

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
PERFÜZYONİST YETİŞTİRME PROGRAMI

**NORMOTERMİK KARDİYOPULMONER BYPASS  
SIRASINDA İNFLAMASYON  
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER İLE  
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esin AKÇA

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN

ŞANLIURFA

2014

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
PERFÜZYONİST YETİŞTİRME PROGRAMI

**NORMOTERMİK KARDİYOPULMONER BYPASS  
SIRASINDA İNFLAMASYON  
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER İLE  
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esin AKÇA

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN

Bu tez, HR.Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 13089 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2014

## HARRAN ÜNİVERSİTESİ

### SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Esin AKÇA'nın hazırladığı "Normotermik Kardiyopulmoner Bypass Sırasında İnflamasyon Parametrelerindeki Değişiklikler ile Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi" konulu çalışma, 13/06/2014 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Perfüzyonist Yetiştirme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

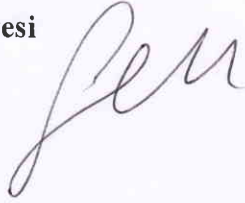


**Doç. Dr. Mustafa GÖZ**  
**Harran Üniversitesi**  
**BAŞKAN**

**Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN (Danışman)**

**Harran Üniversitesi**

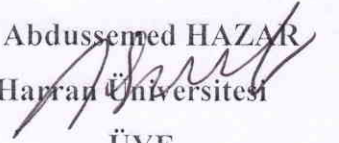
**ÜYE**



**Doç. Dr. Abdussemmed HAZAR**

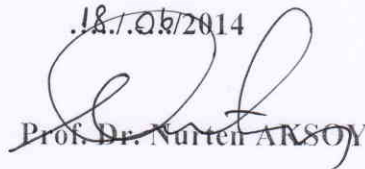
**Harran Üniversitesi**

**ÜYE**



**ONAY**

13.06/2014



**Prof. Dr. Nürten AKSOY**

**Enstitü Müdürü**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Harran Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Mustafa GÖZ'e, tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN'a, Doç Dr. Abdussemmed HAZAR'a, Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN'a...

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü ve Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, Öğr. Gör. Abdullah TAŞKIN'a, biyokimya laboratuvarı çalışanlarına...

Yüksek lisans eğitimim ve tez hazırlığım süresinde güler yüzü, iyi niyeti ve dostça yaklaşımı ile ihtiyaç duyduğum her an bilgisi ve destekleri ile beni yönlendiren, anlayışlarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, tanımaktan dolayı mutluluk duyduğum Öğr. Gör. Reşat DİKME'ye...

Yüksek lisans eğitimim boyunca her anımda yanımda yer alan, bana destek olan, yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen perfüzyonist yüksek lisans sınıf arkadaşlarım Bilge AÇIK'a, Mustafa TÜRKMENOĞLU'na...

Abstract yazmamda yardımını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzm. Dr. Mehmet Eren AÇIK'a...

Yüksek lisans eğitimim boyunca her ihtiyaç duyduğumda yardımlarını esirgemeyen Hr. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü şefi Reşat AK'a, enstitünün çalışanlarından Ahmet ÖZDEMİR'e ve Kadir RASTGELDİ'ye...

Ç.Ü. Balcı Hastanesi perfüzyonisti Uygur DEMİR'e...

İyi kötü her durumda elimi bırakmayan canım arkadaşlarım Emine TOPRAK ve Serap Özen'e...

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan ve beni ne olursa olsun hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım annem Şenay AKÇA'ya ve kıymetli babam Mehmet AKÇA'ya, abim Eren AKÇA'ya, teyzelerim ve eşlerine, burada saymayı unuttuğum emeği geçen herkese...

Sonsuz teşekkür ederim.

Esin AKÇA

Haziran 2014

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vi
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kardiyopulmoner Bypassın Gelişimi.....	4
2.2. Kardiyopulmoner Bypass.....	6
2.2.1. Total ve Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass.....	7
2.3. Kardiyopulmoner Bypass Devreleri (Kalp-Akciğer Makinesi).....	8
2.3.1. Kanüller.....	9
2.3.1.1. Venöz Kanüller.....	9
2.3.1.2. Arteriyel Kanül.....	10
2.3.1.3. Kardiyopleji Kanülleri.....	10
2.3.2. Venöz Rezervuar.....	11
2.3.2.1. Venöz Rezervuar Torbaları (Soft-shell).....	11
2.3.2.2. Venöz Rezervuar Kapları (Hard-Shell).....	12
2.3.2.3. Kardiyotomi Rezervuarı.....	13
2.3.3. Oksijenatör.....	14
2.3.3.1. Bubble Oksijenatör.....	14
2.3.3.2. Membran Oksijenatör.....	15
2.3.4. Pompa.....	15
2.3.4.1. Roller Pompa.....	16
2.3.4.2. Sentrifugal Pompa.....	16
2.3.4.3. İmpeller Pompa.....	17
2.3.5. Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger).....	17

2.3.6. Devre Elemanları.....	18
2.3.7. Filtreler.....	19
2.3.8. Aspirasyon Sistemleri (Suction).....	19
2.3.9. Kardiyopleji Sistemleri.....	19
2.3.10. Ultrafiltratörler.....	19
2.4. Hipotermi ve Normotermi.....	20
2.5. Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamasyon.....	20
2.5.1 İnflamatuvar Yanıt Hücreleri.....	21
2.5.1.1. Nötrofiller.....	21
2.5.1.2. Monositler.....	22
2.5.1.3. Trombositler.....	22
2.5.1.4. Endotel Hücresi.....	23
2.5.2. İnflamatuvar Mediatorleri.....	24
2.5.2.1. Vazoaktif Aminler.....	24
2.5.2.2. Plazma Proteinleri.....	24
2.5.2.3. Araşidonik Asit Metabolitleri.....	25
2.5.2.4. Trombosit Aktive Eden Faktör.....	26
2.5.2.5. Sitokinler.....	26
2.6. Akut Faz Reaksiyonları.....	28
2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP).....	28
2.6.2. Seruloplazmin.....	30
2.6.3. Fetuin-A.....	31
2.7. Oksidatif Stres.....	33
2.7.1. Serbest Radikaller.....	33
2.7.2. Antioksidan.....	35
2.7.2.1. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	35
2.7.2.2. Total Oksidan Seviye (TOS).....	36
2.7.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	36
3. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	37
3.2. Örneklerin Hazırlanması.....	37
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	37

3.4. Toplam Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü.....	38
3.5. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü.....	38
3.6. Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü.....	38
3.7. Seruloplazmin Ölçümü.....	39
3.8. CRP Düzeyinin Ölçülmesi.....	39
3.9. İstatistiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA SONUÇ.....	45
6.KAYNAKLAR.....	51



**ŞEKİL DİZİNİ****Sayfa No**

Şekil 1. Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kalp akciğer makinasının hastaya bağlanması	7
Şekil 2. Venöz kanül	9
Şekil 3. Kardiyopleji kanülü	11
Şekil 4. Soft-shell venöz rezervuar	12
Şekil 5. Hard-shell venöz rezervuar	13
Şekil 6. Kardiyotomi rezervuarı	13
Şekil 7. Bubble oksijenatör	14
Şekil 8. Hollow fiber membran oksijenatör ve ısı değiştirici	15
Şekil 9. Roller pompa	16
Şekil 10. Sentrifugal pompa sistemi	17
Şekil 11. İmpeller pompa	17
Şekil 12. İnflamasyon sürecindeki endotel hücresi hasarı sonucu lökosit olayları	23
Şekil 13. Hücre ve dokulara ROS'un etkisi.	34
Şekil 14. Gruplar arasında TAS düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları	42
Şekil 15. Gruplar arasında TOS düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları	43
Şekil 16. Gruplar arasında OSİ düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları	43
Şekil 17. Gruplar arasında seruloplazmin düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları	44
Şekil 18. Gruplar arasında CRP düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları	44



Tablo 1. Pompa debisi ve hasta vücut yüzey alanına (BSA) göre arterial ve venöz kanül çapları	10
Tablo 2. Çeşitli kompleman bölünme ürünlerinin belirgin bazı biyolojik etkileri	25
Tablo 3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS).	34
Tablo 4. Antioksidan Sistemler	35
Tablo 5. Grupların TAS, TOS, OSİ, Seruloplazmin ve CRP düzeyleri	40

## SİMGELER ve KISALTMALAR

CPB	: Kardiyopulmoner Bypass
CRP	: C-Reaktif Protein
hs-CRP	: High Sensitive-CRP
Ca	: Kalsiyum
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
SVC	: Süperior Vena Kava
IVC	: İnférieur Vena Kava
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
O <sub>2</sub>	: Oksijen
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
ICAM	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
TAF	: Trombosit Aktive Eden Faktör
Faktör XII	: Hageman Faktör
IL	: İnterlökin
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
Fe <sup>+2</sup>	: Ferröz demir
Fe <sup>+3</sup>	: Ferik demir
PTH	: Paratiroid Hormonu
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Faktör- Beta
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
MDA	: Malondialdehid

## ÖZET

# NORMOTERMİK KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDA İNFLAMASYON PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER İLE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Esin AKÇA

Kalp Damar Cerrahisi Yüksek Lisans Tezi

Kardiyopulmoner bypass (CPB), kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarını belirli bir süre için yerine getiren kalp-akciğer makinesinin kullanılarak yapıldığı kalp hastalıklarının cerrahi tedavi işlemidir. CPB sırasında kanın, biyouyumlu olmayan ekstrakorporeal dolaşım devre elemanlarının yüzeyine teması ile birlikte pıhtılaşma bozukluğu, kan hücreleri ve plazma proteinlerinin hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamasyon ve oksidatif stres gibi istenmeyen yan etkiler de meydana gelebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, kardiyopulmoner bypass ameliyatına giren hastalardan belirli aralıklarla alınan kanın serumundaki CRP, seruloplazmin ve TAS (total antioksidan seviye), TOS (total oksidan seviye), OSİ (Oksidatif Stres İndeksi) seviyelerini ölçmek ve buna göre değerlendirme yapmaktır.

