

**T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
(PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ)**

**KARDİYOPULMONER BYPASS'A ALINAN  
HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVI  
İÇERİSİNDEKİ PAPP-A VE SERULOPLAZMİN  
SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nur Dilber ASLAN**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN**

**ŞANLIURFA**

**2017**

**T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
(PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ)**

**KARDİYOPULMONER BYPASS'A ALINAN  
HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVI  
İÇERİSİNDEKİ PAPP-A VE SERULOPLAZMİN  
SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Nur Dilber ASLAN**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 16097 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2017**

T.C

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Nur Dilber ASLAN'ın hazırladığı " Kardiyopulmoner Bypass'a Alınan Hastaların Perikardiyal Sıvı İçerisindeki PAPP-A ve Seruloplazmin Seviyesinin Araştırılması" konulu çalışma 26.05.2017 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç. Dr. Mustafa GÖZ

Harran Üni. Tıp Fak.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN (Danışman)

Harran Üni. Tıp Fak.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSALAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üni. Tıp Fak.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

29.1.05.2017

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen başta danışmanım saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mustafa GÖZ'e, Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN'a, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında büyük emek harcayan değerli hocam Öğr. Gör. Reşat DİKME'ye, Biyokimya Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya ve Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, Op. Dr. Bayram Yılmazkaya ve perfüzyonistlerine, abstract kısmı için değerli vaktini ayıran sayın hocam Okt. Hüseyin KOÇ'a, başta Gülten AKCAN olmak üzere Harran Üniversitesi perfüzyonistlerine, dönem arkadaşlarıma, ekonomik destekte bulunan HÜBAK 'a, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına

Sabrı, hoşgörüsü ve sevgisiyle her zaman yanımda olan Mesut AKÇA'ya ve hayatımın her anında desteklerini eksik etmeyen değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Nur Dilber ASLAN**

**2017**

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	I
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	II
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b> .....	V
<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	VI
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	VII
<b>ÖZET</b> .....	VIII
<b>ABSTRACT</b> .....	X
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Kalbin Yapısı.....	3
2.1.1. Perikardın Anatomisi.....	4
2.1.2. Perikardiyal Sıvı.....	6
2.1.3. Perikardın Fonksiyonu ve Fizyolojisi.....	7
2.2. Tarihçe.....	8
2.2.1. Ekstrakorporeal Dolaşımın Tarihçesi.....	8
2.2.2. Koroner Arter Bypass Cerrahisinin Tarihçesi.....	9
2.2.3. Ülkemizde Kalp Cerrahisi.....	10
2.3. Kardiyopulmoner Bypass.....	11
2.3.1. Kanüller.....	12
2.3.2. Venöz Rezervuar.....	14
2.3.3. Pompa.....	14
2.3.4. Oksijenatörler.....	15
2.3.5. Isı Değiştirici (Heat Exchanger).....	15
2.3.6. Kardiyotomi Aspirasyon Sistemi.....	16
2.3.7. Vent Sistemi.....	16
2.3.8. Filtreler.....	16

2.4. Kardiyovasküler Hastalık Tanımı.....	17
2.4.1. Ateroskleroz.....	17
2.4.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz için Risk Faktörleri.....	19
2.5. Kardiyak Biyobelirteçler.....	21
2.5.1. Kardiyak Hasar Biyo-Belirteçleri.....	22
2.6. PAPP-A.....	23
2.7. Seruloplazmin.....	25
2.8. Paraoksonaz/Arilesteraz (PON1).....	26
2.9. Total Oksidan Seviye (TOS).....	27
2.10. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	28
2.11. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	28
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>29</b>
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	29
3.2. Örneklerin Hazırlanması.....	29
3.2.1. Perikardiyal Sıvının Eldesi.....	29
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	30
3.4. PAPP-A Düzeyinin Ölçülmesi.....	30
3.4.1. Testin Çalışma Prensibi.....	31
3.4.2. Perikardiyal Sıvı Örneklerin Çalışılması.....	31
3.4.3. Çalışma İçin Gerekli Malzemeler.....	32
3.4.4. Çalışma Öncesinde ELİSA Kitinin Hazırlanışı.....	32
3.4.5. PAPP-A'nın ELİSA Çalışma Prosedürü.....	33
3.5. Seruloplazmin (Ferrooksidaz) Düzeyi Ölçümü.....	34
3.6. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	34
3.7. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü.....	34
3.8. Total Oksidan Seviye (TOS) Düzeyi Ölçümü.....	34
3.9. Total Antioksidan Seviye (TAS) Düzeyi Ölçümü.....	35
3.10. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü.....	35

3.11. İstatiksel Analiz.....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>42</b>
<b>6.KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>7.EKLER.....</b>	<b>58</b>



## ŞEKİL DİZİNİ

## Sayfa No

Şekil 1. Kalbin Tabakaları.....	4
Şekil 2. Perikard.....	6
Şekil 3. Perikard Yapısı.....	7
Şekil 4. Kalp-Akciğer Makinesinin Görüntüsü.....	11
Şekil 5. Kalp-Akciğer Makinesinin Kalbe Bağlanma Şekli.....	14
Şekil 6. Ateroskleroz Aşamaları.....	18
Şekil 7. Oksidatif Stres İndeks Seviyeleri ve Serum PAPP-A Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	38
Şekil 8. Paraoksonaz ile PAPP-A Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	39
Şekil 9. Arilesteraz ve PAPP-A Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı.....	40
Şekil 10. Seruloplazmin Perikardiyal Sıvı ile PAPP-A Perikardiyal Sıvı Seviyeleri Korelasyonu.....	41



## TABLO DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> 40 Hastanın Ortalama Yaşı.....	29
<b>Tablo 2.</b> Hastalardaki Perikard PAPP-A, Seruloplazmin, PON, ARİ ve Antioksidan Düzeylerinin Minimum, Maksimum, Ortalama ve Standart Sapma Sonuç Tablosu.....	36
<b>Tablo 3.</b> PAPP-A, Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arelisterez, TAS, TOS ve OSİ Arasında Korelasyon Tablosu.....	37



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AMİ</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ANP</b>	: Atrial Natriüretik Peptid
<b>ARİ</b>	: Arilesteraz
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretik Peptid
<b>BSA</b>	: Vücut Yüzey Alanı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>ELISA</b>	: Enzim Bağlı İmmunosorbent Yöntemi
<b>GDF-15</b>	: Growth Differentiation Factor
<b>IGF-I</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-I
<b>İMA</b>	: İnternal Mammarian Arter
<b>KABG</b>	: Koroner Arter Bypass Greft
<b>KHV</b>	:Kardiyovasküler Hastalık
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner Bypass
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>PAPP-A</b>	: Gebeliğe Bağlı Plazma Protein A
<b>PON</b>	: Paraoksonaz
<b>ProMBP</b>	:Proform Eozinofil Major Basic Protein
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviye
<b>TNT</b>	: Troponin T
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Seviye

## ÖZET

# KARDİYOPULMONER BYPASS'A ALINAN HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVI İÇERİSİNDEKİ PAPP-A VE SERULOPLAZMIN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

**Nur Dilber ASLAN**

**Perfüzyon Teknolojisi, Yüksek Lisans Tezi**

Kalp ve akciğerlerin işlevlerinin durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için önemlidir. Açık kalp cerrahisi ameliyatlarında kalp ve akciğerlerinin görevi olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak vücut dışında kalp-akciğer makinası veya kardiyopulmoner bypass denilen cihaz yapmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyada mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda giderek artan bir rol almaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisi için kan ve kalp dokusunun yanında perikardiyal sıvı (PS) da kullanılabilir. Perikardiyal sıvı analizi: çeşitli perikardiyal ve kardiyovasküler hastalıklarda birçok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlamaktadır.

PAPP-A, damar düz kas hücresinde etkili olarak ateroskleroz gelişiminde rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü I'in (IGF-I) özgül aktivatörüdür. Aynı zamanda inflamasyon ve plak rüptüründe de etkilidir. Seruloplazmin ise %7-8 karbonhidrat içerikli, inflamasyonda ılımlı bir cevap oluşturan bir akut faz proteindir. Kardiyovasküler hastalıklarda bu parametreler perikardiyalde bakılmadığı için, yaptığımız çalışmada açık kalp cerrahisi geçiren hastaların perikardiyal sıvısına süzülen PAPP-A, Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arilesteraz, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin kardiyovasküler hastalıklardaki seviyesinin tespit edilmesi, bu parametreler ile KVH ilişkisinin çözümlenmesi ve böylelikle hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza çeşitli kardiyovasküler hastalıklardan dolayı KPB ile ameliyat edilen 28'i erkek 12'si kadın olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Bu hastalardan perikardiyal sıvı alınarak; eliza yöntemi ile PAPP-A, erel metodu ile Seruloplazmin, rel assay kiti ile Paraoksonaz ve Arilesteraz çalışıldı. Ayrıca Total Antioksidan Stres (TAS), Total Oksidatif Stres (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ölçümleri de yapıldı.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada PAPP-A ile Seruloplazmin arasında korelasyon açısından anlamlı bir ilişki çıkmamıştır. Seruloplazmin ile Arelisterez arasında ise negatif bir ilişki olup ( $r=-0.509$ ) aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p=0.022$ ,  $p<0.05$ ). Bu sonuçlar kıyaslandığında çalışmalar birbirini desteklemediği için parametrelerin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini açıklayabilmek adına daha geniş hasta gruplarında yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner bypass, Kalp akciğer makinesi, Kardiyovasküler hastalık, Belirteç, Perikardiyal sıvı, PAPP-A, Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arilesteraz, TOS, TAS, OSİ



## **ABSTRACT**

### **THE INVESTIGATION OF PAPP-A AND CERULOPLASMIN LEVELS IN PERICARDIAL LIQUIDS OF THE PATIENTS TAKEN INTO CARDIOPULMONARY BYPASS**

**Nur Dilber ASLAN**

**Perfusion Technology, Master's Thesis**

Stopping the functions of the heart and the lungs and evacuating the blood in the heart are important for the application of an open heart surgery. A device outside the body, named heart-lung machine or cardiopulmonary bypass temporarily performs the duties of pumping and ventilation which naturally belong to the heart and the lungs during open heart surgeries.

Cardiovascular diseases play a rising role in becoming the major cause of mortality and morbidity around the world. Pericardial fluid (PF) can also be used along with blood and heart tissues for the diagnosis of cardiovascular diseases. The analysis of pericardial fluid provides an understanding of many pathophysiological mechanisms in various pericardial and cardiovascular diseases.

PAPP-A is the specific activator of insulin-like growth factor I (IGF-I), which plays a role in the development of atherosclerosis in vascular smooth muscle cells. Likewise, it is effective in inflammation and plaque rupture, too. Ceruloplasmin, on the other hand, is an acute phase protein which has a 7-8% carbohydrate content and constitutes a mild response in inflammation. Since these parameters are not looked at in cardiovascular diseases, we aimed to detect the level of PAPP-A, Ceruloplasmin, Paraoxonase, Arylesterase, TOS, TAS and OSI values in pericardial fluids of the patients who underwent open heart surgery in cardiovascular diseases; to analyze the relationship of KVH with these parameters and contribute to the understanding of the pathophysiology of the disease.

40 patients, 28 of whom were male and 12 of whom were female were included in our study, and these were the patients who were operated on CPB due to various cardiovascular diseases. By taking pericardial fluids from these patients; PAPP-A was examined with eliza method; Ceruloplasmin was examined with erel method; Paraoxonase and Arylesterase were

examined with rel assay kit. Besides, Total Antioxidant Stress (TAS), Total Oxidative Stress (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI) were also studied.

As a result, there was no significant relationship between PAPP-A and Ceruloplasmin values in terms of correlation in this study. Ceruloplasmin and Arylesterase, on the other hand, have a negative correlation ( $r=-0.509$ ) and they have a meaningful relationship ( $p=0.022$ ,  $p<0.05$ ). When these results are compared, we believe that prospective studies are necessary in wider patient groups so as to clarify the relationships of the parameters with cardiovascular diseases since the studies do not support each other.

**Key Words:** Cardiopulmonary bypass, Heart-Lung machine, cardiovascular disease, indicator, pericardial fluid, PAPP-A, ceruloplasmin, paraoxonase, arylesterase, TOS, TAS, OSI

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler cerrahide, görüş netliği ve güvenliği için kalp ve akciğerlerin işlevlerinin durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması önemlidir. Açık kalp cerrahisi ameliyatlarında kalp ve akciğerlerinin görevi olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak vücut dışında kalp-akciğer makinası denilen cihaz yapmaktadır. Cerrahi alanda kanül ve tüp setlerle alınan kan, kalp akciğer makinesi kullanılarak oksijenlendirildikten sonra hastanın dolaşımına geri verilmektedir. Bu sirkülasyona ekstrakorporeal dolaşım, işleme ise kardiyopulmoner bypass (CPB) denilmektedir.

Kanın vücut dışına çıkışı ve vasküler endotelden farklı yapay yüzeylerle temasa geçmesi ve kullanılan ilaçlardan dolayı hastanın metabolizma, kan, doku ve immün sisteminde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler kandaki parametrelere de yansımaktadır.

Günümüzde kullanılmaya devam eden CPB tekniği kardiyovasküler hastalıkların (KVH) cerrahi tedavisine olanak sağlamaktadır (1). KVH adı altında; koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, periferik arter hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği ve kardiyomyopati bulunmektedir (2). Kardiyovasküler hastalıklar, dünyada mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda giderek artan bir rol almaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre 2030' a kadar KVH nedenli ölüm sayısının 24 milyon kişi artacağı ileri sürülmüştür. Bu sayı dünya çapında ölümlerin dörtte üçünden daha fazladır (3). Bu sebeple küresel bir sağlık problemi özelliği taşıyan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi büyük bir önem taşımaktadır. Bu hastalıklarda normal biyolojik/patolojik süreçte ve tedaviye yanıtta indikatör olarak kullanılan biyolojik parametreler vardır. Bu belirteçler; hastalık sürecini belirleme, teşhis ve takip, hastalığa yatkınlığı saptama ve özgül tedavilerin uygunluğunu belirlemede görev alırlar. Kardiyak belirteçler, miyokardiyal hasar meydana gelmesiyle dolaşıma gönderilen hücresel yapıların protein elemanlarıdır. Bunlar, akut kardiyak yetmezliğin (KY) alevlenmesi, şüpheli akut koroner sendrom, göğüs ağrısıyla gelen hastaların tanısı, tedavi ve risk belirlenmesinde kullanılmaktadırlar (4,5).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisi için kan ve kalp dokusunun yanında perikardiyal sıvı (PS) da kullanılabilir. İki perikard yaprağı arasında bulunan normalde mezotel hücreleri tarafından salgılanan 15-35 mL kadar sıvıdır (6). Perikardiyal sıvı analizi: çeşitli

perikardiyal ve kardiyovasküler hastalıklarda birçok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlamaktadır (7).

PAPP-A, damar düz kas hücresinde etkili olarak ateroskleroz gelişiminde rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü I'in (IGF-I) özgül aktivatörüdür. Aynı zamanda inflamasyon ve plak rüptüründe de etkilidir. AKS'li hastalarda IGF-I ve PAPP-A seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. PAPP-A'nın kararsız aterosklerotik plakta meydana geldiği saptanmıştır. Düşük yoğunluklu plaktaki lipoproteinlerin makrofajlarca alınması ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salgısını artırarak plak oluşmasının ilerlemesine ve kararsızlığına sebep olduğu ifade edilmektedir. Yapılan birçok araştırmada AKS'li hastalar, sağlıklı gruplarla karşılaştırılmış ve PAPP-A seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (8).

Seruloplazmin, %7-8 karbonhidrat içerikli, inflamasyonda ılımlı bir cevap oluşturan bir akut faz proteinidir. Seruloplazminin başlıca bakır taşınımı, organik aminlerin oksidasyonu, transferrin aracılığı ile alınabilmesi için Fe<sup>+2</sup>'nin Fe<sup>+3</sup>'e oksidasyonu ve lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkinliği gibi işlevleri bulunur. Seruloplazminin çeşitli kardiyovasküler hasarlarda ve infarktüs sonrası yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Seruloplazmin seviyelerinin ateroskleroz, abdominal anevrizma, stabil olmayan anjina, vaskülit ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hasarları bulunanlarda ve MI hastalarda arttığı görülmüştür (9).

Tüm bu bilgiler göz önünde tutularak çalışmamızda; çeşitli kardiyovasküler hastalıklardan dolayı açık kalp cerrahisi geçiren hastaların perikardiyal sıvısına süzülen PAPP-A, Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arilesteraz, TOS, TAS ve OSİ değerlerinin kardiyovasküler hastalıklardaki seviyesinin tespit edilmesi, bu parametreler ile KVH ilişkisinin çözümlenmesi ve böylelikle hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalbin Yapısı

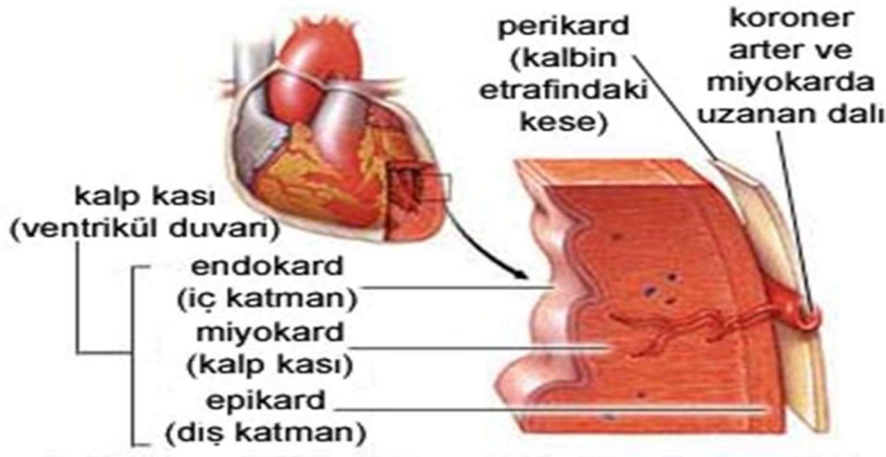
Göğüs boşluğunda alt mediastinum'un orta bölümünde, iki akciğerin arasında perikard adı verilen kesenin içinde yer alan kalp, erişkin kadınlar da ortalama ağırlığı 230-280 g iken erkekler de bu sayı 280-340 g' dir (10). Kalp dıştan içe perikard, epikard, miyokard ve endokard olmak üzere üç farklı yapıdan meydana gelir (Şekil 1).

