 89:9991-9995.
 60. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, et al: The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1986 100:134-142.
 61. Kawamura T, Inada K, Nara N, et al: Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999 27:545-548.
 62. Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, et al: Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: A metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2592-2600.
 63. Ho KM, Tan JA: Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: A dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009; 119:1853-1866.
 64. Cappablanca G, Rotunno C, de Luca T, et al: Protective effects of steroids in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:156-165
 65. Marik PE, Fromm RF: The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review. *J Crit Care* 2009; 24:458-463.
 66. Dieleman JM, van Paasen J, van Dijk D, et al: Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD005566, 2011.
 67. Robertson-Malt S, Afrane B, Elbarbary M: Prophylactic steroids for paediatric open heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005550, 2007.
 68. G.T. Augoustides. The inflammatory response to cardiac Surgery with cardiopulmonary bypass: Should steroid prophylaxis be routine? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012 ;26 (5): 952-958.
 69. O. J. Warren, A. L. Watret, K. L. de Wit, C. Alexiou, C. Vincent, A. W. Darzi, T. Athanasiou. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 2-Anti-Inflammatory Therapeutic Strategies: *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(3): 384-393.
 70. Mangano DT, Rieves RD, Weiss KD: Judging the safety of aprotinin. *N Engl J Med* 355:2261-2262, 2006.
 71. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al: A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in hightransfusion- risk cardiac surgery. *Transfusion* 46:327-338, 2006.
 72. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C., Murkin J. M., Teoh K., Duke P. C, Rellano R. A., Blajchman M. A., Bussieres J.S., Cote D, Karski J., Martineau R., Robblee J. A., Rodger M, Wells G., Clinch J., Pretorius R.: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008 358:2319-2331.
 73. Smith PK, Shernan SK, Chen JC, Carrier M, Verrier ED, Adams PX, Todaro TG, Muhlbauer LH, Levy JH; PRIMO-CABG II Investigators: Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142 (1):89-98
 74. Hasegawa A, Iwasaka H, Hagiwara S, Koga H, Hasegawa R, Kudo K, Kusaka J, Noguchi T: Anti-inflammatory effects of perioperative intensive insulin therapy during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass *Surg Today* 2011 41:1385-1390
 75. Von Dossow V, Baehr N, Moshirzadeh M, von Heymann C, Braun J. P, Hein OV, Sander M, Wernecke Klaus-D, Konertz W, Spies C D: Clonidine attenuated early proinflammatory response in t-cell subsets after cardiac surgery *Anesth Analg* 2006;103:809 -14.
 76. Massoudy P, Zahler S, Barankay A, Becker BF, Richter JA, Meisner H: Sodium nitroprusside during coronary artery bypass grafting: Evidence for an anti-inflammatory action. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1059-1064.
 77. Karth GD, Buberl A, Nikfardjam M, Meyer B, Wollenek G, Grimm M, Lassnigg A, Brannath W, Hiesmayr M, Heinz G: Role of amiodarone on the systemic inflammatory response induced by cardiac surgery: proinflammatory actions *CAN J ANESTH* 2007; 54 (4): 262-268.
 78. Poulsen T.D, Andersen L.W, Steinbrüchel D, Gotze J.P, Jorgensen O.S, Olsen NV: Two Large Preoperative doses of erythropoietin do not reduce the systemic inflammatory response to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23 (3) :316-323.
 79. Ng CSH, Wan S: Limiting inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pharmaceutical strategies *Curr. Opin. in Pharmacol* 2012, 12:155-159.
 80. Schneemilch CE, Schilling T, Bank U: Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004 18(3) 493-507.
 81. Welters I.D, Feuer M-K, Preiss V, Muller M1, Scholz S, Kwapisz M, Mogk M, Neuhauser C: Continuous S-(1)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates proinflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary



- bypass Br. J Anaesth 2011 ; 106 : 172-9.
82. Hahnenkamp K, Herroeder S, Hollmann MW: Regional anaesthesia, local anaesthetics and the surgical stress response. *Best Pract Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004 18(3) 509-527.
 83. Heijmans J, Franssen E, Buurman, W, Maessen J, Rockaerts P: Comparison of the Modulatory Effects of Four Different Fast-Track Anesthetic Techniques on the Inflammatory Response to Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21 (4) :512-518.
 84. Heijmans J, Franssen E, Buurman, W, Maessen J, Rockaerts P: Comparison of the Modulatory Effects of Four Different Fast-Track Anesthetic Techniques on the Inflammatory Response to Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21 (4) :512-518.
 85. Bilgin Y.M, Brand A: Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sanguinis* 2008; 95: 261-271.
 86. Anonymous: 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-82.
 87. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Bareka M, Georgopoulou S, Karanikolas M, Giannoukas A: Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2010 ; 24(5):7-16.
 88. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR.: Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003 101:454-462.
 89. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, Kinross J, Hayward M, Bartolozzi F, Darzi A, Athanasiou T: Heparin bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: An evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:1058-1069.
 90. Thiara AS, Andersen VY, Videm V, Mollnes TE, Svennevig K, Hoel TN, Fiane AE: Comparable biocompatibility of Phisio- and Bioline-coated cardiopulmonary bypass circuits indicated by the inflammatory response. *Perfusion* 2010 25(1) 9-16.
 91. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, Safran D.: High-volume, zerobalanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996 85:965-976.
 92. Belway D, Rubens FD, Wozny D, Henley B, Nathan HJ: Are we doing everything we can to conserve blood during bypass? A national survey. *Perfusion* 2005; 20:237-241.
 93. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntli S, Fischer K, Turina M : Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 17:77-83.
 94. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A: Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: A prospective, randomized clinical trial. *Circulation* 2001104:I253-I259.
 95. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 30:892-897.
 96. Warren O, Alexiou C, Massey R, Leff D, Purkayastha S, Kinross J, Darzi A, Athanasiou T: The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 ;31(4):665-76.
 97. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A: Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24: 260-269.
 98. Rimmel T, Venkataraman R, Madden NJ, Elder MM, Wei LM, Pellegrini RV, Kellum JA: Comparison of inflammatory response during on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Int J Artif Organs.* 2010; 33(3):131-8.
 99. Curtis N, Vohra HA, Ohri SK: Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. *Perfusion.* 2010 May;25(3):115-24.

