

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΘΡΟΜΒΩΣΗ - ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Διπλωματική Εργασία

«Συστηματική Φλεγμονώδης αντίδραση στην Εξωσωματική
Κυκλοφορία. Ο ρόλος των NETs»

ΟΝΟΜΑ : Αθηνά Ράμμου

Αριθμός Μητρώου: 20161288

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : Ματσώτα Παρασκευή

Στους γονείς μου Γιώργο και Ρένα που μου έδωσαν τα εφόδια.

Στον Μάνο που πορεύεται μαζί μου και μου δείχνει το δρόμο.

Στην Ελένη, στο Δημήτρη και στην Ειρήνη που κατέβαλαν κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να καθυστερήσει η ολοκλήρωση της εργασίας

Αθήνα, Μάρτιος 2019

Χαίρομαι που μου δίνεται η ευκαιρία να εκφράσω τους λόγους για τους οποίους επέλεξα να φοιτήσω σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα που έχει ως κεντρικό θέμα το αίμα, το οποίο αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα κεφάλαια στην Ιατρική αλλά και στην προσωπική μου πορεία.

Όταν ήμουν 7 ετών βίωσα την ασθένεια και «απώλεια» του θείου μου, αδερφού της μητέρας μου, ο οποίος ήταν 24 ετών και έπασχε από λευχαιμία ή «καρκίνο στο αίμα» όπως μου είχε εξηγήσει η μητέρα μου. Ως μαθήτρια στο σχολείο, στο εργαστήριο της Βιολογίας και μελετώντας τις ομάδες αίματος ανακάλυψα τη δική μου ομάδα αίματος : Μηδέν αρνητικό. Αποφάσισα τότε να γίνω εθελοντικά αιμοδότρια, εφ' όσον το αίμα μου θα ήταν χρήσιμο για πολλούς!

Με τον Μάνο παντρευτήκαμε με την επιθυμία να κάνουμε μεγάλη οικογένεια. Είχα όμως δύο «αποβολές» οι οποίες μας έβαλαν στη διαδικασία για περεταίρω έλεγχο. Ο γυναικολόγος μας παρέπεμψε σε αιματολόγο διότι διαφαινόταν θρομβοφιλία! Η αγωγή περιελάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για 3 μήνες μετά τον τοκετό. Εκ του αποτελέσματος η θεραπεία πέτυχε!

Κάποια στιγμή στην καριέρα μου εμφανίστηκε μία ευκαιρία για εκπαίδευση στις Ηνωμένες Πολιτείες στο αντικείμενο της Εξωσωματικής Κυκλοφορίας. Όλα συνωμότησαν ώστε να φύγουμε οικογενειακώς για ένα χρόνο για το Χιούστον και να εκπαιδευτώ σε ένα από τα πιο ιστορικά και διακεκριμένα καρδιοχειρουργικά κέντρα του κόσμου, στο Texas Heart Institute. Εκπαιδεύτηκα στο χειρισμό της αντλίας εξωσωματικής κυκλοφορίας και έκτοτε το κύριο μέλημα στην εργασία μου είναι η υποστήριξη της καρδιάς και των πνευμόνων αλλά και η συντήρηση του εγκεφάλου και των άλλων βασικών οργάνων του σώματος κυρίως όμως, ο χειρισμός ενός από τα πιο βασικά «όργανα» του σώματος - το αίμα.

Η ενασχόληση με την καρδιοχειρουργική και την εξωσωματική κυκλοφορία μου φανέρωνε καθημερινά την μεγάλη σημασία του χειρισμού του αίματος στην έκβαση της θεραπείας του ασθενούς με αποτέλεσμα να μου δημιουργηθεί η επιθυμία μιας πιο βαθιάς γνώσης πάνω στο αντικείμενο. Το μεταπτυχιακό αυτό πρόγραμμα, μου προσέφερε αυτό που χρειαζόμουν για την πιο σωστή λήψη αποφάσεων και την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.

Ευχαριστώ όλους τους καθηγητές για τις ενδιαφέρουσες διαλέξεις και τις γνώσεις που μου μετέδωσαν!

Ιδιαίτερώς την επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Ματσώτα για την καθοδήγηση και την υπομονή της.

Αθηνά Ράμμου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής, η ανακάλυψη της αντλίας εξωσωματικής κυκλοφορίας καθώς και η εξέλιξη των Συστημάτων Υποβοήθησης της Καρδιάς, από το 1950 μέχρι σήμερα, έχουν καταστήσει τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ασφαλείς, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών και συμβάλλοντας στην μακροζωία τους.

Η Εξωσωματική Κυκλοφορία (ΕΚ), προκαλεί πολλαπλές αλλαγές στη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος καθώς και στη λειτουργία των οργάνων, με αποτέλεσμα την αντιδραστική απάντηση του οργανισμού με την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων. Με την εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών καθώς και την εξέλιξη της τεχνολογίας, πολλές από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του οργανισμού στην Εξωσωματική Κυκλοφορία έχουν περιοριστεί. Παρόλα αυτά, η Συστηματική Φλεγμονώδης Αντίδραση του οργανισμού στην ΕΚ, παραμένει κύρια αιτία οργανικής δυσλειτουργίας των ασθενών που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (SIRS), οφείλεται κατά κύριο λόγο από την επαφή του αίματος με επιφάνεια εκτός του ενδοθηλίου, όπως είναι το κύκλωμα της ΕΚ. Από την επαφή με την «ξένη» επιφάνεια ξεκινά μια σειρά αντιδράσεων που περιλαμβάνει την απορρόφηση πρωτεϊνών, την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης, του συστήματος συμπληρώματος, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, των λεμφοκυττάρων καθώς και των ουδετεροφίλων. Τελευταία, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον από τους ερευνητές για το ρόλο που παίζουν τα ουδετερόφιλα και τα παραγόμενα NETs (Neutrophil Extracellular Traps) από αυτά, στην εμφάνιση του SIRS, καθώς και στην αντιμετώπισή του.

Στην εργασία αυτή παρατίθενται οι μηχανισμοί με τους οποίους εμφανίζεται η Συστηματική Φλεγμονώδης Αντίδραση στην Εξωσωματική Κυκλοφορία, καθώς και οι μέθοδοι αντιμετώπισής του, όπως έχουν καταγραφεί από δημοσιευμένες μελέτες.

SUMMARY

The evolution of cardiac surgery, the discovery of Cardiopulmonary Bypass machine along with Mechanical Circulatory Devices since 1950, have made cardiac procedures safe, improved the quality and longevity of life of patients.

Extracorporeal Circulation makes multiple changes in normal circulation of blood and organ function causing production of inflammatory mediators. With the improvement in surgical techniques and technology evolution, many of the undesirable reactions of the body to Extracorporeal Circulation have been decreased. Nevertheless, the Systemic Inflammatory Response Syndrome in Extracorporeal Circulation remains one of the main causes of organ dysfunction in patients undergoing cardiac surgery.

Systemic Inflammatory Response Syndrome is mainly initiated from blood contact to surface other than endothelium, such as the cardiopulmonary bypass circuit. From blood contact to “foreign” surface a series of reactions are initiated that includes absorption of proteins, initiation of coagulation system, of complement system activation of platelets, leucocytes and neutrophils. Lately, there is a great interest from researchers for the role of Neutrophils and the produced Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the development of SIRS and of its treatment.

In this study, there are descriptions of mechanisms of the development of SIRS, and methods used for the treatment, and implications of the role of NETs, as they are found in published research projects.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Ιστορία της καρδιοχειρουργικής- εξέλιξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας.	9
1.1. Ιστορικά γεγονότα.....	9
1.2. Εξέλιξη και ανάπτυξη αντλιών, οξυγονωτών και ανταλλακτών θερμότητας.....	11
1.2.1. Οξυγονωτές.....	11
1.2.2. Εναλλάκτες θερμότητας.....	12
2. Βασικές έννοιες.....	14
2.1. Αίμα.....	14
2.1.1. Ερυθρά αιμοσφαίρια.....	15
2.1.2. Αιμοπετάλια.....	15
2.1.3. Λευκά αιμοσφαίρια.....	15
2.1.3.1. Ουδετερόφιλα.....	15
2.1.3.2. Ηωσινόφιλα	17
2.1.3.3. Βασεόφιλα.....	18
2.1.3.4. Μονοκύτταρα- Μακροφάγα.....	18
2.1.3.5. Λεμφοκύτταρα.....	19
2.1.4. Σύστημα του συμπληρώματος.....	22
2.2. Μηχανισμός της αιμόστασης.....	24
2.3. Μηχανισμός της φλεγμονής.....	26
3. Μηχανισμός της φλεγμονής στην εξωσωματική κυκλοφορία.....	28
3.1.Ο ρόλος της ηπαρίνης.....	31
3.2.Η επαφή του αίματος με «ξένη» επιφάνεια.....	31
3.3.Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων.....	32
3.4.Ενεργοποίηση πήξης	34

3.5.Ινωδολυτικό σύστημα.....	34
3.6. Ο ρόλος του συμπληρώματος	34
3.7.Ο ρόλος των ενδοτοξινών.....	35
3.8. Ενεργοποίηση ουδετερόφιλων.....	36
4. Ο ρόλος των NETs.....	37
5. Στρατηγικές αντιμετώπισης του Συνδρόμου Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (SIRS) που σχετίζεται με Εξωσωματική Κυκλοφορία.....	40
5.1. Βελτίωση της βιοσυμβατότητας των βιοϋλικών	43
5.2. «Αιμοαναισθησία».....	43
5.3. Αναστολή της δράσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών.....	45
5.4.Μηχανικές Τεχνικές.....	45
5.4.1. Οξυγονωτές.....	46
5.4.2. Κυκλώματα Εξωσωματικής Κυκλοφορίας.....	46
5.4.3. Σφυγμική ροή.....	46
5.4.4. Φίλτρο Αιμοδιήθησης.....	46
5.4.5. Μικροκυκλώματα (MECC).....	47
5.4.6. Αντλίες.....	47
5.4.7. Χειρισμός του αίματος.....	47
6. Συμπεράσματα.....	48
7. Βιβλιογραφία.....	49
8. Γλωσσάρι.....	55

1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ- ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1.1.ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ

Ο γιατρός πριν από 70 χρόνια το μόνο που μπορούσε να κάνει, όταν έπρεπε να αντιμετωπίσει ένα ετοιμοθάνατο παιδί που γεννιόταν με συγγενή καρδιοπάθεια ήταν να προσευχηθεί... (1) ! Αυτά ήταν τα του C. Walton Lillehei , πρωτοπόρου καρδιοχειρουργού , ο οποίος συμμετείχε στην πρώτη επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, χρησιμοποιώντας υποθερμία στις 2 Σεπτεμβρίου 1952 με επικεφαλής τον F. John Lewis (2). Μέχρι τότε και η σκέψη μόνο να επιχειρήσει κάποιος να ανοίξει την κοιλότητα της καρδιάς ήταν αδιανόητη. Για να επιτευχθεί όμως μια χειρουργική επιδιόρθωση στην καρδιά, δεν επαρκούσαν τα 30 λεπτά, χρονικό όριο που επέτρεπε η υποθερμία. Το πιο δύσκολο σημείο ήταν να παρακαμφθεί η καρδιά, και για να γίνει αυτό, ήταν απαραίτητες τέσσερεις προϋποθέσεις: γνώση της φυσιολογίας της κυκλοφορίας, μία μέθοδος για να αποφευχθεί η πήξη του αίματος , αντλία για να εξωθεί το αίμα και τέλος ένας τρόπος να οξυγονώνεται το αίμα.

Ένα από τα σημεία «κλειδιά» στην εξέλιξη και εφαρμογή της μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν η ανακάλυψη της ηπαρίνης, η χρήση της οποίας είναι απαραίτητη ακόμη και σήμερα, για να μην ενεργοποιηθεί ο μηχανισμός της πήξης του αίματος όταν αυτό έρθει σε επαφή με ξένες επιφάνειες. Την ανακάλυψε ένας φοιτητής Ιατρικής ο Jay McLean ο οποίος ήταν βοηθός στο εργαστήριο του καθηγητή Φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο του John Hopkins, Dr William Howell. Το ερευνητικό του έργο ήταν κυρίως πάνω στην εγκεφαλική ουσία η οποία κατά τον Dr William Howell περιείχε «εγκεφαλίνη», ένα ισχυρό πηκτικό παράγοντα και δουλειά του φοιτητή του ήταν να απομονώσει αυτή την ουσία. Όπως αναφέρει χαρακτηριστικά ο McLean αργότερα, όταν είπε στον καθηγητή ότι ανακάλυψε μέσα στο δείγμα την «αντιθρομβίνη», αυτός ήταν δύσπιστος και γι' αυτό το λόγο άφησε πάνω στο γραφείο του δείγμα από αίμα γάτας με την αντιπηκτική ουσία που ανακάλυψε και του είπε να μετρήσει το χρόνο που θα κάνει για να πήξει. Αυτό δεν έγινε ποτέ! Δηλαδή δεν δημιουργήθηκε θρόμβος. Παρουσίασε τα ευρήματά του σε Ιατρικό Συνέδριο της Φιλαδέλφειας το 1916 ενώ το 1920 μετά από πειράματα σε ζώα επιβεβαιώθηκε η ισχυρή αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης!(3-6).

Από το 1930 ο John Gibbon έκανε προσπάθειες για την δημιουργία μιας μηχανής εξωσωματικής κυκλοφορίας που θα επέτρεπε στον γιατρό να χειρουργήσει σε «ανοιχτή καρδιά» παρακάμπτοντας την κυκλοφορία της και ταυτόχρονα συντηρώντας τα υπόλοιπα όργανα του σώματος σε

καλή κατάσταση. Οι εργασίες του όμως διακόπηκαν διότι έπρεπε να καταταγεί στον Στρατό, κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου. Μετά το τέλος του πολέμου, συνέχισε όμως είχαν ήδη ξεκινήσει αρκετοί άλλοι γιατροί τις δικές τους προσπάθειες για τη δημιουργία της μηχανής όπως ο Clarence Krafoord στην Ελβετία, Mario Digliotti στην Ιταλία και Dennis και Dodnill στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στις 6 Μαΐου 1953 ο John Gibbon ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε μηχανή εξωσωματικής κυκλοφορίας με αντλία και οξυγονωτή σε ασθενή με απόλυτη επιτυχία (7). Λόγω της ταυτόχρονης επιτυχίας του F. John Lewis χρησιμοποιώντας μόνο υποθερμία και την αποτυχία των επόμενων πέντε επεμβάσεων, η μηχανή του John Gibbon δεν έγινε ευρύτερα αποδεκτή από την επιστημονική κοινότητα (8).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η τεχνική που ανέπτυξε ο Lillehei στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα, ο οποίος μετά από πειράματα σε σκύλους, χρησιμοποίησε την τεχνική της ελεγχόμενης διασταυρούμενης κυκλοφορίας, σε 45 ασθενείς από τον Μάρτιο του 1954 έως τον Ιούλιο του 1955. Σύμφωνα με αυτή την τεχνική, χρειαζόταν ένας δότης, του οποίου η κυκλοφορία να χρησιμοποιούνταν για υποστήριξη της κυκλοφορίας του ασθενούς που θα υποβαλλόταν στην επέμβαση. Στην αρχή υπήρχαν πολλές επιφυλάξεις και η τεχνική χαρακτηρίστηκε έως «ανήθικη» διότι χρησιμοποιείται ένας υγιής άνθρωπος με μεγάλο κίνδυνο να πάθει βλάβη. Χαρακτηριστικά, είχε ειπωθεί από επικριτές της μεθόδου, ότι αυτή θα είναι η μοναδική επέμβαση στα χρονικά της χειρουργικής που θα έχει πιθανή θνητότητα 200%! Παρά τις αντιρρήσεις κάποιων και με όλες τις άλλες τεχνικές να αποτυγχάνουν, ο Διευθυντής Χειρουργικού Τομέα Dr Owen Wangenstein πήρε την τολμηρή απόφαση να επιτρέψει την εφαρμογή της μεθόδου. Από τους 45 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διασταυρούμενη κυκλοφορία οι 22 επέζησαν για 30 χρόνια τουλάχιστον. Η μέθοδος όμως αυτή υπήρξε πολύ σημαντική στην κατανόηση της φυσιολογίας της κυκλοφορίας και βοήθησε στη μετέπειτα εξέλιξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας (9-14).

Κατά τη διάρκεια των επόμενων ετών υπήρξαν αρκετές πετυχημένες προσπάθειες από χειρουργούς σε διάφορα κέντρα του κόσμου. Τα ποσοστά θνητότητας παρέμεναν όμως υψηλά. Σημαντικό ρόλο στην βελτίωση των αποτελεσμάτων των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων έπαιξε η εξέλιξη της τεχνολογίας των αντλιών, οξυγονωτών και υλικών που χρησιμοποιούνταν έως τότε.

1.2. ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΛΙΩΝ, ΟΞΥΓΩΝΩΤΩΝ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΩΝ ΘΕΡΜΟΤΗΤΑΣ

Όταν ο J. Gibbon επέστρεψε στο Πανεπιστήμιο μετά το πέρας του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου, ξεκίνησε με χρηματοδότηση από την IBM να κατασκευάσει μια νέα μηχανή καρδιοαναπνευστικής υποστήριξης. Ο διάσημος καρδιοχειρουργός DeBakey είχε κάνει ήδη μια αλλαγή προσθέτοντας στην αντλία δύο κυλίνδρους οι οποίοι ωθούσαν το αίμα δημιουργώντας μια συνεχόμενη ροή. Η εξέλιξη αυτή υπήρξε σημαντική επειδή έδινε τη δυνατότητα στο χειρουργό να ελέγχει τη ροή του αίματος ανεξαρτήτως της πίεσης του μεταφορτίου με ακρίβεια και χωρίς τον κίνδυνο της παλινδρόμησης του αίματος. Αυτού του είδους οι αντλίες χρησιμοποιούνται ευρέως έως σήμερα (15).

Το 1975 η εταιρία Medtronic βγάζει στην κυκλοφορία μία διαφορετική αντλία, τη φυγόκεντρο. Η αντλία αυτή λειτουργεί με τη βοήθεια μαγνητών και ενός ηλεκτρικού μοτέρ με αποτέλεσμα να «τραυματίζει» λιγότερο τα έμμορφα συστατικά του αίματος και να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ένα άλλο πλεονέκτημα αυτής της αντλίας είναι ότι δεν μπορεί να εξασκηθεί μεγάλη πίεση στο σύστημα αλλά και δεν είναι εύκολο να περάσει αέρας στον ασθενή. Αυτού του είδους η αντλία χρησιμοποιείται στα περισσότερα καρδιοχειρουργικά κέντρα του κόσμου σήμερα (16).

1.2.1 ΟΞΥΓΩΝΩΤΕΣ

Από το 1950 και έπειτα, οι διάφορες ομάδες που ασχολήθηκαν με την κατασκευή μηχανής καρδιοαναπνευστικής υποστήριξης, εφηύραν διάφορους τύπους οξυγονωτών. Οι πρώτοι οξυγονωτές λειτουργούσαν βασισμένοι στην αρχή, ότι το αίμα διερχόμενο από μία λεπτή και μεγάλη επιφάνεια, πάνω από την οποία διοχετευόταν αέρας πλούσιος σε οξυγόνο, αποβάλλει διοξείδιο του άνθρακα ενώ προσλαμβάνει οξυγόνο. Έτσι επιτυγχάνεται η ανταλλαγή των αερίων. Η ερευνητική ομάδα του John Gibbon στη Φιλαδέλφεια, παρατήρησε ότι αν το αίμα περνάει πρώτα από μία σταθερή οθόνη δημιουργεί στροβιλισμό του αίματος με αποτέλεσμα να βοηθά στην ανταλλαγή των αερίων. Με την προσθήκη αυτής της οθόνης στην μηχανή έλαβε χώρα και η πρώτη πετυχημένη επέμβαση το 1953. Τον ίδιο οξυγονωτή χρησιμοποίησε και ο Kirklin στη Mayo Clinic για τις δικές του ερευνητικές εργασίες μέχρι το 1955.