**Perikard:** Kalbin çevresini saran çift tabakalı, kese şeklindeki bir koruyucu yapıdır. Fibröz perikard denilen sert, fibröz bağ dokusundan meydana gelen dış tabaka ile seröz perikard denilen ince, basit skuamöz epitelden meydana gelen saydam bir iç tabakadan oluşur. Seröz perikard kendi içinde de paryetal ve visseral kısımlardan oluşur. Seröz perikardın iki tabakası da nemli, düz ve mezotel yapılıdır. Perikard boşluğu bu iki seröz tabakanın arasında bulunur ve yaklaşık olarak 15-50 ml perikard sıvısı içerir.

**Epikard:** Dış tabaka olup, kalbi saran ince seröz membranın visseral yaprağından ibaret olan tek katlı mezotel hücre tabakasıdır. Bu tabaka kalbin kaygan dış yüzeyini oluşturur. Perikardın dış yüzeyinden boşluk ile ayrılmaktadır.

**Miyokard:** Kalbin orta tabakası olan bu yapı kardiyak kas hücrelerinden oluşur. Bu hücreler uzun, gergin ve dallanmış şekilli olup kasılmalara izin verecek yapıda bağlantılara sahiptirler.

**Endokard:** Kalbin iç tabakası olarak adlandırılmakta ve kalp kapakçıklarının tümünü saran tek sıralı yassı epitel dokudan oluşmaktadır. Bu kaygan yüzey kanın kalbin içinde en az sürtünme ile kolaylıkla hareket etmesine olanak sağlar.



Şekil 1. Kalbin Tabakaları

İki atrium ve iki ventrikülden oluşan kalbin, sağ atriumuna vücudun farklı kısımlarından kalbe giren 3 ana ven açılır. Bunlar süperior vena cava, inferior vena cava ve koroner sinüstür. Sol atriuma ise, aynı yapıda olan 4 adet pulmoner ven açılır. Sağ ventrikülden A. Pulmonalis, sol ventrikülden aort damarları çıkış yapmakta ve vücudun tüm dokularından dönen kan, sistemik dolaşımdan sağ atriuma girmektedir. Sağ atriumda bulunan önemli miktardaki kan, daha sonra sağ ventriküle geçer ve sağ ventrikülün kasılması ile beraber sağ ventriküldeki kan A. Pulmonalis yolu ile pulmoner akciğerlere aktarılır. Dört pulmoner ven aracılığıyla akciğerlerden dönen kan sol atriuma ulaşır ve kan buradan da sol ventriküle geçer. Kanın aort yardımı ile vücudun bütün kısımlarına yayılması sol ventrikülün kasılması ile gerçekleştirilir (11,12).

### 2.1.1. Perikardın Anatomisi

Kalbin ve büyük damarların kök kısımlarının çevresini koni şeklinde saran bir yapıdır. Perikardın visseral perikard ve pariyetal perikard olmak üzere iki katmanı vardır (13,14). Sternum ile 2.-6. kıkırdak kaburgalar arasında, 5.-8. torakal omurların ön kısmında orta mediastende bulunur. Sağda sternumun 1-1,5 cm kadar sağına uzanırken, solda ise 5. İnterkostal

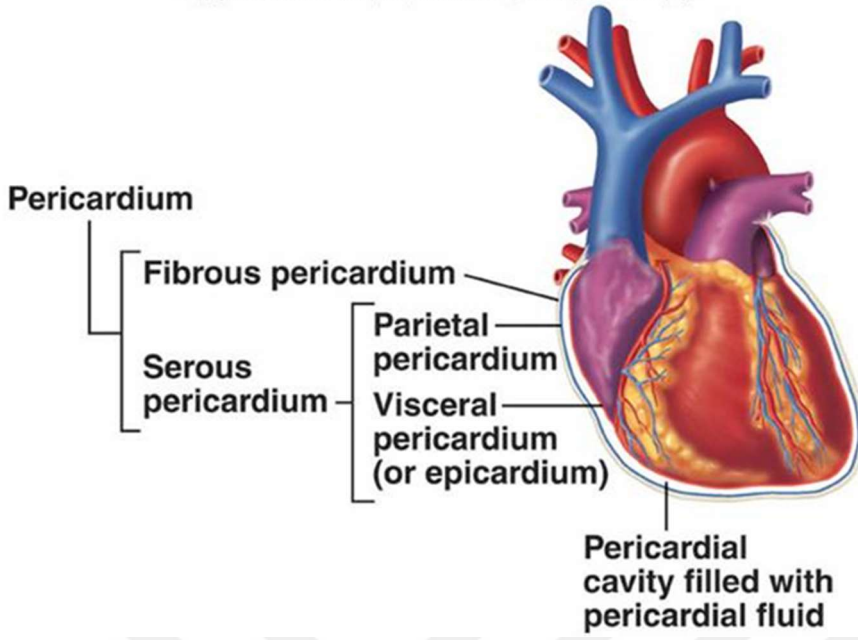
aralıkta orta hattın 7-9 cm soluna uzanmaktadır. Yan taraflar kıkırdak kaburgalar, plevra ve akciğerlerin ön kenarları ile çevrilidir.

Perikard aort kökünün yukarısında ortalama 6 cm üzerinde arkus aortaya, sinoatriyal nodun birkaç santimetre üzerinde vena kava süperior ile pulmoner venlere uzanarak bu damarların adventisyası ile birleşir. Vena kava inferiyora, süperior ve inferior pulmoner venlerin üzerinden geçerek ulaşır. Vena kava inferiyorum etrafında halka gibidir, fakat bu damarı sarmaz ve yine bu kısımda diyafragma yapışır. Sol atriya pulmoner venlerin girdiği kısımda atriyoventriküler sulkusun üst tarafında yapışır. atriyum arka duvarı perikardın dışındadır.

Gevşek bir biçimde perikard mediasten içinde komşu dokulara ligamanlar yoluyla bağlanır. Taban bölümü diyafragmanın sentrum tendineum'una birleşmiştir. Önde göğüs kafesinin arka yüzüne ligamentum sternopericardiaca yoluyla bağlanır. Omurlara arka yüzünü bağlayan bağlara da ligamentum pericardacovertebrales denir. Bu bağlar solunum evresi ve vücudun postüründen bağımsız bir şekilde kalbin göğüs boşluğunda olabildiğince sabit kalmasını sağlar.

Visseral perikard kalbin epikard yüzeyine yapışık olup seröz bir membrandır. Visseral perikard büyük damarların çıktığı yerden geriye doğru kıvrılarak kesintiye uğramaksızın pariyetal perikardın iç yaprağını meydana getirmektedir. Kalbin yüzeyini örten bölümüne lamina visceralis veya epikardiyum denilirken, pariyetal perikardın iç yüzeyini örten kısmına da lamina parietalis adlandırılır. Perikardın dış tarafını meydana getiren pariyetal perikard fibröz bir dokudur. Bu doku visseral perikard ve pariyetal plevraya göre daha kalın bir zardır. Kalınlığı ortalama 0,8-2,5 mm olan pariyetal perikard, hem kollajen hem de elastin lifler içeren aselüler bir yapıdadır. Bu iki katman arasında perikard boşluğu bulunmaktadır (Şekil 2).

Parietal perikard aşağıda diafragmanın santral tendonu ile kaynaşmaktadır. Yukarıda ise asendan aorta ve ana pulmoner arterlerin her yanını sarmış olup bu iki ana damarların arkasında, atriumlar, vena kava süperior ve üst pulmoner venlerin önünde olan ve transvers sinüs denilen bir boşluk meydana getirmektedir. Sol atrium ve dört pulmoner venin arkasında kalan ters U şeklindeki boşluğa ise oblik sinüs (Haller çıkmazı) denir (15).

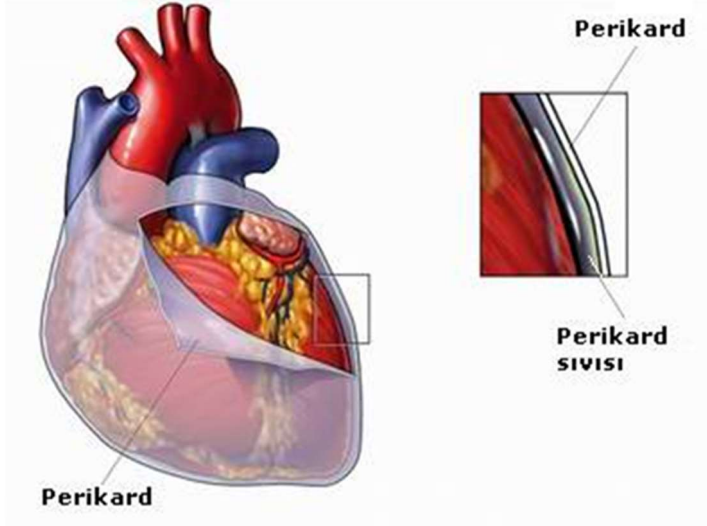


Şekil 2. Perikard

### 2.1.2. Perikardiyal Sıvı

Perikardiyal sıvı normalde 15-50 ml seröz sıvı olup, visseral perikard'dan salınıp paryetal plevradan drene olmaktadır. Bu sıvı kan plazmasının bir ultrafiltratıdır. Visseral perikardı meydana getiren mezotelyal hücrelerce yapılır, pariyetal ve visseral perikard tabakaları arasındaki perikardiyal kavitede toplanır (Şekil 3). Bu sıvıdaki elektrolit içeriği plazmaya yakın, protein derişimi plazma protein derişiminden daha düşüktür. Ancak albümin, plazmada fazla miktarda bulunması ve transmembran geçişinin kolay olmasından dolayı perikardiyal sıvıda rölatif olarak fazladır. Visseral perikardın mezotel hücrelerinin yüzeyinde olan 1 mikron genişliğinde ve 3 mikron yüksekliğindeki mikroviller aracılığıyla perikard sıvısının miktarı ve iyon dengesi düzenlenir. Perikardiyal mayii, kalbin kasılmaları esnasında kayganlığı sağlayarak, perikard yapraklarının kolay hareketini sağlar. Sürtünmeyi en aza indirerek kalbin üzerindeki yerçekimi kuvvetlerinin eşit dağılmasını sağlayan perikardiyal mayii, ayrıca kalbin farklı boşluklarında transmural basıncının sabit kalmasını da sağlamaktadır.

Perikardın A. Mammaria interna'nın musculophrenic dalından beslenmesi sağlanır. Bronşiyal, özafagial ve üst frenik arterlerden de ince dallar alır. N. Vagus ve N. Phrenicus tarafından innervasyonu olur (16,17).



Şekil 3. Perikard Yapısı

### 2.1.3. Perikadın Fonksiyonu ve Fizyolojisi

1. Perikardı bağlayan ligamanlar kalbin torsiyonunu ve yer değiştirmesini engelleyerek vücut pozisyonundaki değişiklikler esnasında aşırı hareket etmesini önler.
2. Perikard, kalbin etrafındaki yapılara yumuşak ve seröz bir kese ortamı sağlar. Kaygan perikardiyal mayii yardımıyla kalbin çalışması esnasında sürtünmeyi en aza indirir, içinde rahat hareket edebileceği bir ortam oluşturur.
3. Perikard miyokardın dayanaklılığını arttırarak kalbin üzerinde koruyucu bir rol oynamaktadır. Bazı çalışmalar, perikardı olmayan kalpte intrakardiyak basıncın 1 atmosfere çıkarılması ile miyokard rüptüre olurken; perikarı sağlam olan kalpte bu değer 1.75 atmosfer olduğunu göstermiştir.
4. Perikard, sağ kalp boşlukları gibi ince duvarlı olan bölgeler için önemli olan aşırı dilatasyonu önler.

5. Hidrostatik basınçların dağılımını dengeler. Ventrikül sistolü esnasında intraperikardiyal basıncı düşürerek, atriumların kanla doluşu kolaylaştırır. Normal intraperikardiyal basınç +5 ile -5 cm H<sub>2</sub>O arasında solunumla değişir.
6. Perikard mezotel hücrelerinden eikozanoidler ve prostoglandinler salgılanır. Böylece mezotel hücreleri miyosit yapısı, işlevi ve gen ekspresyonunu etkilemektedir.
7. Ventriküller arasındaki diyastolik coupling'i sağlayarak, ventriküllerin diyastolik doluş esnasında birbirleriyle etkileşmesine neden olmaktadır.
8. Akciğer, mediasten, özefagus, diafragma ve plevra gibi komşu organlardan enfeksiyonların kalbe yayılmasına karşı mekanik bir bariyer meydana getirir.
9. Oldukça iyi innerve olan perikard ayrıca mekanoreseptör, kemoreseptör ile frenik afferent sinirleri de taşımaktadır. Perikard veya epikardın veya her ikisinin irritasyonundan kaynaklandığı düşünölen reflekslerin oluşumunda ve perikarda ağrı uyarıların taşınmasında rol almaktadır (18).

## 2.2. Tarihçe

### 2.2.1. Ekstrakorporeal Dolaşımın Tarihçesi

Kan dolaşımının "De Motu Cordis" adlı kitabında William Harvey'in ilk kez tarif etmesi ekstrakorporeal dolaşım için bir başlangıç sayılabilir. İlk yapay sirkölasyon Le Gallois tarafından 1812'de tavşanda karotis arterlerden beynin kanlanması için kullanılmıştır. 1869'da ise Ludwig ve Schmidt, defibrine kanı gaz dolu balon içinde sallayarak oksijenlendirmişlerdir. Hava kabarcıklı oksijenatörü 1822'de Von Schroder bulmuştur. Ringer 1883'de kalbin potasyum ile inhibe, kalsiyum ile stimüle olduğunu göstermiştir. İlk kez kan pompası 1885'de Von Grey ve Gruber tarafından geliştirilmiş olup kanın içi boş bir silindir içinde oksijene maruz bırakılması ile oksijen baloncuklarıyla arteriyelize edilmesini sağlamışlardır. 1895'de Jacobi izole hayvan akciğerini oksijenatör olarak kullanmıştır.

Heparin bulunana kadar kanın pıhtılaşmasını önlemek için kan, defibrine olana kadar çalkalanmak durumundaydı. 1915 yılında Jac Mclean isimli bir tıp öğrencisinin heparini bulması ile ekstrakorporeal dolaşım konusunda önemli çalışmalara adım atılmıştır. 1935 yılında

18 gün boyunca bir kedinin tiroid bezini perfüze edebildikleri bir cihazı geliştiren Alexis Carrel ve Charles Lindbergh, daha sonraki yıllarda da bu cihazla birçok organı perfüze etmeyi başardılar.

1930'da Claude Beck yine hayvanlarda etraf dokuları pedikül şeklinde miyokard üzerine yerleştirerek revaskülarizasyon sağlamaya çalışmış, başarılı olmasından sonra insanlarda da uygulamaya geçmiştir. Philadelphia'da John Gibbon'un çalışmaları 1932'de yanında çalıştığı Dr. Edward Churchill'in pulmoner embolektomi yaptığı bir bayan hastanın ölümüne tanıklığı ile başlamaktadır. 1937 yılında üç hayvan üzerinde yeterli kardiyorespiratuar fonksiyonları kısa bir süre için bile olsa sağlayabildiği cihaz ile ilk başarılı demonstrasyonu gerçekleştirmiştir. John Gibbon, 6 Mayıs 1953'de ilk kez geliştirmiş olduğu kalp akciğer makinesini genç bir bayan hastada atrial septal defekt onarımını başarılı bir şekilde gerçekleştirerek, modern açık kalp cerrahisi çağını başlatmıştır. Aynı tarihlerde C. Walton Lillehei ve ark. "kontrollü kros-sirkülasyon" denilen çapraz dolaşım tekniği ile pek çok başarılı operasyona imza atmıştır. Mart 1955'de Kirklin, Mayo-Gibbon tarafından uygulanan tekniğe benzer bir teknikle intrakardiyak defekti onarımları başlatmıştır. DeWall ve Lillehei tarafından 1956 yılında bubble oksijenatörleri geliştirilmiştir.

### **2.2.2. Koroner Arter Bypass Cerrahisinin Tarihçesi**

Axis Carel deneylerinde revaskülarizasyon girişiminde bulunmuş olsa da 1930'lara kadar kayda değer bir gelişim olmamıştır. Kanadalı bir cerrah olan Arthur Vineberg, 1946 yılında internal mammarian arteri (İMA) bir tünel şeklinde iskemik miyokarda yönlendirerek kanlandırmayı amaçlamıştır. Bu yöntem iskemik miyokardın perfüzyonunu arttırmaya yönelik ilk çalışma olarak kabul edilmektedir. Vineberg operasyonu 1960'larda ABD ve Kanada'da ki merkezlerde yapılır hale gelmiş, aynı zamanlarda Longmire ve arkadaşları da iskemik koroner kalp hastalığı tedavisinde ilk koroner endarterektomi uygulamasını yayımlamışlardır. 1962'de Cleveland Clinic'de Sones ve Shirey ilk koroner anjiyografiyi başarılı bir biçimde gerçekleştirmişlerdir. Bu durum koroner arter hastalığının tanınmasında ve koroner arter cerrahisinin gelişiminde önemli bir aşama sağlamıştır. 1962-1967 yılları arasında koroner arter revaskülarizasyon girişimleri sporadik vakalar olarak kalmışlardır. Vladimir Demikhov, 1952'de köpeklerde İMA ile sol koroner arter arasındaki ilk başarılı anastomuzu yapmıştır.

1958'de William Longmire ise sağ koroner artere endarterektomi uygularken arterin yırtılması ile internal mammarian arteri ilk kez bir koroner artere anastomoze etmiştir.