Bu çalışma grubunda kardiyopulmoner bypass ameliyatı olan ve yaş ortalaması 54,92 ± 14,41 olan 13 kadın, 17 erkek toplam 30 hasta seçildi. Bu hastalardan ameliyat öncesinde, pompa (kalp-akciğer makinesi) giriş sırasında, kross klemp kaldırıldıktan sonra ve protamin sonrası olmak üzere her hastadan dört farklı zamanda kan örnekleri jelsiz çalışma tüpüne alındı. Daha sonra toplanan kanlardan serum Seruloplazmin, C-Reaktif Protein (CRP), Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Bu çalışma sonucunda TAS, TOS, OSİ ve seruloplazmin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Serum CRP düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. TOS ve OSİ değerleri pompaya girişte

azalmasına rağmen kross klemp sonrası ve protamin sonrası döneme kadar sürekli arttı. TAS değeri pompaya girişte bir miktar düşmesine rağmen kross klemp sonrası ve protamin sonrası döneme kadar değeri sürekli arttı. Seruloplazmin değeri pompaya girişte düşüş yaşadı, fakat kross klemp sonrası ve protamin sonrası dönemin sonuna kadar artış gösterdi. CRP değeri pompaya giriş ve kross klemp sonrasına kadar düşmüş fakat protamin sonrasında değeri arttı.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner Bypass, İnflamasyon Parametreleri, Oksidatif Stres, CRP, Seruloplazmin.



## **ABSTRACT**

# **THE ASSESSMENT CHANGES OF INFLAMMATION PARAMETERS AND OXIDATIVE STRESS DURING NORMOTERMIC CARDIOPULMONARY BYPASS**

Esin AKÇA

A Master Thesis of Cardiovascular Surgery

Cardiopulmonary bypass (CPB), the process of using the heart-lung machine which for a certain period of fulfilling the functions of the heart and lungs, is the surgical treatment of heart diseases. During CPB blood, because of the non-biocompatible extracorporeal circulation circuit elements contacting the surface; blood coagulation disorders, blood cells and plasma proteins injury, ischemia-reperfusion injury, inflammation and oxidative stress as well as unwanted side effects may occur.

The aim of this study, is to measure the levels and to assess blood serum CRP ceruloplasmin and TAS (total antioxidant status), TOS (total oxidant status), OSI (Oxidative Stress Index), which is received periodically from the patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery.

30 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery, of the mean age  $54.92 \pm 14.41$ , 13 women and 17 men, were selected for the study. Blood samples of these patients at four different times: prior to surgery, the pump (heart-lung machine) input, after cross clamp removed and after protamine administration, were taken from each patient, into jelly-free working tubes. Then, serum ceruloplasmin, C-reactive protein (CRP), total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) were measured by a colorimetric method from the collected bloods.

As a result of this study, TAS, TOS, OSI and ceruloplasmin levels have been statistically found to be a significant difference among the groups ( $p < 0.001$ ). Serum CRP levels have been statistically found to be a not significant difference. Despite a reduction at

the pump inlet, TOS and OSI values has steadily risen until the post cross-clamp period and post protamine period. Despite some reduction at the pump inlet, the value of TAS has steadily risen until the post cross-clamp period and post protamine period. The value of ceruloplasmin has fallen at the inlet to the pump, but it has risen until the end of post cross-clamp period and post protamine period. CRP level has decreased at the pump inlet and until the post cross clamp period but its value has increased after protamine.

**Keywords:** Cardiopulmonary Bypass, Inflammation Parameters, Oxidative stress, CRP, Ceruloplasmin.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp damarlarını ve kalbin içinin kansız ve hareketsiz bir biçimde incelenip gerekli cerrahi işlemlerinin yapılmasını, akciğerler ve kalbin vücut dışında görevlerini sürdürmesini sağlayan “kalp-akciğer makinesi” adı verilen bir makine ile gerçekleştirilmektedir. Bu makine aracılığıyla sağlanan dolaşıma “vücut dışı dolaşım veya ekstrakorporeal dolaşım” adı verilir. Ektrakorporeal dolaşım yardımı ile yapılan ameliyatlara da “kardiyopulmoner bypass (CPB)” denir (1).

Ektrakorporeal dolaşım; hem sürkülasyonu hem de ventilasyonu sağlar. Ancak bu yöntemde, kan akımı nonpulsatil ve normale göre düşük basınçlı olduğundan nonfizyolojiktir. Kardiyopulmoner bypass sırasında organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon olmakla birlikte, cerrahiye olanaklı kılan bu sistemde mortalite ve postoperatif morbidite yüksek olabilmektedir. Ayrıca atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül fonksiyonu, enfeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, renal bozukluk gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (2).

Bunun yanında cerrahi sırasında travmaya karşı artmış sistemik inflamatuvar yanıt gelişmekte, gelişen inflamatuvar yanıt da pek çok postoperatif komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt hasarlı ve sağlam dokuda sekonder etkilere de sahiptir. İnflamatuvar yanıt esnasında oluşan proinflamatuvar mediatörlerin organ sistemine faydalı etkileri bulunduğu gibi zararlı etkileri de olabilmektedir. Birçok teoride doku hasarı, endotoksemi ve CPB sırasında kanın yabancı bir yüzey ile teması sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına yol açtığı belirtilmiştir. Bu yanıtın başlaması veya sürmesinde immün sistem dışında nötrofiller, trombin, adhezyon molekülleri, kompleman (C) sistemi, sitokinler ve diğer inflamasyon mediatörlerinin aktif hale gelmesi veya birbirleriyle etkileşimleri önemli rol oynamaktadır. Bu etkileşim sonucunda endotel hasarı, ekstrasellüler sıvı artışı, mikrovasküler permeabilite artışı, lökositoz, trombosit fonksiyon bozukluğunun oluşması duruma “perfüzyon sonrası sendromu” adı verilir (3). Bu sendromun sebep olduğu inflamasyon yanıtın başta akciğerler olmak üzere miyokard, böbrekler, beyin gibi birçok organ üzerine istenmeyen etkilere sebep olduğu bildirilmiştir.

Kardiyopulmoner bypass esnasında oluşan inflamasyonun etkisi ile birçok kan parametresi değişmekte ve değişen parametreler de olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bu parametreler arasında yer alan fetuin-A (alpha-2-Heremans Schmid glikoprotein), C-Reaktif Protein (CRP) ve kalsiyum (Ca) vasküler kalsifikasyonda da önemlidir. Arteriyel duvarda biyoapatit formunda kalsiyum fosfatın depolanması olarak tanımlanan vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler hastalığın mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir (4,5). Serum Ca ve fosfat konsantrasyonunun yüksek seviyede olması vasküler kalsifikasyonu önemli derecede arttırdığını öne süren çalışmalar mevcuttur (6).

İnsan serumunda bulunan kalsifikasyonun inhibitörlerinden biri olan fetuin-A, fetal gelişim esnasında birçok dokudan üretilmesine rağmen erişkin dönemde karaciğerden sentezlenen 59 kDa glikoproteindir (5). Ayrıca fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde iskemiye karşı koruyucu etkisi olduğu da belirtilmiştir (6). Normal serum konsantrasyonu 0.5-1 g/L olan bu glikoproteinin inflamasyonda düzeyi azalmaktadır. Lebreton ve arkadaşları; travma ve inflamasyon boyunca fetuin-A konsantrasyonunun azaldığını göstermiştir (7).

İnflamasyonun en çok kullanılan belirteçlerinden biri olan CRP'nin serum konsantrasyonundaki yükselmesidir. Serum CRP konsantrasyonu kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmesinde kullanılan parametrelerden biridir ve yükselmesi proinflamasyonu yansıtır. Amerikan Ulusal Kalp Derneği'ne göre CRP serum düzeyi 1 mg/L'den düşük olanların kardiyak hastalık geliştirme riskleri düşük iken, 1-3 mg/L arası olanların orta riskli, 3-10 mg/L arası olanların ise riskleri yüksektir. CRP, dolaşım esnasında artmış olan proinflamatuvar sitokinlere karaciğerin verdiği bir cevap olabilmektedir ve yüksek CRP düzeylerinden birçok faktörler de sorumludur. CRP düzeyinin yüksek olmasının bir diğer nedeni ise renal yetmezliğin ilerlemesiyle artan sıvı fazlalığı ve kronik kalp yetmezliğidir. Yapılan birçok araştırmada serum fetuin-A ile CRP'nin arasında ters bir ilişkinin olduğu da rapor edilmiştir (8,9,10).

Bir diğer inflamasyon parametrelerinden biri olan seruloplazmin, serumda bakırın %90'ının bağlı bulunduğu ve oksidaz aktivitesi ile özellikle demir metabolizmasında rol oynayan bir protein olup; inflamasyon sırasında seviyesi de artmaktadır (11).

İnsan vücudunda oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan savunma fizyolojik şartlarda bir denge halindedir. Aşırı üretilen ROS ya da antioksidan defansın



azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır (12,13).

İnflamasyon ile normalin üzerinde oksidatif stres oluştuğu zaman, organizma bu duruma uyum sağlayacak şekilde yanıt vermektedir. Oksidatif stresin boyutlarının oldukça fazla olması ya da yanıtın yetersiz kalması durumunda oksidatif hasar oluşmaktadır. Bu da proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin oksidasyonuna ve hücre membranı başta olmak üzere çeşitli hücre elemanlarında oksidatif harabiyetin oluşmasına sebep olmaktadır (14,15,16).