Την περίοδο 1954-55 ο Dr Richard DeWall εργαζόταν στο ερευνητικό εργαστήριο του Lillehei και ανακάλυψε ότι η ανταλλαγή των

αερίων μπορούσε να επιτευχθεί με την εισαγωγή φυσαλίδων αέρα μέσα από το αίμα, με μοναδικό προβληματισμό να μην περάσουν οι φυσαλίδες αέρα και στην κυκλοφορία του ασθενούς. Στα μέσα του 1955 κατάφερε να κατασκευάσει τον οξυγονωτή φυσαλίδων (Bubble oxygenator) ο οποίος γρήγορα κυκλοφόρησε στην αγορά. Ήταν κατασκευασμένος από πλαστικό υλικό μιας χρήσεως και χρειαζόταν πολύ μικρότερο όγκο πλήρωσεως από τον προηγούμενο τύπο οξυγονωτή (17).

Την ίδια χρονιά ο Dr Denton Cooley επισκέφθηκε το Πανεπιστήμιο της Μινεσότα και το εργαστήριο του DeWall-Lillehei. Με την επιστροφή του στο Houston του Texas ξεκίνησε την κατασκευή του δικού του οξυγονωτή φυσαλίδων, την οποία ολοκλήρωσε και επίσης έγινε διαθέσιμος για εμπορική χρήση (18). Έως τις αρχές της δεκαετίας του '70 υπήρξε ο οξυγονωτής επιλογής σε όλα τα καρδιοχειρουργικά κέντρα του κόσμου.

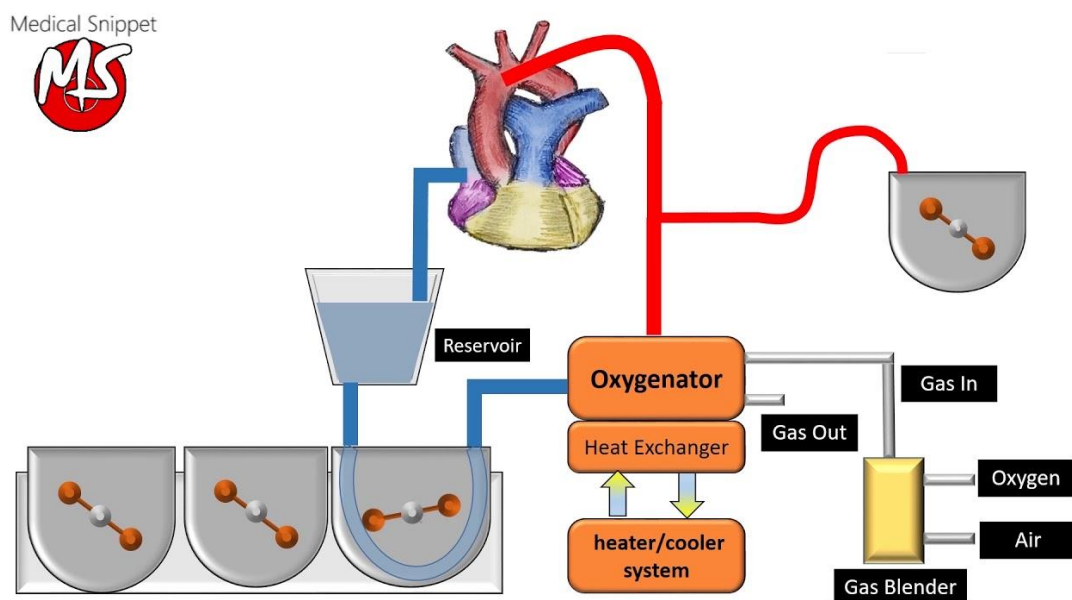
Στην Ολλανδία ήδη από το 1940 ο γιατρός, Willem Kolff, εργαζόταν πάνω στην τεχνολογία της αιμοκάθαρσης και συνέβαλε στην δημιουργία του «τεχνητού νεφρού». Αργότερα μετανάστευσε στις Ηνωμένες Πολιτείες και στο Νοσοκομείο του Cleveland όπου κατασκεύασε τον οξυγονωτή μεμβράνης για πειραματική χρήση. Στα επόμενα χρόνια οι George Clowes και William Neville βελτίωσαν το αρχικό μοντέλο και έτσι έγιναν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν το 1958 τον οξυγονωτή μεμβράνης με απόλυτη επιτυχία (19). Σ' αυτό τον οξυγονωτή, το πιο σημαντικό είναι η επιλογή του υλικού της μεμβράνης, το οποίο θα πρέπει να είναι συμβατό με το αίμα, να επιτρέπει την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, να είναι λεπτό, με την ελάχιστη αντίσταση στη ροή του αίματος και των αερίων. Αυτός ο οξυγονωτής μεμβράνης αντικατέστησε τον οξυγονωτή φυσαλίδων ως πιο επαρκής και πιο ασφαλής.

1.2.2. ΕΝΑΛΛΑΚΤΗΣ ΘΕΡΜΟΤΗΤΑΣ

Μέχρι το 1956 εάν χρειαζόταν υποθερμία για μια επέμβαση, χρησιμοποιούσαν κουβέρτα υποθερμίας κάτω από τον ασθενή και παγοκύστες. Με αυτή τη μέθοδο όμως, για να επιτευχθεί υποθερμία χρειαζόταν 2 περίπου ώρες ενώ η επαναθέρμανση του ασθενούς απαιτούσε 3-4 ώρες. Ο Dr Ivan Brown από το Πανεπιστήμιο Duke, ζήτησε από τους μηχανικούς της εταιρίας General Motors την κατασκευή μιας μηχανής ψύξης-θέρμανσης που να επιτρέπει την ψύξη και επαναθέρμανση του αίματος κατά την διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (20). Έπειτα από δέκα μήνες σχεδιασμού και πειραματισμών

κατασκευάστηκε ο πρώτος εναλλάκτης θερμοκρασίας, κατάλληλος για χρήση στην καρδιοχειρουργική. Σημαντική ήταν η συνεισφορά του DeWall, ο οποίος το 1966 κατασκεύασε τον πρώτο οξυγονωτή μιας χρήσεως, με ενσωματωμένο εναλλάκτη θερμότητας.

Η αντλία εξωσωματικής κυκλοφορίας έγινε πραγματικότητα και υπερθεματίζοντας τα εύστοχα σχόλια του διακεκριμένου χειρουργού Leo Eleosser από το San Francisco, θα λέγαμε ότι, μια μηχανή που φαινόταν να έχει ξεπηδήσει από βιβλίο του Ιούλιου Βερν σήμερα θεωρείται «κοινή πρακτική» (21).



Εικόνα 1. Βασικό κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας.

2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Ο τεχνικός εξωσωματικής κυκλοφορίας, «εξωσωματιστής», χειρίζεται την αντλία εξωσωματικής κυκλοφορίας μέσω της οποίας ρυθμίζει τις βασικές λειτουργίες των οργάνων του σώματος αν και βρίσκεται σε απόσταση από τον ασθενή και το χειρουργικό πεδίο. Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ του ασθενή, της αντλίας εξωσωματικής κυκλοφορίας και του χειριστή της αντλίας είναι το αίμα. Ένας απλός ορισμός της εξωσωματικής κυκλοφορίας θα μπορούσε να είναι «επιδέξιος χειρισμός του αίματος». Όπως συμβαίνει σε κάθε παρέκκλιση από τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, διαταράσσεται η ομοιόσταση με αποτέλεσμα την εκδήλωση δυσάρεστων επιπτώσεων της εξωσωματικής κυκλοφορίας οι οποίες παρόλη την πρόοδο στον τομέα της καρδιοχειρουργικής και της βιοτεχνολογίας, παραμένουν με άσχημες επιπτώσεις στην πρόγνωση της πορείας του ασθενούς.

Στην διεργασία αυτή, εμπλέκονται πολλά και διαφορετικά συστήματα όπως αυτό της αιμόστασης και της ινωδόλυσης, της φλεγμονής με τα επιμέρους στοιχεία της φυσικής και ειδικής ανοσίας, το σύστημα του συμπληρώματος, το ενδοθήλιο, καθώς και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος όπως τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια.

2.1. ΑΙΜΑ

Το αίμα αποτελεί το υγρό μεταφορικό μέσο του οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα, θερμοκρασίας, θρεπτικών συστατικών, ορμονών, βιταμινών αλλά και άχρηστων ουσιών από και προς τους ιστούς του σώματος. Η μεταφορά αυτή γίνεται διαμέσου της καρδιάς που λειτουργεί ως αντλία και ενός πολύπλοκου δικτύου από αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή αγγεία. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων μέσω της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων και των αντισωμάτων. Το αίμα αποτελεί ένα εξειδικευμένο κυκλοφορούντα ιστό, ο οποίος αποτελείται από πολλά και διαφορετικά είδη κυττάρων τα οποία κυκλοφορούν μέσα σε υγρό που ονομάζεται πλάσμα. Ένας μέσος ενήλικας έχει περίπου 5 λίτρα αίματος από τα οποία τα 2,7-3 λίτρα είναι το πλάσμα ενώ τα υπόλοιπα είναι τα έμμορφα συστατικά του αίματος. Η επιφάνεια του σώματος που καλύπτει το αίμα υπολογίζεται στα 8.000 τετραγωνικά μέτρα, ενώ η ταχύτητα με την οποία το αίμα διασχίζει όλο το σώμα μέσω των αιμοφόρων αγγείων είναι 2.000 χιλιόμετρα την ώρα (22). Στην εξωσωματική κυκλοφορία αυτή η ενέργεια που χρειάζεται για να κυκλοφορήσει το αίμα σε όλο το σώμα και στα τεχνικά μέρη της μηχανής (οξυγονωτή, heater-cooler), την παρέχει η αντλία εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Τα έμμορφα συστατικά του αίματος είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια και αποτελούν το 45% του όγκου του κυκλοφορούντος του αίματος.

2.1.1. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα είναι απύρρηνα κύτταρα που παράγονται από τον μυελό των οστών και προσδίδουν το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα στο αίμα (22). Ως κύρια λειτουργία έχουν την μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες. Είναι τα πιο πολυάριθμα κύτταρα του αίματος με αριθμό που ποικίλλει από $4.2-6,2 * 10^{12}/L$ και χρόνο ζωής 120 ημέρες (23).

2.1.2. Τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα είναι μικρά σε διάμετρο κύτταρα 2-3μm, χωρίς πυρήνα, με σχήμα δισκοειδές, προερχόμενα από θραύσματα μεγακαρυοκυττάρων. Ο μέσος όρος διάρκειας ζωής είναι μόλις 5 με 9 μέρες. Αποτελούν μια φυσική πηγή αυξητικών παραγόντων και χρησιμεύουν στην επούλωση πληγών, ενώ παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην αιμόσταση και τον έλεγχο της αιμορραγίας. Οι δύο κύριες αιμοστατικές λειτουργίες των αιμοπεταλίων είναι η συσώρευση των αιμοπεταλίων στην περιοχή του ενδοθηλίου που έχει υποστεί βλάβη και η δημιουργία της «λευκής» πλάκας καθώς και η έκλυση αιμοπεταλιακού παράγοντα -3 (PF-3) ενός φωσφολιπιδίου το οποίο βρίσκεται στην επιφάνεια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και ενεργοποιεί τους παράγοντες πήξης ώστε να καταστεί δυνατή η δημιουργία θρόμβου (24).

2.1.3. Τα λευκά αιμοσφαίρια λευκοκύτταρα τα οποία αποτελούν τα κυτταρικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος, έχουν διαφορετικό σχήμα, μέγεθος και λειτουργία (24). Διακρίνονται σε πέντε τύπους:

1. Ουδετερόφιλα 45%
2. Ηωσινόφιλα 5%
3. Βασεόφιλα 0,5%
4. Μονοκύτταρα/ Μακροφάγα 20-50%
5. Λεμφοκύτταρα 2-10%

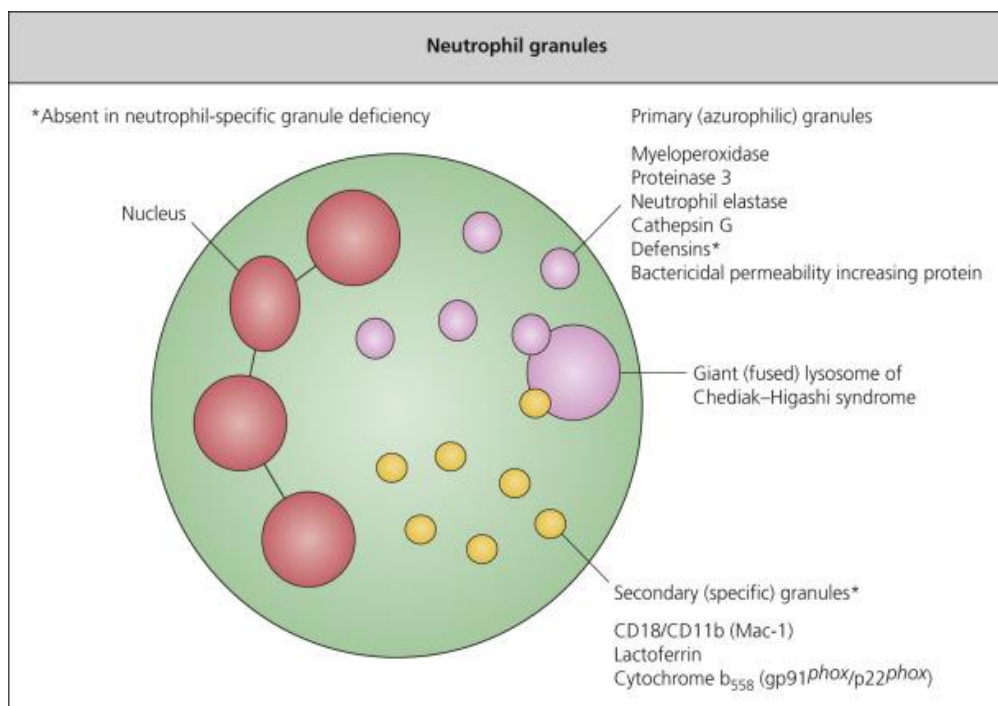
Αποτελούν το 1% του συνολικού όγκου αίματος, ενώ είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις (25).

2.1.3.1 ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

Όπως όλα τα κύτταρα του αίματος τα ουδετερόφιλα ή αλλιώς πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, παράγονται και αναπτύσσονται στον

μυελό των οστών. Ο χρόνος ζωής τους είναι από μερικές ώρες μέχρι 6 ημέρες. Το 50% των ουδετεροφίλων κυκλοφορούν στο αίμα ενώ το υπόλοιπο 50% εγκαθίστανται στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων.

Τα ουδετερόφιλα κύτταρα αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού σε βακτηριακές μολύνσεις, περιβαλλοντικούς παράγοντες και σε μερικά είδη καρκίνου, καθώς έχουν την ιδιότητα να κινούνται με αμοιβαδικές κινήσεις γρήγορα και με την διαδικασία της διαπήδησης να περνούν στην λέμφο και τους ιστούς ώστε να προστατέψουν τον οργανισμό από τον ξένο εισβολέα τα πρώτα ακολουθούμενα από τα μονοκύτταρα που θα μεταναστεύσουν στην περιοχή. Μία σημαντική ιδιότητα των ουδετεροφίλων είναι η φαγοκυττάρωση κατά την οποία εσωκλείει τον εισβολέα-αντιγόνο με τη μεμβράνη του και εκκρίνει ισχυρές χημικές ουσίες και τον καταστρέφει. Η δράση αυτή ονομάζεται φλεγμονώδης αντίδραση. Εκτός από τη φαγοκυττάρωση χρησιμοποιούν την απελευθέρωση διαλυτών αντιμικροβιακών παραγόντων (συμπεριλαμβανόμενων και πρωτεϊνών των κοκκίων). Κατά τη διαδικασία αυτή που ονομάζεται αποκοκκίωση, απελευθερώνουν μια ποικιλία πρωτεϊνών από τους τρεις τύπους κοκκίων που περιέχουν με τα οποία επιτίθενται στους «εισβολείς»- αντιγόνα (25).



Εικόνα 2: Τα κοκκία των ουδετεροφίλων και το περιεχόμενό τους.

Τύποι κοκκίων	Πρωτεΐνες
Ειδικά κοκκία (δευτερεύοντα κοκκία)	Λακτοφερίνες και Cathelicidin
Αζουρόφιλα κοκκία (πρωτεύοντα κοκκία)	Μυελοϋπεροξειδάση, BPI, Defensins, και serine proteases neutrophil elastase και cathepsin G υμινουρία
Τριτογενής κοκκία	Cathepsin και gelatinase

Πίνακας 1. Τύποι κοκκίων και οι πρωτεΐνες που περιέχουν

Ο τρίτος μηχανισμός θανάτωσης των βακτηριδίων είναι η απελευθέρωση δομών DNA που μοιάζουν με ιστούς. Τα NETs (Neutrophil Extracellular Traps) είναι ένα δίκτυο ινικής που αποτελείται από ίνες χρωματίνης και πρωτεάσες που παγιδεύουν εξωκυτταρικά τα μικρόβια και τα καταστρέφουν. Εκτός από τις πιθανές αντιμικροβιακές ιδιότητές τους, τα NETs, μπορεί να χρησιμεύσουν ως ένα φυσικό φράγμα που εμποδίζει την περαιτέρω εξάπλωση των παθογόνων παραγόντων. Η παγίδευση των βακτηρίων μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς σε σήψη. Πρόσφατα, αποδείχτηκε ότι τα NETs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε φλεγμονώδεις νόσους, όπως στην προεκλαμψία, σε μια φλεγμονώδη διαταραχή μιας εγκυμοσύνης κατά την οποία είναι γνωστό ότι ενεργοποιούνται τα ουδετερόφιλα και σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως η κυστική ίνωση. Επιπλέον, τα NETs είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν προθρομβωτική δράση τόσο in vitro, όσο και in vivo (26).

2.1.3.2. ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ

Τα ηωσινόφιλα προέρχονται από τον μυελό των οστών και λαμβάνουν μέρος στην καταπολέμηση πολυκύτταρων παρασίτων και ελέγχουν μηχανισμούς που σχετίζονται με αλλεργίες και το άσθμα (25). Οι δραστικές λειτουργίες των ηωσινόφιλων περιλαμβάνουν την παραγωγή:

- κατιονικών κοκκιωδών πρωτεϊνών οι οποίες απελευθερώνονται μέσω της αποκοκκίωσης
- δραστικών ριζών οξυγόνου[1] (ROS), όπως το υπεροξειδίο του βρωμίου
- μεσολαβητών λιπιδίων, π.χ. τα εικοσανοειδή (π.χ., LTC₄, LTD₄, LTE₄) και της προσταγλανδίνης (π.χ., PGE₂)
- ενζύμων, π.χ. η ελαστάση

- αυξητικών παραγόντων, π.χ. οι TGF-β, VEGF και PDGF
- κυτταροκινών, π.χ. οι IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 και TNF-α.