W. Duddley Johnson otojen safen ven grefti ile 1964'de ilk başarılı koroner arter bypass greft (KABG) operasyonunu gerçekleştirmiştir. 1967'de Kolessov, 6 hastada internal mammarian arterin koroner artere anastomozunu bildirmiştir. Bailey, Green ve Hirose koroner arter için İMA kullandıkları vakalarını bildirmişlerdir. Favaloro safen ven greft yöntemi 1968'de revaskülarizasyon sağlamış, 1969'da W. Dudley Johnson ve arkadaşları da 301 hastalık serilerini yayımlamalarıyla beraber günümüzde bildiğimiz konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi başlamış kabul edilebilir. Venöz sistemden gelen ve venöz rezervuarda toplanan kanı belli bir basınçta ve akım hızında oksijenatöre, oradan da arteriyel sisteme ulaştırarak kalbin görevini geçici olarak üstlenen yapılardır. Ayrıca ameliyat sahasındaki kanın tekrar aspire edilerek dolaşıma katılmasına, sol ventrikülün dekomprese edilmesine ve kardiyoplejinin gönderilerek koroner arterlerin perfüze edilmesine olanak sağlar.

Günümüzde üç çeşit pompa kullanılmaktadır:

1. Döner (roller) pompa
2. İmpeller pompa
3. Sentrifugal pompa

### **2.2.3. Ülkemizde Kalp Cerrahisi**

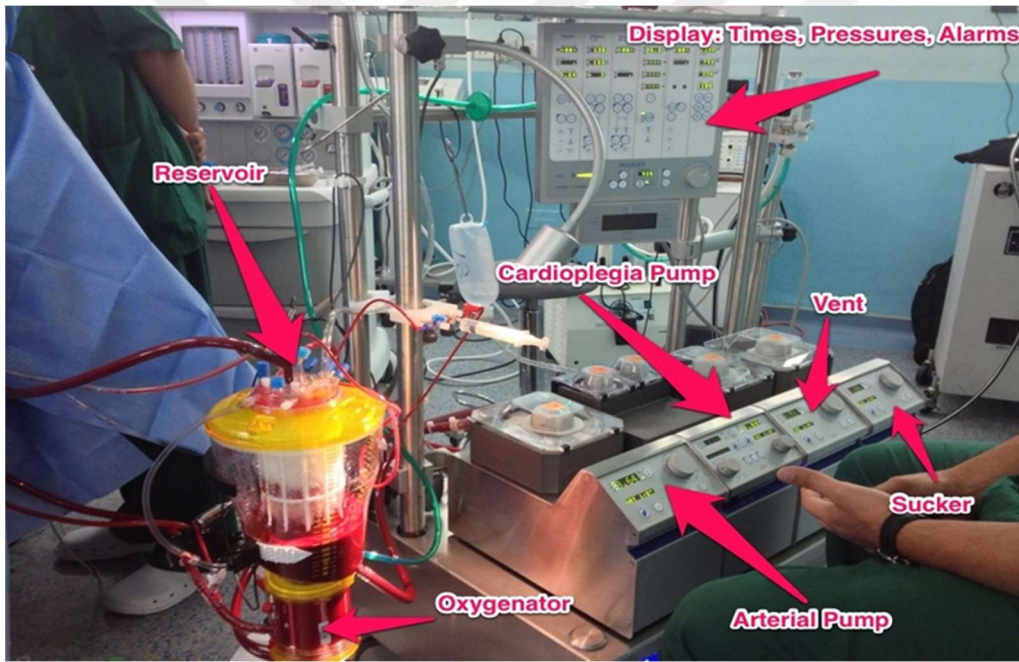
Dünyada bu gelişmeler yaşanırken ülkemizde de kalp cerrahisinin gelişimine bakıldığında ilk çalışmalar 1950'li yıllarda perikardiyektomi ve kapalı mitral komissurotomi ile başlamıştır. Kalp akciğer makinesi ile ilk açık kalp ameliyatı Hacettepe Hastanesinde 10 Aralık 1960'da gerçekleşmiştir. Dr. Mehmet Tekdoğan 20 yaşındaki genç bir kızda ASD tamiri gerçekleştirmiştir. Ülkemizdeki ilk seri halindeki kalp akciğer makinesi kullanılarak yapılan açık kalp ameliyatlarına Haziran 1962' Dr. Aydın Aytaç ve Dr. Mehmet Tekdoğan ile sürdürülmüştür. 1963'de Dr. Yüksel Bozer de ekibe katılmıştır. 1965 yılında Dr. Yüksel Bozer ile erişkin kalp cerrahisi alanında ülkemizde ilkleri gerçekleştirmişlerdir. Ekim 1963 yılında Siyami Ersek ve ekibi Haydarpaşa'da açık kalp ameliyatına başlamıştır. Ülkemizde ki ilk kapak ameliyatlarını Dr. Siyami Ersek, Dr. Kemal Beyazıt ve arkadaşları yapmıştır. ABD ve Avrupa'daki yeniliklerle beraber modern dizaynlı kalp akciğer makineleri 1980-1990 yılları



arasında ülkemizde de kalp damar cerrahisi merkezlerinde sıkça kullanılmaya başlanmıştır (19,20).

### 2.3. Kardiyopulmoner Bypass

Kalp-akciğer cihazı ve açık kalp cerrahisinin gelişimi doğru orantılıdır. Kalp ve akciğerlerin işlevlerinin durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için önemlidir. Açık kalp cerrahisi ameliyatlarında kalp ve akciğerlerinin görevi olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak vücut dışında kalp-akciğer makinası veya kardiyopulmoner bypass denilen cihaz yapmaktadır.



Şekil 4. Kalp-Akciğer Makinesinin Görüntüsü

Kardiyopulmoner bypass (KPB) 'ın en sık kullanılan temel elemanları; bir veya daha fazla venöz kanül, venöz rezervuar, pompa, oksijenatör, ısı değiştiricisi (heat exchanger), arteriyel hat filtresi ve aort kanüldür (Şekil 4). Kalp-akciğer makinesinin ana prensibi ise hastadan gelen kanın yer çekimi etkisiyle venöz rezervuarda toplanması ve burada toplanan kanın oksijenlendirilip pompa yardımı ile filtreden geçirilerek arteriyel sistem aracılığıyla

tekrar hastaya geri döndürülmesidir. Bu makine biyolojik olarak uyumlu maddelerden üretilmiştir.

Kalp akciğer makinesinin bu elemanları dışında birçok alt sistemi de bulunmaktadır. Kardiyotomi aspiratörü cerrahi sahadaki ve açık kardiyak alandaki kanı emer. Emilen kan filtre edildikten sonra hava kabarcıklarından arındırılmış bir durumda direkt olarak perfüzör sisteme verilir. Kardiyopleji sistemi ayrı bir dağıtıcı pompa, hazneye ve ısı değiştiriciye sahiptir. Kalbin diastolde durdurulması için bu sistem ile koroner arter dolaşımına potasyumdan zengin kan veya kristaloid solüsyon verilmektedir. Ayrıca sisteme ilaç eklenmesi ve kan örneği alınması için çeşitli giriş hatları da bulunmaktadır. Perfüzyon elemanları merkezlere göre değişebilmekle beraber ana elemanlar aynıdır.

### 2.3.1. Kanüller

Kanüller perfüzyon devresi ile hastanın bağlantısını sağlamaktadırlar. Perfüzyon devresinin kanülleri arteriyel kanül, venöz kanül, antegrad kardiyopleji ve retrograd kardiyopleji kanülleridir. Ayrıca sol ventrikül, pulmoner arter ve aort kökü venti de kullanılabilir (Şekil 5).

**Venöz Kanüller:** İliak ven, jugular ven, femoral ven ya da vena kavalara yerleştirilir. Kan, kalbin sağ atriyumu veya vena kavalardan gelerek bu kanüllerden yer çekimi, ekstrakorporeal dolaşım seviye farkı veya pompa oksijenatör sistemi ile drene edilmektedir. Venöz kanüllerin çapı arttıkça basınç düşmesi azalır ve akım daha iyi olmaktadır. En fazla kullanılan venöz kanül tipi olan iki aşamalı kanül, uç kısmında vena kava inferiorun içindeki bir açıklık ve orta kısımda sağ atriyum içinde kalan delikli bir kanüldür. Parsiyel bypass sağlayan kalbin gerilmesini engellemek için kalbin ayrıca vent edilmesi de gerekmektedir. Ayrıca sağ atriyuma yerleştirilen büyük çaplı tek uçlu kanüller de bulunmaktadır. Başka bir venöz kanülasyon biçimi ise iki tane tek uçlu kanül kullanılmasıdır. Vena kava superiora ve vena kava inferiora olmak üzere iki kısma yerleştirilir. Y konnektör aracılığıyla bu kanüller ana venöz hatta bağlanır. Bu şekildeki kanülasyon da parsiyel bypass sağlayabilir. Bir miktar kan kanüllerin çevresinden geçebilir ve kalp ile akciğere ulaşabilir. Vena kavalardan etrafına şerit dönülerek sıkıldığında kalbe ulaşan bütün kan kanüllere yönlendirilmiş olmaktadır. Buna da total bypass denmektedir. Venöz kanül listesi ağırlıklara göre kullanılacak büyüklükleri verir.

**Arteriyel Kanüller:** Bu kanüller pompa debisi ve hastanın vücut yüzey alanına (BSA) bakılarak seçilmektedir. Kanüle giren ve çıkan basınçlar arasındaki fark direnci gösterir. Basınç düşmesi arttıkça direnç de o kadar fazlalaşmaktadır. Kardiyopulmoner bypass uygulandığında asendan aorta doğrudan kanüle edilmektedir. Arteriyel kanül; iliak arter, femoral arter ya da aksiller artere yerleştirilmektedir.

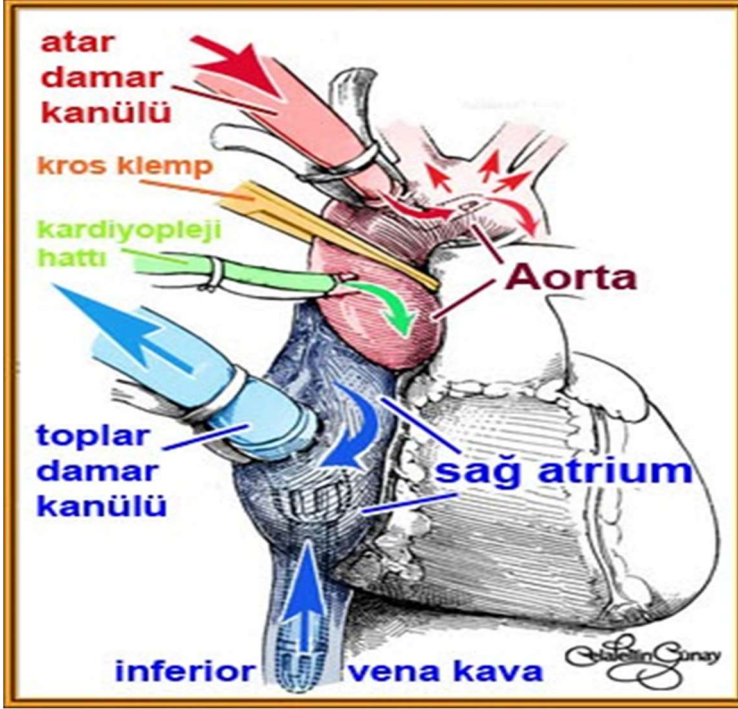
**Kardiyopleji Kanülleri:** Kalbi gevşeme evresinde durdurmak için kullanılan kardiyopleji sıvısı bu kanüller ile verilmektedir. Retrograd kardiyopleji kanülleri ve antegrad kardiyopleji kanülleri olmak üzere iki yolla kalbe verilir.

Retrograd kardiyopleji kanülü sağ atriyum yoluyla koroner sinüse yerleştirilir. Bu kanülün uç kısmında şişirilip kanın geri dönüşünü engelleyen bir balon bulunmaktadır. Akım ters yönde olarak koroner venlerden kapillerlere ve arterlere gönderilmektedir.

Antegrad kardiyopleji kanülü ise aort kökünden veya doğrudan koroner ağızlarına kardiyoplejinin verilmesidir. Aortaya konan klemp ve aort kapakları akımın diğer bölgelere gitmesini engelleyerek kardiyoplejiyi koronerlere yönlendirmektedir.

**Ventler:** Sol ventrikül ventleri, pulmoner arter ve aort kökü ventleri vardır. Bu ventler birçok şekil ve büyüklükte olabilmektedir. Şekilleri kanülasyon yerlerine bağlıdır. Aort köküne uygun kısa uçlu metal iğneler bulunur. Sağ superior pulmoner venden mitral kapak aracılığıyla sol ventriküle yerleştirilebilen uzun ince kanüller de bulunmaktadır. Kısa dik açılı kanüller ise sol ventrikül apexine yerleştirilebilirken, ana pulmoner arter ile pulmoner artere yerleştirilebilen kanüller de mevcuttur.

Cerrahi alandaki görüşü engelleyen kanamaların toplanmasında ve sisteme dahil edilmesinde kullanılırlar. Emici gücün ve akımın sürekli ayarlanması, hava ve partiküllerin sistem dışında tutulması önemlidir. Trombosit hasarına ve kaybına sebebiyet veren en önemli faktördür. Aspire edilen kan miktarı ile hasara uğrayan trombosit miktarı orantılıdır.



Şekil 5. Kalp-Akciğer Makinesinin Kalbe Bağlanma Şekli

### 2.3.2. Venöz Rezervuar

Volüm rezervuarları olmakla birlikte arteriyel pompanın hemen öncesinde bulunmaktadır. Venöz hattan gelip oksijenatöre girecek olan kanın toplanma yeridir. Kapasitesi genellikle 3-5 litre arasındadır. Sert ‘‘hard-shell’’ veya yumuşak polivinil-polikarbonat ‘‘soft-shell’’ yapıda bulunabilir. Sert yapıda olanlarda venöz sistemden gelen havaları kontrol etmek daha basitken, yumuşak yapıli rezervuarlarda masif hava emboli riskini azaltması avantajdır.

### 2.3.3. Pompa

Sıklıkla kullanılan roller pompa, sentrifugal pompa ve günümüzde kullanılmayan impeller pompa olmak üzere 3 çeşit pompa bulunmaktadır

**Roller Pompa:** Çift, döner başlıktan oluşan pompa başları 180 derecelik saat yönü tersi istikamette hareket eder. Dönerken çevreden geçen ve uçlarının temas ettiği polivinil silikon veya lateks tüpü 180 mmHg geri basınçla peş peşe sıkıştırıp gevşeterek tüp içindeki kanı ileriye

doğru iter. Böylece kan tp içinde tek yönde ve kesintisiz Şekilde ileriye doğru gönderilmektedir. Roller pompalar, sağlam, güvenli, düşük maliyetli ve kullanımı kolaydır.

**Sentrifugal Pompa:** Hızla dönen konsantrik koni biçiminde bir ark içerir. Geriye doğru yükselen basınç yapmaması ve embolilere yol amaması nedeniyle bu pompa da güvenilir olup rahat kullanıŐlıdır. Bununla beraber akım çeŐitliliđi nedeniyle elektromanyetik akım ölümü ile monitörize edilmelidir.

**İmpeller Pompa:** Konsantrik koni ve kanatçık ile ince levha içeren hızlı Şekilde dönen zorlayıcı bir pompa çeŐididir. Dönen kanatçıklar kanı ileriye doğru atar. Merkezkaç kuvveti ile konsantrik koniler yüksek hızla kan kütlesi içinde hareket ederler.

### 2.3.4. Oksijenatörler

Oksijenatörler oksijen ve karbondioksit deđiŐ tokuŐunun yapıldığı ortamlardır. Bubble (hava kabarcıklı) ve membran oksijenatör olmak üzere iki tip vardır.

Bubble oksijenatörde, oksijenin direkt olarak sistemik ven kanla difüzyon sahasında, kanın içinde binlerce küçük oksijen kabarcığı oluşur. Gaz deđiŐimi her bir kabarcık çevresinde oluşan ince film tabakasında olmaktadır. Karbondioksit bubble içine diffüze olurken, oksijen kana geçer. Karbondioksit plazmaya oksijenden 20 kat daha hızlı difüze olur.

Membran oksijenatörde gaz, kan ile direkt temasa girmemektedir. Silikon veya poliprolen mikropor membran aracılığıyla kan ile gazın kompartmanları ayrılır.

Günümüzde bubble oksijenatörlerin artık kullanılmazken, membran oksijenatörler yaygın olarak kullanılır. Akciğerin kan gaz deđiŐim alanına (100 m<sup>2</sup>) ne kadar yaklaŐırsa membran oksijenatrlerdeki kan gaz deđiŐimindeki basınç o oranda azabilecek, kan travması ve diğer komplikasyonlar en az seviyeye inecektir.

### 2.3.5. Isı Değiştirici (Heat Exchanger)

Kardiyopulmoner bypass sırasında vücut ısısını kontrol etmek için ısı deđiŐtiricisine ihtiyaç vardır. Heat exchanger de bulunan su, 1-2 C'den 42 C'ye kadar dolaŐmaktadır. 42 C'nin üzerinde ki ısı kan proteinlerinin hasar görmesine neden olur. Hastaya giren ve çıkan

kanın ısı farkından dolayı soğuma ısınmadan birkaç kat daha hızlı olmaktadır. Yetişkinlerde soğuma işlemi sırasında, ısı 30-37 °C arasında dakikada 0,7 ile 1,5 °C arasında azaltılmaktadır. Isınma esnasında ise ısı dakikada 0,2-0,5 °C hızında arttırılır. Vücut ısısı azaldıkça metabolik faaliyet ve oksijen tüketimi azalmaktadır.

### **2.3.6. Kardiyotomi Aspirasyon Sistemi**

Bu sistem operasyon sahasındaki kanı açık kalp cerrahisi şartlarında perfüzyon alanına geri sokmak için kullanılmaktadır. Böylece potansiyel kan kayıpları önlenmiş olur. Operasyon sırasında, kardiyotomi suction sistemi ile büyük hacimde hava ve doku artıkları aspire edilmekte ve rezervuardaki filtre aracılığıyla uzaklaştırılmaktadır.

### **2.3.7. Vent Sistemi**

Basıncı giderilmiş, gevşemiş, kasılma göstermeyen kalp, miyokardiyal ve akciğer hasarlarına sebep olan ventriküler gerilimi önler. Kardiyopulmoner bypass esnasında miyokardın gerilip iskemiye maruz kalmaması için sol kalbin drene edilmesi amacıyla kalbin boşaltılması (venting) yapılmaktadır. Ayrıca dolaşan kanla kalbin ısınması ve elektriksel aktivitenin başlaması da engellenmekte ve kalbin sol tarafından havanın çıkışı da bu yolla sağlanmaktadır. Vent işlemi asendan aort, sol atriyum, pulmoner arter ya da doğrudan ventriküle konulan bir kanül ile yapılmaktadır.