Amacımız çeşitli sebeplerden dolayı kardiyopulmoner bypass ameliyatına giren hastalardan belirli aralıklarla alınan kanın serumundaki CRP, seruloplazmin ve TAS (total antioksidan seviye), TOS (total oksidan seviye), OSI (Oksidatif Stres İndeksi) seviyelerini ölçmek ve buna göre değerlendirme yapmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyopulmoner Bypassın Gelişimi

Kalbin cerrahi açıdan uzak durulması gereken bir organ olduğu düşünüldüğünden tüm organlar içinde en çok korkulan ve en son müdahale edilen organ kalp olmuştur. Bu yüzden de kalp hastalıklarının tedavisi uzun bir süre boyunca hiç uygulanmamış olup kalp yaralanmalarına bile müdahale edilememiştir. Bu durum da kalp cerrahisinin başlamasını geciktirmiştir (1).

Kalbin dokunulmaması gereken bir organ olduğu düşüncesi 16. ve 17. yy'da gerçekliğini yitirmeye başlamıştır.

1761 yılında Morgagni otopsi bulgularına dayanarak ilk defa kalp tamponadını tanımlamıştır (17).

Kalbi bypass etmek için öncelikle dolaşım fiziolojisinin anlaşılması için bir takım çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaları ana konuları kanın pıhtılaşmasının önlenmesi, kanın hareket etmesini sağlayacak bir pompa ve ventilasyonun temin edilmesi şeklinde olmuştur (18,19).

1813'de Le Gallois; tavşanda karotis arterlerden beynin kanlanması başarılı bir şekilde sağlayarak ekstrakorporeal dolaşım fikrini ilk kez ortaya çıkarmıştır (1).

1885'te Von Frey ve Gruber dönen bir silindir içerisine yerleştirilen ince bir film üzerinden kanın akmasıyla gaz değişiminin yapıldığı bir kan pompası tanımlamışlardır (1).

1895'te Jacobi kesip dışarı çıkarılmış ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinden kanı dolaştırarak kanın oksijenlenmesini sağlamıştır (1,19).

1910'da Carrel vasküler anastomoz tekniklerine öncülük ederek koroner cerrahisini önerdi ve deneysel CABG uyguladı (20).

1915'te bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından antikoagülan maddesi olan heparin bulunmuştur (18,19).

1926'da Rusya'da SS Brunkhonenko ve S Terebinsky hayvan akciğeri ve iki pompa kullanarak bir makine oluşturmuşlardır ve bu makineyi öncelikle organ perfüzyonunda daha sonra ise tüm hayvanı perfüze etmek için kullanmışlardır (18,19).

1935'te Alexis Carrel ve Charles Lindbergh 18 gün boyunca bir kedinin tiroid bezini başarılı bir şekilde perfüze eden bir cihazı geliştirmişlerdir. Bu çalışmalarını ile 1 Temmuz 1935 tarihli "Time" dergisine kapak olmuşlardır (1,18).

1937'de John Gibbon ilk kez yaşamın suni bir kalp ve akciğer ile devam ettirilebildiğini yayınlamıştır. Çalışmaları 2. Dünya Savaşı nedeniyle kesintilere uğramış (18,21).

1937'de Clarence Crafoord, J.Jongbloed, Clarence Dennis, Mario Dogliotti kalp-akciğer makinasını çalışmışlar (18,21).

1946'da Vineberg LIMA'nın miyokarda doğrudan implantasyonu üzerine deneysel çalışmalar yapmıştır (20).

1950'de Gordon Bigelow ve arkadaşları hipotermi yöntemini kullanmışlardır (1,22).

1951'de Clarence Dennis ve arkadaşları yaptıkları kalp-akciğer pompasını kullanarak başarılı bir şekilde ASD kapatmışlardır (1). Aynı yıl Mario Dogliotti kalp-akciğer makinasını parsiyel baypas ile mediasten tümörü rezeke etmek için kullanmış ve tümör başarılı bir şekilde çıkarılmış.

1952 yılında Forrest Dodrill mekanik pompasını kullanmış ve sol ventrikülü devre dışı bırakarak mitral kapak cerrahisini uygulamıştır. Bu ilk başarılı sol kalp bypası olmuştur (18,21).

1952 yılında Forrest Dodrill ve arkadaşları pompayı konjenital pulmoner stenozu olan bir çocukta kullanmış ve ilk başarılı sağ kalp baypası uygulamıştır (1,18,21).

1953'te Floyd John Levis ve M Taufic cerrahi olarak ASD oluşturdukları 26 köpekte hipotermi ile ASD'yi kapatmışlardır (1,18,22).

1953'te Demikhov köpeklerde LIMA'yı LAD'ye anastomoz etmiştir (20).

1953'te John Gibbon International Business Machine (IBM) şirketi ile yeni bir kalp-akciğer makinası dizayn etmişler (18,21).

6 Mayıs 1953'te John Gibbon kalp-akciğer makinesinin yardımı ile ilk başarılı kardiyak operasyonu gerçekleştirmiş (1).

1954'te C. Walton Lillehei kross-sirkülasyon tekniğini geliştirmiş (1,21,22).

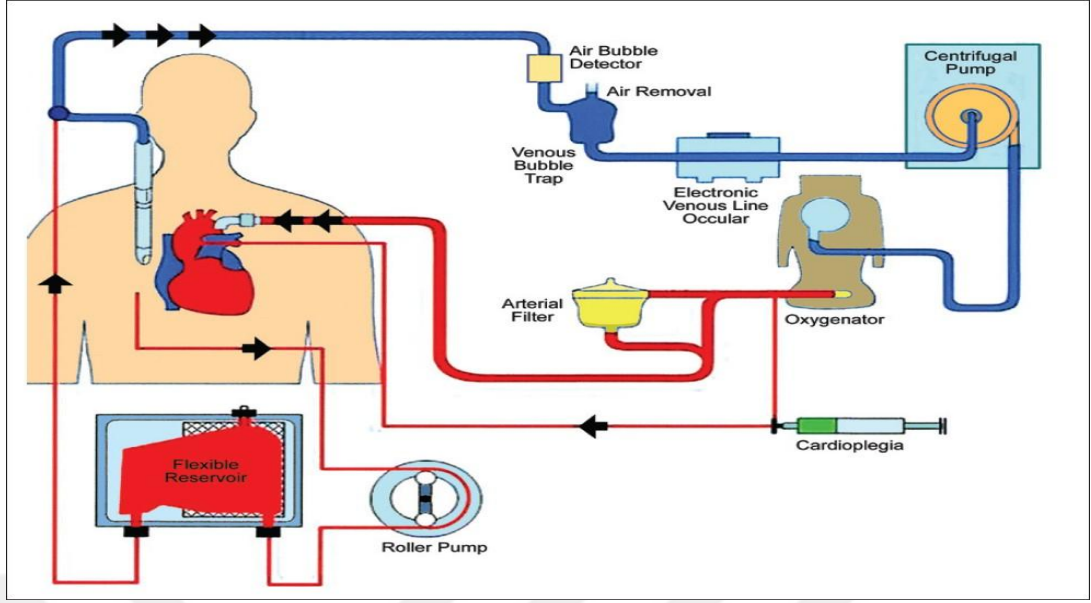
1955'te John Kiklin; John Gibbon'un kalp-akciğer makinasını modifiye ederek ilk başarılı intrakardiyak tamiri yapmış. Aynı yıl Dr. Lillehei ve arkadaşları bubble oksijenatör ve arteriyel kan rezervuarı kullanarak bypass yöntemini geliştirmişler (1).

De Wall ve C Walton Lillehei kros-sirkülasyona Bubble oksijenatör eklemişler. Anevrizma cerrahisinde çalışma yapan Denton Cooley ve DeBakey açık kalp amaliyatı yapma kararı almışlar (1,23,24).

## **2.2. Kardiyopulmoner Bypass (Ekstakorporeal Dolaşım)**

Kardiyopulmoner bypass kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde, cerrahi görüşün ve güvenliğin sağlanması amacıyla kalbin hareket etmediği ve kansız bir ortamın sağlanması için kalp-akciğer makinesi adı verilen bir cihaz yardımıyla kalp ve akciğer fonksiyonlarının belirli süreliğine durdurularak kanın vücut dışında dolaşmasına "ekstakorporeal dolaşım" denir. Yapılan bu işleme de "kardiyopulmoner bypass (CPB)" adı verilir.

CPB'nin ana fonksiyonu; kalbe ve akciğere uğramayan kanın CPB devresinde toplanması ile kalbin pompa işlevinin akciğerin de kan-gaz değişiminin kalp-akciğer makinesi yardımıyla yaparak dolaşım devamlılığını sağlamaktır. Çalışma prensibi olarak kardiyopulmoner bypass'ta kullanılan kalp-akciğer makinesinin hastaya bağlanması ile kan, yerçekimi kuvvetinin etkisiyle venöz rezervuara doğru yön alır ve buradan yapay bir akciğer (bubble veya membran oksijenatör) boyunca hareket ederek oksijen-karbondioksit değişimi sağlanır ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla aortaya yerleştirilmiş bir kanül yardımıyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner.



**Şekil 1.** Kardiyopulmoner Bypasssta kullanılan kalp akciğer makinesinin hastaya bağlanması

Kardiyopulmoner bypass sırasında sistemik kan akımı, santral venöz basınç, pulmoner venöz basınç, hematokrit, arteriyel oksijen ve karbondioksit düzeylerine ek olarak hastanın ısı gibi birçok fizyolojik değişken kontrol altında tutulabilmektedir. CPB sırasında ve sonrasında koagülasyon bozuklukları, kanın şekilli elemanlarının nonendotelial sistemden geçerken uğradıkları değişiklikler ve kanın yabancı yüzeylerle teması sonucunda biyolojik maddelerin salınımı ile ortaya çıkan birçok yan etkiler de söz konusu olmaktadır (25,26).

Kardiyopulmoner bypass; Total bypass ve Parsiyel bypass olmak üzere ikiye ayrılır.

