

# Systemic inflammation in cardiac surgery : causes and clinical significance

Citation for published version (APA):

Fransen, E. J. (1999). *Systemic inflammation in cardiac surgery : causes and clinical significance*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19990409ef>

## Document status and date:

Published: 01/01/1999

## DOI:

[10.26481/dis.19990409ef](https://doi.org/10.26481/dis.19990409ef)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# CHAPTER 9

## SUMMARY

Despite the normal convalescence of the vast majority of patients undergoing cardiac operations, all patients develop a non-infectious, self-limiting, systemic inflammatory response during and after surgery. Clinically, this response is associated with fever, fluid shifts, bleeding, hemodynamic instability, and, in severe cases, organ dysfunction. During the last ten years, new immunochemical assays for detection and quantification of the inflammatory products that are involved in this response have been developed. As a result, numerous studies have detailed the presence and time course of inflammatory mediators in plasma as they are released in response to cardiac surgery. In the vast majority of these studies, the extracorporeal circuit was assumed to be the major initiator of the release of these inflammatory mediators. Subsequently, plasma levels of inflammatory mediators were used to reflect the biocompatibility of the extracorporeal circuit.

However, findings on the release of inflammatory mediators and alterations made to the extracorporeal circuit to reduce this release, were inconsistent, thus suggesting that CPB unrelated factors might play a role as well. Furthermore, the association of inflammatory mediators and clinical parameters has not been studied extensively yet. Therefore, the clinical significance of inflammatory mediator release is unknown. More insight into the mechanisms that lead to inflammatory mediator release in response to cardiac surgery, however, may help to further clarify their role in postoperative morbidity. To this end, a series of studies was performed in which we analyzed CPB independent factors that might be associated with the systemic inflammatory response to cardiac surgery. Furthermore, we studied the clinical significance of inflammatory mediator release.

The release of cytokines and other inflammatory mediators into plasma has been observed in all kinds of surgical patients, which indicates that the surgical procedure plays a dominant role in the systemic inflammatory response. During the last years, some CABG patients are operated on without the use of CPB (nonCBP). This enabled us to study the surgical procedure as causative factor in the systemic inflammatory response in CABG patients (**Chapter 2**).

In this study evidence was provided that the acute phase response found in CABG patients is mainly triggered by the surgical procedure and not by the CPB procedure *per se*, which to our knowledge had not been shown before in this setting. However, the CPB procedure was found to additionally initiate early PMN activation.

Another factor that may affect the release of inflammatory mediators to cardiac surgery is the administration of routinely used allogeneic blood transfusions during cardiac surgery. Since others showed that non-identified bioreactive substances in the plasma supernatant produced or released by platelet products mediate reactions upon transfusion, we examined whether the perioperative administration of packed red cells affects the release of inflammatory mediators into plasma in patients undergoing cardiac surgery (**Chapter 3**).

For this, we examined allogeneic packed red cells units for the presence of inflammatory mediators, and measured the same mediators in the plasma of patients. This study showed for the first time that intra-operatively transfused units of packed red cells affect the perioperative release of inflammatory mediators in cardiac surgical patients. These transfusions affect the systemic inflammatory response to cardiac surgery both by enhancing part of the response, and by direct transfusion of bioreactive substances into the circulation.

Experimental models of ischemic myocardial injury and observations in patients with myocardial infarction indicate that ischemic myocardial damage is associated with inflammation. Therefore, the association between ischemic myocardial injury, as occurring in CABG patients operated on with CPB and aortic cross-clamping, and the release of inflammatory mediators in these patients was examined (**Chapters 4 and 5**).

First, enzymes and cardiac proteins were tested for their ability to detect global myocardial tissue injury resulting from the CPB and aortic cross-clamp procedures, and their ability to separate such injury from myocardial injury due to a postoperative infarction. This study introduced the use of cardiac marker protein FABP in the cardiac surgical setting. Although FABP retrospectively enabled earlier diagnosis of postoperative myocardial infarction compared to other traditionally used markers, intra-operative global

myocardial injury could be diagnosed equally well using any of the plasma markers studied at 0.5 hours after start of reperfusion.