2.1.3.3. ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ

Τα βασεόφιλα αποτελούν το 0,01% έως 0,3% των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων και εμφανίζονται σε συγκεκριμένα είδη φλεγμονωδών αντιδράσεων, όπως και σε εκείνες που προκαλούν αλλεργικά συμπτώματα. Τα κοκκία των βασεόφιλων περιέχουν ηπαρίνη, μια ουσία με αντιπηκτικές ιδιότητες και ισταμίνη ουσία με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, η οποία βοηθά τη ροή του αίματος στους ιστούς. Βρίσκονται σε ιστούς όπου συμβαίνουν αλλεργικές αντιδράσεις και πιθανόν συμβάλλουν στη σοβαρότητα αυτών των αντιδράσεων. Τα βασεόφιλα έχουν στην επιφάνεια τους υποδοχείς πρωτεϊνών, που δεσμεύουν την IgE, μία ανοσοσφαιρίνη που συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού έναντι αλλεργιών και παρασίτων, όπως είναι τα μακροπαράσιτα (25).

Λόγω του ρόλου των βασεόφιλων σε αλλεργικές καταστάσεις (όπως είναι η αναφυλαξία και το άσθμα), θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα κύτταρα «εχθρικά» για τον οργανισμό. Από πρόσφατες μελέτες ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ή και αποδείξεις και για μια καλή πλευρά τους η οποία μπορεί να εκφραστεί τόσο μέσω ανοσολογικών IgE - αντιδράσεων όσο και μέσω ανοσολογικών προσδιορισμών που δεν περιλαμβάνουν την IgE ανοσοσφαιρίνη.

2.1.3.4. ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ- ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

Τα μονοκύτταρα παράγονται στον μυελό, εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και μεταναστεύουν στους ιστούς, όπου διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και αναλαμβάνουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού με την φαγοκυττάρωση και την έκκριση σημαντικών για την άμυνα ουσιών, όπως η ιντερφερόνη, οι ιντερλευκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες κ.α. Οι παράγοντες που προκαλούν ενεργοποίηση των μονοκύτταρων μακροφάγων διακρίνονται σε δύο κυρίως κατηγορίες:

1. στους φυσικούς, π.χ. ινοβλάστες και επιθηλιακά κύτταρα και
2. στους περιβαλλοντικούς, οι οποίοι προέρχονται από ιούς, βακτήρια ή και χημικές αντιδράσεις.

Μολονότι και οι δύο κατηγορίες είναι ικανές να διεγείρουν τα μακροφάγα, ο συνδυασμός τους είναι δυνατό να εμφανίζει συνεργική δράση διέγερσης.

2.1.3.5. ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα λεμφοκύτταρα συναντώνται στο αίμα σε ποσοστό 20-40% ενώ ο σχηματισμός των λεμφοκυττάρων επιτελείται στο μυελό των οστών και είναι γνωστός ως λεμφοποίηση. Τα Β κύτταρα ωριμάζουν σε Β λεμφοκύτταρα στον μυελό των οστών, ενώ τα Τ κύτταρα μεταναστεύουν και ωριμάζουν στο θύμο αδένα. Μετά την ωρίμανση τα λεμφοκύτταρα εισέρχονται στην κυκλοφορία και στα περιφερικά λεμφικά όργανα (πχ. σπλήνας και λεμφαδένες), όπου ερευνούν για την ύπαρξη παθογόνων ή και καρκινικών κυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην προσαρμοστική ανοσία (δηλαδή Τ και Β λεμφοκύτταρα), περαιτέρω διαφοροποίησης μετά την έκθεσή τους σε ένα αντιγόνο. Όταν εισβάλει κάποιο παθογόνο ξένο σώμα στον οργανισμό, τα δραστικά λεμφοκύτταρα λειτουργούν για να το εξαλείψουν είτε με την απελευθέρωση αντισωμάτων (στη περίπτωση των Β λεμφοκυττάρων), κυτταροτοξικών κοκκίων (Τ κυτταροτοξικά κύτταρα) ή με σηματοδότηση προς άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Τ βοηθητικά κύτταρα). Τα κύτταρα μνήμης παραμένουν στους περιφερικούς ιστούς και στην κυκλοφορία, για ένα εκτεταμένο χρονικό διάστημα, έτοιμα να απαντήσουν στο ίδιο αντιγόνο σε μελλοντική έκθεση. Ο χρόνος ζωής τους είναι από εβδομάδες με χρόνια, έως και μια ολόκληρη ζωή σε σχέση με τα υπόλοιπα λευκά αιμοσφαίρια

Τάξη	Λειτουργία	Αναλογία
Τ βοηθητικά κύτταρα (Th1, Th2)	Απελευθέρωση κυτοκινών και παραγωγή αυξητικών παραγόντων που ρυθμίζουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού	46% (28 - 59%)
Τ κυτταροτοξικά κύτταρα (TCL)	Λύση των ιικά μολυσμένων κυττάρων, των καρκινικών κυττάρων και των αλλομοσχευμάτων	19% (13 - 32%)
Ρυθμιστικά Τα κύτταρα	Ανοσοποίηση και κυτταροτοξικότητα	5% (2 - 8%)
Β κύτταρα	Έκκριση αντισωμάτων	23% (18 - 47%)
Κύτταρα φυσικοί φονείς (NK)	Λύση των ιικά μολυσμένων κυττάρων και των ογκοκυττάρων	7% (2 - 13%)

Πίνακας 2: Λεμφοκύτταρα και λειτουργίες

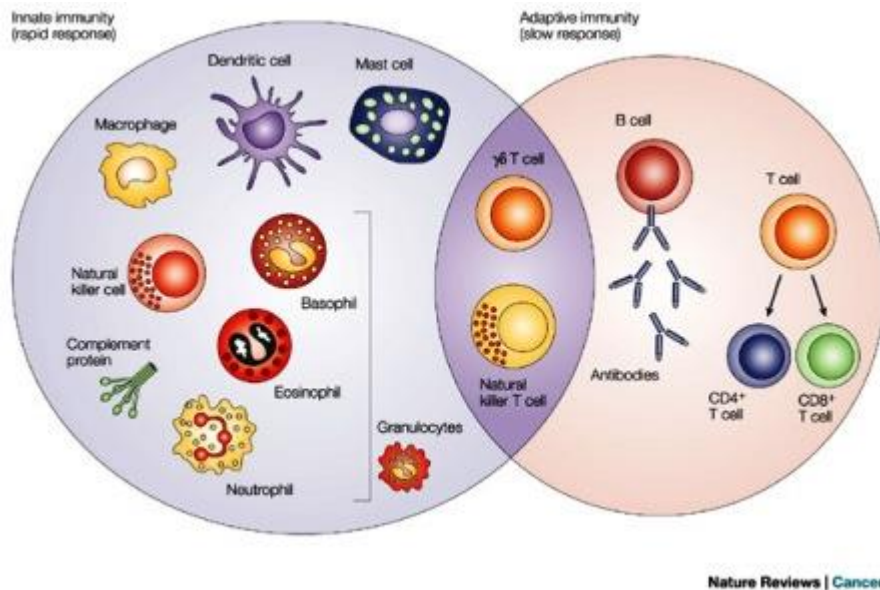
Τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα 1 (Th1) ειδικεύονται στην καταπολέμηση των βακτηρίων από τα μακροφάγα (28). Κατά τη φαγοκυττάρωση, τα φαγοκύτταρα εσωκλείουν τα βακτήρια και με την βοήθεια δραστικών ουσιών (λυσσοσωμάτων), τα καταστρέφουν. Κάποια βακτήρια όμως δημιουργούν κύστες μέσα στα μακροφάγα και επιβιώνουν. Τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα 1 (Th1) ενεργοποιούν τα μακροφάγα προκαλώντας έκκριση των λυσσοσωμάτων μέσα στην κύστη και ταυτόχρονα ενεργοποιούν μηχανισμούς εξόντωσης των μακροφάγων.

Με τη σειρά τους τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα 2 (Th2), αφού αναγνωρίσουν τα αντιγόνα στην επιφάνεια των μακροφάγων, ενεργοποιούνται και εκκρίνουν κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες στη συνέχεια ενεργοποιούν κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα ή ενεργοποιούν περεταίρω μακροφάγα για την εξόντωση των μικροοργανισμών.

Τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (TCL) αναγνωρίζουν το συγκεκριμένο αντιγόνο από την επιφάνεια του μολυσμένου από ιό ή νεοπλασία κύτταρο και τα καταστρέφουν με έκκριση κυτταροτοξικών ουσιών.

Τέλος, τα Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα αφού έχουν αντιμετωπίσει με επιτυχία τα παθογόνα μικρόβια, σταματούν την φλεγμονώδη απάντηση μειώνοντας τη δράση των υπόλοιπων Τ λεμφοκυττάρων.

Τα Β λεμφοκύτταρα αφού διαφοροποιηθούν στο μυελό των οστών, όπως έχει προαναφερθεί, έχουν ως κύρια λειτουργία την έκκριση μεγάλων ποσοτήτων αντισωμάτων για την καταπολέμηση παθογόνων μικροοργανισμών που εισβάλλουν στον οργανισμό. Τα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα συγκεκριμένα κυκλοφορούντα αντιγόνα και παράγουν αντισώματα. Τα αντισώματα αυτά, προσκολλώνται στα αντιγόνα και ενεργοποιούν την φαγοκυττάρωση. Τα Β λεμφοκύτταρα αποτελούν κύτταρα μνήμης καθώς ενεργοποιούνται αμέσως μετά την έκθεση σε αντιγόνο το οποίο έχει έρθει σε επαφή ξανά στο παρελθόν. Τα κύτταρα φυσικοί φονείς, αναγνωρίζουν και θανατώνουν μολυσμένα από ιούς κύτταρα καθώς και καρκινικά. Έχουν την ικανότητα να διακρίνουν μολυσμένα και μη μολυσμένα κύτταρα και όγκους χάρη στην αναγνώριση των μεταβολών της επιφάνειας ενός μορίου που ονομάζεται MHC (Major histocompatibility complex) Κλάσης Ι. Το σύμπλεγμα αυτό είναι μια ομάδα μορίων στην επιφάνεια του κυττάρου που λειτουργούν ως αντιγόνα ιστοσυμβατότητας.



Εικόνα 3: Φυσική και προσαρμοστική ανοσία, ο ρόλος των λεμφοκυττάρων.

Τα κύτταρα φυσικοί φονείς ενεργοποιούνται από μια οικογένεια κυτοκινών οι οποίες ονομάζονται ιντερφερόνες. Οι κυτοκίνες πρωτεϊνών οι οποίες παράγονται πρωτογενώς από τα λευκά αιμοσφαίρια παρέχουν μηνύματα για να ρυθμίσουν ανοσολογικά θέματα της κυτταρικής αύξησης και της λειτουργίας της φλεγμονής αλλά και των ειδικών ανοσολογικών αντιδράσεων. Οι κυτοκίνες περιλαμβάνουν τις ιντερλευκίνες, τις ιντερφερόνες, τους παράγοντες νέκρωσης όγκων, την ερυθροποιητίνη και τους παράγοντες διέγερσης αποικιών. Δρουν αλλάζοντας τα κύτταρα τα οποία τις παράγουν ή μεταβάλλοντάς τα.

Έτσι τα ενεργοποιημένα κύτταρα φυσικοί φονείς απελευθερώνουν κυτταροτοξικά κοκκία τα οποία καταστρέφουν στην συνέχεια τα μολυσμένα κύτταρα. Πήραν την ονομασία αυτή «φυσικά κύτταρα φονείς» λόγω του ότι δεν απαιτείται προηγούμενη ενεργοποίηση για να σκοτώσουν τα κύτταρα που δεν είναι συμβατά με το MHC (Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας) Κλάσης I.

2.1.4. ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Το ανοσοποιητικό σύστημα βασίζεται σε δύο βασικούς βραχίονες άμυνας, την μη ειδική ή φυσική ανοσία (innate immunity) και την ειδική ή προσαρμοστική ανοσία (adaptive immunity).

Η φυσική ανοσία, περιλαμβάνει τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα δρώντας ως πρώτη γραμμή άμυνας, και αντιμετωπίζει αποτελεσματικά

πολλές μικροβιακές λοιμώξεις και επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων, μέχρις ότου το σύστημα της προσαρμοστικής ανοσίας γίνει ικανό να αναπτύξει αποτελεσματική αντίδραση. Αντιθέτως η προσαρμοστική ανοσία, παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από υποτροπιάζουσες ή επαναλαμβανόμενες μολύνσεις, βασιζόμενη στην αναγνώριση του ξένου παράγοντα από ανοσοσφαιρίνες (Ig) και υποδοχείς (TCR), την κλωνική επιλογή B και T-λεμφοκυττάρων και την παραγωγή κυττάρων μνήμης (27).

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της φυσικής ανοσίας, ενώ πρόσφατες μελέτες έδειξαν τον σημαντικό του ρόλο κατά την ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσίας.

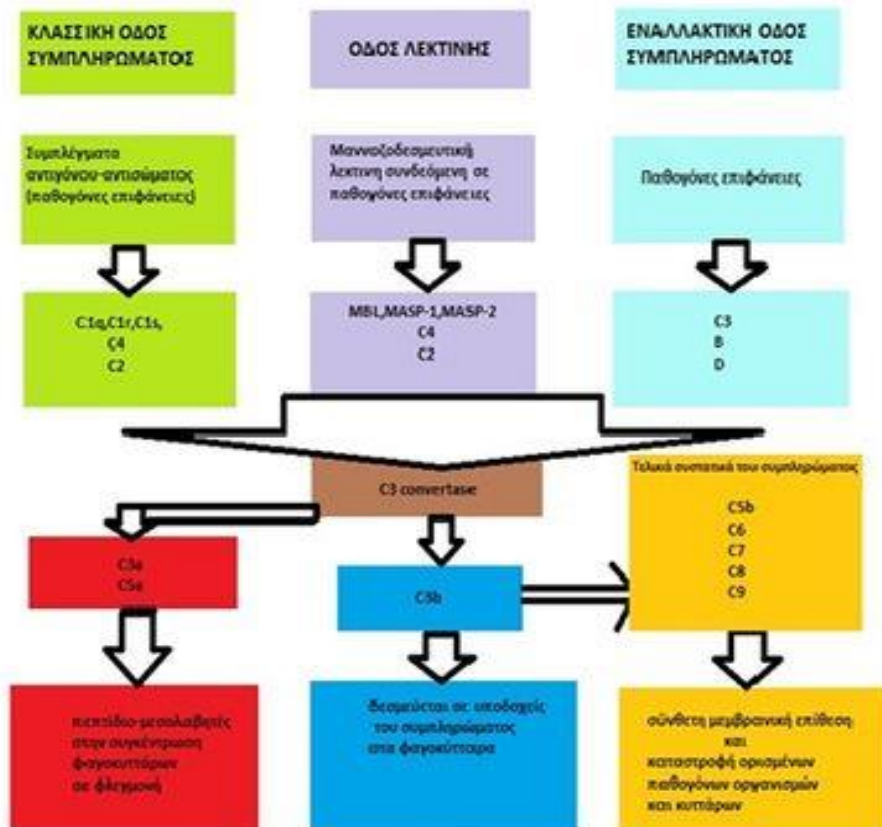
Αποτελείται από 35 περίπου διαλυτές και μεμβρανικές πρωτεΐνες που εκφράζονται κυρίως, από ηπατοκύτταρα αλλά και μονοκύτταρα, ιστικά μακροφάγα και επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού, νευρικού και ουροποιητικού συστήματος.

Το συμπλήρωμα διαθέτει τρεις οδούς ενεργοποίησης, που πυροδοτούνται από διαφορετικά αίτια: την κλασσική, την εναλλακτική και την λεκτινική οδό. Και οι τρεις αυτές οδοί ενεργοποιούν την λυτική οδό, η οποία μέσω του συμπλόκου MAC οδηγεί στην λύση των παθογόνων μικροοργανισμών (Εικ.4).

Το σύστημα του συμπληρώματος επιτελεί τρεις βασικές λειτουργίες:

- 2.1. Συμμετέχει στην άμυνα εναντίον των λοιμώξεων.
- 2.2. Αποτελεί κομβικό σημείο μεταξύ φυσικής και προσαρμοστικής ανοσίας.
- 2.3. Προωθεί την εναπόθεση άχρηστου υλικού.

Και οι τρεις οδοί του συστήματος του συμπληρώματος δουλεύουν μαζί ενεργοποιώντας μία σειρά χημικών αντιδράσεων για την αντιμετώπιση της «ξένης εισβολής».



Εικόνα 4. Οι τρεις οδοί του συμπληρώματος.

Και οι τρεις οδοί που ενεργοποιούν την αλυσιδωτή αντίδραση συμπληρώματος συγκλίνουν στη διαμόρφωση της κομβερτάσης C3. Αυτό το σύμπλεγμα διασπά το C3 στα C3α και C3β. Οδηγεί έτσι σε παθολόγο αντίδραση, στην απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής, και στο σχηματισμό των συστατικών του τελικού συμπληρώματος.

Η κλασική οδός περιλαμβάνει 5 πρωτεΐνες από το C1 – C5. Τα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος ενεργοποιούν την οδό αυτή, ενώ κάποιοι μικροοργανισμοί όπως η σαλμονέλα, το εντεροβακτηρίδιο E.coli και ο ιός του HIV τα ενεργοποιούν απευθείας χωρίς την ύπαρξη αντισωμάτων. Τα στοιχεία της κλασικής οδού του συμπληρώματος συνήθως χρησιμοποιούν την οψωνοποίηση του αντιγόνου και σε μερικές περιπτώσεις το C5 ενώνεται με την μεμβράνη του αντιγόνου και ενεργοποιεί την λύση του κυττάρου μέσω του συμπλέγματος MAC.