### **2.3.8. Filtreler**

Hava ve cerrahi sahadan aspire edilen doku, yağ parçacıkları gibi partikülleri, yakalamak için kullanılan sistemlerdir. Filtreler, venöz rezervuar içinde ve arteriyel hat üzerinde bulunabilir. Kullanılan filtreler ikiye ayrılır. Tarama filtreleri; polyester yapıdan oluşan, porlar içeren filtrelerdir. Bu filtrelerin amacı arteriyel hatta kullanılarak embolilerin arteriyel dolaşıma geçişini engellemektir. Hava ve partikül embolileri kan elemanlarına zarar vermeden yakalamak için uygundur. Derinlik filtreleri ise paketlenmiş fiberden veya porlu köpükten meydana gelmiştir. Genellikle venöz rezervuar içinde bulunur (21,22).

## 2.4. Kardiyovasküler Hastalık Tanımı

KHV, kalp ve damarlarda meydana gelen bozukluklar nedeniyle oluşan bir grup hastalıklara verilen addır. Kardiyovasküler hastalık grubunda bulunan kalp hastalıkları, doğuştan ve sonradan edinilen hastalıklar olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Doğuştan gelen kalp hastalıkları siyanotik ve asiyanotik kalp bozukluklarıdır. Sonradan kazanılan kalp hastalıkları ise koroner arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, anjina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), ani kalp ölümü, ritim bozuklukları, miyokard hastalıkları, mitral darlık ve yetersizlik, triküspit darlığı ve yetersizliği, perikard hastalıklarıdır.

Hipertansiyon, aort anevrizmaları, aort darlığı ve yetersizliği, periferik anevrizma ve damar hastalıkları, periferik venöz hastalıklar, varis, ven hastalıkları ve lenf ödem gibi lenf damarları hastalıkları ise damar hastalıkları olarak değerlendirilmektedir.

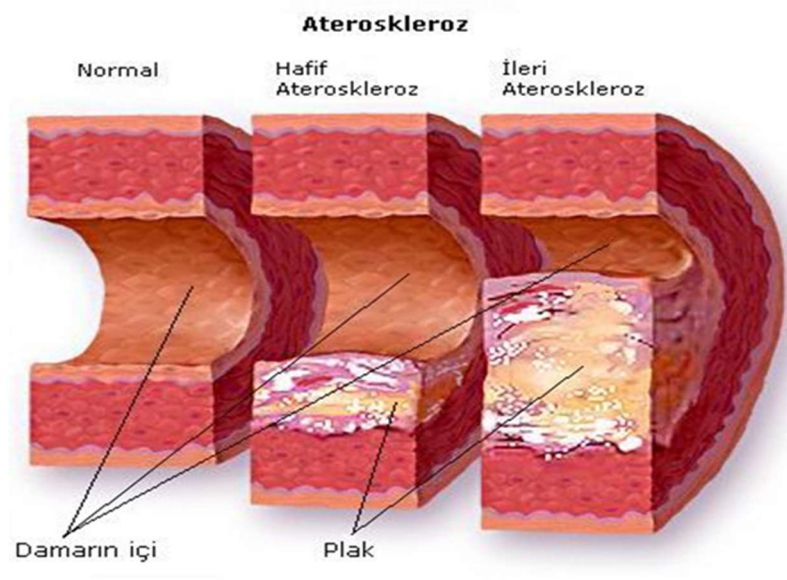
Kardiyovasküler hastalıkların sebepleri çeşitlilik gösterdiği gibi daha sık görülen formu aterosklerotik lezyonlara bağlı olarak görülenidir (23,24).

### 2.4.1. Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan temel bir faktördür. Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri farklı oranlarda bulunduran intimal tabakasındaki hasarlanma ile meydana gelmektedir. Hasarlanma sonucu kolesterol birikmesinden sonra köpük hücre oluşumu ve düz kas hücre artışları nedeniyle plak gelişmektedir. Böylece damar duvarı kalınlaşmakta, arter çapı daralmakta ve damar tıkanmaktadır. Damar duvarının esnekliğini yitirip sertleşmesi durumuna damar sertliği veya ateroskleroz denir. Multifaktöriyel bir rahatsızlık olan ateroskleroz, farklı organlarda kan akımının aksamasına neden olan, fetal yaşamda başlayan kompleks bir hastalıktır (Şekil 6).

Ateroskleroz komplikasyonları içerisinde aterotromboz, akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü (MI), anjina, ani kardiyak ölümü ve inme bulunur. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksek serum düzeyleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşük serum düzeyleri ile hipertansiyon, sigara, diyabet ve yaşlanma ateroskleroz için risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Çocukluk ve erginlik zamanında ilerlemesi yavaştır. Erişkin dönemde

ise daha hızlı ilerleme ve genişlemeye ulaşarak yüksek morbiteye ve ölümcül durumdaki klinik olaylara neden olur.



**Şekil 6.** Ateroskleroz Aşamaları

“Lezyona cevap” adlı hipotez ile aterosklerozun güncel görünüşü açıklanmaktadır. Model, arter duvarının endotel hasarına verdiği kronik inflamatuvar yanıtı olarak arterosklerozu göstermektedir. Modifiye lipoproteinler, monosit kaynaklı makrofajlar, T lenfositler ve arter duvarının normal hücresel elemanları arasındaki etkileşim nedeniyle lezyon ilerler.

Aterosklerozun aşamaları, hipotezin temel ilkeleridir;

1. Endotelin fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan kronik endotel hasarı yüzünden artmış geçirgenlik, lökosit adezyonu ve trombozis
  2. Lipoproteinlerin damar duvarında birikimi
  3. Endotele monosit adezyonu, sonrasında damar iç tabakasına geçişleri, makrofajlar ve köpüksü hücrelere dönüşümleri
  4. Hücre içinde lipit birikimi ve köpük hücre meydana gelmesi
  5. Aterosklerotik lezyonlar (Yağlı çizgilenme, fibröz plak, komplike bozukluklar)
- (24,25).



## 2.4.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz için Risk Faktörleri

### a. Yaş ve Cinsiyet

Lezyonlar erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakta, ileri yaş ile birlikte risk artmaktadır. Erkeklerin kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski kadınlara göre daha fazladır. Erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 yaşın üstünde KVH açısından risk oluşturur.

### b. Sigara

Sigarada bulunan nikotin ve karbonmonoksit kardiyovasküler hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. Bu risk günde 20 taneden fazla sigara tüketenlerde içmeyenlere oranla 4 kat daha fazladır. Ayrıca akut miyokard infarktüs riski de, 3-6 kat daha fazladır. Hafif içicilerde ise bu risk, tüketmeyenlere göre 2 kat artmıştır. Sigaranın bırakılması durumunda, sağlıklı veya MI geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve birkaç yıl içerisinde riski %50-80 azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar, sigaranın plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini arttırdığını göstermiştir. Nitrik oksit düzeyini de azaltması ile aterosklerotik riski de yükseltmiştir.

### c. Aile Hikayesi

Birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaş öncesi MI veya ani ölümle kaybedilmesi, kişide KVH için bağımsız risk oluşturur. Tek gen mutasyonları lipid metabolizmasını etkilemektedir. Poligenik kalıtımla geçen, hipertansiyon, gut, diyabet gibi çoklu gen hastalıkları kardiyovasküler hastalıklar için habercidir.

### d. Hipertansiyon

Ateroskleroz için büyük bir risk faktörüdür. KHV riskinin yaklaşık %60'ını hipertansiyon artırabilmektedir. Hem sistolik hem de diyastolik düzeyleri önemlidir. Artan sistemik kan basıncı, endotel fonksiyon bozukluğuna neden olarak aterosklerotik kalp rahatsızlığı ve inme için risk teşkil eder. Yüksek kan basıncı, endotelden salınan damar genişleticiler, LDL gibi büyük moleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak şekilde damarı zayıflatmaktadır. Kısaca hipertansiyon, düz kas hücre artmasını ve büyüme etkenlerinin salınımıyla alakalıdır. Kan basıncının 130/85 mmHg üzerinde olması istenmemektedir.

#### **e. Obezite ve Fiziksel İnaktivite**

Vücut kitle indeksi arttıkça KVH riski de artar. Diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon da obeziteden dolayı oluşabilir. Obezite ve fiziksel inaktivite serum lipidleri, kan basıncı ve insülin direnci gibi diğer risk etmenlerini etkileyerek KVH riskini artırır. Kadında 88 cm, erkekte ise 94 cm altında bel çevresinin olması istenmektedir. Yağ dokusunu ve kan basıncını fiziksel aktivite azaltmaktadır. Glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi de artırmaktadır.

#### **f. Diyabet ve İnsülin Direnci**

Kanda glukoz değerlerinin normal aralığı 70-120 mg/dl arasındadır. Glukozun yükseldiği durumda diyabet tanısı konulur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza oluşturan vasküler yapı değişikliklerini artırır. Böylece endotel fonksiyon bozukluğuna katkı sağlayarak, KHV için zemin hazırlar. Plazma insülin düzeyinin artması ile ateroskleroz riski de artış gösterir. İnsülin, yağ asidi alımı ve birikimi zamanlarının etkinliğini belirlemektedir. Diyabet, kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini üç katı kadar artırır. Genç hastalarda bu oran daha yüksektir. Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında, ‘İnsülin Growth Faktör-1’ büyüme faktörleri artar. Bu faktörler hiperglisemi ile gelişmekte olan, aterosklerotik lezyonların çoğalmasını hızlandırır.

#### **g. Dislipidemi**

Kardiyovasküler hastalık için dislipidemi belirgin bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Lipid düzeyindeki anormallikler; yüksek LDL, artan trigliserid ve azalmış HDL düzeyi gibi kardiyovasküler hastalıklar ile bağlantılıdır. Lipoproteinler yüksek molekül ağırlıklı partiküllerdir. Bunlar fizyolojik ortamlarda, normal büyüme ve gelişmeye katkı sağlama, enerji elde etme ve depolama için hücrelere lipit taşımaktadırlar. Ateroskleroz için önemli bir etken olan LDL, damar duvarında çift yönlü lipid taşınmasında etkilidir. LDL-C, akut koroner de son basamak olan pıhtı meydana gelmesine katkıda bulunurken, HDL-C aterosklerotik hasarlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında görev alır (26,27).

## 2.5. Kardiyak Biyobelirteçler

Vücutun ürettiği, ölçülebilen, biyolojik/patolojik durumun tanı ve ayırımı belirten, tedaviye yanıtta gösterge olarak kullanılan kimyasal maddelere biyobelirteç denir. Hastalık zamanını belirleme, teşhis ve izleme, hastalığa yatkınlığı belirleme de ve özgül tedavilerin uygunluğunu göstermede görev alırlar. Tıpta kullanılan kardiyak belirteçler, protein, gen ve diğer kimyasal maddeler olarak organ hasarını ve patolojileri hızlı teşhis ve tedavi için yol göstericidirler.

Belirteçlerin taşınması gereken özellikler:

1. Patolojiye spesifik olmalı, başka nedenlerden ayırt ettirebilmeli
2. Hasarı takiben salınmalı
3. Hasar önlenemez boyuttayken saptanabilmeli, erken teşhis şansı tanınmalı
4. Uzun süreç de yüksek konsantrasyonda kalmalı
5. Hasar ve hastalık durumu için prognostik olmalı
6. Ucuz maliyetli ve kısa sürede analiz edilebilmeli

Klinik biyobelirteçler proteomik analizler ve gen teknolojileriyle saptanmaktadır. Proteomik analizler, erken tanı biyobelirteç arayışları ve doğru zamanda müdahale için daha etkili bir tedavi amaçlayan güncel çalışma alanlarıdır. Bu tekniklerin yardımı ile bulunan birçok farklı belirteç klinik uygulamalara girmiştir. Kardiyak hasar habercisi olan belirteçler; Miyokardiyal stres kardiyomiyositte gerilme yaratır. Bunu takiben birçok peptid ve hormon salımına ve sonuçta hücrel ölümüne neden olur. Sonucunda da hücrel toksik metabolitler ve inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkışı gerçekleşmektedir. Bu durumda C-reaktif protein (CRP) ve laktat düzeyleri yol gösterici olabilen fakat özgün olmayan testlerdir. Natriüretik peptidler ve troponinler diğer biyobelirteçlere göre daha çok kullanılan ve daha özgün olan belirteçlerdir. Bu belirteçler nekrotik kardiyomiyositlerin ayırımı yaparak kardiyak hasarı belirleyebilirler.

Atrial natriüretik peptid (ANP) ve BNP (beyin natriüretik peptid); atrial ventriküler miyokarddan sentezlenerek bırakılırlar. Pasif olarak sentezlenen Pro-ANP ve Pro-BNP, parçalandıktan sonra aktif ANP, BNP, amino-terminal (NT-pro-ANP ve NT-pro-BNP) 'e ayrılmaktadırlar. Ağır miyokardiyal hasarlarında perikardiyal mayideki BNP ve ANP düzeyleri ile Troponin T (TnT) arasında negatif bir korelasyon bulunur. Kronik kardiyak iskemi

ile ilişkili akut koroner tromboembolizm olaylarında en çok NT-Pro-BNP düzeylerine karşılaşılmıştır.

BNP (beyin natriüretik peptid); gençlerde ve sağlıklı yetişkinlerde 25 pg/ml altında ve NT-Pro-BNP (Natriüretik peptidlerden- beyin natriüretik öncü peptid) değeri de 70 pg/ml'ye denk veya küçüktür. Pediyatrik vakalarda ise olgunluğa bağlı olarak değişkenlik gösterir. Doğum – ilk 7 gün arası 170 pg/ml değeri normal iken, 7 günlük – 19 yaş arasında 41 pg/ml normal sayılmaktadır. 140 pg/ml üzerindeki değerler ise çocuklarda kalp yetmezliğinin ağır olduğunu gösterir. Miyokardiyal hasar sonucu, sıvı dengesi ve sistemik damar direnci bozularak BNP'nin salınımı artmaktadır. Biyobelirteçlerin her ikisi de erişkin kalp yetmezliğinde tehlike sınıflamasında kullanılır. BNP'nin sadece teşhis koyan değil bununla birlikte prognozu da belirlediği gösterilmiştir (28,29).

### **2.5.1. Kardiyak Hasar Biyo-Belirteçleri**

Kreatinin kinaz, kreatinin kinaz MB ve troponinler (cTnI ve cTnT) en çok kullanılan biyo-belirteçlerdir.

Troponinler, kompleks miyokardiyal sarkomerik kompleksin bir parçasıdır. Kalın miyosin ve ince aktin filamentleri arasındaki ilişkiyi denetlemektedirler. Troponin C, kalsiyumun bağlandığı alt ünite ve Troponin T bu kompleks de 3 ünite olarak bulunmaktadır. Troponin I ise aktin miyozin köprü oluşumunu engeller. Doğumdan sonra 9 ay-2 yaş arası gelişimsel form olan cTnI erişkin forma dönmektedir. Bu gelişimsel farklılıklara rağmen cTnI ve cTnT değerlerinin patolojik olarak artması herhangi bir yaşta özgün olarak miyokardiyal bozukluğu belirtir. Hasardan sonra 4 saat içinde artış olur ve cTnI 7 gün, cTnT 10 ile 14 gün yüksek kalır. Akut miyokard iskemisinde kalp kanında ya da perikardiyal mayisi cTnI ve cTnT değerlerinin miyokard hasarının ölçüsüne bağlı olarak artış gösterirken, CK-MB'nin ise değerlerinin uyumlu olmadığı gözlenmiştir.

Miyokardiyal hasarı göstermede gelişmekte olan biyo-belirteçler:

1. İnflamatuvar belirteçler: Kalp yetersizliğinde C-reaktif proteinin erişkin hastalarda mortalite oranını belirttiği gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan bir araştırma TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  reseptör ve hsCRP'nin ventriküler genişleme ve fonksiyon bozukluğuyla paralel olduğunu göstermiştir.

2. Kopeptin: Erişkin hastalarda yapılan araştırmada, kalp yetmezliğinde BNP ve NT-Pro-BNP'den mortaliteyi belirlemede daha etkili bir belirteç olduğu belirtilmiştir.
3. Galektin-3: Makrofajlar aracılığıyla oluşturulan bu protein, erişkinlerde akut kalp yetersizliğinde yükselir. Kalp yetersizliği olan hastalarda seviyesinin ikiye artması mortalite tehlikesini de artırır.
4. Growth differentiation faktör 15 (GDF-15) / Büyüme farklılaşma faktör: KPB esnasında ve sonrasında gelişen iskemi/reperfüzyon evrelerinde kalp korunmasında görev alabilir. Erişkin olgularda AKS de, serum düzeyleri ile mortalitenin arasında bağlantılı olduğu görülmüştür.
5. Matriks yeniden yapılanma proteinleri: Erişkin kalp yetersizliği vakalarında bu kompleks tekrardan yapılanma yolu ve matriks metalloproteazları ve inhibitörlerinin kan düzeyleri ölçümünün değerli olduğuna dair çalışmalar bulunur.
6. İnterlökin reseptör ST2: Fibroblastların sentezlediği bir sitokindir. Doğrudan fibrosis ve remodeling'e katılmaktadır. Bu reseptör IL-33'e bağlanmaktadır. Ayrıca tanıdan 1 yıl sonraki ve uzun süreçteki mortalitenin belirtecidir (28,29).

## 2.6. PAPP-A

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ilk kez 1974'de Lin ve arkadaşları tarafından tanımlandı. Hamile kadınların kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunmuş, plasenta ile ilgili olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edilmiştir (30). PAPP-A molekülünün tanım ve saptanmasından sonra yapılan ilk çalışmalarda düşük tehditi, ektopik gebelik gibi hallerdeki öngörü değeri ve plasental işlevi araştırılmıştır. Uzun yıllar fonksiyonu belli olmamasına rağmen Down sendromunun fetal tanısında kullanım alanı bulmuştur (31). 90'lı yıllarda birçok laboratuvar farklı hücre kültürlerinde İnsulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) karşı proteaz yeteneği bulunan bir protein belirtti. Bildirilen proteaz IGFBP-4' ü parçalamak için IGFBP-1 ya da IGFB-2'ye ihtiyaç duyulmaktaydı. Lawrence ve ark 1999'da IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak tanımlandığı açıklandı.