Thus, enzyme or cardiac marker proteins plasma levels at 0.5 hours after start of reperfusion can be used as a tool to estimate intra-operative global myocardial injury. In **Chapter 5**, evidence was provided that in low-risk CABG patients, perioperative myocardial tissue injury is not significantly associated to the systemic inflammatory response found in these patients. Patients operated on with the use CPB showed significantly higher plasma levels of markers of perioperative myocardial tissue injury early after the start of reperfusion compared to nonCPB patients. Yet, the release of inflammatory mediators was similar in both patient groups. In addition, no correlations were found of markers of perioperative myocardial tissue injury (CK, CK-MB, FABP, and myoglobin) with either early neutrophil activation (BPI) or acute phase reactants (IL-6 and LBP). Therefore, although experimental studies on myocardial ischemia-reperfusion injury, using isolated animal hearts, suggest that myocardial ischemia and reperfusion is associated with inflammation, these experimental findings are hard to substantiate in the cardiac surgical clinical setting.

Besides being increased in response to surgery, inflammatory mediators have been reported to be increased in candidates for cardiac surgery. If such patients undergo cardiac surgery, preoperatively increased plasma levels of inflammatory mediators may present a risk factor since the CABG procedure *per se* triggers inflammation, and might enhance the ongoing inflammatory processes. Therefore, we examined the role of preoperatively increased inflammatory mediator levels in the systemic inflammatory response to cardiac surgery (**Chapter 6**).

This study showed that, unlike other inflammatory mediators, preoperative sTNF-receptor levels in patients scheduled for coronary artery bypass grafting represent a strong independent risk factor for postoperative complications. More importantly, among “classic” risk factors, preoperative sTNF-receptors were the most important independent variables predicting postoperative performance. Additionally, this study showed that preoperative levels of all inflammatory mediators measured (IL-6, sTNF-R55, sTNF-R75, sICAM-1, and sE-selectin) correlated significantly with postoperative inflammatory mediator levels.

Recently, enhanced plasma levels of the acute phase reactant CRP have been demonstrated in cardiovascular disease patients. Because these patients are

potential candidates for cardiac surgery, some patients will be operated with preoperatively enhanced CRP levels. Since postoperatively enhanced CRP levels in cardiac surgical patients have been shown to correlate with the incidence of infections, we examined whether there is a relationship between pre-operatively enhanced CRP levels and the occurrence of postoperative infections after cardiac surgery (**Chapter 7**).

In this study we demonstrated that preoperatively enhanced CRP levels are associated with an increased risk of postoperative infections. Moreover, among classic risk factors for postoperative morbidity, preoperative CRP was the most important independent variable predicting postoperative infection.

## SAMENVATTING

Patiënten die een hartoperatie ondergaan vertonen een niet-infectieuze ontstekingsreactie in het gehele lichaam. Over het algemeen wordt aangenomen dat deze algehele ontstekingsreactie het gevolg is van bloedcontact met lichaamsvreemde materialen van de hart-long machine die tijdens de meeste hartoperaties wordt gebruikt. De reactie wordt gekenmerkt door de productie van biologisch actieve stoffen die vervolgens vrijkomen in de lichaams-circulatie. De concentraties van deze biologisch actieve stoffen in het bloed worden veelal gebruikt om een indruk te krijgen van de omvang van de algehele ontstekingsreactie. Aangezien een overmatige algehele ontstekingsreactie na een hartoperatie gepaard gaat met een verhoogde morbiditeit, zou een beter inzicht in de factoren die leiden tot deze reactie kunnen bijdragen aan een vermindering van complicaties tijdens het herstel volgend op de operatie.

Een groep hormoonachtige stoffen die veelvuldig bestudeerd is in dit verband zijn de zogenaamde cytokinen. Cytokinen zijn boodschapper moleculen die, naar algemeen wordt aangenomen, een centrale rol spelen in ontstekingsprocessen. Onderzoek naar cytokinen in het bloed van patiënten die een andere operatie dan een hartoperatie ondergaan waarbij ook geen gebruik wordt gemaakt van een hart-long machine, toont aan dat deze patiënten mogelijk een zelfde algehele ontstekingsreactie vertonen als de patiënten die een hartoperatie ondergaan. Aldus rijst het vermoeden dat het chirurgisch trauma in hoge mate bijdraagt aan de algehele ontstekingsreactie bij chirurgische patiënten. De bijdrage van het chirurgisch trauma aan de algehele ontstekingsreactie in hartchirurgische patiënten was tot voor kort niet bekend.