### 2.2.1. Total ve Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass

Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın tutulması ve CPB devresinde toplanarak hastaya geri dönmesine total CPB denir. Total CPB en iyi şekilde ya superior vena kava (SVC) ve inferior vena kavanın (IVC) her ikisinin direkt kanülasyonu ya da sağ atriyumdan iki aşamalı tek bir venöz kanül kullanımı yoluyla kurulur.

Sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak CPB devresinde toplanmasına ise parsiyel CPB denir. Parsiyel CPB sırasında sistemik venöz dönüşün kalan kısmı sağ atriyuma döner ve bu kan sağ ventriküle ve gaz değişiminin yapıldığı pulmoner yatağa gider daha sonra sol atriyuma ve sol ventriküle dönerek sistemik dolaşıma katılır. Parsiyel CPB kanülasyon

teknikleriyle venöz drenaj hattının klemlenmesi ve CPB devresine dönen kanın kısmen engellenmesi yoluyla oluşturulabilir (26).

### 2.3. Kardiyopulmoner Bypass Devreleri (Kalp-Akciğer Makinesi)

Kalp-akciğer makinesi; kalp ve akciğerin normal fonksiyonu olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak yerine getiren cihazdır. Makine ve makinede kullanılan malzemeler sentetik, polikarbonat, polivinilklorid, teflon, polietilen, paslanmaz çelik, silikon ve poliüretan gibi nontoksik materyallerden yapılır (1).

#### Kalp-akciğer makinesinin parçaları (1)

- A. Temel bölümleri
  - 1. Venöz kanül
  - 2. Venöz rezervuar
  - 3. Oksijenatör
  - 4. Isı değiştirici
  - 5. Pompa
  - 6. Filtreler
  - 7. Arter kanülü
  - 8. Venöz ve arteriyel hatlar (Devre elemanları)
- B. Kardiyopileji sistemi
  - 1. Arter hattı bağlantısı
  - 2. İnfüzyon portu ile bağlantı
  - 3. Isı değiştirici
  - 4. Roller pompa
- C. Kardiyotomi aspiratörleri
  - 1. Aspiratör kanülü
  - 2. Roller pompa veya vakum sistemi
  - 3. Filtreli rezervuar
- D. Hemofiltrasyon/ultrafiltrasyon
  - 1. Değiştirme üniti
  - 2. Roller pompa

### 2.3.1. Kanüller

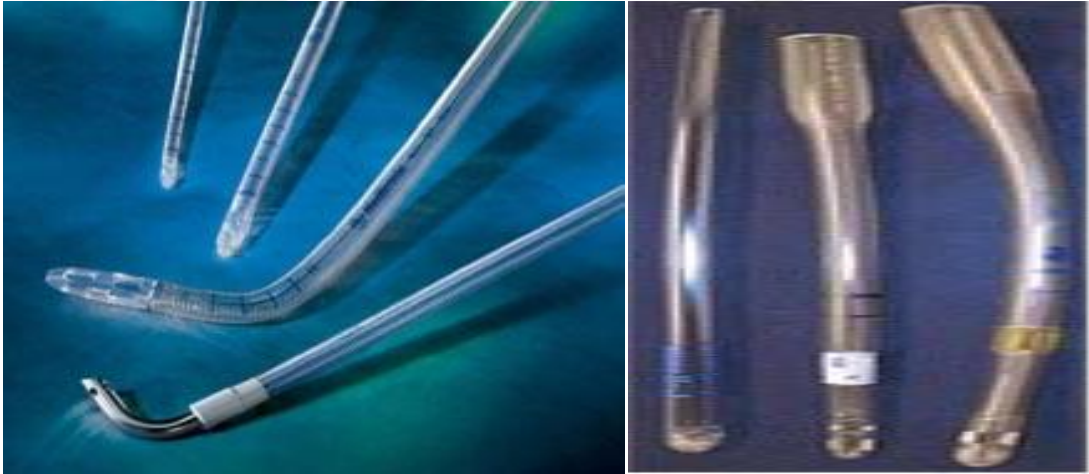
#### 2.3.1.1. Venöz Kanüller

Venöz kanüller, hastanın sağ atrium veya vena kavalardan gelen kanını yerçekimi etkisine ve seviye farkına bağlı olarak venöz rezervuara direne etmektedir.

Venöz kanüller; juguler ven, iliak ven, femoral ven ve/veya vena kavalara yerleştirilebilir (1).

En sık kullanılan venöz kanül tipi iki aşamalı kanüldür. Uç tarafında IVC'nin içinde olan bir açıklık ile orta bölümünde sağ atrium içinde kalan delikleri olan bir kanül olup parsiyel bypass'ta tercih edilmektedir.

Diğer venöz kanülasyon yönteminde; biri SVC'ye diğeri de IVC'ye yerleştirilen iki adet tek uçlu kanül kullanılmaktadır. Bu iki kanül Y konektör yardımıyla ana venöz hattına bağlanır (27).



**Şekil 2.** Venöz Kanül.

Venöz kanül büyüklüğü hastanın vücut yüzey alanına (BSA) veya akım hızına göre seçilir.

### 2.3.1.2. Arteriyel Kanül

Arteriyel kanül innominate arterin hemen proksimalinde asendan aortaya, sağ brakioyosefalik trunkusun hemen proksimaline yerleştirilmektedir. Arteriyel kanül; femoral arter, iliak arter ve aksiller arterlere yerleştirilebilir. Femoral ven kanülleri ve arter kanülleri daha çok disekan aortik anevrizmalı hastalarda, porselen aortası olanlarda, reoperasyon gereken hastalarda ve acil olarak CPB yapılması gereken durumlarda kullanılır (1). Arteriyel kanül büyüklüğü hastanın BSA'sına ve pompa debisine göre seçilir.

<b>Vücut yüzey alanı (BSA); BSA = (boy×kilo)/3600'ün kare kökü alınarak hesaplanmaktadır.</b>							
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	<b>DEBİ (2,4lt/dk/m<sup>2</sup>)</b>	<b>AORTA (mm)</b>	<b>FEM. AR. (fr)</b>	<b>FEM. VEN. (fr)</b>	<b>SVC (fr)</b>	<b>IVC (fr)</b>	<b>TEK VENÖZ (fr)</b>
0,25-0,30	600-720	3,0	6	12	12	16	18
0,31-0,38	744-912	3,0	6-8	12	12	16	18
0,39-0,46	936-1104	3,0	8	12-14	16	16	18
0,47-0,52	1128-1248	3,8	8-10	14	16	18	20
0,53-0,58	1272-1392	3,8	10	14	18	18	20
0,59-0,67	1416-1608	3,8	10-12	16	18	20	22
0,68-0,71	1632-1704	4,5	12	16	20	20	24
0,72-0,75	1728-1800	4,5	12-14	18	20	22	24
0,76-0,84	1824-2016	4,5	14	18	22	22	24
0,85-0,92	2040-2208	4,5	14	20	22	24	24
0,93-0,96	2232-2304	5,2	14	20	22	24	28
0,97-1,19	2328-2856	5,2	16	22	24	24	28
1,20-1,30	2880-3120	5,2	16	24	24	24	32
1,31-1,34	3144-3216	6,5	16-20	28	24	24	32
1,35-1,55	3240-3720	6,5	16-20	28	24	28	32/40
1,56-1,67	3744-4008	6,5	20	28	28	28	32/40
1,68-1,70	4032-4080	6,5	20	30	28	32	32/40
1,71-1,96	4104-4704	8	22	30	30	32	36/50
1,97-2,15	4728-5160	8	24	30	30	32	36/50

**Tablo 1.** Pompa debisi ve hasta vücut yüzey alanına (BSA) göre arterial ve venöz kanül çapları

### 2.3.1.3. Kardiyopleji Kanülleri

Kalbi diyastolde tutmak için kullanılan kardiyopleji solüsyonunun verilebilmesi için kalbe yerleştirilen kanüllerdir.



**Retrograd kardiyopleji kanülü:** Sağ atrium yoluyla koroner sinüse yerleştirilen ve ucunda şişirilerek kanın geri gelmesini önleyen bir balonu bulunan kanüldür. Bu kanül kardiyoplejiyi koroner venlerden kapillere ve arterlere verir.

**Antegrad kardiyopleji kanülü:** Aort kökünden ya da doğrudan koroner ağzlarına kardiyopleji verilmesinde kullanılan kısa iğne uçlu kanüldür. Aortaya koyulan klamp ve aort kapakları yardımıyla kardiyopleji koronerlere yönlendirilir (27).



Şekil 3. Kardiyopleji kanülü

### 2.3.2. Venöz Rezervuar

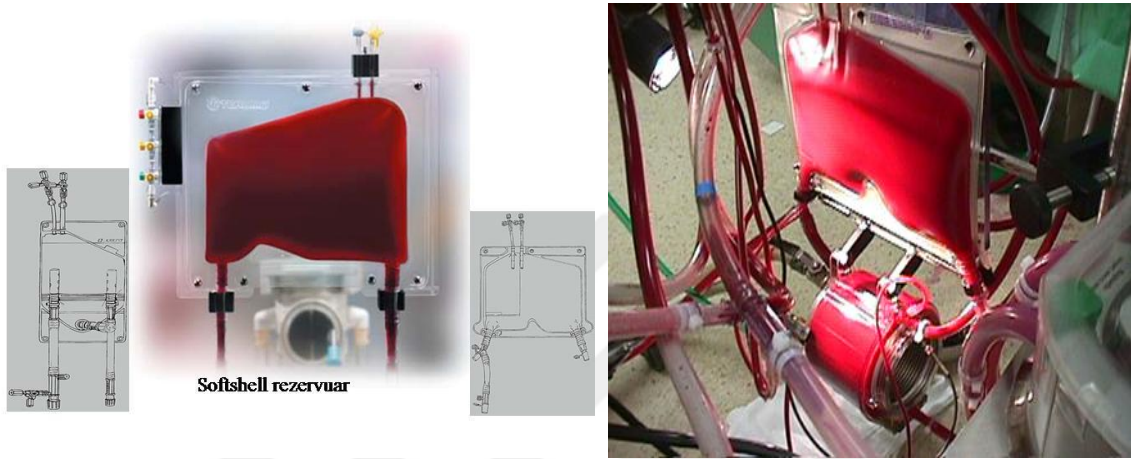
Venöz rezervuar; venöz hattın yerçekiminin etkisiyle ve seviye farkına bağlı olarak hastadan gelen kanın toplandığı yerdir. “Soft-shell” (torba rezervuar) ve “Hard-shell” (kap rezervuar) şeklinde iki tip venöz rezervuar olup her ikisinin de avantajlı ve dezavantajlı tarafları vardır.