Η εναλλακτική οδός περιλαμβάνει 5 πρωτεΐνες του συμπληρώματος τις: B,D,H,I και P. Τα ερεθίσματα που ενεργοποιούν την εναλλακτική οδό περιλαμβάνουν τα IgA και τα IgE αντισώματα, κάποια βακτηρίδια της μεμβράνης και τοξίνες και συγκεκριμένα κακοήθη κύτταρα. Η εναλλακτική οδός τελικά ενεργοποιεί την κλασική οδό επειδή

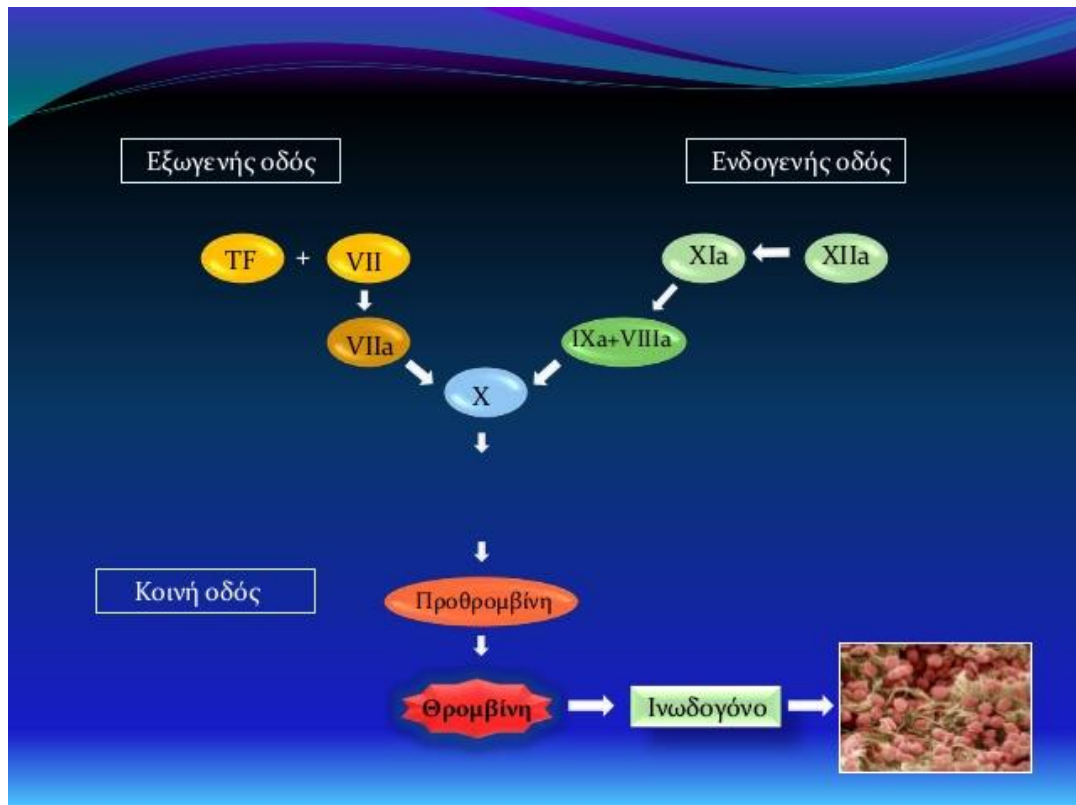
αναγνωρίζει οργανισμούς που η κλασική οδός δεν μπορεί. Από τη στιγμή που η κλασική οδός θα ενεργοποιηθεί, ξεκινά η οψωνοποίηση και η δράση του συμπλέγματος MAC. Το σύμπλεγμα MAC περιλαμβάνει 5 πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Το σύμπλεγμα αυτό ενεργοποιείται είτε από την κλασική ή από την εναλλακτική οδό και πραγματοποιείται με ένωση μόνο με λιπίδια της μεμβράνης και όχι με πρωτεΐνες ή υδατάνθρακες.

Τα στοιχεία του συμπληρώματος C3a, C4a και C5a είναι γνωστά ως «αναφυλατοξίνες» οι οποίες προκαλούν φλεγμονή, αυξάνουν την σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, την διαπερατότητα των αγγείων και ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα για απελευθέρωση ισταμίνης. Παράγονται και απελευθερώνονται και από τις τρεις οδούς ενώ η πιο ισχυρή αναφυλατοξίνη είναι η C5a (29).

2.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Αιμόσταση είναι η διαδικασία κατά την οποία το σώμα προσπαθεί να διατηρήσει το αίμα μέσα στον ενδαγγειακό χώρο. Περιλαμβάνει τέσσερις φάσεις : α) τον αγγειακό σπασμό, β) την δημιουργία «λευκής» πλάκας, γ) ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και δ) λύση του θρόμβου.

Η πρώτη ενέργεια μετά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου, είναι ο αγγειακός σπασμός, με τον οποίο είναι δυνατή η επιβράδυνση της απώλειας αίματος καθώς και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων για τη δημιουργία πλάκας στο σημείο της βλάβης. Μετά τη δημιουργία της «λευκής» πλάκας ξεκινάει μια περίπλοκη διαδικασία μεταξύ των αιμοπεταλίων, ουσιών που απεκκρίνονται από το τραυματισμένο ενδοθήλιο, και παραγόντων πήξης που κυκλοφορούν στο αίμα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται πήξη. Έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για το πώς επιτυγχάνεται η δημιουργία του θρόμβου. Έως πρόσφατα επικρατούσε η θεωρία του «καταρράκτη» της πήξης με δύο μονοπάτια το ενδογενές και το εξωγενές μονοπάτι της πήξης.



Εικόνα 5 . Ενδογενής και εξωγενής οδός της πήξης.

Λόγω όμως της μεγάλης αλληλεπίδρασης των παραγόντων μεταξύ τους, και την αδυναμία ερμηνείας της παθοφυσιολογίας πολλών καταστάσεων, επικράτησε σήμερα η θεωρία που παραβλέπει τα δύο μονοπάτια. Η κεντρική ιδέα του σύγχρονου κυτταρικού μοντέλου, το οποίο προτάθηκε από τους Hoffman και Monroe είναι ότι η αιμοστατική διαδικασία συμβαίνει *in vivo* σε συγκεκριμένες κυτταρικές επιφάνειες, οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση του μηχανισμού ανάλογα με το είδος των υποδοχέων που φέρουν στην μεμβράνη τους. Διακρίνεται σε τρία στάδια: έναρξης, ενίσχυσης και επέκτασης.

Ο μηχανισμός της πήξης ξεκινά στο σημείο τραυματισμού του αγγείου με την αποκάλυψη κυττάρων που φέρουν στην επιφάνειά τους ιστικό παράγοντα (ινοβλάστες, μακροφάγα) – (tissue factor-bearing cells). Ο TF σχηματίζει σύμπλεγμα με τον παράγοντα VII και ενεργοποιεί τους παράγοντες IX και X. Ο παράγοντας Xa που απομακρύνεται από την επιφάνεια του κυττάρου αδρανοποιείται άμεσα από την TFPI και την AT, ενώ ο Xa που παραμένει επί του κυττάρου ενεργοποιεί τον παράγοντα V. Ο παράγοντας Xa μαζί με τον παράγοντα Va παράγουν ίχνη θρομβίνης. Στη συνέχεια επιτελείται μία έκρηξη παραγωγής θρομβίνης η οποία οδηγεί στην δημιουργία του σταθερού θρόμβου.

2.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η φλεγμονή αποτελεί μηχανισμό άμυνας του οργανισμού, η οποία μέσω βιολογικών αντιδράσεων στόχο έχει την διατήρηση της ομοιόστασης (30). Η πυροδότηση της φλεγμονής μπορεί να ενεργοποιηθεί εκτός από μικροβιακούς παράγοντες και από τραύμα και έκθεση σε ξένες επιφάνειες. Η διαχείριση της φλεγμονώδους αντίδρασης εξαρτάται από την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων, η οποία επιτυγχάνεται μέσω των κυτοκινών όπως οι ιντερλευκίνες, οι ιντερφερόνες και οι αυξητικοί παράγοντες οι οποίες και ελέγχουν την ένταση και το χρόνο της φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι κυτοκίνες δεν έχουν ειδικότητα και δρουν σε όλα τα κύτταρα. Επίσης, δρουν κατά συγκεκριμένων ειδικών υποδοχέων των κυττάρων-στόχων ενώ η βασική λειτουργία των CD4 T λεμφοκυττάρων είναι η στοχοποίηση των κυττάρων που είναι συμβατά με αυτούς τους υποδοχείς. Μία σημαντική κυτοκίνη είναι η INF- γ η οποία παράγεται από τα CD8 T λεμφοκύτταρα και μπορεί να σταματήσει τον πολλαπλασιασμό του ιού και ενεργοποιεί τα κύτταρα «φυσικούς φονείς» NK T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν τις ιντερλευκίνες IL-4, IL5, IL6 και , IL10 καθώς και άλλες που ενεργοποιούν τα B λεμφοκύτταρα. Τα Th1 εκκρίνουν INF- γ και TNF-a (Tumor Necrosis Factor) οι οποίες είναι οι κύριες ουσίες που ενεργοποιούν τα μακροφάγα (31).

Μετά από μία λύση της συνεχείας του δέρματος, ή εισβολή από παθογόνα μικρόβια ακολουθεί η παραγωγή κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των IL-1,IL-6, TNF και INF- γ (32). Οι κυτοκίνες μετριάζουν τα γενικά συμπτώματα που έχουν σχέση με το τραύμα και τη φλεγμονή όπως πυρετός, αδυναμία, ανορεξία. Έχουν επίσης ποικίλες επιδράσεις σε άλλα μέρη του ανοσοποιητικού συστήματος όπως για παράδειγμα επιδρούν στην ωρίμανση και ανάπτυξη ορισμένων υποομάδων των T-λεμφοκυττάρων. Τέτοιου είδους είναι η IL-2, η IL-4, η INF- γ κ.ά. και προκαλούν αλλαγές στην διαπερατότητα του ενδοθηλίου καθώς και στην προσέλκυση κι άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού στην περιοχή της βλάβης. Η συνδυασμένη επίδραση όλων αυτών των ενεργειών είναι η φλεγμονή.

Στο πρώτο στάδιο της αλυσιδωτής αντίδρασης της φλεγμονής, περιλαμβάνεται η αναγνώριση της λοίμωξης, η οποία επιτυγχάνεται με την ανίχνευση των οντογενετικά διατηρημένων γενετικών προτύπων που σχετίζονται με την επιβίωση και τη λοιμογόνο δράση των παθογόνων (pathogen-associated molecular patterns PAMPs) και τα οποία αποτελούν συστατικά των μικροοργανισμών και όχι του ξενιστή και συνεπώς η αναγνώρισή τους σηματοδοτεί την παρουσία του παθογόνου. Η αναγνώριση των PAMPs πραγματοποιείται, χάρη σε μια σειρά υποδοχέων της φυσικής ανοσίας που ονομάζονται υποδοχείς

αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors, PRRs). Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων της φυσικής ανοσίας και σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα και εκκρίνονται στο αίμα και στα ιστικά υγρά. Στις κύριες δράσεις των PRRs περιλαμβάνονται εκτός από την αναγνώριση, η ενεργοποίηση προφλεγμονωδών οδών σηματοδότησης (NFκB) η οψωνοποίηση, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και της πήξης, η φαγοκυττάρωση και η επαγωγή της απόπτωσης. Εκτός από την αναγνώριση των εξωγενών PAMPs η ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού ενεργοποιείται και από ενδογενή ιστικά σήματα που επισημαίνουν την ιστική βλάβη ή νέκρωση, από τα ενδογενή γενετικά διατηρημένα πρότυπα, τα DAMPs, (Damage-Associated Molecular Patterns) .

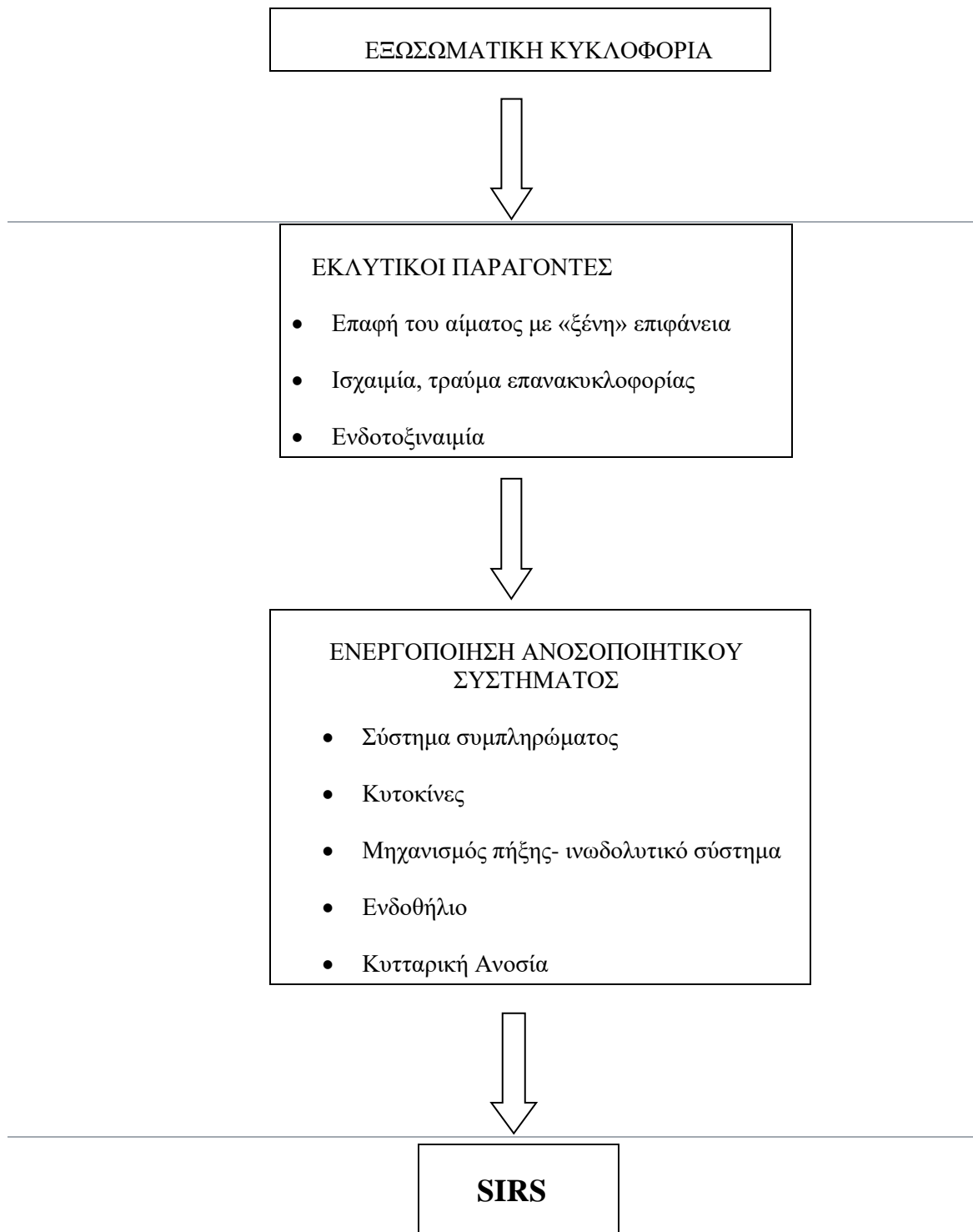
Μετά την αναγνώριση του παθογόνου, διαμεμβρανικοί υποδοχείς (Toll-like) ενεργοποιούν οδούς πυροδότησης των NF-κB. Στην επόμενη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης κυτοκίνες, με προφλεγμονώδη δράση όπως TNF-α, IL-1 και IL-6, σε συνδυασμό με χημειοκίνες, διευκολύνουν την επιστράτευση των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων που είναι τελικοί αποδέκτες. Τα ουδετερόφιλα είναι συνήθως τα πρώτα κύτταρα που καταφθάνουν στο σημείο βλάβης ή εισβολής. Υπεύθυνα για την μετακίνηση των ουδετεροφίλων στο σημείο της φλεγμονής είναι κάποιες πρωτεΐνες του συμπληρώματος το ινωδολυτικό σύστημα και οι κυτοκίνες. Κλινικά συμπτώματα τοπικής φλεγμονής είναι η ερυθρότητα, η θερμότητα, το οίδημα, ο πόνος και οι λειτουργικές διαταραχές των ιστών. Στα συστηματικά συμπτώματα της φλεγμονής περιλαμβάνονται ο πυρετός, η ταχύπνοια, η διατάραξη της ισορροπίας νερού και ηλεκτρολυτών.

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας (ΕΚ) στην καρδιοχειρουργική δημιουργεί ένα περίπλοκο σύνολο μη φυσιολογικών καταστάσεων, στις οποίες αντιδρά ο οργανισμός και ο ασθενής εκδηλώνει σοβαρές συστηματικές διαταραχές. Η κατάσταση αυτή έχει περιγραφεί πρώτη φορά το 1992 από το συνέδριο των American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) ως Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Η διάγνωση του συνδρόμου SIRS όπως ονομάζεται, γίνεται με την παρουσίαση δύο ή περισσότερων από τις παρακάτω κλινικές εκδηλώσεις.

1. Θερμοκρασία σώματος πάνω από 38° C ή κάτω από 36° C.
2. Σφύξεις πάνω από 90/ min
3. Συχνότητα αναπνοών πάνω από 20/ min ή τιμή PCO₂ κάτω από 32 mmHg.
4. Τιμή λευκών αιμοσφαιρίων WBC 12.000 cells/mm³ ή λιγότερα από 4.000 cells/mm³ ή ανίχνευση 10% περισσότερων άωρων ουδετερόφιλων.

Η ΕΚ προκαλεί μια γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση μη μικροβιακής αιτιολογίας, η οποία θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως SIRS. Η αντίδραση αυτή οφείλεται εκτός από την χειρουργική επέμβαση αυτή καθαυτή, και σε μια πληθώρα άλλων παραγόντων όπως στερνοτομή, επαφή του αίματος με «ξένες» επιφάνειες, ισχαιμία και βλάβη επανακυκλοφορίας λόγω της αποκλίσεως της αορτής, και ενδοτοξιναιμία λόγω της κυκλοφορίας τοξινών από το κατεστραμμένο ενδοθήλιο του γαστρεντερικού σωλήνα η οποία προκαλείται από την υποάρδευση των σπλαχνικών οργάνων.



Πίνακας.3 Σχηματικό διάγραμμα της αλληλουχίας των γεγονότων με τα οποία η Εξωσωματική κυκλοφορία προκαλεί την εμφάνιση της Συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS). American Society of Anesthesiology, 2002.

Με τη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, το αίμα του ασθενούς έρχεται σε επαφή με το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, (κάνουλες, σωλήνες, εναλλάκτης θερμότητας, οξυγονωτής) με αποτέλεσμα να κινητοποιηθεί η χυμική και κυτταρική ανοσία, στις οποίες περιλαμβάνεται το σύστημα του συμπληρώματος, καθώς και ο καταρράκτης της πήξης και το σύστημα της ινοδόλυσης. Η ενεργοποίηση των συστημάτων αυτών έχει ως αποτέλεσμα τις κύριες επιπλοκές της εξωσωματικής κυκλοφορίας όπως: αιμορραγία, θρομβοεμβολικά επεισόδια, κατακράτηση υγρών και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η καλλικρεΐνη, η οποία παράγεται από πρωτεΐνες του πλάσματος, μετά την επαφή του αίματος με την ξένη επιφάνεια, απευθείας ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιείται και το σύστημα του συμπληρώματος. Αυτό με τη σειρά του παράγει τρεις αναφυλατοξίνες οι οποίες είναι ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες και το τελικό παράγωγο που προκαλεί λύση του κυττάρου.

Σύστημα πρωτεϊνών πλάσματος	Κύτταρα που ενεργοποιούνται
Επαφής	Αιμοπετάλια
Ενδογενές	Ενδοθηλιακά κύτταρα
Εξωγενές	Ουδετερόφιλα
Ινωδολυτικό	Μονοκύτταρα
Συμπλήρωματος	Λεμφοκύτταρα

Πίνακας 4. Συστήματα πρωτεϊνών του πλάσματος και κύτταρα του αίματος που ενεργοποιούνται από την Εξωσωματική κυκλοφορία.