PAPP-A metalloproteinaz süper ailesinde bulunan yüksek moleküler ağırlıklı çinko bağlayıcı proteindir. Ayrıca plasentadan sentezlenen büyük bir glikoproteindir. Yapısında bulunan proform eozinofilik major basic protein (ProMBP) PAPP-A'nın proteinaz aktivitesini

engeller. PAPP-A gebelerde trizomilerin teşhisinde kullanılır. Aynı zamanda erkekler ve gebe olmayan kadınların dolaşımında da düşük düzeylerde ve dimerik yapıdadır. PAPP-A geni 9. kromozomun uzun kolunun 33.1 konumunda yerleşmiştir. Çinko bağımlı metalloproteinaz ailesine bağlı olan PAPP-A, IGFB-I' in özgül aktivatörüdür. IGFB-4'ü IGF'den ayırarak IGF'nin etkilerini göstermesine olanak sağlar. Böylelikle IGF'nin ateroskleroz ilerleyişinde dolaylı görev alır (32).

Hamilelik esnasında plasentadan salınan PAPP-A, 500 kDa ağırlığında sirkülasyonda proeozinofilik majör basic protein (proMBP) ile kompleks yaparak 2:2 heterotetramer biçiminde bulunmaktadır. Fakat hamilelikte az bir miktarda (<%1) proMBP ile kompleks oluşturmamış PAPP-A da saptanmıştır. Kovalent bağ ile PAPP-A'ya bağlanan proMBP, PAPP-A'nın proteaz aktivitesini engeller. PAPP-A'nın kararsız plaklarda gerçekleştirdiği özgül işlevi enzimatik aktivitesiyle oluşmaktadır. Meydana gelmesi için plaklarda aktif olan proMBP ve kompleks olmamış hali bulunmalıdır. Bu görüş PAPP-A ve proMBP kompleksinin etraftaki oksidanlarla engellenmesi kanıtıyla desteklenir. Oksidatif stres aterosklerotik plaklarda oluşmaktadır. AKS'de saptanılan PAPP-A 400 kDa ağırlığında proMBP'si bulunmayan homodimerik aktif izoformudur (33).

PAPP-A'nın gebelikte kompleks bir yapıda bulunması farklı moleküler biçimlerin olabileceği fikrini oluşturmuştur. PAPP-A in vitro yapılan bir araştırmada insan ve domuz koroner arter düz kasından üretildiği saptanmıştır. Plasental dokunun yanında, PAPP-A üreme dokuları, testisler, endometrium gibi dokularda ve böbrek, kolon gibi nonreproductif dokularda da bulunur. Gebelik esnasında daha düşük konsantrasyon değerlerinde bulunurken, akut koroner sendromlu hastalarda kan da artmış düzeydedir (34).

Normal klinik vakalarda bu proteinin saptanması çok duyarlı immünoassay teknikler gerektirir. Çünkü gebe kadınlara oranla normal popülasyonda PAPP-A konsantrasyonu 100 kez daha düşüktür. Gebelik esnasında PAPP-A ölçümü, gebe serumundan elde edilen monoklonal antikorlar ile yapılır. AKS için bu yöntem uygun değildir. Akut koroner sendromda PAPP-A ölçümü enzim bağı immunosorbent yöntemi (ELISA) ile yapılır (34,35).

Gebelikle ilişkili plazma protein-A çalışmalarında stabil olmayan plaklarda tespit edilirken, stabil plaklar da tespit edilememiştir. PAPP-A plağın kararsız sürecinde rol alır. Bu işlevini IGF-I aktif ederek yapmaktadır. IGF-I LDL geri alımını ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını artırır. Aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin göç ve çoğalmasını da arttırmaktadır. Matriks metalloproteinaz olan PAPP-A, plak hücre dışı

matriksinde görev alarak fibröz kapsülünde zayıflama meydana getirir. İskemi ve nekroz gelişimi gerçekleşmeden AKS erken safhasında PAPP-A ölçümü yararlı olabilir (36,37).

## 2.7. Seruloplazmin

1948'de kandaki bakır taşınmasının araştırılmasının bir kısmı olarak Holmberg ve Laurel serum bakırının çoğu kısmını içeren mavi bir proteini saflaştırdılar. Saflaştırılan bu proteine Seruloplazmin denmiştir.

Seruloplazmin insan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısıdır. Sağlıklı kişilerin dolaşımında bakırın %90-95'i seruloplazmine bağlı vaziyette bulunur. Aynı zamanda oksidaz aktivitesi ile de demir metabolizmasında da önemli bir rolü olan proteindir. 132 kDA ağırlığında olan seruloplazmin, karaciğerde sentezlenen ve ayrıca inflamasyon, doku hasarı gibi vaziyetlerde ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir. Molekül ağırlığı 132.000 yakınındadır ve molekül başına altı bakır atomu bağlayabilmektedir.

Esasen bu protein akut faz reaktanı olarak karaciğer parankim hücrelerinden ve az miktarda da makrofajlar ile sentezlenmektedir. Aynı zamanda lenfosit endojen mediator denilen maddeler aracılığı ile seruloplazminin sentezlendiği saptanmıştır. Seruloplazmin hepatositlerde aposeruloplazmin olarak eksprese edilmektedir. Golgi organelinde ise ATP varlığında bakır atomu ile bir araya gelerek seruloplazmin (holoseruloplazmin) meydana gelir.

Sağlıklı erişkinlerde serum seruloplazmin seviyeleri 20-60 mg/dL, 1-12 yaş aralığındaki çocuklarda 30-65 mg/dL ve yeni doğanlarda ise bu seviye 1-30 mg/dL'dir. Akut faz yanıtında ilk başta yavaş bir artış gösterir ve 4-20 gün sonra ise seruloplazmin en üst düzeye çıkabilmektedir. Hasta kişilerde seruloplazmin düzeyinin artışı karaciğerdeki depolardan plazmaya bakır salınması ile doğru orantılıdır. Karaciğerde bakır emilimin artışı ile seruloplazmin sentezinde de artış görülür. Bu durum bakırın toksik etkisine yanıt olarak oluşan bir durumdur. Gerektiği durumlarda hücreler dolaşımdaki seruloplazminden bakırı alarak monoamino oksidaz, askorbat oksidaz gibi bakırlı enzimlerin sentezinde kullanılırlar. Seruloplazmin enzim özelliği de gösterir. Seruloplazmin poliaminleri, polifenollerini, demiri oksitlemesi ile poliamin oksidaz, polifenol oksidaz ve ferro oksidaz diye de isimlendirilir.

Özellikle kronik ve akut enfeksiyonlar olmak üzere travmalar ve malign rahatsızlıklarda, doku zedelenmesinde seruloplazminin serum düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda fizyolojik olarak egzersiz, östrojen alımı ve gebelikte de serumdaki

değerinin arttığı görülmüştür. Protein sentez hasarları, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, ağır karaciğer rahatsızlıklarında, kalıtsal hiposeruloplazminemi, diyabetli hastalarda, Wilson ve Menkes hastalığı ve nütrisyonel bakır eksikliğinde de seruloplazmin değerleri düşmektedir.

Akut faz yanıtı sırasında serum düzeyleri artan seruloplazminin, lipid peroksidasyonunun yanında antioksidan olarak da işlevi olan serbest radikal oluşumunu engellediği sanılmaktadır. Seruloplazmin, ferrooksidaz etkinliğiyle demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu önleyebilmektedir. Ferröz demirin ( $Fe^{+2}$ ) ferrik demire ( $Fe^{+3}$ ) oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferrin ve depo proteini olan ferritine bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca Ferrik ( $Fe^{+3}$ ) demiri ferröz ( $Fe^{+2}$ ) demire yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu da engelleyerek antioksidan etki gösterir (108,124). Seruloplazmin, endotelial nitrik oksit sentaz işlevini değiştirerek damar kasılma düzenlenmesi gibi bir görevi de vardır.

Tamamen zararsız sayılmayan seruloplazmin, yüksek seviyeleri aterosklerozise neden olabilmektedir. Aterosklerotik inflamatuvar durumlarda da rol aldığı ve MI'nın meydana gelme olasılığını belirlemek amacıyla kullanılabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır. Ayrıca bu proteinin serum seviyelerinin farklı kardiyovasküler hastalıklarda ve MI sonrası arttığı belirtilen bazı çalışmalar da bulunmaktadır (38-43).

## **2.8. Paraoksonaz/Arilesteraz (PON1)**

Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, glikoprotein yapılı bir enzim ve kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz; PON 1, PON 2 ve PON 3 olarak üç farklı yapıdadır. Bu enzim 7q 21.3 22.1 kromozomunun uzun kolunda kodlanır. PON 1 karaciğer tarafından sentezlenir ve kana verilir. Kanda HDL yapısında bulunur. İnsanda serum PON1 etkinliği ve konsantrasyonu geniş bir aralıktadır. Bunların yanında PON1 geninin polimorfizmi ile beraber diyet, yaşam şekli ve çeşitli hastalıklardan etkilendiği görülmüştür. Paraoksonaz; Arilesteraz ve Diyazsoksonaz aktivitelerine sahiptir. PON'un, bir pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve de lipid peroksitleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyonda korumak gibi fonksiyonları vardır.



HDL'nin üzerinde yer alan kalsiyuma bağılı paraoksonaz'ın, okside olan lipidlerin metabolizması ve aterosklerozdan korumada önemli fizyolojik etkisi olduğu yönünde çalışmalar yapılmıştır. HDL'nin antiaterojenik özellikleri PON1 ile ateroskleroz arasındaki bağı ile alakalıdır. PON1'in aktif haldeki LDL'yi hidrolize etmesiyle, lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağ çizgilerin oluşmasını engellemede koruyucu bir görev üstlenmektedir.

HDL bağımlı PON1, LDL oksidasyonu engellerken, makrofajları da oksidatif stresten korumaktadır. HDL'ye bağılı olarak bulunan PON1'in esas görevi, HDL'yi oksidatif stresten korumaktır. Yapılan çalışmalar PON enzimi bulunmayan ratlarda ateroskleroz tehlikesinin yüksek olduğunu desteklemiştir. PON1 aterosklerotik bozukluklardaki lipid peroksitleri de hidrolize ettiği görülmüştür. Ayrıca MI hastalarında ve familial hiperkolesterolemisi bulunanlarda serum PON1 seviyesinin düşük tespit edilmesi, çalışmaların PON1 ve ateroskleroz üzerine yoğunlaşmasını sağlamıştır. Böylelikle de PON1 192 gen polimorfizmi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalar en fazla aterosklerozlu hastalar ile yapılmıştır. Koroner arter hastalığı ve PON1 192 gen polimorfizminin araştırıldığı çalışmalar bulunmasına rağmen, sonuçlar kesin değildir. Çalışmaların bazılarında BB genotipinin koroner arter hastalığında daha yüksek bir sıklıkta olmasından dolayı PON1 192 gen polimorfizminin aterosklerozda bir risk faktörü olma olasılığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca PON1 192 gen polimorfizminin koroner arter hastalığında majör risk faktörü olmadığını belirten çalışmaların sayısı da fazladır (44-48).

## **2.9. Total Oksidan Seviye (TOS)**

Normal fizyolojik şartlarda organizma, çeşitli sebeplerle meydana gelen serbest radikaller ve bunlara bağılı oluşan oksidatif stres ile baş eden kompleks bir antioksidan defans düzenine sahiptir. Vücudun meydana gelen oksidan durumlarına karşı redoks ayarını devam ettirebilmesinde kan önemlidir. Bu sayede antioksidanlar vücudun sistemlerine taşınır ve dağıtımı gerçekleşir.

Serbest radikaller; mitokondriyal solunum zincirinde, ksenbiyotik metabolizmasındaki reaksiyonlar, karaciğer karışık işlevli oksidaz ve ksantin-ksantin oksidaz aktivitesi tarafından, atmosferdeki kirlenmelerde, geçiş metallerinin katalizlediği reaksiyonlarda oluşurlar. Ayrıca laktasyon, egzersiz, ateş, iltihap ve açlık gibi hallerde yağ depolarının kimyasal mobilizasyonu,

radikal etkinliklerinde bir yükselişe ve doku bozukluklarına neden olmaktadır. Oksijen nedenli serbest radikaller, lipid peroksidasyonunun yanında proteinlerde glukasyona, enzimlerde inaktivasyona ve zarların yapı ve görev farklılıklarını da yol açarlar.

## **2.10. Total Antioksidan Seviye (TAS)**

Antioksidanlar; radyasyon, alkol, sigara, hava kirliliği gibi dışardan alınan maddelerin ve organizmada meydana gelen zararlı moleküllerin etkilerini inhibe etmektedirler. Serbest radikallerin meydana gelmesini önleyerek oksidatif reaksiyonları yavaşlatır veya durdururlar. Böylece metallerin deaktivasyonu sağlanmış olur.

TAS seviyesine en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelir. Plazmada serbest demiri toplayan transferin, bilirubin ve seruloplazmin, ürik asit, E ve C vitamini gibi proteinlerle birlikte serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar vardır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içerisinde olduklarından total antioksidan düzeyinin ölçümü, antioksidanların birer birer ölçümünden daha etkili bilgiler iletmektedir.

## **2.11. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle çıkan oransal bir indekstir. OSİ düzeyindeki artış oksidatif stresle doğru orantılıdır (49,50).

$$\text{OSİ (Arbitrary Unit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}) / \text{TAS (mmol Trolox Equiv. /L)}$$

### 3. MATERİYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmada; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi kalp damar cerrahisi ameliyathanelerinde çeşitli kardiyovasküler hastalıklar sebepleriyle açık kalp ameliyatına alınan 28'i erkek, 12'si kadın olmak üzere 40 hasta dâhil edildi (Tablo 1). Bu hastalardan sternotomiden sonra perikardiyal sıvı alınarak çalışma grubu oluşturuldu. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinden Etik Kurul Onayı (74059997.050.01.04/064) alınarak çalışma başlatıldı.

**Tablo 1.** 40 Hastanın Ortalama Yaşı

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	38,00	85,00	60,9706	9,20305
Valid N (listwise)				

#### 3.2. Örneklerin Hazırlanması

Ameliyata alınan hastalardan sternotomiden sonra perikardiyal sıvı alındı. Steril enjektör ile alınan perikardiyal sıvı steril jelsiz tüpe aktarıldıktan sonra soğuk ortamda taşınarak laboratuvara ulaştırıldı. Daha sonra steril endorf tüplere alınıp -80 0C de derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde numuneler çözülerek otoanalizör cihazında ticari kitler kullanılarak PAPP-A, serum Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arilesteraz, Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) parametreleri çalışıldı.

##### 3.2.1. Perikardiyal Sıvının Eldesi

Açık kalp ameliyatına alınan hastalarda standart kardiyopulmoner bypass prosedürleri ile median sternotomi yapıldıktan sonra perikardiyum açıldı ve steril enjektör ile perikardiyal

sıvı aspire edildi. Perikardiyal sıvı daha sonra antikoagülsüz steril tüplere alındı. Perikardiyal sıvının alındığı steril tüp hemen buz dolu kabın içine aktarıldı. Daha sonra steril tüp içerisindeki perikardiyal sıvı santrifügasyon aşamasından geçirildi. Daha sonra süpernatant kısım steril eppendorf tüpe alınarak çalışılmak üzere -80 de saklandı.

### 3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

Laboratuvarda var olan donanım aşağıdaki şekildedir.

1. Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
2. Derin Dondurucu (New Brunswick Scientific, Model C54285)
3.  $\pm 4$  Soğutuculu Dolap (Uğur)
4. Otomatik Pipetler
5. Reaksiyon Tüpleri
6. Microplate reader
7. Ependorf tüp
8. Pipet ucu
9. 37 C inkübatör
10. Deiyonize veya distile su cihazı
11. Absorbent paper

### 3.4. PAPP-A Düzeyinin Ölçülmesi

Bu çalışma için Elabscience Human PAPP-A ELISA Kit kullanılmıştır. Kullanılan bu ELISA kiti serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılarda ölçüm yapmak için uygun olup ELISA ile minimum belirlenebilen dozu 0.47 ng/mL'dir. Bu kit ile natural ve rekombinant PAPP-A belirlenebilmektedir.

Ticari olarak temin edilen bu kitin kullanım kılavuzunda yer alan talimatlara uygun şekilde çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. Satın alınan kitin içerisinde;

1. Micro ELISA plate
2. Referance standart

3. Referans standart/sample diluent
4. Concentrated biotinylated detection Ab
5. Biotinylated detection Ab diluent
6. Concentrated HRP conjugate
7. HRP conjugate diluent
8. Concentrated wash buffer (25X)
9. Substrate reagent
10. Stop solution ve
11. Plate sealer bulunmaktadır.

#### **3.4.1. Testin Çalışma Prensibi**

PAPP-A ELISA kiti Sandwich-ELISA metoduna göre çalışmaktadır. Kitin içeriğindeki micro ELISA plate'in yüzeyi PAPP-A'ya spesifik antikorlar ile kaplanmıştır. Standart ve örnekler uygun micro ELISA platelerine konularak spesifik antikorlar ile kombine edilmektedir. Daha sonra PAPP-A için spesifik biotinlenmiş antikorlar ve Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı micro plate kuyucuklara eklenir. Bir süre sonra PAPP-A içeren kuyucuklar mavi renk alır. Daha sonra enzim-substrat reaksiyonu sonlandırmak için kuyucuklara sülfirik asit solüsyonu eklenir. Sülfirik asit mavi rengi sarıya dönüştürür. Daha sonra optik dansite ölçümü için 450 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılır. Optik dansite oranı PAPP-A'nın konsantrasyonuna göre çıkar. Daha sonra standart eğri kullanılarak PAPP-A'nın miktar tayini yapılır.

#### **3.4.2. Perikardiyal Sıvı Örneklerin Çalışılması**

Çalışma öncesinde 28'i erkek, 12'si kadın 40 hastaya ait olan ve -80 C den çıkarılmış olan perikardiyal sıvı oda ısısına getirilerek çözünmesi beklenilir. Daha sonra 1000 g de + 4 derecede 20 dk santrifüj edilir. Ependorf tüp üzerindeki süpernatant kısım başka bir ependorf tüpe aktarılarak çalışma başlatılır.