#### 2.3.2.1. Venöz Rezervuar Torbaları (Soft-shell)

Polivinilden yapılmış yumuşak kollabe olabilen plastik torba şeklindeki rezervuarlar olup torbada venöz kan giriş yeri, venöz çıkış yeri ve kardiotomi giriş yeri bulunmaktadır. Torbanın en üst tarafında biriken havayı çıkarabilmek için bir vent çıkışı vardır. Bazı tiplerde hava kabarcığı tutucusu da bulunabilmektedir.

Venöz rezervuar; torbalarında venöz dönüş durduğu zaman torba kollebe olur. Kollebe olan torbanın hava gönderilmesini engellemesi beklendiği için güvenlik açısından avantajlı olarak görülmektedir.

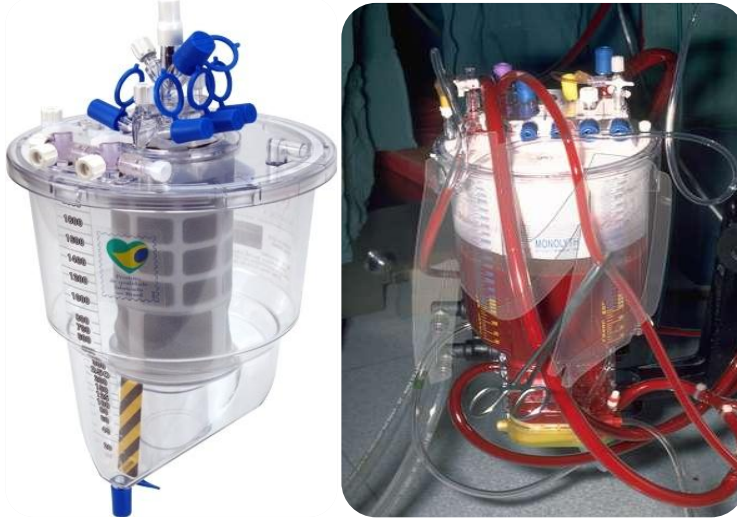
Venöz rezervuar kullanmanın dezavantajları hava boşaltma, venöz dönüşte direnç, rezervuarının küçüklüğü ve volüm ayarlamasının zor olmasıdır (27).



Şekil 4. Soft-shell venöz rezervuar

### 2.3.2.2. Venöz Rezervuar Kapları (Hard-shell)

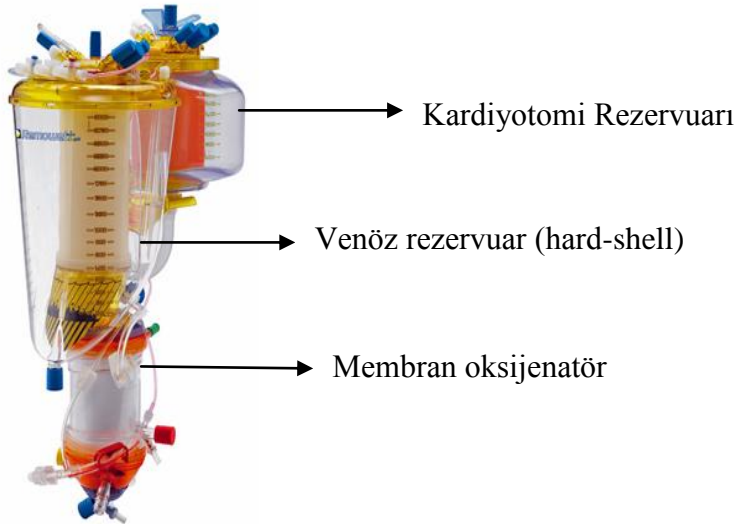
Hard-shell rezervuarının üzerinde kardiotomi giriş ve quick prime giriş yeri ile venöz giriş ve çıkış yerlerinin yanı sıra dış kap içinde monte edilmiş kardiotomi rezervuarı da varsa bunun için de ilave giriş yerleri bulunmaktadır. Rezervuarda filtre ve kabarcık giderici de yer almaktadır. Hard-shell rezervuarlar açık sistem olduklarından hava problem oluşturmamaktadır ve venöz dönüşte soft-shell rezervuarlara oranla daha az direnç olmaktadır. Bu rezervuarlarda kalbin boşaltılması kapalı sistem olan torba rezervuarlara göre daha kolay olmaktadır. Hard-shell rezervuarlar ile volüm ölçümü, venöz havanın çıkarılması, prime eklenmesi daha kolaydır ve soft-shell rezervuarlardan daha geniş volüme sahip olup oksijenatörle birlikte tasarlanmaktadır (27).



Şekil 5. Hard-shell venöz rezervuar

### 2.3.2.3. Kardiyotomi Rezervuarı

Torbalı rezervuar kullanıldığı zaman kardiyotomi rezervuarı da gerekmektedir. Kardiyotomi aspiratörü ile gelen volümü ve eklenen prime solüsyonu almaktadır. Kardiyotomi rezervuarında bunlar için giriş yerleri vardır. Kardiyotominin yüksekliği kardiyotomi hattına göre ayarlanmalıdır.



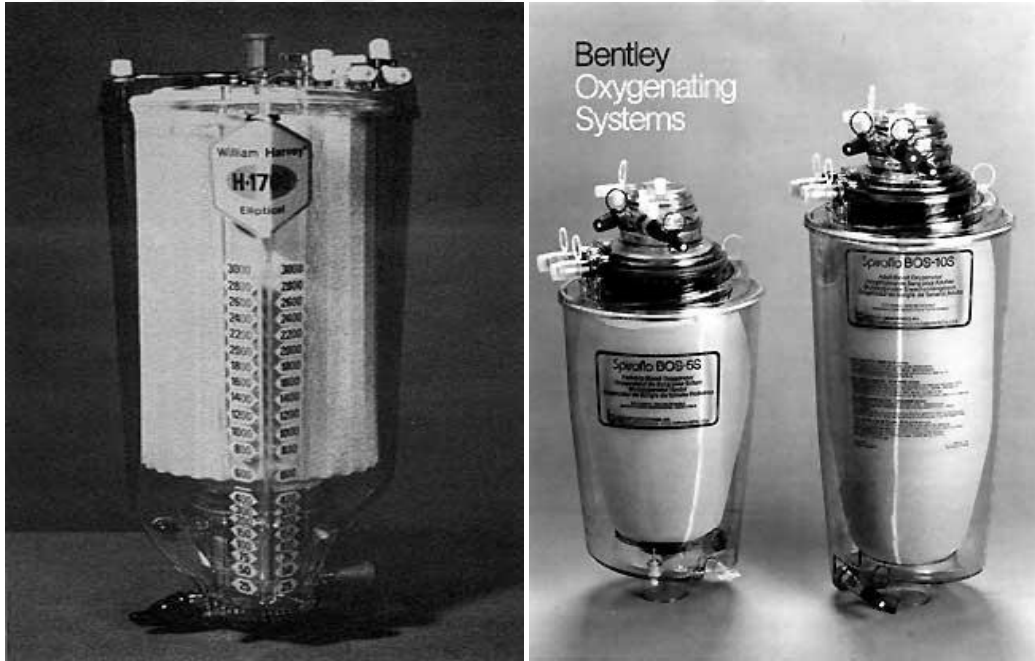
Şekil 6. Kardiyotomi rezervuarı

### 2.3.3. Oksijenatör

Oksijenatörler CPB devresinde akciğer görevini yerine getiren kısımdır. Yani oksijen ( $O_2$ ) ve karbondioksit ( $CO_2$ ) değiş tokuşunun yapıldığı ortamlardır. Oksijenatörler, atmosfere açık olduğu için tüm gaz değişimi atmosferik basınç altında meydana gelmektedir. Günümüzde bubble (kabarcıklı) oksijenatörler ve membran oksijenatörler olmak üzere iki tip oksijenatör vardır (1).

#### 2.3.3.1. Bubble Oksijenatör

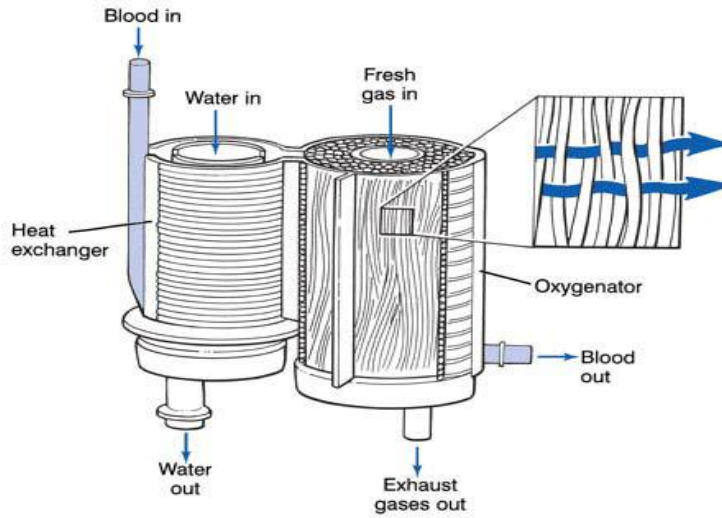
Bubble oksijenatörde oluşturulan küçük hava kabarcıkları, kan içindeki küçük hollerden geçer ve gaz değişimi bu bubbleların etrafında oluşan ince film tabakalarında meydana gelmektedir.  $CO_2$  kabarcık içine diffüze olurken  $O_2$ 'de kana geçer. Kabarcıklar ne kadar küçük, kanla temas yüzeyi ne kadar büyük olursa kan/gaz arasındaki dengelenme o kadar fazla olabilmektedir. Kandaki bu kabarcıklar daha sonra köpüklenmeyi önleyen bir ajan (yükü bir silikon polimer) tarafından temizlenir. Kan elementlerini tahrip etmesi ve mikroemboli oluşturabilmesi yönünden dezavantajları da vardır (1,27,28).