Τόσο από το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας όσο και από το τραύμα του χειρουργικού πεδίου, ενεργοποιούνται τα μονοκύτταρα τα οποία είναι ισχυροί προπηκτικοί παράγοντες και εκφράζουν ιστικό παράγοντα, ο οποίος κινητοποιεί τον καταρράκτη της πήξης. Παράγουν επίσης προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, των οποίων η συγκέντρωση στο αίμα κορυφώνεται αρκετές ώρες μετά την λήξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ένας μεγάλος αριθμός ουσιών που έχουν έντονη δράση στα αγγεία κατά τη διάρκεια της επέμβασης προκαλώντας οιδήματα, μείωση στην συστατικότητα της καρδιάς και αλλαγές στις περιφερικές αντιστάσεις στο αγγειακό σύστημα. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, όπου γίνεται αποκλεισμός της αορτής (aortic cross-clamp) για τη δημιουργία ενός αναίμακτου ορατού χειρουργικού πεδίου, η μεταβολική απάντηση του οργανισμού είναι η μείωση του ATP και η δημιουργία παραγώγων αναερόβιου μεταβολισμού. Μετά την επανακυκλοφορία τα

παράγωγα αυτά και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που έχουν παραχθεί, εισέρχονται στην κυκλοφορία προκαλώντας μεγαλύτερη και εκτενέστερη ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Επιπρόσθετα, λόγω της μείωσης της συγκέντρωσης των παραγόντων πήξης εξαιτίας της αιμοαραίωσης, ενεργοποιείται και το ινωδολυτικό σύστημα. Η αιμοαραίωση και ο τραυματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας (αναρροφήσεις, κάνουλες), αλλά και την επαφή του αίματος με τον αέρα, έχει ως αποτέλεσμα την πτώση του αιματοκρίτη και την κυκλοφορία στο αίμα ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και σιδήρου, οι οποίες πυροδοτούν επιπλέον φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Παρακάτω αναλύονται διεξοδικά οι μηχανισμοί και τα συστήματα που λαμβάνουν μέρος στην εμφάνιση του Συνδρόμου Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης σε ασθενείς που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση ΕΚ.

3.1. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΡΙΝΗΣ

Ένας άλλος παράγοντας που επιβαρύνει τη όλη κατάσταση είναι η χρήση της ηπαρίνης. Η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι αδύνατη χωρίς τη χορήγηση αντιπηκτικού. Η ηπαρίνη είναι η επικρατέστερη επιλογή εδώ και δεκαετίες αν και δεν αποτελεί το ιδανικό αντιπηκτικό λόγω του ότι σταματά την διαδικασία της πήξης στο τέλος της αλυσίδας και όχι από την αρχή της. Η δράση της είναι να αναστέλλει τον παράγοντα X, που βρίσκεται στο τέλος της αλυσίδας της πήξης, ενώ παράλληλα επιταχύνει τη δράση της αντιθρομβίνης III στη θρομβίνη. Με τον τρόπο αυτό παράγονται ισχυρές πρωτεάσες πριν προλάβει να σταματήσει την διαδικασία της πήξης. Πριν λοιπόν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, έχει ήδη ξεκινήσει η παραγωγή πρωτεασών που ενεργοποιούν προπηκτικούς και προφλεγμονώδεις παράγοντες.

3.2. Η ΕΠΑΦΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕ «ΞΕΝΗ» ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να απορροφούν επιλεκτικά πρωτεΐνες του πλάσματος με τους ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς τους. Σε αντίθεση η συνθετική, μη ενδοθηλιακή επιφάνεια, απορροφά πρωτεΐνες χωρίς καμία διάκριση και χωρίς να σχετίζεται με την ύπαρξη ή όχι ηπαρίνης. Οι πρωτεΐνες που απορροφώνται δημιουργούν ένα στρώμα στην επιφάνεια του ενδοθηλίου της τάξεως των 100-200 angstroms. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών του στρώματος αυτού ποικίλλει ανάλογα με την φυσική και χημική σύνθεση της επιφάνειας, ενώ η σύνθεση του είναι απροσδιόριστη. Το ινωδογόνο για παράδειγμα απορροφάται επιλεκτικά

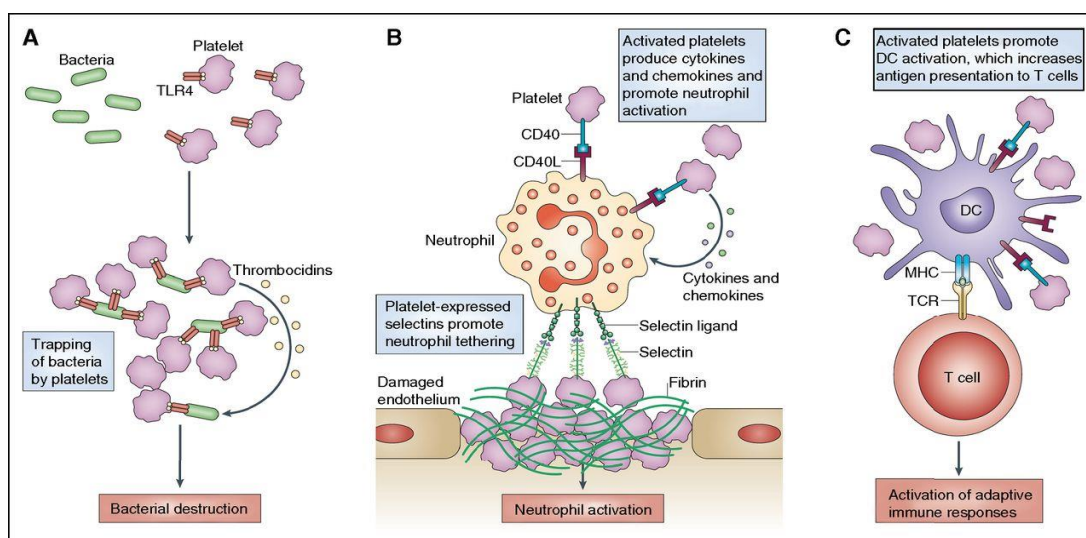
αλλά οι ποσότητες διαφέρουν ανάλογα του βιοϋλικού με το οποίο έρχονται σε επαφή. Οι υδροφιλικές επιφάνειες απορροφούν λιγότερο ινωδογόνο από ότι οι υδροφοβικές. Οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών που έχουν απορροφηθεί αλλάζουν με την πάροδο της ώρας. Το ινωδογόνο που έχει απορροφηθεί στην αρχή, αντικαθίσταται από Υψηλού Μοριακού Βάρους Κινινογόνο (HMWK) και σε μικρότερο βαθμό από τον παράγοντα XII. Παρόλα αυτά παραμένει άγνωστο πώς γίνεται αυτή η ανταλλαγή πρωτεϊνών στην εξωσωματική κυκλοφορία σε σχέση με το χρόνο. Αυτό που ισχύει, σύμφωνα με τα προαναφερθέντα είναι ότι η αλληλεπίδραση του αίματος με «ξένη» επιφάνεια είναι μια αλληλεπίδραση του αίματος με τις πρωτεΐνες που απορροφώνται από την επιφάνεια, και η βιοσυμβατότητα του κάθε υλικού εξαρτάται από την σύνθεση και την τοπογραφία των πρωτεϊνών στο μωσαϊκό που έχει προκύψει.

Επιπρόσθετα, με την επαφή του αίματος με «ξένη» επιφάνεια ενεργοποιείται το σύστημα της καλλικρεΐνης. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει τον παράγοντα XII, την προκαλλικρεΐνη, το HMWK και τον παράγοντα XI. Όταν το αίμα έρθει σε επαφή με αρνητικά φορτισμένη συνθετική επιφάνεια, ο παράγοντας XII μεταπίπτει σε XIIa και XIIf με παρουσία της προκαλλικρεΐνης και του HMWK. Τα βιοϋλικά καλύπτονται από ένα μωσαϊκό πρωτεϊνών με θετικά και αρνητικά φορτία με αποτέλεσμα να ενεργοποιούν τον παράγοντα XII. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XIIa μετατρέπει την προκαλλικρεΐνη σε καλλικρεΐνη η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μεγαλύτερη ενεργοποίηση του XII. Με αυτό τον τρόπο η παραγωγή του XII επιταχύνεται από μόνη της. Ο παράγοντας XII όχι μόνο ενεργοποιεί τον καταρράκτη της πήξης αλλά επιπλέον ενεργοποιεί το συμπλήρωμα, τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα να παράξουν TPA (Tissue Platelet Activator).

3.3. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Από την επαφή του αίματος με μη ενδοθηλιακή επιφάνεια ενεργοποιούνται και τα αιμοπετάλια. Αμέσως μετά τα αιμοπετάλια αναπτύσσουν ψευδοπόδια και αποκαλύπτουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς του συμπλέγματος GPIIb/IIIa. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μέσω των υποδοχέων αυτών προσκολλώνται μεταξύ τους και με ινωδογόνο που έχει απορροφηθεί από την επιφάνεια σε θέσεις της Α αλυσίδας καθώς και του τελικού άκρου της Γ αλυσίδας. Τα συμπλέγματα αυτά των GPIIb/IIIa υποδοχέων είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Σε έλλειψη του υποδοχέα GPIIb/IIIa, δεν είναι δυνατή η προσκόλληση των αιμοπεταλίων (θρομβασθένεια Glanzmann). Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων προάγει την απελευθέρωση ουσιών από τα κοκκία τους. Έτσι από τα πυκνά κοκκία απελευθερώνεται ADP, επινεφρίνη, ασβέστιο, σεροτονίνη, από τα α-κοκκία β-θρομβογλομπουλιν, PF4 και ένα

μεγάλο αριθμό οξέων από τα λυσοσώματα. Ακόμη πιο σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συνθέτουν και απελευθερώνουν θρομβοξάνη A₂, η οποία είναι ισχυρό ταχείας δράσης αγγειοσυσπαστικό και αγωνιστή των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στη συνέχεια αποκολλώνται αφήνοντας μέρος της μεμβράνης τους πίσω. Σε έρευνα που έχει δημοσιευτεί έχουν βρεθεί κυκλοφορούντα θραύσματα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς κατά τη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας. Οι υποδοχείς του ινωδογόνου των αιμοπεταλίων και οι α-αδρενεργικοί μεμβρανικοί υποδοχείς, έχει βρεθεί σε άλλη έρευνα ότι χάνονται κατά την επανακυκλοφορία του αίματος *in vitro*, καθώς και σε «φρέσκο» ηπαρινισμένο αίμα μέσα στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί μείωση κατά 60% της αρχικής τιμής των υποδοχέων του ινωδογόνου των αιμοπεταλίων σε ασθενείς μετά από εξωσωματική κυκλοφορία (32).



Εικόνα 6. Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων.

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων συμβαίνει αμέσως μετά την απορρόφηση των πρωτεϊνών του πλάσματος. Μέσα σε μερικά λεπτά έχουν καλυφθεί μεγάλες περιοχές με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και «κλωστές» ινικής, μερικά λευκοκύτταρα και παγιδευμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η πυκνότητα των προσκολλημένων αιμοπεταλίων εξαρτάται από τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά της επιφάνειας. Λείες επιφάνειες και συγκεκριμένα πολυμερή όπως πολουρεθάνη, κινητοποιούν λιγότερα αιμοπετάλια από ότι τραχείες επιφάνειες ή από σιλικόνη. Μετά την αρχική προσκόλληση των αιμοπεταλίων, οι πρωτεΐνες που έχουν απορροφηθεί από την επιφάνεια αλλάζουν και δεν προσελκύουν πια αιμοπετάλια με αποτέλεσμα οι επιφάνειες να είναι αδιάφορες για τα αιμοπετάλια. (33).

Η αλληλεπίδραση επιφάνειας-αιμοπεταλίων δεν αποτελεί τον μοναδικό μηχανισμό ενεργοποίησης και καταστροφής των αιμοπεταλίων κατά τη

διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) που απελευθερώνεται από τα λευκοκύτταρα και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και η πλασμίνη που παράγεται από την απελευθέρωση του TPA των ενδοθηλιακών κυττάρων, αποτελούν ερέθισμα για τα αιμοπετάλια. Επιπρόσθετα, η απευθείας επαφή του αίματος με τον αέρα, και η χρήση αναρροφήσεων για την συλλογή του αίματος συμβάλλουν και αυτά στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.(34-36).

3.4. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

Με την εισαγωγή στην εξωσωματική κυκλοφορία, ενεργοποιείται πρώτα ο παράγοντας XII και ξεκινά η αλυσιδωτή αντίδραση της πήξης, την οποία «φρενάρι» η ηπαρίνη. Έχει παρατηρηθεί επίσης έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ο ιστικός παράγοντας ενεργοποιεί τον VI ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τον X και ταυτόχρονα η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη (37).

3.5. ΙΝΟΔΩΛΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η θρομβίνη ως ισχυρός αγωνιστής των αιμοπεταλίων και προωθεί την περαιτέρω ενεργοποίηση της πήξης καθώς και ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος η οποία ενισχύεται από την μείωση της συγκέντρωσης των παραγόντων πήξης εξαιτίας της αιμοαραίωσης. Ενεργοποιεί περαιτέρω τα ενδοθηλιακά κύτταρα από τα οποία παράγονται TPA κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας τα οποία με τη σειρά τους δρουν στο πλασμινογόνο που βρίσκεται στο δημιουργηθέν ινώδες. Από τα ευρήματα μελετών σύμφωνα με τα οποία υπάρχουν αυξημένα επίπεδα D-dimer και ινωδοπεπτιδίου A, βγαίνει το συμπέρασμα ότι το ινωδολυτικό σύστημα ενεργοποιείται κατά την εξωσωματική κυκλοφορία αφήνοντας στην κυκλοφορία παράγωγα της λύσης του ινώδους (38-41).

3.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Ο παράγοντας XII ενεργοποιεί και το πρώτο συστατικό της αλυσίδας του συστήματος του συμπληρώματος και παράγει τις αναφυλατοξίνες C3a και C5a μέσω της κλασικής οδού. Η εναλλακτική οδός ενεργοποιείται επίσης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας παράγοντας τις ίδιες αναφυλατοξίνες παίζοντας σημαντικό ρόλο λόγω της θετικής ανατροφοδότησης της εναλλακτικής οδού. Οι αναφυλατοξίνες C3a, C4a και C5a έχουν ισχυρές αγγειοκινητικές ιδιότητες. Η C3a μειώνει την καρδιακή λειτουργία, ενώ η C5a μπορεί να ενωθεί κατευθείαν ή να ενεργοποιήσει έμμεσα τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα ώστε να απελευθερώσουν τα κοκκία τους που περιέχουν πολύ ισχυρά ένζυμα όπως ελαστάση και

ελεύθερες ρίζες οξυγόνου(41). Ένας άλλος λόγος ενεργοποίησης της κλασικής οδού είναι το σύμπλεγμα ηπαρίνης – πρωταμίνης που σχηματίζεται με τη χορήγηση πρωταμίνης με την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη αύξηση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος η οποία κλινικά εκφράζεται με υποτασικό επεισόδιο ταυτόχρονα με τη χορήγηση της πρωταμίνης σε ποσοστό περίπου 50% των ασθενών που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (43,44).

3.7. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΤΟΞΙΝΩΝ

Η μειωμένη αιμάτωση των σπλαχνικών οργάνων, κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας καταστρέφει το φραγμό των βλεννογόνων, με αποτέλεσμα να απελευθερώνονται ενδοτοξίνες (45). Σε αρκετές έρευνες έχουν καταγραφεί αυξημένες συγκεντρώσεις ενδοτοξίνης σε ασθενείς που είναι σε εξωσωματική κυκλοφορία. Οι ενδοτοξίνες είναι πολυσακχαρίτες οι οποίοι σχετίζονται με τους Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς που ανιχνεύονται στο αίμα κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Υπάρχουν διάφορες ερμηνείες όσον αφορά την αιτία και τη σημασία αυτής της αύξησης. Λόγω της μείωσης της αιματικής ροής στα σπλάχνα, θεωρείται ότι μπορεί να σχετίζεται με την μετακίνηση των ενδοτοξινών από το γαστρεντερικό σωλήνα με ταυτόχρονη ενεργοποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS). Σε έρευνα έχει βρεθεί ότι σε δείγμα φλεβικού αίματος που έχει ληφθεί από τη μεσεντέριο φλέβα, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ενδοτοξινών τα οποία εξαρτώνται από την αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενούς και από τη διάρκεια της ισχαιμικής περιόδου αποκλεισμού της αορτής. Επιπρόσθετα, έχει καταγραφεί ότι μετά την αύξηση των επιπέδων των ενδοτοξινών, ακολουθεί αύξηση των κυτοκινών ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες έχει καταγραφεί η συσχέτιση της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου με τα επίπεδα των ενδοτοξινών. Μελέτες που αφορούν την αντιμετώπιση της σπλαχνικής ισχαιμίας και της αύξησης των ενδοτοξινών, δείχνουν φανερό βελτίωση στη φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. Υπάρχουν όμως και μελέτες που αδυνατούν να συσχετίσουν την αύξηση των ενδοτοξινών με την εξωσωματική κυκλοφορία (46). Γεγονός όμως είναι ότι οι ενδοτοξίνες είναι δυναμικά ισχυροί παράγοντες ενεργοποίησης της φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία με τη σειρά της προκαλεί παραγωγή κυτοκινών, του συστήματος του συμπληρώματος και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Η παρουσία τους στη συστηματική κυκλοφορία, έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση γαλακτικής οξέωσης, χαμηλών περιφερικών αντιστάσεων και μειωμένης συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας. Ο μηχανισμός με τον οποίο ενεργοποιείται η απελευθέρωση κυτοκινών έχει πλήρως διασαφηνιστεί. Η πρωτεΐνη που ενώνεται με λιποπολυσακχαρίτες (LBP) ανευρίσκεται

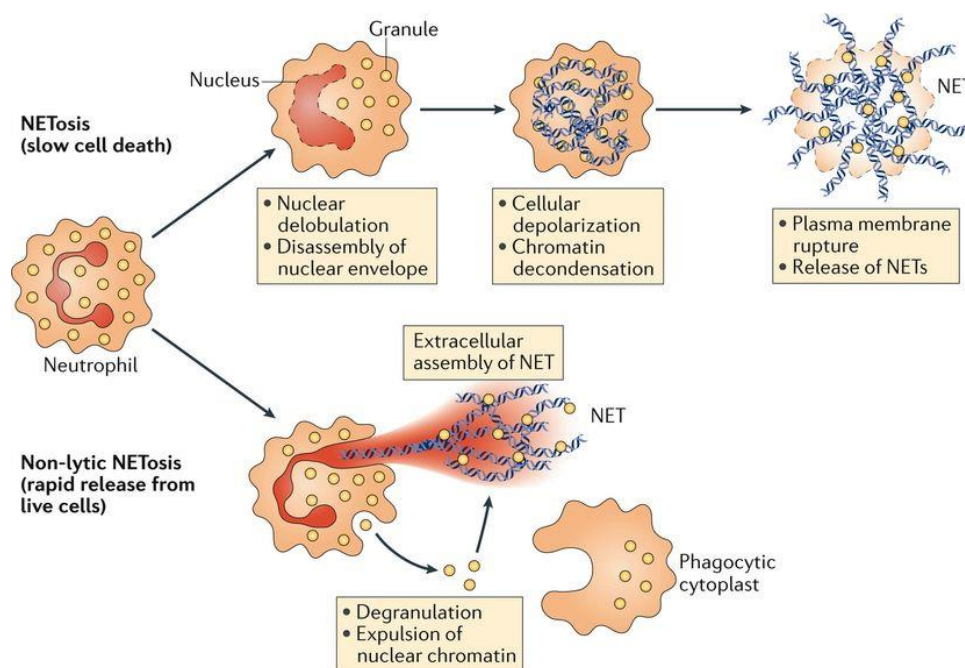
φυσιολογικά στο πλάσμα του αίματος, ενώ τα επίπεδά του πολλαπλασιάζονται κατά την οξεία φάση της φλεγμονής. Η LBP μεγιστοποιεί την ανοσολογική απάντηση στις ενδοτοξίνες με την ένωσή της με το λιπίδιο A της ενδοτοξίνης, δημιουργώντας έτσι ένα σύμπλοκο, το οποίο είναι 1000 φορές πιο ισχυρό από την LBP στην ενεργοποίηση των μακροφάγων για την απελευθέρωση TNF (Tumor Necrosis Factor).