### 3.4.3. Çalışma İçin Gerekli Malzemeler

1. Microplate reader
2. Pipet
3. Ependorf tüp
4. Pipet ucu
5. 37 C inkübatör
6. Deiyonize veya distile su
7. Absorbent paper
8. Loadin slot for wash buffer

### 3.4.4. Çalışma Öncesinde ELISA Kitinin Hazırlanışı

Çalışmadan hemen önce kitin içerisindeki bütün malzemeler oda ısısına alındı. 30 mL konsantre wash buffer solüsyonu 750 mL distile suda çözdürüldü. Hazırlanan solüsyon + 4 derecede bekletildi. Solüsyon içerisindeki kristal yapıların çözünmesi için 40 C benmari kullanıldı. Çözünme homojenize olduktan sonra benmariden çıkarılan solüsyon oda ısısına alındı.

Kit içerisindeki standart solüsyonu kullanılmadan 15 dk önce hazırlandı. 10000 g de 1 dk santrifüj edildi. Üzerine 1 mL referans standart & sample diluent eklendi. Homojen olması için 10 dk alt üst edildi. Bu şekilde elde edilmiş olan bu solüsyon bizim için stok solüsyonu olup 50 ng/mL konsantrasyonuna sahiptir. Bu solüsyondan dilüsyon yapmak amacıyla 500 µl alınarak içerisinde 0.5 mL referance standart /sample diluent olan başka bir tüpe alındı. Böylece 2. Tüpte konsantrasyon 50 ng/mL'den 25 ng/mL'ye düşer. Aynı işlem bir önceki tüpten 500 µl alınarak içerisinde 0.5 mL referance standart /sample diluent olan başka bir tüpe aktarılarak devam eder. 8. Tüpe kadar işleme devam edildiğinde her seferinde konsantrasyon yarıya düşer. Böylece 1. Tüpte 50 ng/mL olan konsantrasyon miktarı son tüp olan 8. Tüpte yaklaşık 0 ng/mL olur.

Biotinylated Detection Ab hazırlanışında ise Biotinylated Detection Ab diluent kullanıldı. Sulandırma işleminden sonra santrifüj edilerek oda ısısında bekletildi. Aynı şekilde Concentrated HRP conjugate ise kendi diluenti ile sulandırılarak oda ısısında bekletildi.

Kit içeriğindeki Substrate reagent ise ışığa ve kontaminasyona karşı hassas olduğu için kullanılacağı zamana yakın bir sürede açıldı. Testin çalışma prosedüründe yıkama için plate'nin her bir kuyucuğuna 350 µl wash buffer manuel olarak eklenerek 1-2 dk bekletildi sonrasında ise aspire edilerek kurutma kağıdı ile kurulandı.

#### **3.4.5. PAPP-A'nın ELISA Çalışma Prosedürü**

1. Micro platenin kuyucuğuna denk gelecek şekilde 100 µl örnek ve 100 µl standart veya blank alınarak uygun olan bölmelere eklendi. Üzeri plate sealer ile kapatıldı. Daha sonra 37 C de 90 dk inkübasyona bırakıldı.
2. Plate'nin kuyucuklarından sıvılar aspire edilerek her birine 100 µl Biotinylated detection Ab eklendi. Üzeri plate sealer ile kapatıldı. 37 C'de 60 dk bekletildi.
3. Kuyucuklardan Biotinylated detection Ab aspire edilerek 3 sefer 350 µl wash buffer manuel olarak eklenerek 1-2 dk bekletildi sonrasında ise tekrar aspire edildi.
4. Her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat eklenerek üzeri plate sealer ile kapatıldı ve 37 C'de 30 dk inkübasyona bırakıldı.
5. Daha sonra her bir kuyucuk aspire edilerek 5 sefer 350 µl wash buffer manuel olarak yıkama yapılarak 1-2 dk bekletildi sonrasında ise tekrar aspire edildi.
6. Kuyucuklara 90 µl substrate reagent eklenerek üzeri plate sealer ile kapatıldı ve 37 C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı. Bu aşamada ışıktan korunmak amacıyla karanlık ortamda bekletilir. Reaksiyon rengine göre süre 30 dk'ya kadar çıkartılabilir.
7. Kuyucuklar aspire edilerek her birisine 50 µl stop solüsyonu eklendi. Renk hemen sarıya döndü. Sonrasında 450 nm'de spektrofotometrik okuma yapıldı.
8. Okumanın doğruluğunu teyit etmek için 2 sefer okuma yapıldı. Örnek ve standart sonuçlarına göre standart eğri oluşturularak optik dansite değerleri hesaplandı ve istatistikler buna göre yapıldı.

### **3.5. Seruloplazmin (Ferooksidaz) Düzeyi Ölçümü**

Seruloplazminin ferooksidaz enzim aktivitesi erel metoduna göre ölçüldü. Bu metod ferroz demir iyonunun ferik demir iyonuna oksidasyonunu içermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edildi (51).

### **3.6. Paraoksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü**

HDL-Kolesterole bağı lipofilik, hidrofobik yapıli antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate), substratını hidroliz ederek renkli pnitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbansı 412 nm de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (52).

### **3.7. Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü**

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğın içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir (53).

### **3.8. Total Oksidan Seviye (TOS) Düzeyi Ölçümü**

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/ L olarak ifade edildi (54).



### 3.9. Total Antioksidan Seviye (TAS) Düzeyi Ölçümü

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (55).

### 3.10. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi (56).

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, } \mu\text{mol trolox Equiv. / L.}} \times 100$$

### 3.11. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 17 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi One-Way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır.  $p < 0.05$ 'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Hastaların perikard sıvısındaki PAPP-A'nın en düşük değeri 3,19 ng/mL, en yüksek değeri 10,61 ng/mL, ortalama ise 5,83 ng/mL çıkmıştır. Seruloplazmin değerlerine bakıldığında ise en düşük değer 432 U/L çıkarken en yüksek değer 763 U/L çıkmış, ortalama ise 638 U/L olmuştur.

Paraoksonaz değeri ise minimum 21 U/L, maksimum 100 U/L, ortalama ise 67 U/L çıkmıştır.

Arelisteraz değeri ise minimum 321 U/L, maksimum 399 U/L, ortalama ise 368 U/L çıkmıştır. OSİ ortalama değeri 1.11, minimum değeri 0.38, maksimum değeri ise 1.67 arbitrary units çıkmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastalardaki Perikard PAPP-A, Seruloplazmin, PON, ARİ ve Antioksidan Düzeylerinin Minimum, Maksimum, Ortalama ve Standart Sapma Sonuç Tablosu

	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Perikard_PAPP-A	3,19	10,61	5,8305	1,93161
Perikard_Seruloplazmin	432,00	763,00	638,3000	71,19957
Paraoksonaz	21,00	100,00	67,9100	19,72111
Arelisteraz	321,00	399,00	368,5200	17,78363
TAS	,90	1,68	1,3340	,17901
TOS	5,70	19,00	14,5875	2,96044
OSİ	,38	1,67	1,1112	,25381

## Korelasyonlar

**Tablo 3.** PAPP-A, Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arelisteraz, TAS, TOS ve OSİ Arasında Korelasyon Tablosu

		PAPP-A	Seruloplazmin	Paraoksonaz	Arelisteraz	TAS	TOS	OSİ
PAPP-A	<i>r</i>	1	-,399	,256	,242	-,324	,100	,359
	<i>p</i>		,081	,275	,303	,163	,675	,120
Seruloplazmin	<i>r</i>	-,399	1	,076	-,509*	,525*	-,309	-,644**
	<i>p</i>	,081		,751	,022	,017	,185	,002
Paraoksonaz	<i>r</i>	,256	,076	1	,039	-,032	-,178	-,104
	<i>p</i>	,275	,751		,871	,893	,453	,663
Arelisteraz	<i>r</i>	,242	-,509*	,039	1	-,282	-,242	,009
	<i>p</i>	,303	,022	,871		,228	,303	,969
TAS	<i>r</i>	-,324	,525*	-,032	-,282	1	,115	-,544*
	<i>p</i>	,163	,017	,893	,228		,628	,013
TOS	<i>r</i>	,100	-,309	-,178	-,242	,115	1	,755**
	<i>p</i>	,675	,185	,453	,303	,628		,000
OSİ	<i>r</i>	,359	-,644**	-,104	,009	-,544*	,755**	1
	<i>p</i>	,120	,002	,663	,969	,013	,000	

\*. Korelasyon, 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2-kuyruklu).

\*\* . Korelasyon, 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-kuyruklu).

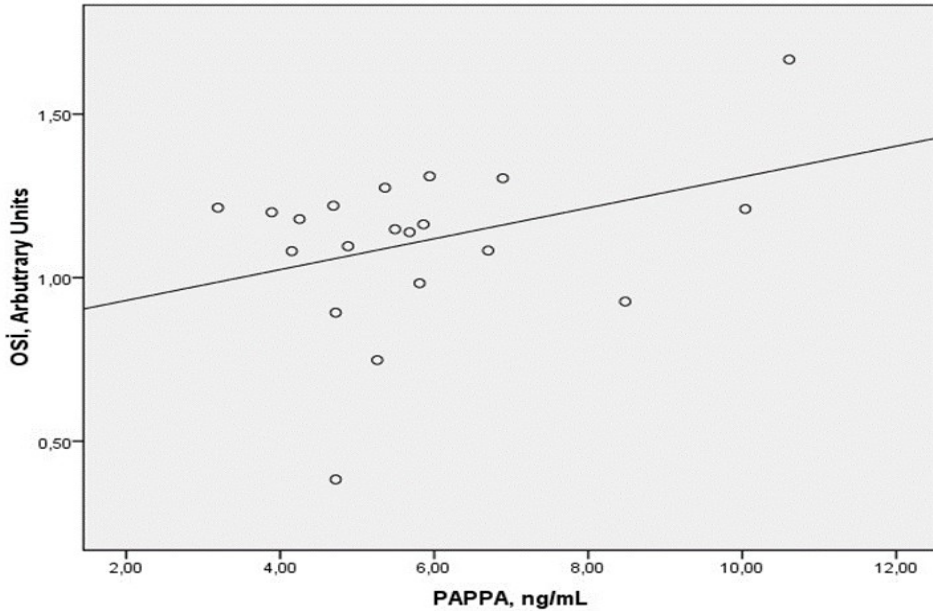
PAPP-A ile seruloplazmin arasındaki korelasyon incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.399$ ) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0.081$ ,  $p>0.05$ ).

Seruloplazmin ile Arelisteraz arasındaki korelasyon incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olup ( $r=-0.509$ ) aralarında anlamlı bir ilişkinin var olduğu görülmektedir ( $p=0.022$ ,  $p<0.05$ ).

Paraoksonaz ile arelisteraz arasındaki korelasyon incelendiğinde ise ikisi arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=0.039$ ) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0.871$ ,  $p>0.05$ ).

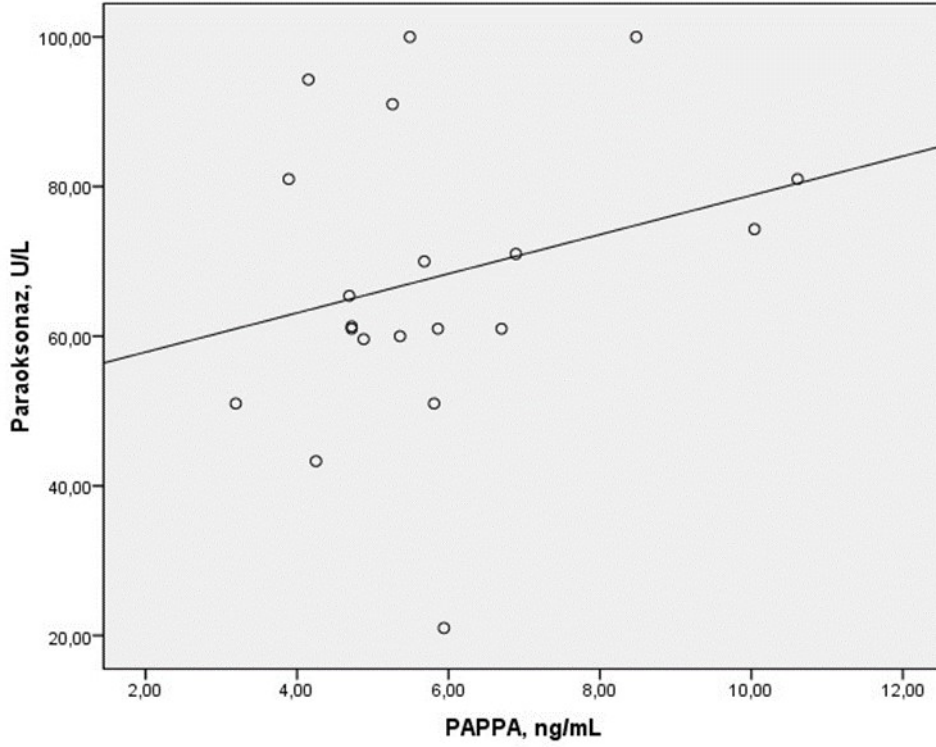
Paraoksonaz ile OSİ değeri arasındaki korelasyona bakıldığında iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.104$ ) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0.663$ ,  $p>0.05$ ).

Arelisteraz ile OSİ korelasyonuna bakıldığında her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de ( $r=0.009$ ) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0.969$ ,  $p>0.05$ ) (Tablo 3).



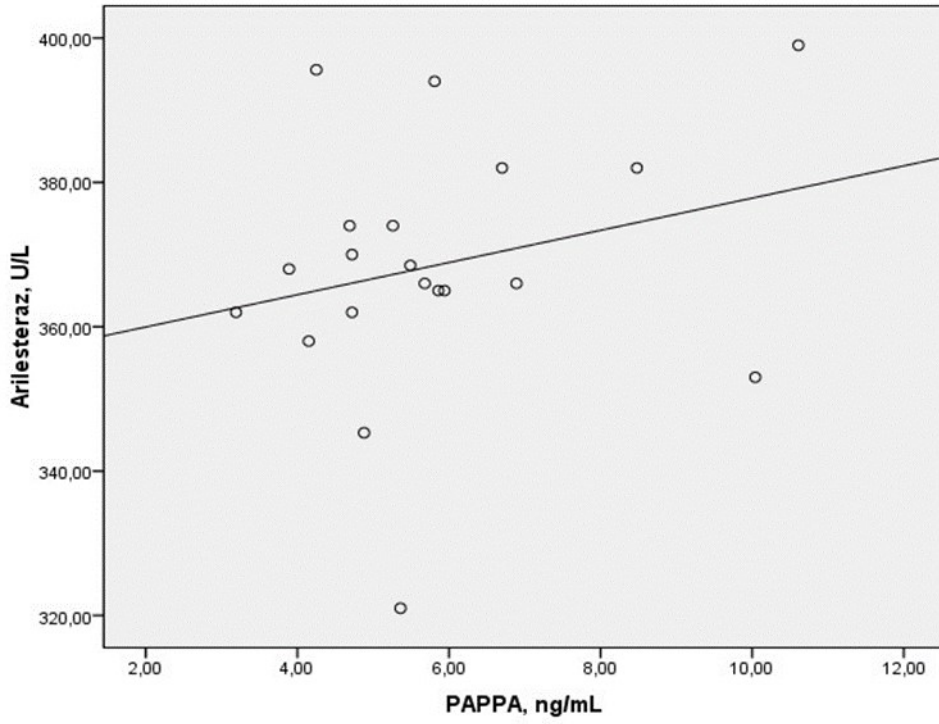
Şekil 7. Oksidatif Stres İndeks Seviyeleri ve Serum PAPP-A Arasındaki İlişkinin Dağılımı

PAPP-A ile OSİ değeri arasındaki korelasyona bakıldığında iki parametre arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.359$ ) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0.120$ ,  $p>0.05$ ) (Şekil 7).



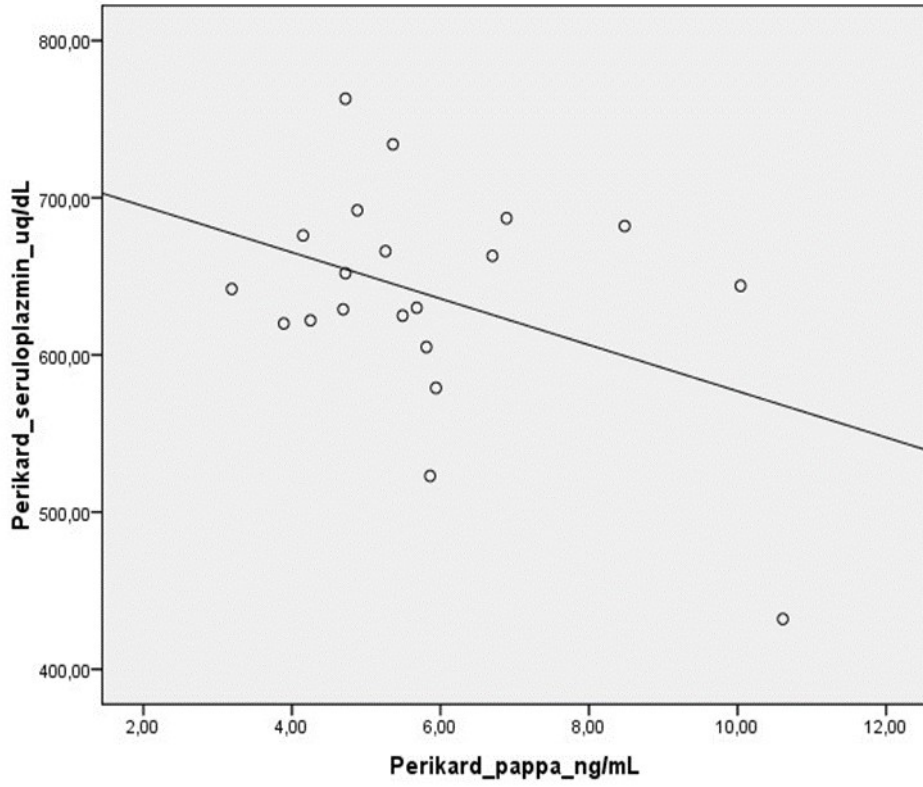
**Şekil 8.** Paraoksonaz ile PAPP-A Arasındaki İlişkinin Dağılımı

PAPP-A ile paraoksonaz korelasyonuna bakıldığında her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de ( $r=0.256$ ) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0.275$ ,  $p>0.05$ ) (Şekil 8).