Şekil 7. Bubble oksijenatör

### 2.3.3.2. Membran Oksijenatör

İnsan alveollerine en yakın oksijenatör tipi olan membran oksijenatörler membran oksijenatörler doğrudan bir kan-gaz teması olmadan ince bir membran boyunca kana oksijen verirken karbondioksiti uzaklaştırmaktadır. Kan membranın bir tarafından akarken gaz da diğer tarafından gitmektedir. Membranda gaz değişiminin yapılabilmesi için mikrodelikler bulunmaktadır (27). Membran boyunca oksijen ve karbondioksit değişiminin asıl belirleyicileri oksijen ve karbondioksitin kandaki erirliği ve difüze olabilirliği ile membrandaki parsiyel basınç farklarıdır. Oksijen ve karbondioksit değişimi birbirinden bağımsızdır. Bu nedenle gaz akımı artırılarak oksijenizasyon etkilenmeden CO<sub>2</sub> eliminasyonu artırılabilir. %100 O<sub>2</sub> yerine oksijen-hava karışımı kullanılmaktadır. Bu da oksijenin parsiyel basıncının daha etkili kontrolünü sağlar. Akciğerin kan-gaz değişim alanına ne kadar yaklaşılabilsen membran oksijenatörlerdeki kan-gaz değişiminde basınç azalabilecek ve kan travması ve diğer komplikasyonlar minimuma düşecektir (29).



Şekil 8. Hollow fiber membran oksijenatör ve ısı değiştirici

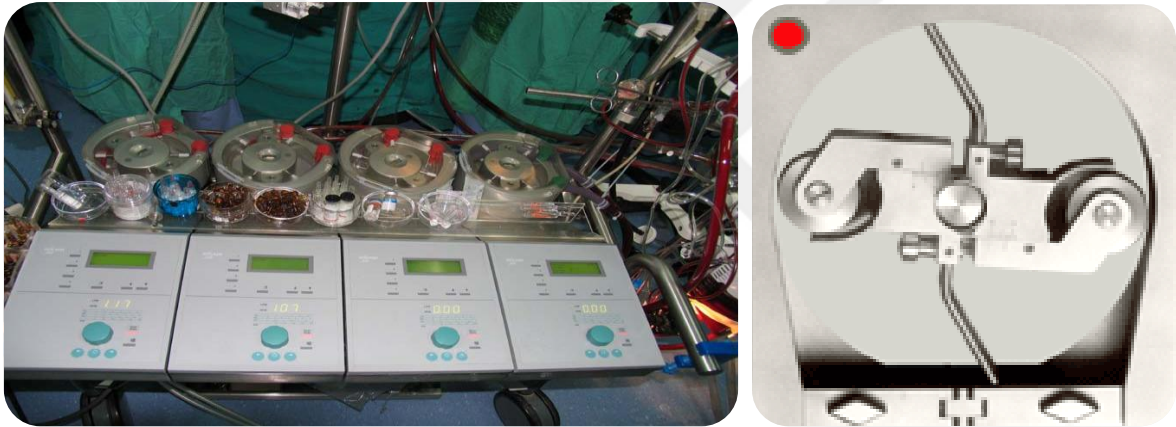
### 2.3.4. Pompa

Kalbin görevini üstlenen pompalar venöz sistemden gelip venöz rezervuarda toplanan kanı belirli bir basınç altında ve akım hızında oksijenatöre oradan da oksijenlenmiş kanı hastanın arteriyel sistemine pompalamayı sağlar. Kardiyopulmoner bypass makinalarında

non-pulsatil akım (kesintisiz akım) sağlayan üç tip pompa kullanılmaktadır. Bu pompalar roller pompa, sentrifugal pompa ve impeller pompadır.

#### 2.3.4.1. Roller Pompa

Roller pompa çift başlıdır ve döner başlıklara sahiptir. Pompa başları dönerken çevreden geçen ve uçların temas ettiği silikon tüpü 180mmHg basınçla peş peşe sıkıştırıp gevşeterek tüp içindeki kanı ileri doğru atar (1). Geniş kalın bir tüpün, ana pompa odacığında sıkıştırılması ile kanın ileri doğru akmasını sağlayarak kesintisiz nonpulsatil akımı oluşturmaktadır. Roller pompa kullanımı kolay, güvenli ve de ucuzdur. Kardiyopleji vermek için de roller tip pompalar kullanılır (30,31).



Şekil 9. Roller pompa

#### 2.3.4.2. Sentrifugal Pompa

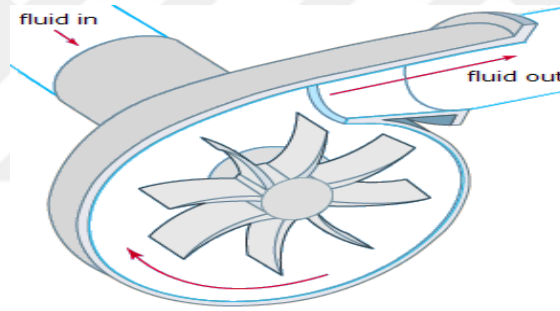
Sentrifugal pompa kinetik bir pompadır. Yapay girdap prensibi ile çalışır. Elektromanyetik alanda dönen bir koni vardır. Bunun dönmesi ile oluşan merkezkaç kuvveti kanı sirküler olarak dönmeye zorlar ve ileri doğru iter. Güvenilirdir, tek kullanımlıktır, çalışması kolaydır. Bu pompalarda debi, çıkan hattaki basınç ile doğru orantılıdır. Bu nedenle elektromanyetik akımölçer ile devamlı izlenmelidir. Sentrifugal pompalarda yüksek geri basınç ve geniş gaz embolileri oluşmadığı için roller pompalara göre üstündür (27).



Şekil 10. Sentrifugal pompa sistemi

### 2.3.4.3. İmpeller Pompa

Hızla dönen koniler ya da bıçaklar yardımıyla çalışır. Bu çark kanı yüksek hızla çevirir ve kanı pompa çıkışına ulaştırır. Non-pulsatil akım sağlar (27).



Şekil 11. İmpeller pompa

### 2.3.5. Isı Değiştirici (Heat Exchanger)

KPB sırasında miyokardiyal korumayı arttırmak ve hasta için koşulları en iyi duruma getirmek için perfüzyon sıcaklığı CPB sırasında ısı değiştiricisi yardımıyla ayarlanır. Isı değiştiricisinin içindeki su, 1-2°C'den 42°C'ye kadar dolaşır. 42°C'nin üzerindeki sıcaklıkta kan proteinlerinde hasar meydana gelir. Hastadan çıkan kan ile hastaya giren kan arasındaki ısı farkı nedeniyle soğutma ısıtmadan daha hızlıdır. Yetişkinde soğuma esnasındaki ısı dakikada 0.7-1.5°C azaltılır. Isınma esnasında ise dakikada 0.2-0.5°C arttırılır (1,32).

Günümüzde ısı değiştiriciler oksijenatörlerin bir parçası olarak venöz rezervuara monte edilmiş olarak hazırlanmaktadır (27). Plastik, alüminyum veya paslanmaz çelik olabilirler. Alüminyumlu ısı değiştiricinin performansı biyoyumlu kaplı olmadığı için düşüktür. Plastik ucuzdur. Ama kötü ısı transfer özelliklerine sahiptir. Paslanmaz çelik; imalat kolaylığı, biyoyumlu olması ve iyi ısı değişimi sayesinde en popüler görünmektedir (32).

### 2.3.6. Devre Elemanları

**Venöz hat:** İç çapı 1/2'' olan ve venöz kanülleri venöz rezervuara bağlayan hattır. Hastadan alınan kan yerçekimi etkisiyle hastadan daha alçakta bulunan bir rezervuara sifonaj yoluyla drene edilir.

**Arterial Pompa hattı:** İç çapı 3/8'' olan ve dönen pompada venöz rezervuar çıkışından pompa başlığı vasıtasıyla oksijenatörün venöz girişine gelen hattır.

**Arterial çıkış hattı:** İç çapı 3/8'' olan ve oksijenatörün arteryel çıkışından arteryel filtreden önceki Y konektöre gelen hattır.

**Arterial Filtre:** İç çapı 3/8'' olan ve parçacıklar ve hava için engel oluşturan yapıdır.

**Arterial hat:** İç çapı 3/8'' olan ve arterial filtreyi arter kanüle bağlayan yapıdır.

**Aspiratörler ve vent hatları:** İç çapı 1/4'' olan hat olup bu hatlar pompa aspiratörleri, aort kökü venti ile sol ventrikül veya pulmoner vent için kullanılır.

**Kardiotomi hatları:** İç çapı 3/8'' olan ve kardiotomi rezervuarı ile venöz rezervuarı birbirine bağlayan hattır.

**Quick prime hattı:** İç çapı 3/8'' veya 1/4'' olan prime işlemi için ya da bypass sırasında devrelere hızlı bir şekilde volüm eklemek için kullanılan hattır.

**Manifold sistemi:** Arter ve venöz kan alma yerlerine konan üç ya da dört adet üçlü musluktan oluşan sistemdir.

**Kardiyopleji verme sistemleri:** Kalbi durdurmak için kullanılan kardiyopleji solüsyonları kalbe enjekte etmek için kullanılan sistemlerdir (26).