3.8. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα ουδετερόφιλα ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και ελευθερώνουν τις ουσίες που περικλείονται στα κοκκία τους. Η προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο αποτελεί το απαραίτητο προαπαιτούμενο για να ξεκινήσει αυτή η διαδικασία. Το πρώτο στάδιο της προσκόλλησης, το οποίο ελέγχεται εν μέρει από τις κυτοκίνες όπως η IL-1B, TNF-a, χαρακτηρίζεται από μετάπτωση των ουδετερόφιλων σε μία μεταβαλλόμενη κατάσταση, με την οποία τα λευκοκύτταρα «κατρακυλούν» μέσα στον αυλό των αγγείων με πολύ μικρότερη ταχύτητα. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει επίσης την έκφραση της προσκόλλησης μορίων που ονομάζονται σελεκτίνες από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και παροδική δέσμευση των υποδοχέων των ουδετεροφίλων. Αύξηση των επιπέδων αυτής της συγκεκριμένης σελεκτίνης έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας (47). Το δεύτερο στάδιο της προσκόλλησης ρυθμίζεται από τους κυτταρικούς υποδοχείς της επιφάνειας των ουδετεροφίλων. Η ιντερλευκίνη IL8 παίζει σημαντικό ρόλο αυξάνοντας την έκφραση αυτών των κυτταρικών υποδοχέων της επιφάνειας που ονομάζονται ιντεγκρίνες (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18) (48). Αυξημένα επίπεδα ιντεγκρινών έχουν μετρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (49-53) , όπως επίσης ερευνητικές μελέτες σε ζώα που υπόκεινται σε εξωσωματική κυκλοφορία έχουν δείξει αναστολή της ρύθμισης της ιντεγκρίνης CD11b/CD18 μετά τη χορήγηση φαρμάκου NPC 15669 καθώς και μείωση της βλάβης των οργάνων. Το τελικό στάδιο περιλαμβάνει ένωση των ενδοθηλιακών συνδέσμων, μετανάστευσή τους με απελευθέρωση ενδοκυτταρικών ενζύμων των ουδετερόφιλων όπως η ελαστάση και η μυελοπεροξειδάση. Η διείδυση διαμέσου του ενδοθηλιακού φραγμού εν μέρει ρυθμίζεται από την επαγωγή της IL8. Έχουν γίνει τυχαιοποιημένες μελέτες που χρησιμοποίησαν ως δείκτες ενεργοποίησης ουδετερόφιλων, τις αλλαγές στο βαθμό αύξησης των επιπέδων ελαστάσης και μυελοπεροξειδάσης στο αίμα. (54-63).

4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ NETs

Τα NETs είναι ελεύθερα κυκλοφορούντα δίκτυα που περιέχουν χρωματίνη, ιστόνες και πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων, όπως οι πρωτεάσες. Η απελευθέρωση των NETs αποτελεί μια ανοσολογική απάντηση της φυσικής ανοσίας που έχει χαρακτηριστεί ως καινοτόμος. Έχει συσχετιστεί η συμμετοχή των NETs στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης με την ενδοθηλιακή βλάβη ή τη δυσλειτουργία εξαιτίας υπέρτασης ή εξαιτίας των οξειδωτικών λιπιδίων (64). Μετά τον τραυματισμό των ιστών τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στο σημείο της βλάβης και απελευθερώνουν NETs. Ο Pérez Sánchez και οι συνεργάτες του, σε έρευνα που διεξήγαγαν απέδειξαν τη σχέση που υπάρχει μεταξύ των NETs και του πάχους του τοιχώματος της καρωτίδας ως δείκτης αθηροσκλήρυνσης (64). Επιπλέον τα NETs ενεργοποιούν τα μακροφάγα να παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στις οποίες περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες 1-β (IL-1β), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την «στρατολόγηση» των ανοσολογικών κυττάρων στις αορτικές βαλβίδες.



Nature Reviews | Immunology

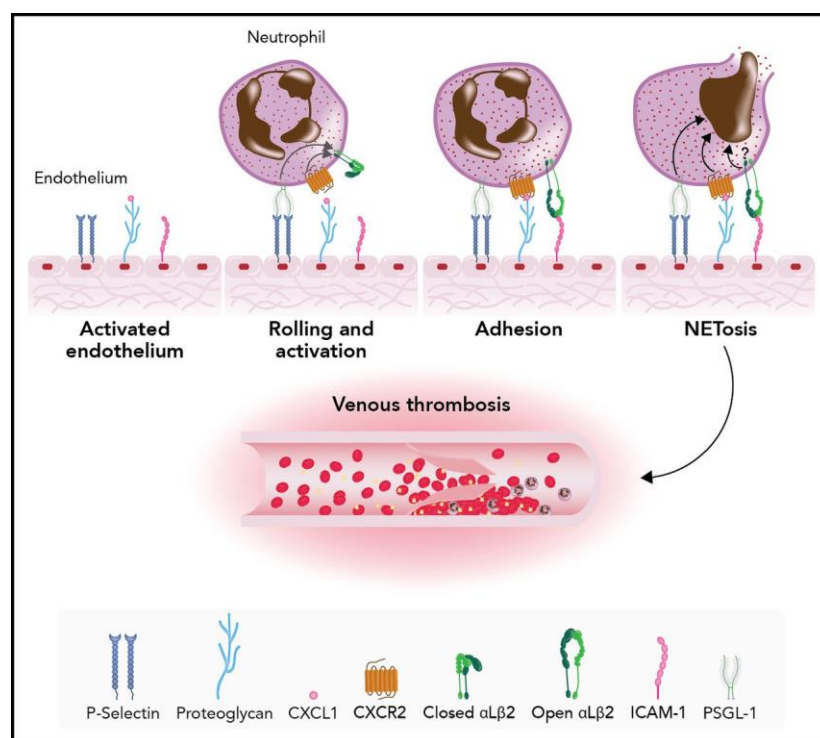
Εικόνα 7. Δημιουργία των NETs από τα ουδετερόφιλα.

Πολλές έρευνες που έχουν διεξαχθεί με αντικείμενο την φλεγμονή και τη θρόμβωση στην ΕΚ και τον ρόλο που διαδραματίζουν τα NETs, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σύμφωνα με έρευνα που έχει διεξαχθεί από τους Sander, φαίνεται ότι το SIRS σε ασθενείς που υπόκεινται σε επέμβαση με χρήση ΕΚ, έχει συσχετιστεί με μείωση της δράσης των ουδετεροφίλων και των κυκλοφορούντων NETs, τα οποία είναι απαραίτητα για την

παγίδευση και εξολόθρευση των βακτηριδίων. Η ΕΚ φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση στη δράση των ουδετεροφίλων καθώς και στην καταπολέμηση των μικροοργανισμών, με συνέπεια την εκδήλωση φλεγμονωδών καταστάσεων και μολύνσεων.

Έρευνα έχει δείξει ότι τα NETs που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία από τα ουδετερόφιλα, προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση (66).

Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που ασχολούνται με την συμμετοχή των NETs στην παθογένεση και την εμφάνιση διαφόρων νόσων όπως την πνευμονική ίνωση, τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, ενώ αξιοσημείωτη είναι η ερευνητική εργασία για την ρευματοειδή αρθρίτιδα από την επιστημονική ομάδα του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου (67)

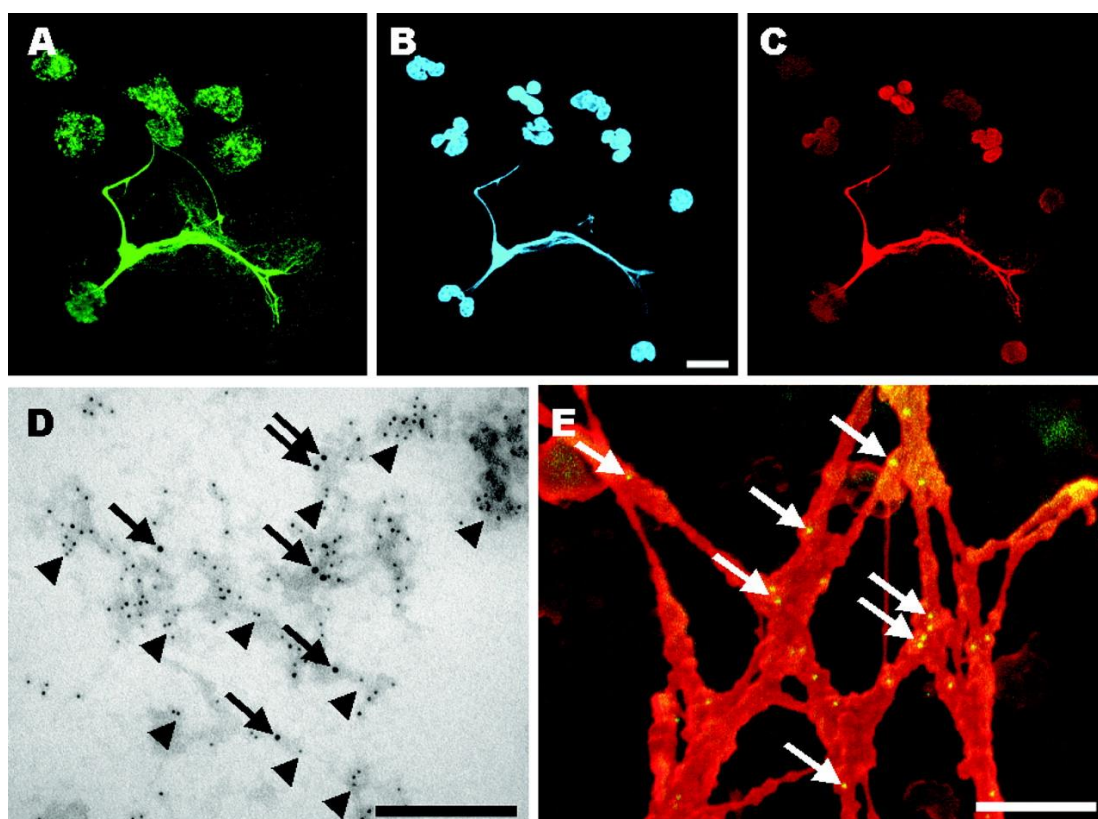


Εικόνα 8. Τα NETs στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

Η δράση των NETs στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σύμφωνα με έρευνα που έχει δημοσιευτεί είναι καταλυτική. Η ικανότητα δε, των ουδετεροφίλων να εκθέτουν λειτουργικό TF (tissue factor), θεωρείται ως ο συνδετικός κρίκος φλεγμονής και θρόμβωσης.

Ενδιαφέρουσα είναι η έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2012, στην οποία εξετάστηκε ο ρόλος των NETs στην εμφάνιση TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury), την πιο θανατηφόρα παρενέργεια της μετάγγισης (68). Δύο είναι οι προϋποθέσεις για την εμφάνισή του TRALI, πρώτον χειρουργική επέμβαση, τραύμα ή λοίμωξη, και δεύτερον μετάγγιση

παραγώγων αίματος με αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα. Σε συνδυασμό αυτοί οι δύο παράγοντες προκαλούν ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων στους πνεύμονες, ενδοθηλιακή βλάβη και αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών. Τα ουδετερόφιλα αντιδρώντας στους παθογόνους οργανισμούς και στο στρες, απελευθερώνουν τη χρωματίνη τους και το περιεχόμενο των κοκκίων τους σχηματίζοντας τα NETs. Παρά την προστατευτική τους δράση απέναντι στη λοίμωξη τα NETs προκαλούν βλάβη στους ιστούς (69). Σε δοκιμασίες σε ποντίκια φάνηκε ότι η χορήγηση εισπνεόμενης DNase1 προλαμβάνει την εμφάνιση του TRALI ενώ βελτιώνει τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος ακόμη και 90 λεπτά μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι τα NETs παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του TRALI και θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην πρόληψη αλλά και στην αντιμετώπισή του.



Εικόνα 9. Τα NETs παγιδεύουν και εξολοθρεύουν βακτήρια.

Σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ μετά από επέμβαση με χρήση ΕΚ, η πυροδότηση της δράσης των ουδετεροφίλων συμβάλλει στην ανάπτυξη Φλεγμονώδους Αντίδρασης που σχετίζεται με την ανάπτυξη του SIRS, βλάβης στους ιστούς, οργανικής δυσλειτουργίας και σήψης και γενικότερα σχετίζεται με αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας στη ΜΕΘ με αποτέλεσμα την αύξηση των θανάτων κατά 215.000 και κόστους US \$17 δισεκατομμυρίων το χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες (70). Αν και ο ρόλος των υπερδραστήριων ουδετερόφιλων στην μετατραυματική

φυσιολογία έχει συζητηθεί εκτενώς, η επιζήμια δράση των παραγόντων που επηρεάζουν τα ουδετερόφιλα είχε μέχρι πρόσφατα παραβλεφθεί. Η δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων σχετιζόταν μάλλον με ανοσοπαράλυση και σήψη (71,72). Για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας η γνώση της βιολογίας των ουδετερόφιλων πρέπει να ερευνηθεί εκτενέστερα. Υπό αυτό το πρίσμα οι Brinkmann και οι συνεργάτες του, έδειξαν ότι τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα σχηματίζουν ινώδη εξωκυτταρικά δίκτυα (NETs) τα οποία αποτελούνται κυρίως από χρωματίνη (73). Η καταμέτρηση των κυκλοφορούντων NETs στο περιφερικό αίμα θα μπορούσε να αποτελέσει ένα καινούριο δείκτη στη διάγνωση και πρόληψη της εμφάνισης μετατραυματικών επιπλοκών και γενικευμένων φλεγμονωδών απαντήσεων όπως το SIRS . Με τη χρήση του μικροσκοπίου ηλεκτρονίων και την φασματομετρία φθορισμού πολλών τόνων, είναι δυνατή η μέτρηση των NETs στο περιφερικό αίμα των ασθενών, και η μελέτη της σχέσης της δημιουργίας των NETs με την ανάπτυξη του SIRS και της σήψης που θα οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την επίδραση των ουδετεροφίλων και των NETs που απελευθερώνονται από αυτά, σε ασθενείς που υπόκεινται σε εξωσωματική κυκλοφορία καθώς και στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους.

5. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ (SIRS) ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.

Μέχρι πρόσφατα η ανάπτυξη του Συνδρόμου Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome), είχε συσχετιστεί αποκλειστικά με την εξωσωματική κυκλοφορία, χωρίς όμως να υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να το αποδεικνύουν. Το SIRS εμφανίζεται σε πολλούς ασθενείς όμως υπάρχουν τρόποι αντιμετώπισης του. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι μελέτες που έχουν γίνει με τους τρόπους αντιμετώπισης του Συνδρόμου καθώς και τα αποτελέσματά τους.

Table 1. Randomized Trials of Pharmacological Interventions Designed to Reduce the Systemic Inflammatory Response That Occur During Cardiac Surgery

Study	Treatment groups (n)	Primary outcome(s)
Glucocorticoids		
Mizzi et al., 1979 (5)	Methylprednisolone 30 mg/kg (30); dexamethasone 6 mg/kg (30); placebo (30); treatment given at sternotomy	Methylprednisolone group had higher cardiac index and reduced systemic vascular resistance
Ferries et al., 1984 (6)	Bubble + methylprednisolone 30 mg/kg (20); bubble (20); membrane + methylprednisolone 30 mg/kg (20); membrane (20); treatment interval not specified	C3a increased in group with membrane + steroid > membrane alone; C3a increase not different with respect to membrane versus bubble oxygenator
Caravocchi et al., 1986 (7)	Bubble (30); bubble + methylprednisolone 30 mg/kg (31) 20 min pre-CPB; membrane (30)	Bubble oxygenator associated with significant increase in C3a compared with other groups
Fosse et al., 1987 (8)	Methylprednisolone 30 mg/kg (10); control (10); treatment given just before CPB	No difference in complement activation or elastase levels
Andersen et al., 1989 (9)	Methylprednisolone 30 mg/kg (8); control (8); treatment given at induction of anesthesia	Endotoxin levels increased in steroid group, but complement activation was significantly reduced
Jansen et al., 1991 (10)	Dexamethasone 1 mg/kg (12); placebo (13); treatment given at induction of anesthesia	Dexamethasone did not prevent complement activation or elastase release, but it reduced TNF α , leukotriene B $_4$, and tissue plasminogen activator levels; treated patients had reduced temperature fluctuation, inotropic requirements, and ICU stay
Jansen et al., 1991 (11)	Dexamethasone 1 mg/kg (12); methylprednisolone 30 mg/kg (12); prednisolone 1 mg/kg (12); placebo (12)	No difference among groups in degree of complement activation; leukotriene B $_4$ and tissue plasminogen activator levels reduced dose-dependently
Jorens et al., 1993 (12)	Methylprednisolone 30 mg/kg (13); placebo (13); treatment given at induction of anesthesia	No difference in IL-8 or C3a levels
Karlstad et al., 1993 (13)	Methylprednisolone 30 mg/kg (13); placebo (7); treatment given at induction of anesthesia	No difference in degree of endotoxemia during or after surgery
Hill et al., 1994 (14)	Methylprednisolone 1 g (7); control (7); treatment given pre-CPB	Steroid reduced up-regulation of CD11b integrin
Inaba et al., 1994 (15)	Methylprednisolone 30 mg/kg (8); control (8); treatment given pre-CPB	Reductions in endotoxin levels assay-specific; IL-6 levels reduced, but not those of TNF α or IL-1 β ; aprotinin added to priming fluid in CPB circuit
van Overveld et al., 1994 (16)	Methylprednisolone 30 mg/kg (13); placebo (13); treatment given at induction of anesthesia	Significant reduction in histamine and tryptase levels, but no difference in C3a levels
Engelmen et al., 1995 (17)	Methylprednisolone 1 g (10) pre-CPB and dexamethasone 4 mg every 6 h for 4 doses; control (9); treatment given pre-CPB	Steroid reduced complement, IL-1 β , and IL-8 levels
Hill et al., 1995 (18)	Methylprednisolone 1 g (10); control (10); treatment given pre-CPB	Steroid reduced TNF α , IL-6, and airway nitric oxide levels, indicative of reduced bronchial epithelial injury
Hill et al., 1995 (19)	Methylprednisolone 1 g (8); aprotinin 140-mg bolus, 140 mg in pump prime, 35 mg/h infusion (8); control (8); steroid given pre-CPB	Steroid and aprotinin reduced increase in TNF α levels and neutrophil integrin CD11b up-regulation
Kawamura et al., 1995 (20)	Methylprednisolone 30 mg/kg before CPB and before aortic declamping (16); control (11)	Steroid reduced levels of IL-6 and IL-8 and increased cardiac index
Tabardel et al., 1996 (21)	Methylprednisolone 30 mg/kg (7); dexamethasone 1 mg/kg (7); control (7); treatment given 4 h pre-CPB	Steroids reduced increase in IL-8, TNF α levels, and increased IL-10 levels; IL-1 β increase not detected in any patient

ππ

Table 1. (Continued)

Study	Treatment groups (n)	Primary outcome(s)
Markewitz et al., 1993 (34-36)	Indomethacin (20) 100 mg 6 h postop then 50 mg 3 times daily until 5th postop day; indomethacin + thymopentin (20) 100 mg 6 h postop then 50 mg 3 times daily until 5th postop day; control (20) 50 mg 2 h preop then on 2nd and 4th postop day	Preservation of delayed-type hypersensitivity with indomethacin + thymopentin, only partial restoration with indomethacin; in control group, <i>in vitro</i> studies showed reductions in T-helper cells, IL-2R receptor expression, increased T-suppressor cells and monocytes, and IL-1 and IL-2 synthesis decreased; these changes were reversed by indomethacin + thymopentin; IL-1 and TNF α synthesis was down-regulated in controls, preserved in treated groups; IL-6 production unaffected in all groups
Mayumi et al., 1997 (22)	Methylprednisolone 20 mg/kg (12); control (12); treatment given pre- and post-CPB	Steroids increased the number of NK cells, decreased the number of T and B cells, increased suppression of PHA response, reduced IL-2 production, and decreased C-reactive protein level increase

TNF α = tumor necrosis factor α , ICU = intensive care unit, IL = interleukin, CPB = cardiopulmonary bypass, NK = natural killer, PHA = phytohemagglutinin, t-PA = tissue-type plasminogen activator, ICAM = intercellular adhesion molecule, E-AM = endothelial-leukocyte adhesion molecule, VCAM = vascular adhesion molecule.