**Şekil 9.** Arilesteraz ve PAPP-A Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

PAPP-A ile arelisteraz arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.242$ ) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0.303$ ,  $p>0.05$ ) (Şekil 9).



**Şekil 10.** Seruloplazmin Perikardiyal Sıvı ile PAPP-A Perikardiyal Sıvı Seviyeleri Korelasyonu

PAPP-A ile seruloplazmin arasındaki korelasyon incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.399$ ) aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0.081$ ,  $p>0.05$ ) (Şekil 10).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner arter baypas cerrahisi, kalp cerrahisinde yaşanan hızlı gelişmeler sonucunda günümüzde çeşitli kardiyovasküler hastalıklar geçiren hastaların hayatta kalmalarını sağlayan ve yaşam kalitelerini arttıran rutin bir işleme dönmüştür. Dünya çapında ve ülkemizde sıkça uygulanan cerrahi işlemlerdendir. Konvansiyonel koroner arter baypas, medyan sternotomi ve kardiyopulmoner baypas (KPB) tekniklerinden yararlanılır (1).

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedeni olma yolunda giderek artan bir rol almaktadır. Bu hastalıklarda normal biyolojik/patolojik süreçte ve tedaviye yanıtta indikatör olarak kullanılan biyolojik parametreler vardır. Bu belirteçler; hastalık sürecini belirleme, teşhis ve takip, hastalığa yatkınlığı saptama ve özgül tedavilerin uygunluğunu belirlemede görev alırlar. Kardiyak belirteçler, miyokardiyal hasar meydana gelmesiyle dolaşıma gönderilen hücresel yapıların protein elemanlarıdır. Bunlar, akut kardiyak yetmezliğin (KY) alevlenmesi, şüpheli akut koroner sendrom, göğüs ağrısıyla gelen hastaların tanı, tedavi ve risk belirlenmesinde kullanılmaktadırlar (4,5).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisi için kan ve kalp dokusunun yanında perikardiyal sıvı (PS) da kullanılır. Perikardiyal sıvı analizi: çeşitli perikardiyal ve kardiyovasküler hastalıklarda birçok patofizyolojik sistemlerin anlaşılmasını sağlamaktadır (6,7). Proteomiks analizinin plevral, peritoneal, perikardiyal sıvılar gibi biyolojik sıvılarda çeşitli hastalıklar ile çalışılmış birkaç çalışma bulunmaktadır. Örneğin; plevral efüzyonun protein analizinde matriks metalloprotein-9 pronenzimin (proMMP-9) intraplevral enflamasyon ve bozulmada yeni, sensitif ve erken belirlenen bir belirteç olarak yararlı olabileceği ifade edilmiştir (57). Ege ve arkadaşları, miyokardiyal infarkt sonrası perikard efüzyonunda CRP ve LDH seviyelerinin yükseldiğini belirtmişlerdir. Sağlıklı kişilerde ve kararlı angina pectorisli kişilerde bazal CRP düzeyleri kardiyovasküler durumlar için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir. Akut MU sonrası CRP seviyeleri yükselmektedir ve bu olumsuz sonuçlarla ilgilidir (58).

Yeni çalışmalar sayesinde çeşitli kalp sorunlarında bazı maddelerin perikardiyal mayideki konsantrasyonları birçok patofizyolojik sistemlerin aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır. Kalp yetersizliğinde atriyal natriüretik peptit (ANP) ve brain natriüretik peptit (BNP) perikardiyal mayide 12 kat fazla kadar olması bu etkenlerin kalp yetersizliğinde otokrin



veya parakrin bir faktör olarak patofizyolojik bir görev aldığını düşündürmektedir (59,60). BNP diyastol sonu basınç ve hacim artışı ile ventrikülden salınımı gerçekleştirir. KKY teşhisi; ciddiyeti, tedavinin aktivitesi, prognoz öngördürücüdür ve NYHA ile paralel durumdadır. N terminal pro B-tip Natriüretik peptidin (NT pro BNP), MI sonrası ve DKY sebebi ile hastaneye yatış yapan hastalarda prognostik seviye gösterilmiştir (61). Kararsız anginada ICAM-I, VCAM-I, e-selektin gibi adezyon moleküllerinin ve interlökin 6 ve 8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin perikard sıvısındaki yüksek düzeyleri koroner arter hastalıkları ile inflamasyon bağına desteklemektedir. Noradrenalin artışı iskemik kalp kasında hasarlanma ve aritmilerin gelişiminden norepinefrinden kaynaklı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Sol ventrikül hipertrofisi ve remodeling oluşmasından sorumlu olduğu düşünülen angiotensin-II seviyelerinin bu hastaların perikard sıvısında düşük düzeyde bulunması kardiyomiyosit hipertrofisinden angiotensin-II'nin doğrudan sorumlu olmadığını düşünmeye yol açmaktadır. İskemik kalp hastalıklarında asit ve basic fibroblast growth faktörler, vasküler endotelial growth faktör, hepatositik growth faktör gibi çeşitli anjiojenik faktörlerin perikardiyal konsantrasyonları anlamlı düzeyde artmıştır. Bu faktörlerin kollateral damar gelişimini uyardıkları bilinmektedir. Perkütan veya cerrahi revaskülarizasyonun yapılamadığı hasta gruplarında tıkalı damarlarda kollateral gelişimini uyarmak için intraperikardiyal "basic fibroblast growth" faktör uygulamaları perikardı yeni terapötik girişimlerin adresi haline getirmektedir (60,61).

Çalışmamızda açık kalp cerrahisi geçiren kardiyovasküler hastaların perikardiyal sıvısına süzülen PAPP-A, Seruloplazmin, Paraoksonaz, Arilesteraz, TOS, TAS ve OSI değerlerinin kardiyovasküler hastalıklardaki seviyesinin tespit edilmesi, bu parametreler ile KVH ilişkisinin çözümlenmesi ve böylelikle hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak amaçlanmış ve literatür de bu şekilde bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastanelere başvuru şikâyetlerden çoğu göğüs ağrısıdır. Bu aşamada önemli olan şikâyetin kardiyovasküler hastalık kaynaklı olması mı yoksa kalp dışında bir nedenden mi kaynaklandığının ayrımının yapılmasıdır. Bu ayırmda biyokimyasal belirteçlerden yararlanılmaktadır. Akut miyokardial enfarktüs tanımına göre miyokart nekrozu, patolojik ya

da biyokimyasal belirteçlerin hastanın kan örneklerinde artışı ile konulmaktadır (62). Bu amaçla kardiyak troponin ve kreatin fosfokinazın kardiyak izoenziminin kullanılması önerilmektedir. Bu belirteçler miyokardiyal nekrozu gösterdikleri için kanda artışlarının ölçülmesi amacıyla belirtilerin başlamasından sonra bir müddet zaman geçmesi gerekmektedir. Bu yüzden miyokardiyal nekroz ortaya çıkmadan önce yükselen bir belirteç hem tedavi etkinliğinde hem de gereksiz yatışı önleyecektir. İdeal bir kardiyak belirteç risk etmenlerinden bağımsız olmalı, bir tek miyokard hasarında ve erken dönemde artmalı, hasar boyutu ile orantılı biçimde artmalı, tekrarlayan hasarı gösterebilir olmalıdır. Ayrıca yaygın kullanımı ve uygun maliyetli olmalıdır. Bu özellikler ışığında yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Aterosklerozun patofizyolojisi birçok etmenli ve kompleks bir süreçtir. Bu sürecin başlangıcında inflamasyon etkilidir sonuç olarak plak stabilitesi bozulur ve plak kapsülü yırtılır. Patolojik çalışmalar plak yırtılması ve aşınmanın olduğu bölgelerde çok miktarda T lenfosit, monosit ve makrofaj belirtmiştir. Endotel hücre işlev bozukluğu sonucu salınan adezyon molekülleri inflamatuvar hücreler ile etkileşime girmektedir. Monosit ve makrofajlardan bırakılan sitokinler, kemokinler, büyüme etkenleri ve integrinler ise düz kas hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak aterosklerotik plak büyür ve meydana gelen fibröz kapsül matriks yıkımı sonucu zayıflar. Aterosklerozun patogenezi içindeki çeşitli moleküller plak kararsızlığını ve yırtılmasını öngörebilmektedir. Bunlar ateroskleroz ve klinik koşulları için önemli çalışma alanları olmuştur (63).

Son zamanlarda hassas plak kavramının ortaya çıkması ile hassas plağın tanı ve tedavisine yönelik çalışmalar artmıştır. Çinko bağlı metalloproteinaz olan PAPP-A, in vitro vasküler bozulma meydana getirilen düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (32). Kalp hastalıkları yüzünden ölen hastaların otopsi sonuçlarında PAPP-A seviyesi, eroze ve fibröz kapsülü yırtılan aterosklerotik plaklarda stabil plaklara göre daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür (36). AKS'de inflamasyon belirteçlerinin plazma konsantrasyonları yüksek görülmüş, aynı zamanda hastane ve sonrasında kardiyak olayları öngördüğü de gösterilmiştir. AKS'lu hastalarda artmış plazma PAPP-A düzeyleri kötü sonuçlanma ile alakalı olduğu görülmüştür. Böylelikle yükselmiş plazma PAPP-A düzeyleri sadece plak instabilitesinin göstergesi değil ayrıca plak instabilitesi sebebiyle de gerçekleşen AKS meydana gelmesinden öncesi kötü prognoz göstergesidir (36,37).

Son yıllarda PAPP-A seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini araştıran birçok çalışmalar yapılmıştır. Lund ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kararsız anjina

pektoris teşhisi ile hastaneye yatırılan troponin negatif hastalarda ölçülen PAPP-A seviyelerine bakılmış, 2.9 mIU/L'nin üzerinde olması erken dönem kötü prognoz ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır. Anstabil anjinalı hastaların kontrol grubu ve stabil anjinalılara ( $p<0,001$ ) göre PAPP-A seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuştur (8).

Bayes-Genis A ve ark. PAPP-A seviyelerini kararsız anjina pektoris ve miyokardiyal enfarktüs hastalarında ( $p<0,001$ ), kararlı anjina pektoris ve kontrol grubu hastalarından yüksek bulunmuş. Kararsız anjina pektoris hastalarında ortanca seviyesi 14.9 (6.3-63.4) mIU/L AMİ hastalarında ise ortanca 20.6 (9.2-46.6) mIU/L saptanmıştır. Sonuç olarak PAPP-A anstabil aterosklerotik plaklarda saptanmakta ve AKS'de seviyeleri sirkülasyonda artmakta stabil plaklarda ise saptanamamaktadır (36).

Cosin-Sales ve arkadaşları kararlı anjina pektoris vakalarında PAPP-A ve PAPP-A'nın proteaz etkinliğinin inhibitörü olan proMBP'nin koroner stenoz ile bağıntı araştırmışlardır. PAPP-A seviyelerindeki yükselme ve PAPP-A/proMBP oranları ile koroner stenoz arasındaki ilişki saptanmıştır. C reaktif proteinleri seviyeleriyle koroner stenoz arasındaki ilişki ise görülememiştir (64).

Resch ve ark. çalışmalarında doku hasarı ve inflamasyona hücre sel cevapta PAPP-A'nın rol aldığını belirtmişlerdir. Tamir boyunca tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), İnterlökin 1-beta (IL-1b) ve PAPP-A' gen ifadesinin yükseldiği görülmüş ve sonucunda IGF bağlayıcı protein 4'ün parçaladığı ve IGF-I seviyelerinin de arttığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda PAPP-A'nın inflamasyon ve hücre bozukluğuna bir cevap olarak tamir boyunca görev alan bir aracı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Ancak PAPP-A'nın kararsız anjina pektoris meydana gelmesinde neden ya da sonuç olduğu daha netlike kazanmamış, bir yandan matriks yıkımına da yol açtığı bilinen bu proteinin son araştırmadaki verilere göre doku iyileşmesinde de rol aldığı gösterilmiştir (65).

Qin ve arkadaşlarının çalışmalarında PAPP-A seviyelerinin AKS'lular da göğüs ağrısı şikâyetinin başlamasıyla süren seyrini araştırmışlardır. PAPP-A seviyelerinin AKS hastalarında yükseldiğini görmüşler ancak salınımdaki değişken durumun çok olması nedeniyle kullanışlı bir araç olamayacağını ifade etmişlerdir (66). Lund ve arkadaşları ise ST artışı MI hastalarında

erken dönemde ve sıkça yapılan ölçümlerle PAPP-A seviyelerinin gidişatını gözlemlemişler ve başvurudan bir saat sonra en yüksek seviyeye ulaştığını üç saat içerisinde de hızla düştüğünü ve onikinci saatte ise normal seviyeye düştüğünü göstermişlerdir (8).

Heeschen ve arkadaşları PAPP-A seviyelerindeki artışın troponin seviyeleri negatif AKS vakalarının altı aylık gözlemde Mİ gelişme riski için ya da yüksek riskli vakalarda ölüm için bir öngörü sağladığını göstermişlerdir (67).

Dominguez-Rodriguez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 80 akut ST yükselmeli miyokardiyal enfarktüs teşhisi konan hasta ve 80 sağlıklı kontrol grubunun PAPP-A seviyelerini incelemişlerdir. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0.54$ ). AMI için serum PAPP-A seviyelerinin ölçümünün erken teşhis için bir belirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (68).

Laterza ve ark. acile göğüs ağrısı şikayeti ile gelen hastalarda PAPP-A seviyelerini ölçmüşler ve AMİ gelişen grupta PAPP-A seviyelerini yüksek bulmuşlardır. PAPP-A'nın prognostik değerini incelemişler eşik değerini 0.22 mIU/L aldıklarında, duyarlılığı 66,7, özgüllüğü 51,5 bulmuşlardır. Çalışmalarında PAPP-A ve troponin seviyeleri arasında bir ilişki bulamamışlardır (69).

Elesber ve ark. çalışmalarında risk faktörü taşıyan 59 hastada PAPP-A'nın akut kardiyak iskemi için yeni bir belirteç olabileceğini belirtmiştir. Çalışmalarında proMBP'ye bağlı olmayan PAPP-A seviyeleri ELISA yöntemi ile bakıldı. AKS hastalarında PAPP-A seviyesi ortanca 2.0 mIU/L'di ve hasta olmayan göğüs ağrılı hastalarla karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ( $p=0.002$ ) (70). Bizim çalışmamızda da aynı ölçüm yöntemini kullandık ve açık kalp ameliyatına alınan 40 hastada perikard sıvısındaki PAPP-A'nın en düşük değeri 3,19 ng/mL, en yüksek değeri 10,61 ng/mL, ortalama ise 5,83 ng/mL çıkmıştır.

Lund ve arkadaşları AKS teşhisi için PAPP-A seviyesinin eşik noktasını 2.9 mIU/L olarak belirtir (8). Bayes-Genis ve arkadaşları ise AKS teşhisi için PAPP-A seviyesinin eşik değerini 10 mIU/L aldıklarında en yüksek duyarlılığı 89.2 özgüllüğü 81.3 bulmuşlardır (36). Yapılan çalışmalardaki eşik değerlerindeki farklılık kullanılan ölçüm yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanır. Henüz PAPP-A seviyelerinin ölçümünde kullanılacak sabit bir yöntem AKS için bulunamamıştır. Matriks etkileşimi ve ölçü hataları gibi preanalitik ve analitik laboratuvar sebepli hatalar konusunda yeterli sayıda veri bulunmamaktadır.

Seruloplazmin, %7-8 karbonhidrat içerikli, inflamasyonda ılımlı bir cevap oluşturan bir akut faz proteindir. Seruloplazminin başlıca bakır taşınımı, organik aminlerin oksidasyonu, transferrin aracılığı ile alınabilmesi için Fe<sup>2+</sup>'nin Fe<sup>3+</sup>'e oksidasyonu ve lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkinliği gibi işlevleri bulunur. Seruloplazminin çeşitli kardiyovasküler hasarlarda ve infarktüs sonrası yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Seruloplazmin seviyelerinin ateroskleroz, abdominal anevrizma, stabil olmayan anjina, vaskülit ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hasarları bulunanlarda ve MI hastalarda arttığı görülmüştür (9).

Linder ve arkadaşları seruloplazminin kalp ekstraktlarında bulunduğunu ve karaciğer tarafından üretilen sirkülasyondaki seruloplazminin bazı organ hücreleri, başta kalp taraf alınabileceğini ve bu olayın seruloplazminin çeşitli dokularda sitokrom oksidaza bakır sağlama işlevi ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (71). Stevens ve arkadaşları ise civciv aorta ve kalp dokusundan elde ettikleri plazma membran fraksiyonunda seruloplazmin için özgül bir reseptörün varlığından bahsetmişlerdir (72).

Göçmen ve arkadaşları KAH olan hastalarda serum Cp aktivitesini kontrol gruplarına göre yüksek bulmuşlardır. Manea A. ve arkadaşları ateroskleroz olan hastaların aktivitesinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu düşük değer iskemik olan ve olmayan aterosklerozlu hastalarda da vardır. Cp dolayısıyla aterosklerozla birlikte düşmekteydi. Kronik aterosklerozda seruloplazmin etkinliğinin düşük olma nedeni antioksidan bir enzim olması ile açıklanabilir. Daha önceki çalışmalarda da ateroskleroz ile oksidatif parametreler arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (73). Ziakas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 40 stabil koroner hastası ve 20 normal koroner hastası alınmış. Stabil angina pectoris hastalarına stent takılmış hemen ardından akut faz reaktanlarının yükselme seyri incelenmiştir. Cp'nin yaklaşık 48 saat sonra yükseldiği görülmüştür (74). Ayrıca serum Cp düzeyini Pulmoner Arter Hastalığı olan hastalarda olmayan hastalardan yüksek olduğunu görülmüştür (75). Sezen H. ve arkadaşları Cp etkinliğinin iskemiden bağımsız olarak koroner ateroskleroz oluşumunda düşük olduğunu ve HDLK'un serum seruloplazmin aktivitesinin bağımsız belirleyicisi olduğu göstermişlerdir. HDLK antioksidan özellikler taşımaktadır ve bu özelliklerinden paraoksonaz enziminin

sorumlu olduğu düşünölmektedir (76). Bizim çalışmamızda ise açık kalp ameliyatına alınan hastalarımızın perikard sıvısındaki seruloplazmin değerlerine bakıldığında ise en düşük değer 432 U/L çıkarken en yüksek değer 763 U/L çıkmış, ortalama ise 638 U/L olmuştur. PAPP-A ile seruloplazmin arasındaki korelasyon incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.399$ ) aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0.081$ ,  $p>0.05$ ).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile PON1'in LDL oksidasyonunu engellediği, HDL parçacıklarının oksidasyonunu önleyerek ve diğer mekanizmalarla aterosklerotik oluşumu engellediği veya yavaşlattığını gösterilmiş ve kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu bir faktör olup olamayacağı araştırılmıştır (77). Aynı zamanda PON1 normal arter duvarında da bulunmakta ve aterosklerotik süreçte konsantrasyonları giderek artmaktadır. Mackness ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ateroskleroz meydana gelmesi sırasında arter duvarında PON1 birikimi gerçekleştiği ve böylelikle LDL'nin oksidasyondan korunduğu bildirilmiştir.