### **2.3.7. Filtreler**

CPB devrelerinde bulunabilen hava ve solüsyondaki parçacıkları, kan elemanlarına zarar vermeden yakalamak için kullanılmaktadır. Bu parçacıklar; trombosit birikmeleri, kardiyotomiye aspire edilen yağ damlacıkları, kemik parçacıkları, prime solüsyonundan veya imalattan kaynaklanan parçacıklardır. Arterial kan filtresi, kardiyotomi filteleri, gaz filtreleri, kardiyopleji filtreleri gibi çeşitli filtreler bulunmaktadır (26,27).

### **2.3.8. Aspirasyon Sistemleri (Suction)**

CPB sırasında kanın cerrahi alandaki görüşü engellemesini önlemek için aspirasyon hattı, ventrikülden kanı toplayarak, filtre edilmiş kardiyotomi rezervuarına, oradan da venöz rezervuara ya da direkt olarak filtre içeren venöz rezervuara iletir. Aspirasyon sırasında filtre kullanmak zorunludur (33).

### **2.3.9. Kardiyopleji Sistemleri**

Kalbi diyastolde durdurmasını sağlayan kardiyopleji solüsyonu antegrad (aortik kanül), retrograd (koroner sinus kanülasyonu) ve hem antegrad hem de retrograd olmak üzere üç yolla verilebilir. Kardiyopleji solüsyonu; soğuk, ılık ve normotermik olarak verilebilir. Amaç kardiyak aktiviteyi durdururken iskemik dönemde, miyokarda yeterli substratların sağlanmasıdır.

### **2.3.10. Ultrafiltrasyon/Hemofiltrasyon**

Ultrafiltrasyonlar (veya hemofiltrasyonlar) yarı geçirgen membranlardan yapılmakta olup, CPB devresindeki fazla sıvıyı, elektrolit ve 20kDa üzerindeki molekülleri transfer eder. Hemokonsantratörler trombositleri ve çoğu plazma proteinlerini korurken diüretiklerden de fazla potasyumun atılımını sağlar. Ayrıca hematokrit değerinin yükseltilmesi içinde ultrafiltrasyondan yararlanır (34,35).

## 2.4. Hipotermi ve Normotermi

1950-53 yıllarında Bigelow ve arkadaşları; doku ve miyokard korunmasında hipotermimin faydalı etkileri olduğuna dair bir fikir öne sürmüşlerdir (36,37).

Hipotermi;

Hafif hipotermi (35-32°C),

Orta hipotermi (31-26°C),

Derin hipotermi (25-20°C),

Çok derin hipotermi (19-14°C) olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (38,39).

Hipotermi ile CPB sırasında düşük akım hızlarıyla çalışmak mümkündür. Hipotermi, bazal oksijen ihtiyacını ve glikozun kullanımını azaltmanın yanı sıra ATP üretimini de sınırlamaktadır. Bundan başka kan viskozitesini ve vasküler geçirgenliği artırır, oksijen dissosiyasyon eğrisini sola kaydırır, ekstrasellüler alkaloz oksijenin serbestleşmesini engeller, eritrosit esnekliğini azaltır ve doku hasarına neden olur (40,41,42,43).

Hipotermi; sebep olabileceği frenik sinir felcinden dolayı bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır. 1989'da Lichtenstein ve arkadaşları hipotermimin zararlarından bahsederek o zamana kadar kullanılan çok daha fizyolojik olduğuna dair normotermik tekniğini ileri sürmüşlerdir. Normotermik indüksiyon iskemik hasara maruz kalmış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransın artmasını sağlayabilir (44,45,46).

Normotermik tekniği ile yapılan operasyonlarda sistemik vasküler direncin azaltıldığı bildirilmiş. CPB için optimum sıcaklık değeri ile ilgili tartışmalar kesin bir sonuca ulaşmaksızın devam etmektedir (47).

## 2.5. Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun yabancı olarak algıladığı çeşitli enfeksiyonlar ve zararlı etkilere karşı geliştirdiği hücrel ve humoral immün sistemi içeren karmaşık koruyucu bir mekanizmadır. Bu yanıtta immün sistem dışında trombin, kompleman (C)sistemi, sitokinler,

nötrofiller, adhezyon molekülleri ve diğer inflamasyon mediatörlerinin aktifleşmesi ve birbirleriyle etkileşimleri de önemli role sahiptir. Ayrıca homeostazisin sağlanmasında temel sistemlerden olan koagülasyon, kompleman sistemi, fibrinolitik sistem, kinin-kallikrein kaskadı, CPB sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın parçalarını oluşturmaktadır (3).

CPB'da sistemik inflamatuvar yanıt çok yönlü olup CPB'ın kullanılmaya başlandığından bu yana, önemli organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açan bir sistemik inflamatuvar cevap durumunun ortaya çıktığı bilinmektedir (48,49).

CPB'a bağlı sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olan birtakım unsurlar vardır. Bu unsurlardan bazıları şunlardır:

- Kanın bypass dolaşımındaki yabancı yüzeylerle etkileşimi ve süresi
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Endotoksemi
- Operasyon travması
- Anestezik ilaçlar
- Prime solüsyonu vb.

## **2.5.1. İnflamatuvar Yanıt Hücreleri**

### **2.5.1.1. Nötrofiller**

Nötrofiller granülosit olarak da adlandırılan lökosit hücrelerinin en sık bulunan tipleri olup toplam lökosit sayısının %70 ini oluştururlar. Kemik iliğinde üretilen aktif fagositozlardır ve ortalama ömürleri bir günden azdır (50,51).

Nötrofiller total vücut inflamatuvar yanıtının birçok tablosunun temelini oluşturmaktadır. Dolaşımdaki C5a, bradikinin, trombin, hipoksi veya sitokinler ile normalde aktif halde olmayan endotel hücreleri aktive olduklarında nötrofil adhezyon moleküllerini CPB sırasında şiddetli olarak uyarırlar. Dolaşımda aktif hale geçen nötrofillerden serbest oksijen radikalleri, intraselüler proteazlar ve araziidonik asit metabolitleri salınmaya başlar (52). Ayrıca nötrofillerin aktivasyonu endotele lökositlerin tutunmasını ve inflamatuvar

hücrelerin, mikroagregatların birikmesine neden olur. Mikroagregatlar mikrovasküler tıkanıklıklara ve bölgesel kan akımındaki azalma ile oksijen miktarında azalmaya yol açarak organ disfonksiyonuna ve reperfüzyon hasarına neden olabilir (53).

Nötrofil sayısı CPB başlangıcında hemodilüsyona bağlı olarak azalsa bile CPB süresince inflamatuvar yanıtı bağlı olarak sayısı yükselmektedir (50,51).

### **2.5.1.2. Monositler**

Lökositlerin %7'si monositlerden oluşmaktadır. Kemik iliğinde üretildikten sonra kan dolaşımına ve dokulara geçen monositler dokularda olgunlaşarak makrofaja dönüşürler. Fagositik özellikli hücreler olup CPB sırasında aktive olurlar, ekstrakorporeal sirkulasyon sonrası çeşitli sitokinleri sentezler ve salarlar. Salgılamış oldukları moleküller fagozom içerisinde tutulur, nitrik oksit salınımı yaparak oksijen metabolitleri ile etkileşime girerler (54,55).

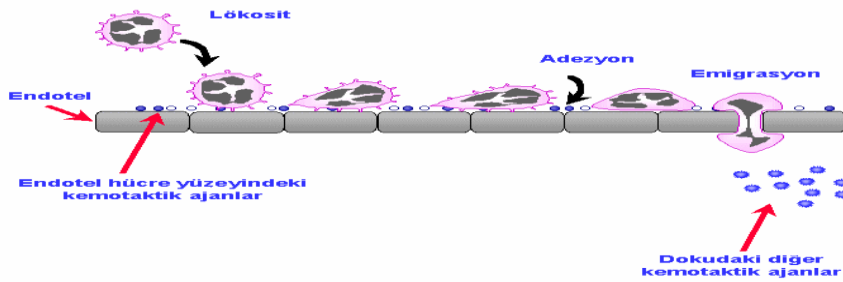
### **2.5.1.3. Trombositler**

Platelet olarak da adlandırılan, hematopoezde görev alan kan pulcuklarıdır. Trombositlerin dolaşımdaki ömrü 9-10 gündür. CPB esnasında trombin tarafından aktive olurlar. Aktifleşen trombositlerin diskoid yapıları bozular, agregasyona uğrarlar, sentetik yüzeylere yapışma ilgisi artar ve içerdikleri granüllerde bulunan çeşitli maddeleri bırakırlar. Granüllerde, çeşitli kemotaktik ve koagülasyona sebep olan proteinler ve faktörler bulunur ki bunlar kapiller permeabilite artışından ve düz kas hücresi proliferasyonundan sorumludurlar. Ayrıca trombosit agregasyonuna sebep olan Tromboksan A2 sentezi ve salınımını da trombositler gerçekleştirir. CPB sonunda hemodilüsyon, adezyon ve agregasyon nedeniyle total trombosit sayısında %30-50 oranında bir azalma meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda trombosit sayısındaki bu düşmenin yanında CPB boyunca ve sonrasında trombositlerin fonksiyonunda da değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Hastanın heparinize edilmesi bunda en büyük faktördür (56).

#### 2.5.1.4. Endotel Hücresi

Endotel; vazoaktif maddelerin sekresyonunda ve düzenlenmesinde, lökosit adezyonunda, kardiovasküler hemostazisin sürdürülmesinde görev almasının yanı sıra membran geçirgenliğinin, lipid transportunun, koagülasyonun, inflamasyonun ve vasküler duvar yapısının düzenlenmesinde de önemli rolü bulunmaktadır. Ayrıca vasküler sistemin sürekliliğini ve işlerliğini sağlayan birçok işlem, vasküler sistem fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan birçok vazoaktif maddenin yapımından da yine endotel hücreleri mesuldur (57,58).