Πίνακας 5. Τυχαιοποιημένες μελέτες με φαρμακευτικές παρεμβάσεις αντιμετώπισης του SIRS και καταγραφή των αποτελεσμάτων τους.

Table 2. Randomized Trials of Mechanical Strategies to Reduce the Systemic Inflammatory Response During Cardiac Surgery

Study	Treatment groups (n)	Primary outcome(s)
Filtration		
Dutton et al., 1974 (42)	Bubble + stainless steel filter (10); bubble + stratified polyester urethan filter (10); membrane + stratified polyester urethan filter (10)	Membrane oxygenator reduced number of emboli generated; polyester filter reduced number of emboli generated; no difference in fibrin degradation products
Millar et al., 1993 (43)	Hemofiltration (9); no hemofiltration (9)	Hemofiltration reduced increase in TNF α , IL-6, and IL-8 levels
Journois et al., 1993, 1994 (44,45)	Hemofiltration (16); no hemofiltration (16)	Hemofiltration reduced blood loss, time to extubation, C3a, C5a, IL-6, TNF α levels, and improved oxygenation; increases in mean arterial pressure, clotting factors, ATIII levels, but no difference in IL-8 or ICU length of stay
Johnson et al., 1995 (46)	Leukocyte-specific filter (16); standard blood filter (16)	No difference in IL-6, TNF α , chemiluminescence, or MDA levels between groups; significantly lower shunt in leukocyte filter group
Wang et al., 1996 (47)	Conventional hemofiltration (27); modified hemofiltration (25)	Modified filtration (aorta to right atrium post-CPB) reduced TNF α levels; however, no difference in increase of IL-6, IL-8, or elastase levels
Journois et al., 1996 (65)	Z-BUF (10); standard hemofiltration (10)	Z-BUF reduced post-op blood loss, time to extubation, postoperative A-a gradient; significant reductions in TNF α , IL-10, myeloperoxidase, C3a levels noted post-CPB and in IL-1, IL-6, IL-8, and myeloperoxidase levels at 24 h
Oxygenator		
Dutton et al., 1974 (42)	Bubble + stainless steel filter (10), bubble + stratified polyester filter (10); membrane + stratified polyester filter (10)	Membrane oxygenator reduced number of emboli generated; polyester filter reduced number of emboli generated; no difference in fibrin degradation products
Clark et al., 1979 (48)	Bubble/short perfusion (20); membrane/short perfusion (20); bubble/long perfusion (20); membrane/long perfusion (20)	No difference among groups for short perfusions (i.e. <2 h); for long perfusions, membrane oxygenator use associated with reduced complement activation and fibrin split products
Ferries et al., 1984 (6)	Bubble + methylprednisolone 30 mg/kg (20); bubble (20); membrane + methylprednisolone 30 mg/kg (20); membrane (20); Treatment interval not specified	C3a increased in group with membrane + steroid > membrane alone; C3a increase not different with respect to membrane versus bubble oxygenator
van Oeveren et al., 1985 (49)	Bubble (10); membrane (10)	Increased generation of reactive oxygen species by bubble oxygenator but no difference in C3a levels
Cavarocchi et al., 1986 (7)	Bubble (30); bubble + methylprednisolone 30 mg/kg (31) 20 min pre-CPB; membrane (30)	Bubble oxygenator associated with significant increase in C3a compared with other groups
Nilsson et al., 1990 (50,51)	Bubble (Cobe Optiflo II) (24); bubble (Harvey 1700) (23); membrane (Cobe CML) (25); membrane (Harvey HF 4000) (24)	Bubble oxygenator groups required more inotropic support, had larger A-a gradients, increases in creatinine, no difference in psychometric tests; complement activation not different among groups, but there were lower levels of lactoferrin and myeloperoxidase in membrane groups
Videm et al., 1990 (52)	Bubble (Cobe Optiflo II) (11); bubble (Polystan VT-11500) (10); membrane (Scimed I 3500) (12)	Complement activation higher with membrane oxygenator
Butler et al., 1992 (53)	Membrane (10); bubble (10)	No difference between groups for IL-6 increase or impairment of oxygenation
Dapper et al., 1992 (40)	Membrane oxygenator: III-4000 (10), III-4000 + pulsatile (10), BOS-CM 50 (10), BOS-CM 50 + pulsatile (10), CML2 (10), CML2 + pulsatile (10), Maxima (10), Maxima + pulsatile (10)	No difference among groups with respect to increases in elastase level, reductions in factor XII, ATIII, C1-INH, and α_1 antipiasmin levels
Videm et al., 1992 (54)	Bubble (Polystan VT-11500) (24); bubble (Harvey H-1700) (14); membrane (Terumo Capiox II) (13)	Complement activation higher with membrane oxygenator

Πίνακας 6. Τυχαίοποιημένες μελέτες με τους μηχανικούς τρόπους αντιμετώπισης του SIRS, και των αποτελεσμάτων τους.

Επαρκής αντιμετώπιση, ή αποφυγή της εμφάνισης του SIRS δεν έχει καταστεί ακόμη δυνατή. Η αδυναμία διατήρησης επαρκούς πίεσης άρδευσης των ιστών προς το τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας που υποδεικνύει χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις, αποτελεί αιτία εμφάνισης του SIRS. Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών και ινóτροπων φαρμάκων αποτελεί την πρωταρχική και κυρίαρχη θεραπευτική αντιμετώπιση του SIRS σήμερα, χωρίς όμως να αντιμετωπίζει την παθοφυσιολογία του.

Για την αποφυγή ή τη βελτίωση του SIRS, η ιδανική αντιμετώπιση πρέπει να εστιαστεί σε δύο κύριους άξονες. Πρώτον, είναι η ανάπτυξη ενός κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας από βιοσυμβατό υλικό το οποίο δεν θα προκαλεί την ενεργοποίηση των κυττάρων του αίματος και των ανοσοποιητικών συστημάτων. Επίσης, η ανακάλυψη τρόπων ελέγχου της αντίδρασης επαφής του αίματος με τις επιφάνειες, με φαρμακολογικές μεθόδους. Πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος «αιμοαναισθησία» ο οποίος αναφέρεται σε αυτή ακριβώς τη μέθοδο (74). Ως δεύτερος άξονας της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι το «μπλοκάρισμα» των φλεγμονωδών μεσολαβητών σε κυτταρικό επίπεδο. Όπως έχει προαναφερθεί υπάρχουν πολλοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές οι οποίοι προέρχονται είτε από την

αλληλεπίδραση αίματος/ «ξένης» επιφάνειας, είτε από την ισχαιμία και επανακυκλοφορία του αίματος(75). Για το σκοπό αυτό έχουν μελετηθεί φαρμακολογικές μέθοδοι και μηχανικές τεχνικές.

5.1. ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ

Η βιοσυμβατότητα των συνθετικών επιφανειών, εξαρτάται από την σύνθεση, τα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά του πρωτεϊνικού «μωσαϊκού» της επιφάνειας με την οποία έρχεται σε επαφή το αίμα. Μέχρι σήμερα δεν έχει ανακαλυφθεί επιφάνεια η οποία να επιτρέπει τη συνεχή ροή του αίματος όπως το φυσιολογικό ενδοθήλιο. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί που να βελτιώνουν την βιοσυμβατότητα του κυκλώματος ΕΚ (76). Στόχος είναι η ανεύρεση του ιδανικού υψηλού μοριακού βάρους της βιοεπιφάνειας, καθώς και η εσωτερική επικάλυψη του κυκλώματος με διάφορους παράγοντες για την μείωση της φλεγμονώδους απάντησης. Από μηχανικής πλευράς πολύ σημαντική ήταν η ανακάλυψη των επικαλυμμένων με ηπαρίνη κυκλωμάτων. Η ιδέα της δημιουργίας αυτού του κυκλώματος, ήταν η ιδιότητα της ηπαρίνης να μην επιτρέπει τη δημιουργία θρόμβων (77). Αν και η αποδοχή και η χρήση αυτών των κυκλωμάτων δεν είναι ευρέως αποδεκτή, εν τούτοις, είναι επιβεβαιωμένο ότι τα κυκλώματα ΕΚ επικαλυμμένα με ηπαρίνη, προκαλούν μικρότερη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, των αιμοπεταλίων και των ουδετεροφίλων και μικρότερη παραγωγή κυτοκινών. Η ιδανική επιφάνεια θα πρέπει να ενώνεται με την αλβουμίνη και να αποφεύγεται η απορρόφηση του ινωδογόνου, του παράγοντα XII και του ΗΜWΚ, να μειώνει την ενεργοποίηση του C3 και να μειώνει την αιμόλυση κατά τη διάρκεια της ΕΚ.

5.2. «ΑΙΜΟΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ»

Ο σκοπός της «αιμοαναισθησίας» είναι η αποφυγή της αρχικής αντίδρασης των στοιχείων του αίματος με την επιφάνεια του κυκλώματος. Εάν αποφευχθεί η πρώτη αντίδραση δεν μπορούν να ακολουθήσουν οι επόμενες. Ειδικότερα για τα αιμοπετάλια, υπάρχουν πολλοί ανατρέψιμοι αναστολείς υποδοχέων, αλλά πολλοί από αυτούς αναστέλλουν μόνο μέρος της αιμοπεταλιακής δράσης και έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παράδειγμα ο PGI2 αναστέλλει την ενεργοποίηση της θρομβίνης από τα αιμοπετάλια αλλά ταυτόχρονα προκαλεί αγγειοδιαστολή. Οι δυσεντιγκρίνες αναστέλλουν τον υποδοχέα των αιμοπεταλίων GPIIb/IIIa οι οποίοι προκαλούν προσκόλληση αιμοπεταλίων αλλά δεν αναστέλλουν την ενεργοποίηση της θρομβίνης των αιμοπεταλίων. Ο συνδυασμός των δύο αυτών παραγόντων, με χαμηλές δόσεις θα μπορούσε να έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα χωρίς όμως την ανεπιθύμητη αγγειοδιαστολή. (78,79)

Το αέριο NO που μπορεί να χορηγηθεί μέσα από τον οξυγονωτή του κυκλώματος, θεωρητικά, αποτελεί την καλύτερη επιλογή «αιμοαναισθησίας» επειδή αναστέλλει την ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ουδετεροφίλων και του συστήματος του συμπληρώματος. Το γεγονός αυτό έχει αναγνωριστεί ευρέως από διάφορους επιστήμονες διαφόρων ειδικοτήτων εδώ και δεκαετίες. Το μεγάλο πλεονέκτημα του NO είναι η μικρή ημίσεια ζωής, γεγονός το οποίο δεν ευνοεί την εμφάνιση συστηματικής υπότασης αλλά αντιθέτως μειώνει την επίδραση της EK στα αιμοπετάλια (80).

Η απροτινίνη είναι ένα φάρμακο αμφιλεγόμενο που έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών συζητήσεων, όσων αφορά τη χρήση του στην καρδιοχειρουργική. Είναι ανασταλτικός παράγοντας της πρωτεάσης της σερίνης. Αδρανοποιεί και την ελεύθερη πλασμίνη και το σύμπλεγμα πλασμίνη- στρεπτοκινάση που σχηματίζεται ως ενδιάμεση ουσία στη θρομβόλυση. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι κατά τη διάρκεια και μετά την EK βοηθάει στην διατήρηση των αιμοπεταλίων και του παράγοντα von Willebrand. Η συσχέτιση της απροτινίνης με περιστατικά που έχουν καταγραφεί, με μετεγχειρητική θρόμβωση των μοσχευμάτων, κάνει τους χειρουργούς επιφυλακτικούς στη ευρεία χρήση της (81-83). Η ανακάλυψη νέων αναστολέων της πρωτεάσης της σερίνης θα επιτρέψει την αποφυγή παραγωγής φλεγμονωδών παραγόντων που αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης του SIRS σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.

Αρκετές έρευνες έχουν δημοσιευτεί, οι οποίες εξετάζουν ουσίες που αναστέλλουν τη δράση των λευκοκυττάρων. Όπως έχει προαναφερθεί, τα λευκοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού, λόγω ισχαιμίας και επαναιμάτωσης κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Το γεγονός αυτό καθιστά την αναστολή της δράσης των λευκοκυττάρων ιδιαίτερα σημαντική. Έχει μελετηθεί η δράση πολλών αντιφλεγμονωδών ουσιών όπως αδενοσίνη, PGI₁, PGE₂ και των αναλόγων τους, NPC15669, σαλυκιλικού οξέος, νιτρογλυκερίνης, νιτροπρωσικού νατρίου, αναστολέα της φωσφωλιπάσης A₂ όπως και των αναστολέων διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη). Η χορήγηση αυτών των αντιφλεγμονωδών παραγόντων έχει δείξει κάποιου βαθμού όφελος στην μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης που οφείλεται στην EK. (84-87). Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχει ένδειξη για την συστηματική χορήγηση κανενός φαρμάκου στην EK. Συμπερασματικά, η εύρεση ενός φαρμάκου με ιδιότητες που αναστέλλουν την αντίδραση των στοιχείων του αίματος με τις «ξένες» επιφάνειες, φαίνεται να είναι πιο πιθανή από την ανακάλυψη επιφάνειας με παρόμοια σύνθεση αλλά και ιδιοτήτων με αυτή του ενδοθηλίου.

5.3. ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΩΝ.

Φαρμακευτικές ουσίες που δρουν ενάντια στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της γενικότερης φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού στην ΕΚ. Μία από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες είναι η κορτιζόνη, η οποία θα μπορούσε να ελαττώσει την πιθανότητα βλάβης οργάνων από φλεγμονώδη αντίδραση, μειώνοντας την απελευθέρωση των λυσοσωμικών ενζύμων και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων που προέρχονται από την κινητοποίηση του συμπληρώματος. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι με τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης, αμέσως μετά την αφαίρεση της λαβίδας αποκλεισμού της αορτής και την έναρξη της επαναιμάτωσης, μειώνονται τα επίπεδα της ελαστάσης των ουδετερόφιλων και αποφεύγεται η παραγωγή TNF. (88-90) Ο συνδυασμός υπεροξειδικής δισμουτάσης και καταλάσης προστατεύει τους ιστούς από το οξειδωτικό στρες που προκαλούν τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα. Οι δεσμευτές των ελευθέρων ριζών όπως είναι η μανιτόλη, η πεντοξιφυλλίνη, η αλλοπουρινόλη, οι βιταμίνες C και E και η δεφεροξαμίνη που δεσμεύει το σίδηρο, θεωρείται ότι μπορούν να φανούν χρήσιμοι στη μείωση των ελεύθερων ριζών με αποτέλεσμα την αποφυγή της βλάβης των πνευμόνων λόγω της εξωσωματικής κυκλοφορίας. (91-92). Σε πειράματα με ζώα, έχει φανεί η ευεργετική δράση των μονοκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στις κυτοκίνες, στην θρομβοξάνη A₂, στα διάφορα μόρια προσκόλλησης, στο PAF και στο LTB₂ και η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν συστηματικά στην κλινική πράξη.

Μία ενδιαφέρουσα προσέγγιση είναι αυτή με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης. Η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την διαπερατότητα των πόρων των μιτοχονδρίων και έχει βρεθεί σε έρευνα, ότι προλαμβάνει την βλάβη που προξενεί η ισχαιμία και η επαναιμάτωση, σε επεμβάσεις αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας (93). Η ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης άπαξ, φαίνεται ότι μειώνει την αύξηση της τροπονίνης I μετεγχειρητικά κατά 35%.

5.4. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι μηχανικές τεχνικές αποσκοπούν στην τροποποίηση του βαθμού ενεργοποίησης των στοιχείων του αίματος από την «ξένη» επιφάνεια του κυκλώματος της ΕΚ. Η εξέλιξη της τεχνολογίας είναι συνεχής και αναπτύσσεται με γρήγορους ρυθμούς.

5.4.1. ΟΞΥΓΟΝΩΤΕΣ

Συμπερασματικά, από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί η χρήση του οξυγονωτή μεμβράνης δεν φαίνεται να υπερέχει σημαντικά από τον οξυγονωτή φουσαλίδων. (94-97).

5.4.2. ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Μελέτες που συγκρίνουν κυκλώματα με επικάλυψη ηπαρίνης με τα συμβατικά κυκλώματα, δείχνουν μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, σελεκτινών, συμπληρώματος και επιπέδων ελαστάσης, μετρήσεις που υποδεικνύουν μικρότερη ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων. (97-100). Παρόλα αυτά, μεγαλύτερες έρευνες είναι αναγκαίες για να διεξαχθούν αξιόπιστα αποτελέσματα που να περιλαμβάνουν και τον παράγοντα του κόστους.

5.4.3. ΣΦΥΓΜΙΚΗ ΡΟΗ

Η ροή του αίματος από το κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι γραμμική. Η μετατροπή της σε σφυγμική έχει θετική επίδραση στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, στην μικροκυκλοφορία και στην λειτουργία των οργάνων, όπως έχει αποδειχθεί από πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες. Πρόσφατη μετα-ανάλυση οκτώ ερευνών, που περιελάμβανε 970 ασθενείς, έδειξε ότι η σφυγμική ροή στην εξωσωματική κυκλοφορία, έχει συσχετιστεί με μικρότερη παραμονή στην ΜΕΘ, αλλά και συνολικά στο νοσοκομείο (101).

5.4.4. ΦΙΛΤΡΟ

Η αιμοδιήθηση έχει χρησιμοποιηθεί στην ΕΚ από τη δεκαετία του '70. Από τότε έχουν βρεθεί νέοι τρόποι αιμοδιήθησης όπως τροποποιημένη αιμοδιήθηση (MUF) και ισοζυγισμένη αιμοδιήθηση (ZBUF). Η χρήση της αιμοδιήθησης έχει βρεθεί ότι απομακρύνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, (102, 103) και βελτιώνει την κατάσταση του ασθενούς. Η χρήση φίλτρων λευκαφαίρεσης καθώς και οι τροποποιημένες τεχνικές αιμοδιήθησης έχουν σύμφωνα με έρευνες περιορισμένη αποτελεσματικότητα (104). Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα έρευνας που έχει διεξαχθεί για τη χρήση φίλτρου αιμοδιήθησης κυτοκινών (CytoSorb) σε ασθενείς που εμφάνισαν SIRS μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η μελέτη έδειξε ότι μειώθηκαν τα επίπεδα κυτοκινών, και υπήρξε βελτίωση στην λειτουργία των οργάνων και στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς που μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έχει εμφανίσει SIRS.