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was het identificeren van factoren, anders dan samenhangend met de hart-long machine, die betrokken zijn bij de algehele ontstekingsreactie bij patiënten die een hartoperatie ondergaan.

In **hoofdstuk 2** hebben we de concentraties van cytokinen bestudeerd in het bloed van patiënten die een bypass operatie van de kransslagaders ondergingen, hetzij met, hetzij zonder hart-long machine. De operatie zonder hart-long machine wordt tegenwoordig uitgevoerd bij een selecte groep patiënten. De resultaten tonen dat een deel van de algehele ontstekingsreactie voornamelijk veroorzaakt wordt door de chirurgische ingreep op zich, en niet door de hart-long machine en/of daarmee samenhangende procedures.

In **hoofdstuk 3** werd het effect van bloedtransfusies tijdens hartoperaties bestudeerd. Normaliter veroorzaken bloedtransfusies een afweerreactie van de

ontvanger tegen de vreemde stoffen in het transfusiebloed. Dit gaat gepaard met een ontstekingsreactie, en aldus zouden bloedtransfusies tijdens hartoperaties de algehele ontstekingsreactie als gevolg van de operatie kunnen beïnvloeden. Wij toonden aan dat bloedtransfusies tijdens hartoperaties de algehele ontstekingsreactie op twee manieren beïnvloeden. Ten eerste, direct door toediëning van bioactieve stoffen in het transfusiebloed, waardoor de bloedspiegels van deze stoffen in de circulatie van de ontvanger toenemen boven op de toename als gevolg van de chirurgische ingreep. Ten tweede, door een verhoogde reactie van de patiënt mogelijk op lichaamsvreemde cellen van het transfusiebloed.

Tijdens een hartoperatie met gebruik van een hart-long machine, wordt het hart enige tijd stilgelegd om de chirurg in staat te stellen de omleidingen op de kransslagaderen te hechten. Dit heeft echter enige schade aan de hartspier tot gevolg. In **hoofdstuk 4** beschrijven we dat deze schade kort nadat de circulatie van de hartspier weer op gang is gebracht geschat kan worden, en kan worden onderscheiden van schade aan de hartspier als gevolg van een hartinfarct na de operatie. Hiervoor gebruikten we enzymen en merker eiwitten afkomstig uit de hartspier die na schade aan de hartspier in de circulatie van de patiënt komen en aldus gemeten kunnen worden.

De schade aan de hartspier zoals beschreven in hoofdstuk 4, wordt in experimentele studies in verband gebracht met een ontstekingsreactie, en aldus zou deze schade de algehele ontstekingsreactie als gevolg van de operatie kunnen beïnvloeden. Dit werd in **hoofdstuk 5** onderzocht door de onderlinge afhankelijkheid van merkers van hartspierschade en merkers van ontsteking te bestuderen. Hier wordt beschreven dat in patiënten die een hartoperatie ondergaan, de hartspierschade als gevolg van de hart-long machine en het tijdelijk stilleggen van het hart, niet meetbaar bijdraagt aan de algehele ontstekingsreactie in deze patiënten.

In de hoofdstukken 6 en 7 werd de invloed bestudeerd van een verhoogde ontstekingsactiviteit vóór de operatie op de algehele ontstekingsreactie na de operatie. In **hoofdstuk 6** werden 5 cytokinen in het bloed van de patiënten bestudeerd. De bloedspiegels van deze stoffen voorafgaande aan de operatie bepaalden in hoge mate de toename in bloedspiegels als gevolg van de operatie. Verhoogde bloedspiegels van één van deze stoffen (sTNF-receptoren) bleken verband te houden met een verhoogde kans op complicaties tijdens de herstelperiode.

Het belang van reeds voorafgaande aan de operatie verhoogde bloedspiegels van stoffen die betrokken zijn bij de algehele ontstekingsreactie

wordt onderstreept in **hoofdstuk 7**. Hier tonen we dat een verhoogde bloedspiegel van het eiwit CRP voorafgaande aan de operatie, een verhoogde kans op een infectie na de operatie voorspelt. **Hoofdstuk 6 en 7** tonen aan dat de omvang van de algehele ontstekingsreactie als reactie op de chirurgische ingreep voorspeldt kan worden door de bepaling van bepaalde ontstekingsmerkers voorafgaande aan de operatie. Aldus zouden deze bepalingen kunnen leiden tot een betere risicoanalyse voor complicaties na de operatie.