Diyabetikler, KVH hastaları, sigara içenler, hiperkolesterolemi, ileri yaş, obezite, menopozda ve böbrek yetmezliklerinde PON1 düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Mackness ve arkadaşlarının çalışmasında PON-1 değerlerinin düşüklüğü KAH'lı hastaların kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (78). McElveen ve arkadaşlarının çalışmasında ise AMİ hastalarında serum PON1 aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olduğu görölmüştür (79). Aviram ve arkadaşları PON1'in, koroner arter ya da karotisten alınan aterosklerotik lezyonlarda okside olmuş lipitleri azaltma kapasitesine sahip olduğunu açıklamışlardır (80).

Mackness ve arkadaşları (81) Paraoksonaz aktivitesini 119.4 U/L, Ayub ve arkadaşları (82) 221.50 U/L, Schiavon ve arkadaşları 151 U/L, Karakaya ve arkadaşları ise (83) 321.29 U/L olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda Paraoksonaz değeri ise minimum 21 U/L, maksimum 100 U/L, ortalama ise 67 U/L çıkmıştır. Ortaya koyulan bu normal değerlerin farklı olması; enzim aktivitesinin gösterilmesi için kullanılan yöntemlerin, enzim aktivitesi hesaplanırken kullanılan ekstinksiyon katsayısının, kontrol grubu yaşlarının, kontrol grubu seçimi için kullanılan kriterlerin ve popölasyonların farklı olmasından kaynaklı olduğu düşünölmektedir. Ayub ve arkadaşları (82), myokard infarktüsünden sonra paraoksonaz aktivitesinin düştüğünü görmüşler ve PON1'in düşük aktivitesinin azalan konsantrasyondan kaynaklandığını söylemişlerdir. Bazı araştırmacılar, KAH da dahil olmak üzere ailesel hiperkolesterolemi ve

insüline bağımlı diabetes mellitus gibi hastalıklarda paraoksonaz/arilesteraz aktivitelerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Literatürde bulunan çalışmalarda, bazı hastalıklarda paraoksonaz ve arilesteraz enzim etkinliklerinin azaldığı ve ateroskleroz için risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. AKS hastalarında, serum PON ve arilesteraz aktivitelerinin düşük seyrettiği ve KAH riski ile seviyelerinin ters orantılı olduğu görülmüştür (84). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızdaki hasta sayısının az olması istatistiksel açıdan gücünü azaltmıştır. Gür ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada KAH'ı olan ve olmayan hasta grubunun serum PON, ARE aktiviteleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda KAH'ı olan hasta grubunun PON ve ARE aktiviteleri KAH'ı olmayan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük saptanmıştır. Ortaya çıkan bu durumu oksidatif strese bağlamışlar ve azalmış PON aktivitesinin koroner aterosklerozun şiddetinde görev alabileceğini öne sürmüşlerdir (85).

KAH'lı hastalarda ARE aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Gür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH'ı olan hastaların ve olmayan hasta gruplarının serum arilesteraz aktiviteleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda KAH'ı olan hasta grubunun ARE aktiviteleri KAH'ı olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (85).

Günümüzde birçok hastalığın serbest oksijen radikaller ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Çeşitli kalp kapağı hastalığı olan kişilerde serum oksidatif stres belirteçleri (PON1, ARE, TAS, TOS ve OSİ) gibi yeni oksidatif stres parametrelerini ölçen ve sağlıklı kontrol grubu kişiler ile karşılaştırılan çalışmada, ARE aktivitesinde anlamlı bir azalma görülmüştür (86). Çalışmamızda ise Arelisterez değeri minimum 321 U/L, maksimum 399 U/L, ortalama ise 368 U/L çıkmıştır. OSİ ortalama değeri 1.11, minimum değeri 0.38, maksimum değeri ise 1.67 arbitrary units çıkmıştır.

Yaptığımız çalışmada PAPP-A ile seruloplazmin arasındaki korelasyon incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ( $r=-0.399$ ) aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0.081$ ,  $p>0.05$ ). PAPP-A ile paraoksonaz korelasyonuna bakıldığında her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de ( $r=0.256$ ) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki

görülememi (p=0.275, p>0.05). PAPP-A ile arelisteraz arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen (r=-0.242) aralarında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (p=0.303, p>0.05). Paraoksonaz ile arelisteraz arasındaki korelasyon incelendiğinde ise ikisi arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen (r=0.039) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.871, p>0.05). PAPP-A ile OSİ değeri arasındaki korelasyona bakıldığında iki parametre arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen (r=-0.359) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur (p=0.120, p>0.05). Paraoksonaz ile OSİ değeri arasındaki korelasyona bakıldığında iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen (r=-0.104) aralarında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p=0.663, p>0.05). Arelisteraz ile OSİ korelasyonuna bakıldığında her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de (r=0.009) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki görülememiştir (p=0.969, p>0.05).

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada PAPP-A ile Seruloplazmin arasında korelasyon açısından anlamlı bir ilişki çıkmamıştır. Seruloplazmin ile Arelisteraz arasında ise negatif bir ilişki olup (r=-0.509) aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0.022, p<0.05). Yapılan literatür taramalarında çeşitli sebeplerle kardiyopulmoner bypass'a alınan hastaların perikardiyal sıvılarında bu parametrelerin dağılımı ve birbirleri arasında ilişki olup olmadığını gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar kıyaslandığında çalışmalar birbirini desteklemediği için parametrelerin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini açıklayabilmek adına daha geniş ve spesifik hasta gruplarıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz. Hasta grupları oluşturulup, sayı artırılarak aynı ve benzer parametreleri içeren yeni çalışmalar yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunabileceğini düşünmekteyiz.



## 6. KAYNAKLAR

1. Zeybek R, İşkesen İ. Klinik Perfüzyon El Kitabı. Meta Basım, Manisa. 1999; 222-225, 235-237.
2. Ünal B, Horasan GD, Kalaça S, et al. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı. Ankara; 2013.
3. Çoban N, Ünaltuna NE. Ateroskleroz Gelişiminde Genetik Faktörlerin Rolü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü. 2014; 4(7): 3-15.
4. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2005; 46(8): 1425-33.
5. Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2007; 22(1): 10-17.
6. Duran A, Ocak T, et al. Kardiyak Tamponad Kliniği ile Gelen Primeri Belli Olmayan Malignite: Olgu Sunumu. Konuralp Tıp Dergisi, 2014; 6(2): 58-60.
7. Fernández AL, García-Bengochea JB, Alvarez J, et al. Biochemical markers of myocardial injury in the pericardial fluid of patients undergoing heart surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008; 7(3): 373-6.
8. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no Troponin I elevation. Circulation. 2003; 108(16): 1924-1926.
9. Süer Gökmen S, Sunar B, Kazozoğlu C, Özçelik F, et al. Akut myokard infarktüsünde inflamasyona duyarlı protein düzeyleri. Türk Biyokimya Dergisi, 2004; 29(4): 256-261.
10. Solak H. Koroner Arter Cerrahisi. Gökçe ofset. Konya. 1995.
11. Soysal Z, Eke SM, Çağdır AS. Adli Otopsi, Cilt II. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 1999; 587-599.
12. Yıldırım M. Resimli İnsan Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevi. 2002; 48.

13. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 5. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara. 2001; 12-13.
14. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Adana. 1999; 806-7.
15. Spodick DH. Physiology of the normal pericardium: Functions of the pericardium. The pericardium. A Comprehensive Textbook. New York: Marcel Deckker. 1997; 5-26.
16. Ege T, Us MH, Cikirikcioglu M, Arar C, Duran E. Analysis of C-reactive protein and biochemical parameters in pericardial fluid. Yonsei Medical Journal. 2006; 47(3): 372-6.
17. Kabbani SS, Le Winter MM. Pericardial diseases. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2002; 4(6): 487-495.
18. Spodick DH. Microphysiology of the pericardium: substrate for intrapericardial therapeutics. Herz. 2000; 25(8): 720-723.
19. Duran E, Halıcı Ü. Dünyada kalp-damar cerrahisinin tarihçesi. In: Duran E editor. Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul. 2004; 3-13.
20. Tokcan A, Yalınız H. Türkiye’de kalp cerrahisinin tarihçesi. In: Duran E editor. Kalp ve damar cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul. 2004; 13-20.
21. Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal Dolaşım. Nobel Tıp Kitabevi. 2005: 19-34.
22. Demirkılıç U. Ekstrakorporeal Dolaşım. Eflatun Yayınevi, Ankara. 2008: 184-193.
23. Türkmen E, Güven GS. Kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma esasları. Hacettepe Tıp Dergisi, 2010; 41(3): 179-85.
24. Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins Temel Patoloji. Çeviri Ed: Çevikbaş U. Yüce Yayınları. 2008.
25. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012; 29(3).
26. Gürbilek M, Gederet YT, et al. ‘‘Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk önbelirleyicisi olarak’’ Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)’nin değerlendirilmesi. Anadolu Kardiyol Derg, 2002; 3: 194-201.
27. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, et al. Koroner arter hastalığı-1. Gazi Medical Journal. 2006; 17(1).
28. Aksungur Z, Türköz Y. Akut Koroner Sendrom ve Kardiyak Belirteçler. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016; 5(1):67-73.

29. Bozkaya TA. Kalp Cerrahisi Sonrasında Organ Hasarının Erken Belirteçleri Olarak Biyo-Belirteçler. *Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2015; 1(1): 65-74.
30. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol*. 1974; 118(2): 223-236.
31. Wald N, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ*. 1992; 305(6844): 28.
32. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF) – dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(6): 3149-3153.
33. Glerup S, Boldt HB, Overgaard MT, et al. Proteinase inhibition by proform of eosinophil major basic protein (proMBP) is a multistep process of intra- and intermolecular disulfide rearrangements. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280(11): 9823-32.
34. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clinical Biochemistry*. 2002; 35(7): 531-8.
35. Bersinger NA, Meisser A, Bessou T, Seguin P, et al. Production and characterization of monoclonal antibodies against pregnancy-associated plasma protein A. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5(7): 675-681.
36. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001; 345(14):1022-9.
37. Qin QP, Wittfooth S, Pettersson K. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients. *Clin Chim Acta*. 2007; 380(1-2): 59-67.
38. Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut Faz Proteinleri. *Genel Tıp Dergisi*, 1998; 8(3):125-32.
39. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005; 43(2): 55-65.
40. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Yelken Basım Dağıtım, 3. Baskı, Konya. 2004.
41. Onat T, Emerk K, Sözmén E. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara. 2002.

42. Şenyiğit A, Asan E, Sınır C, et al. Akciğer tüberkülozunun aktivitesinin belirlenmesinde ve tedavinin değerlendirilmesinde serum seruloplazmin düzeyinin rolü. *Solunum Hastalıkları*. 2001; 12: 44-48.
43. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar Medyatörlere Toplu Bir Bakış. *Genel Tıp Dergisi*, 2006; 16(3): 143-152.
44. Kıratlı K, Gül HC, Artuk C, Kozan S, et al. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Olan Hastalarda Paraoksonaz-1 Gen Polimorfizmi ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 2014; 48(4): 596-605.
45. Özkan Y, Koca SS, Gürsu F, et al. Hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisinin serum paraoksonaz-1 düzeyine etkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 2004; 9(4): 123-126.
46. Türkoğlu S, Bulmuş FG, Parmaksız A, et al. Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008; 13(2):110-115.
47. Koç HB, Kaçar Y. Paraoksonaz1 ( Pon1) enzimi ve polimorfizmleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2012; 21(1):27-41.
48. Tarçın Ö. Paraoksonaz-1 Enzimi ve Koroner Kalp Hastalıkları ile İlişkisi. *Marmara Medical Journal*, 2011; 24(1):59-63.
49. Yılmaz N, Aydın O, Yegin A, Tiltak A, Eren E. Increased Levels of Total Oxidant Status and Decreased Activity of Arylesterase in Migraineurs. *Clin Biochem*. 2011; 44(10-11): 832-7.
50. Dikme R. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan oksidatif stres ve DNA hasarının araştırılması. Harran Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi AD, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 2010.
51. Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem*. 1998; 44(11): 2313-9.
52. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1983; 35(6): 1126-38.
53. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992; 30(7): 391-395.
54. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38(12): 1103-11.

55. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37(4): 277-85.
56. Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(5): 645-51.
57. Yılmaz S, Kasap M, Ural D, Gündüz H. Malign Perikard efüzyonunda Proteomiks analizi ve malignite ilişkili protein profilinin belirlenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 2015; 5(1): 43-52.
58. Oyama J, Shimokawa H, Morita S, et al. Elevated interleukin-1  $\beta$  in pericardial fluid of patients with ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*, 2001; 12(7): 567-71.
59. Kankılıç N. Açık Kalp Ameliyatlarında (Koroner Arter Bypass Greft Operasyonları) Preoperatif / Postoperatif Ekokardiyografi Bulguları ile Perikardiyal Sıvı ve Serumda SCUBE 1 Seviyelerinin Korelasyonu. D.Ü. Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2016.
60. Fujita M, Komeda M, Hasegawa K, et al. Pericardial fluid as a new material for clinical heart research. *Int J Cardiol.* 2001; 77(2-3): 113-8.
61. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004; 110(15): 2168-74.
62. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American Collage of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(3): 959-956.
63. Koenig W and Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(1): 15-26.
64. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Its Endogenous Inhibitor, the Proform of Eosinophil Major Basic Protein (proMBP), Are Related to Complex Stenosis Morphology in Patients with Stable Angina Pectoris. *Circulation.* 2004; 109(14): 1724-8.
65. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Gene Expression as a Target of Inflammatory Cytokines. *Endocrinology.* 2004; 145(3): 1124-1129.

66. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, et al. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J.* 2002; 36(6): 358-361.
67. Hesschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(2): 229-237.
68. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M, Ferrer J, Vargas M. Circulating pregnancy associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2005; 38(2): 180-2.
69. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta.* 2004; 348(1-2): 163-9.
70. Elesber AA, Lerman A, Denktas AE, Resch ZT, et al. Pregnancy associated plasma protein-A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department. *Int J Cardiol.* 2007; 117(3): 365-9.
71. Linder MC, Moor JR. Plasma ceruloplasmin. Evidence for its presence in and uptake by heart and other organs of the rat. *Biochim Biophys Acta.* 1977; 499(3): 329-36.
72. Stevens MD, DiSilvestro RA, Harris ED. Specific receptor for ceruloplasmin in membrane fragments from aortic and heart tissues. *Biochemistry.* 1984; 23(2): 261-6.
73. Manea A, Simionescu M. Nox enzymes and oxidative stress in atherosclerosis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2012; 1(4): 651-70.
74. Biasucci LM, Santamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiol.* 2002; 50(5): 475-86.
75. Kaya Z, Esmer A, Asoğlu R, Yıldız A, et al. Pulmoner arter basıncının serum seruloplazmin düzeyi ile ilişkisi. *Journal of Harran University Medical Faculty,* 2012; 9(3): 104-111.
76. Sezen H, Savik E, Kaymaz A, et al. Düşük Serum Seruloplazmin Aktivitesi Aterosklerozun Göstergesi Olabilir: Kesitsel Bir Çalışma. *Journal of Harran University Medical Faculty,* 2015; 12(2): 200-205.
77. Caner C, Özeç AV, Aydın H, et al. Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Katarakt Hastalarında Hümör Aközde ve Serumda Total Oksidatif Stres, Total Antioksidan Kapasite, Paraoksonaz, Arilesteraz ve Lipidperoksidaz Seviyelerinin Karşılaştırılması. *Turkish Journal of Ophthalmology,* 2012; 42(1): 47-52.

78. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15(4): 399-404.
79. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem*. 1986; 32(4): 671-3.
80. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2000; 101 (21): 2510-7.
81. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991; 286(1-2): 152-4.
82. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(2): 330-5.
83. Karakaya A, Suzen S, Sardas S, Karakaya AE, Vural N. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics*. 1991; 1(1): 58-61.
84. Senturk T, Sarandol E, Gullulu S, Erdinc S, et al. Serum arylesterase activity is negatively correlated with inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes. *Saudi Med J*. 2009; 30(3): 334-9.
85. Gur M, Aslan M, Yildiz A, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36(11): 779-787.
86. Yardan E. Aort ve mitral kapak hastalıklarında serum paraoksonaz, arilesteraz, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite ve pon 1 - q192r ilişkisi. DÜ, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Diyarbakır, 2011.

## 7.EKLER

### Etik Kurul Kararı,

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ</b> <b>Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	<b>: 01.04.2016</b>
<b>OTURUM</b>	<b>: 03</b>
<b>SAAT</b>	<b>: 14:30</b>

16/03/37	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Mehmet Salih AYDIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu "<b>Kardiyopulmoner Bypass'a Alman Hastaların Perikardiyal Sıvı İçerisindeki PAPP-A ve Serüloplazmin Seviyesinin Araştırılması</b>" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine,</p> <p>Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"><b>ASLI GİBİDİR</b> <b>Prof. Dr. Nurten AKSOY</b> <b>Etik Kurul Başkanı</b></p>
----------	---