5.4.5. ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΩΜΑΤΑ (MECC)

Κυρίαρχο ρόλο στην εκδήλωση του SIRS παίζει η επιφάνεια με την οποία έρχεται σε επαφή το αίμα. Για αυτό το λόγο, δημιουργήθηκε ένα μικροκύκλωμα, που σκοπό έχει την μείωση όσο είναι δυνατόν της επιφάνειας. Η χρήση του MECC το οποίο είναι ένα κλειστό κύκλωμα, περιορίζει την επαφή του αίματος με τον αέρα με αποτέλεσμα να γίνεται μικρότερη ενεργοποίηση των στοιχείων του αίματος και ως εκ τούτου μικρότερη αιμόλυση. Μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή του MECC σε σχέση με το συμβατικό, όσον αφορά την φλεγμονώδη αντίδραση με μειωμένα επίπεδα TNF, IL6 και CRP (105-107).

5.4.6. ΑΝΤΛΙΕΣ

Για την ΕΚ χρησιμοποιούνται δύο ειδών αντλίες: η φυγόκεντρος αντλία και η θετικής μετατόπισης ή roller pump. Η φυγόκεντρος αντλία φαίνεται να είναι πιο ήπια με το χειρισμό του αίματος χωρίς όμως να υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι είναι καλύτερες από τις roller pump, όσον αφορά τη φλεγμονώδη αντίδραση (108). Αντιθέτως, υπάρχει μία έρευνα που δείχνει ότι η roller pump προκαλεί μικρότερη φλεγμονώδη αντίδραση από τη φυγόκεντρο (109).

5.4.7. ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το αίμα που αναρροφάται από το θώρακα του ασθενούς, πέρα από την αντίδραση επαφής με τον αέρα και του στρες της αντλίας ΕΚ, περιέχει υψηλή συγκέντρωση κυτοκινών λόγω της στάσης του αίματος στα ημιθώρακια, και μπορεί να προκαλέσει έκκριση ενδοτοξινών (110). Έχει μελετηθεί η χρήση της συσκευής αυτομετάγγισης για την αναρρόφηση αυτού του αίματος με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Ενώ κάποιιοι υποστηρίζουν ότι αφαιρούνται μαζί με το πλάσμα και οι φλεγμονώδεις παράγοντες (110), κάποιιοι άλλοι ερευνητές λένε ακριβώς το αντίθετο (111).

Γεγονός είναι ότι η φυγοκέντρωση του αίματος από την συσκευή αυτομετάγγισης αφαιρεί παράγοντες πήξης και αυξάνει την αναγκαιότητα για μετάγγιση παραγώγων αίματος.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φλεγμονή σε ασθενείς που υπόκεινται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, προϋπάρχει της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Αυτό δεν θα πρέπει να αποτελέσει δικαιολογία για την αποδοχή του SIRS, αλλά να γίνει κίνητρο για την ανεύρεση αποτελεσματικών μεθόδων αντιμετώπισής του. Η ΕΚ συμβάλλει ακόμη περισσότερο στην εκδήλωση φλεγμονωδών αντιδράσεων επιβαρύνοντας την κατάσταση του ασθενούς. Ο μηχανισμός για τη εκδήλωση του SIRS, κατά τη διάρκεια της ΕΚ, περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση αίματος με «ξένη» επιφάνεια, την ενδοτοξιναιμία, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, του συστήματος του συμπληρώματος και των ουδετεροφίλων τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν NETs.

Τα NETs, ενώ παίζουν σημαντικό ρόλο στην παγίδευση και εξόντωση των βακτηρίων, εν τούτοις η δράση τους στους ιστούς είναι βλαπτική (112). Όπως φαίνεται από τις δημοσιευμένες έρευνες, τα NETs αποτελούν ένα νέο πεδίο μελέτης όσον αφορά την παθογένεση και την αντιμετώπιση όχι μόνο του SIRS αλλά και πολλών άλλων φλεγμονωδών νόσων όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης.

Η στρατηγική αντιμετώπισης του SIRS περιλαμβάνει την εύρεση μιας πιο συμβατής βιο-επιφάνειας που θα επικαλύπτει το κύκλωμα της ΕΚ και θα μειώσει έως εξαλείψει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του αίματος, τη χρήση μικροκυκλωμάτων ΕΚ και τον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω φαρμακολογικών αναστολέων των παραγώγων της φλεγμονής όπως των NETs.

Το μέλλον είναι κοντά και αναμένεται πολλά υποσχόμενο!

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gravlee, G. (2008). *Cardiopulmonary bypass*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
2. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953; 33:52-59.
3. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation*; 19:75-78 (1959).
4. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation: Heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiol* 47: 328-341. (1958)
5. Best C. Preparation of heparin and its use in the first clinical case. *Circulation* 19:79-86 (1959).
6. Gibbon JH Jr. The gestation and the birth of an idea. *Phila Med* 59:913-916 (1963).
7. Gibbon JH Jr. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg* 1937; 34:1105-1131.
8. Lewis FJ, Bigelow WG, Mustard WT, et al Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery *J Thorac Surg* 1954;28:463-480.
9. Warden HE, Cohen M, Read RC, et al. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery, *J Thorac Surg*; 28:331. (1954)
10. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. Direct vision intracardiac surgery: by means of controlled cross circulation or continuous arterial reservoir perfusion for correction of ventricular septal defects, atrio-ventricularis communis, isolated infundibular pulmonic stenosis and tetralogy of Fallot. *Proceedings of Henry Ford Hospital symposium*. Philadelphia: WB Saunders, 1955:371-392.(1955)
11. Lillehei CW. Controlled cross circulation for direct vision intracardiac surgery correction of ventricular septal defects, atrio-ventricularis communis, and tetralogy of Fallot. *Postgrad Med*; 17:388-396. (1955)
12. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in 32 patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrio-ventricularis communis defects. *Surgery*; 38:11-29. (1955)
13. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects: report of first ten cases. *Ann Surg*; 142: 418-455. (1955)
14. Johnson SL, *The history of cardiac surgery, 1896-1955* Baltimore, John Hopkins Press, 148, (1970).
15. Cooley DA, Development of the roller pump for use in the cardiopulmonary bypass circuit. *Tex Heart Inst J*, 14;2:113-118, (1987)
16. Centrifugal pump Wikipedia May 5 1-11, (2015)
17. Lillehei CW, DeWall RA, Read RC, et al. Direct vision intracardiac surgery in man using a simple, disposable artificial oxygenator. *Dis Chest* 1956; 29:1-8.
18. Colley DA, Recommendations of early development and later trends in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 98:817-822. (1989)
19. Lim NW, The history of extracorporeal oxygenators, *Anaesthesia* 61: 984-995, (2006)
20. Clowens GHA Jr, Neville WE, Further development of a blood oxygenator dependent upon the diffusion of gases through plastic membrane, *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 3: 52-58 (1957)

21. Clowens GHA Jr, Hopkins AL, Neville WE, An artificial lung oxygenator dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes, *Thorac Surg*, 32: 630-637, (1956).
22. Βικιπαιδεία Αίμα <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%AF%CE%BC%CE%B1>
23. Focus Το αίμα μας, 19: 9, (2001)
24. Lich BV, Brown DM, The manual of Clinical Perfusion Perfusion.com Fort Mayers, Florida, 2004; 3:29-35.
25. Dailey JF, Dailey's Notes on Blood, Cache River Press, 2002, 6:46-55.
26. Brinkmann V et al, Neutrophil Extracellular Traps kill bacteria. *Science*, 303, 1532-1535 (2004).
27. Janeway C. Immunobiology. New York: Garland Science (2005).
28. McHugh R Shevach E, The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110;5, 693-702, (2002).
29. Mak T, Saunders M et al. Primer to the immune response. Amsterdam Academic Press/ Elsevier.
30. Medzhitov R, Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454; 7203,428-435, (2008).
31. Calder P, Kew S, The immune system: a target for functional foods. *BJN* 88; S2,165 (2002)
32. Schlame M, Schmid AB et al. Study of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 75:563-70, (1991)
33. Aderem A, Underhill D, Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annual review of Immunology* 17; 1:593-623, (1999)
34. Weerasighe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Am Thorac Surg* 46:2145-2152 (1998)
35. Holloway DS, Symaria I, Sandesara J et al, Decreased platelet number and function and decreased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 59: 62-67, (1988)
36. Addonizio VP, Platelet function in cardiopulmonary bypass and artificial organs. *Hematol Oncol Clin North Am* 4: 145-155, (1990)
37. Celi A, Pelegri G et al, P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes, *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:8767-8771, (1994)
38. Hunt BJ, Parratt RN, et al, Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiopulmonary operation. *Ann Thorac Surg*, 65: 712-718, (1998)
39. Esmon CT, Taylor BT et al, Inflammation and coagulation linked processes potentially regulated through a common pathway, mediated by protein C. *Thromb Haemost* 66:160-165 (1991)
40. Kluft C, Dooijewaard G et al, Role of the contact system in fibrinolysis, *Semi Thromb Hemost*, 13:50-68 (1987)
41. Ferraris SA, Ferraris SP, et al, The platelet thrombin receptor and postoperative bleeding, *Ann Thorac Surg*, 65:352-358, (1998)
42. Calder PC Branched-Chain Amino Acids and Immunity, *American Society for Nutrition* 0022: 3166/06. (2006).
43. Calder P Kew S, The immune system: a target for functional foods? *BJN*, 88(S2) 165 (2002).
44. England MD, Cavarocchi NC et al., Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical reneration during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 74:3, 134-7 (1986).
45. Adluri R, Singh A, Effect of increased pump flow on hepatic blood flow and systemic inflammatory response following on-pump coronary artery bypass grafting. *Perfusion*, 25, 5: 293-303, (2010).

46. Arai K, Lee F, Cytokines: co-ordinator of immune inflammatory responses. *Annu.Rev.Biochem.*59:783.
47. Burns SA, DeGuzman BJ, P-selectin expression in myocardium of children undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110:924-33. (1995).
48. Windsor ACJ, Mullen PG et al, Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* 80: 10-7 (1993).
49. Sawa Y, Shimazaki Y et al, Attenuation of Cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 29-35 (1996).
50. Hill GE, Alonso A, Glucocosteroids blunt neutrophil CD11b surface glucoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 79: 23-7 (1994).
51. Hill GE, Alonso A et al, Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans, *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 1658-62 (1995).
52. Gillinov AM, Bator JM et al, Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators, *Ann Thorac Surg*, 56:847-53 (1993).
53. Finn A, Moat N et al, Changes in neutrophil CD11b/CD18 and I-selectin expression and release of interleukin 8 and elastase in peadiatric cardiopulmonary bypass. *Agents Actions* 38: C44-6.
54. Fosse E, Molines TE et al, Effects of methylprednisolone on complement activation and leucocyte counts during cardiopulmonary bypass, *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 21:255-61 (1987)
55. Jansen NJG, van Oeveren et al, Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg* 102: 515-25.
56. VanOereven W, Jansen NJG et al, Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 44:640-5, (1987).
57. Taggart DP, Sundaram S et al, Endotoxemia, complement and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg*, 57:376-82 (1994)
58. Dapper F, Neppi H et al, Influence of 4 different membrane oxygenators on inflammation-like processes during extracorporeal circulation with pulsatile and non-pulsatile flow. *Eur J Cardiothorac Surg* 6:18-24 (1992).
59. Nilsson L, Nilsson U, Inflammatory system activation during cardiopulmonary bypass as an indicator of biocompatibility: a randomized comparison of bubble and membrane oxygenators. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 24:53-8 (1990)
60. Gu YJ, Van Oereven W et al, Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55:917-22 (1993)
61. Fosse E, Moen O et al, Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 58:472-7 (1994)
62. Hatori N, Yoshizu H et al, Biocompatibility of heparin-coated membrane oxygenator during cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 1994 Dec;18(12):904-10.
63. Pekna M, Borowiec J et al, Biocompatibility of heparin-coated circuits used in cardiopulmonary bypass, *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 28:5-11 (1994)
64. Pérez-Sánchez, C. et al. Diagnostic potential of NETosis-derived products for disease activity, atherosclerosis and therapeutic effectiveness in Rheumatoid Arthritis patients. *J. Autoimmun.* 82, 31-40 (2017).

65. Zhang Q , Raouf M et al, Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury, *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):104-7.
66. Rao AN, Kazzaz NM, Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J Cardiol*, 7:829-842 (2015).
67. Kambas, K. Ritis et al. The ability of neutrophils to expose Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis*. 73: 1854-1863 (2014).
68. Thomas GM, Carbo C et al, Extracellular DNA traps are associated with the pathogenesis of TRALI in humans and mice. *Blood*, 119(26):6335-43, (2012).
69. Li H, Zhou X, et al, Neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of acid-aspiration-induced ALI/ARDS *Oncotarget*. 9 :1772-1784 (2017).
70. Kirklin JK, McGiffin DC, Early complications following cardiac surgery, *Cardiovasc Clin* 17:321-323, (1987).
71. Yu X, Tan J et al, Hemodynamic force triggers rapid NETosis within sterile thrombotic occlusions, *J Thromb Haemost* 16:316-329, (2018).
72. Kopytek M, Kolasa-Trela R et al, Netosis is associated with the severity of aortic stenosis: Links with inflammation, *IJCA*, 27547:24, (2019)
73. Brinkmann V et al, Neutrophil Extracellular Traps kill bacteria. *Science*, 303:1532-1535 (2004).
74. Gorman RC, Ziats N, et al, Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111:1-11, (1996).
75. Shu L, Rick P et al, Systemic Inflammatory response during cardiopulmonary bypass and strategies, *JECT*, 37:180-188 (2005).
76. Rubens FD, Mesana T et al, The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion*, 19:S5-12, (2004).
77. Fosse E, Thelin S et al, Duraflo II coating of cardiopulmonary bypass circuits reduces complement activation, but does not affect the release of granulocyte enzymes: a European multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 11:320-7, (1997).
78. Lilly KJ, O’Gara PJ et al, Cardiopulmonary bypass: it’s not the size, it’s how you use it! Review of a comprehensive blood-conservation strategy. *J Extra Corpor Technol*. 36:263-8, (2004).
79. Feddersen K, Aurell M et al, Effects of cardiopulmonary bypass and prostacyclin on plasma catecholamines, angiotensin II and arginine-vasopressin. *Acta Anaesthesiol Scand*, 29:224-30, (1985).
80. Suzuki Y, Malekan R et al, Platelet anesthesia with nitric oxide with or without eptifibatide during cardiopulmonary bypass in baboons. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117:987-93, (1999).
81. Boldt J, Knothe C et al, Aprotinin in pediatric cardiac operations: platelet function, blood loss and use of homologous blood. *Ann Thorac Surg*, 55:1460-6, (1993).
82. Shinfeld A, Zippel D et al, Aprotinin improves hemostasis after cardiopulmonary bypass better than single-donor platelet concentrate.
83. Landis RC, Haskard DO et al, New antiinflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin. *Ann Thorac Surg*. 72: S1808-13, (2001).
84. Chello M, Mastroberto P et al, Nitric oxide inhibits neutrophil adhesion during experimental extracorporeal circulation. *Anesthesiology*, 89: 443-8, (1998).
85. Sato Y, Hiramatsu Y et al Phosphodiesterase type 4 inhibition of activated polymorphonuclear leucocytes in a simulated extracorporeal circulation model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 125: 172-7, (2003)

86. Ustunsoy H, Sivrikoz MC et al, The inhibition of proinflammatory cytokines with pentoxifylline in the cardiopulmonary bypass lung, *Respir Med*, 96: 275-9 (2002)
87. Fansa I, Gol M et al. Does diltiazem inhibit the inflammatory response in cardiopulmonary bypass? *Med Sci Monit*, 9: P1130-6 (2003).
88. Prasad K, Chan WP, et al. Superoxide dismutase and catalase in protection of cardiopulmonary bypass induced cardiac dysfunction and cellular injury. *Can J Cardiol* 12:1083-91, (1996)
89. Tanita T, Song C et al, Superoxide anion mediates pulmonary vasculature permeability caused by neutrophils in cardiopulmonary bypass. *Surg Today*, 29:755-61 (1999).
90. Khabar KS, elBarbary MA et al, Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunopathol*, 85:97-103.
91. Rothenburger M, Soeparwata R et al, Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: the role of cytokines, endotoxin and anti-endotoxin core antibodies. *Shock*, 16:S1 44-51, (2001)
92. Tsuchida M, Watanabe T et al, Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine release and adhesion molecule expression in alveolar macrophages. Preliminary report in six cases. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 932-8, (1997)
93. Chian P, Angoulvant P et al. Cyclosporine protects the heart during aortic valve surgery. *Anesthesiology*, 121:232-238, (2014)
94. Verrier ED, Morgan EN et al, Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 66: S17-9, (1998).
95. Despotis GJ, Goodnough LT et al. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 70:S2 20-32, (2000)
96. Massoudy P, Zahler S et al, Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest* 119:31-6, (2001)
97. Wei M, Kuukasjarvi P et al, Soluble adhesion molecules and myocardial injury during coronary artery bypass grafting. *World J Surg*, 27:140-4, (2003)
98. Grunenfelder J, Zund G et al, Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and Hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 17:723-8, (2000)
99. Rady MY, Ryan T et al, Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery: risk factors and clinical outcome. *Crit Care Med* 25:1831-9, (1997)
100. Cox CM, Ascione R et al, Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 69: 140-5, (2000)
101. Gupta-Bansal R, Parent JB, Inhibition of complement alternative pathway function with anti-properdin monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 37:191-201(2000)
102. Bayram H, Erer D et al. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100 beta protein. *Perfusion* 27: 56-64, (2011)
103. Journois D, Pouard P et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: effects on hemostasis, cytokines and complement components. *Anesthesiology* 81: 1181-9, (1994)
104. Journois D, Pouard P et al. Ultrafiltration allows to reduce cytokine plasma concentrations during pediatric cardiopulmonary bypass. *Contrib Nephrol* 116:86-8, (1995)

105. Wang Ming J, Chiu IS et al, Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 61:651-6, (1996)
106. Curtis N, Vohra H et al, Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. *Perfusion* 25:115-124, (2010)
107. Ng R, Chew S et al. The inflammatory response between miniaturized and conventional cardiopulmonary bypass after cardiac surgery in an Asian population. *Perfusion* 30:487-494, (2014)
108. Asante-Siaw J, Does the use of a centrifugal pump offer an additional benefit for patients having open heart surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 5:128-134, (2006).
109. Baufreton C, Intrator L et al, Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps, *The Annals of Thoracic Surgery*, 67:972-977, (1999)
110. Svitek V, Lonsky V et al. Pathophysiological aspects of cardiotomy suction usage. *Perfusion* 25:3 147-152, (2010)
111. Prieto M, Guash S et al, Does use of cell saver decrease the inflammatory response in cardiac surgery? *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 21:1, 37-42, (2012)
112. Fernanda Vargas e Silva Castanheira & Paul Kubes Neutrophils and NETS in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019 May 16;133(20):2178-2185.

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

ΕΚ: Εξωσωματική Κυκλοφορία

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome – Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης.

NETs: Neutrophil Extracellular Traps

CPB: Cardiopulmonary Bypass- Εξωσωματική Κυκλοφορία

TNF: Tumor Necrosis Factor

IL: Ιντερλευκίνες

NK: Natural Killers