Endotel fiziksel uyarılara ileri derecede hassastır ki bu uyarılar endotelde değişikliklere ve inflamatuvar yanıtta artışa neden olmaktadır. CPB sırasında vücuttaki tüm endotel hücreleri hücre bariyer fonksiyonunu bozacak endotel kökenli faktörlere, vasokonstriksiyona, koagülasyona, lökosit adezyon moleküllerinin oluşumuna ve de düz kas hücre poliferasyonuna neden olacak bir biçimde aktive olur (57). Bu moleküllerin oluşumu CPB başlar başlamaz önce komplemanın aktivasyonu sonucu ile olurken ilerleyen saatlerde çeşitli sitokinlerin ve endotokseminin etkisiyle endotel hücre membranında gerçekleşen ikincil mesaj sisteminin aktiflenmesi ve bu transdüksiyonun spesifik genlere translokasyonu sonucu hücreler arası adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), E-selektin, P-selektin gibi yeni adezyon moleküllerinin sentezi ile olur. Bu moleküller nedeniyle endotele yapışan nötrofillerin salgıladıkları sitotoksik proteazlar ve burada gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucu oluşan oksijen kaynaklı serbest radikaller ile endotel hasarına yol açarlar. Endotel hücrelerinin hasarı sonucu lökositler kan-endotel bariyerini geçerek organ hasarına neden olabilmektedir (55,58).



Şekil 12. İnflamasyon sürecindeki endotel hücresi hasarı sonucu lökosit olayları

## 2.5.2. İnflamatuar Mediatörleri

Mediatörler hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir. Spesifik kimyasal mediatörler şunlardır:

1. Vazoaktif aminler
2. Plazma proteinleri
  - a) Kininler: Bradikinin, kallikrein kaskadı
  - b) Kompleman sistemi
  - c) Koagülasyon ve fibrinolitik sistem
3. Araşidonik asid metabolitleri
4. Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)
5. Sitokinler

### 2.5.2.1. Vazoaktif Aminler

Vazoaktif aminler histamin ve seratonin olup akut inflamasyonda artmış permeabiliteden sorumlu mediatörlerdir (59).

### 2.5.2.2. Plazma Proteinleri

Dolaşımda bulunan ve ekstrakorporal dolaşım devre sistemlerinin negatif yüklü yüzeyleri gibi maddelerle karşılaştığında aktive olan ve inflamatuvar yanıtta plazmadan kaynaklanan mediatör türleridir (60,61).

**a) Kininler:** Hageman faktör (faktör XII) kalp-akciğer makinesinin biyouyumlu olmayan yüzeyleri ile karşılaşır karşılaşmaz aktive olması ile prekallikrein aktif proteolitik form olan kallikreine dönüşür. Kallikrein de yüksek molekül ağırlıklı kininojeni vazoaktif etkili bradikinine dönüştürür. Bradikinin arteriolar dilatasyona, vasküler permeabilite artışına ve cilde enjekte edilirse ağrıya yol açmaktadır. Kininler ayrıca bir vazodilatör olan prostasiklini de uyarırlar. Kallikrein kemotaktik ve invitro olarak nötrofil agregasyonunda etkili olan faktördür (61,62).

**b) Kompleman Sistem:** Hem immünite hem inflamasyonda rol alırlar. İlk olarak kalp-akciğer makinesinin biyouyumlu olmayan yüzeyi ile C3b karşılaşmaktadır. Hemen ardından anafilatoksinler olarak bilinen C3a ve C5a oluşur. Ekstrakorporal dolaşım sırasında pulmoner dolaşımdaki nötrofil miktarı azalmaktayken anafilatoksinlerde artma olduğu tespit edilmiştir (52,61,63). Anafilatoksinler CPB sırasında ödemin oluşmasına ve ekstravasküler akciğer sıvısının artmasına sebep olurlar. C3a ve C5a mast hücrelerinden histamin salınımını ve de vasküler permeabiliteyi arttırlar. C5a nötrofillerin endotele adezyonuna sebep olur. C5b-9 membran atak kompleksi membran iyon kanallarının geçirgenliğini artırır ve lizise neden olur (61,64).

**c) Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem:** Kallikrein oluşturulduğunda fibrinolitik protein olan plazminojen güçlü bir pıhtı eritici özelliğe sahip olan plazmine ayrılır. Koagülasyonda faktör XII ile aktive edilen plazma proteinleri yer almaktadır. Koagülasyonun başlaması, güçlü bir proteaz olan trombin oluşumuna sebep olur. Trombin endotelial hücreler üzerindeki inflamatuvar mediatörler olan fibrinolitik vazoaktif ajanlar ve büyüme faktörleri gibi çeşitli ajanların sentezlenmesine yol açar. Ayrıca trombin endotelial nötrofil adezyonunu P ve E selektin salınımına neden olur. Daha sonrada trombin aktivasyonu ile fibrinojen fibrine döner ki bu esnada fibrinopeptidler meydana gelir. Plazmin etkisiyle meydana gelen fibrin parçalanma ürünleri de vasküler permeabilite artışına yol açar (61,65,66,67).

<b>Biyolojik etki</b>	<b>Kompleman bölünme ürünleri</b>
Mast hücre degranülasyonu, düz kas kontraksiyonu, damar geçirgenliğinde artış	C3a, C5a
Nötrofillerin kemotaksisi	C5a, C5a des Arg
Nötrofil agregasyonu	C5a, C5a des Arg
Lizozomal enzim salınması	C5a, C3b
İmmun adezyon/opsonizasyon	C3b, C4b
Membran lizisi	C5b-9(membran akım kompleksi)

**Tablo 2.** Çeşitli kompleman bölünme ürünlerinin belirgin bazı biyolojik etkileri

### 2.5.2.3. Araşidonik Asid (AA) Metabolitleri

Membran fosfolipidlerinden açığa çıkan poliansatüre yağ asitleri olan araşidonik asit C5b-9 kompleksi tarafından aktif hale gelir ve bu yolla meydana gelen ürünler granüosit aktivasyonuna sebep olur (3,68,69).

#### 2.5.2.4. Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)

Trombositlerin toplanmasına ve içeriklerinin salınmasına sebep olan antijenle uyarılmış nötrofil, bazofil, monosit ve çeşitli endotel hücrelerinden açığa çıkan mediatördür. Trombosit stimülasyonuna ilaveten TAF, artan vasküler geçirgenliğe, lökosit toplanmasına ve adezyonuna, kemotaksise ve bir seri hemodinamik değişikliklere neden olur. irgenliği arttırmasıdır (70).

#### 2.5.2.5. Sitokinler

Hücreler arası sinyal iletiminde de rolü olan sitokinler, inflamasyonda rol alan ve hücre büyümesini düzenleyen, immun sistem hücreleri tarafından salgılanan çözünebilir protein ve peptidlerin bir grubudur. Sitokinler; interlökinleri, monokinleri, lenfokinleri ve interferon ailesini de içine alır. Sitokinlerin son yıllarda platelet ve endotel hücrelerinden de üretildikleri gösterilmiştir (71,72,73,74).

Sitokinler; bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel incinmeler ve çeşitli inflamatuvar olaylarla uyarılabilirler. Sitokinler hedef hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderek oradaki hücrelere etki ettiklerinden, hormonlara benzemekle birlikte hormonlardan farklı olarak da özelleşmiş bezler tarafından salgılanmazlar, etkileri daha geniştir ve dış uyaranlara yanıt olarak salınırlar. Lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevap yanında hematopoez, yara iyileşmesi ve diğer biyolojik olayları düzenlerler. Hedef hücrelerin fonksiyonuna, diferansiasyonuna, motilitesine ve büyümesine etki ederler. Sitokinler diğer sitokin ve mediatörlerin salınımını başlatabilir (75,76).

Sitokinlerin aşırı miktarı, sistemik inflamasyonun artmasına ve sekonder doku hasarına sebep olabilir. Pek çok sitokinin, diğer protein mediatörleri gibi postoperatif sistemik inflamasyonun patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. İnflamasyonda en önemli sitokinler; interlökinler (IL) ve tümör nekroz faktör-alfadır (TNF- $\alpha$ ). Her ikisi de aktive makrofajlar, lenfosit ve diğer hücre tipleri tarafından meydana getirilirler ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırlar. Kardiyak cerrahide en çok dikkati çeken sitokinler TNF ve IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10'dur (59,77,78).



**Tümör nekroz faktörü (TNF):** TNF kanda en erken saptanan sitokinlerden biridir. TNF- $\alpha$ , immünoinflamatuvar reaksiyonlarda düşük konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  M) lokal etki gösteren güçlü parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Ayrıca birçok hücre tipinde büyüme ve farklılaşmayı düzenler. TNF- $\alpha$ ; aktive monositler, makrofajlar, aktive T hücreler, B hücreler, mast hücreler, fibroblast, düz kas ve bazofil gibi birçok hücre tipinden salınmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın akut inflamasyonda ve antitümöral immünitede en önemli sitokin olduğunu bilinmektedir. TNF- $\alpha$  seviyesinin proinflamatuvar yanıtta aniden artıp sonra da aniden kaybolduğu tespit edilmiştir. Nötrofil ve endotel hücrelerini uyararak adezyon ve kemotaksise sebep olur. Ayrıca; CRP, fibrinojen gibi karaciğer kaynaklı plazma proteinlerinin üretimini tetiklediği gibi enfeksiyon gelişimiyle endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir, vasküler endotel hücrelere etki ederek İL-1 ve İL-6'nın salınımını uyarır, kompleman faktör 3, haptoglobulin, CRP, gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezinin artmasına da yol açar. Fibroblastların ve endotel hücrelerinin TNF- $\alpha$  aracılıklı proliferasyonu yara iyileşmesinde önemli bir öğedir. Ayrıca TNF- $\alpha$ , endotelial vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)'nün sentezinde önemli bir uyarandır. İL-10, siklosporin-A, deksametazon, ibuprofen, metilprednizolon ve pentoksifilin tarafından TNF- $\alpha$  üretimi inhibe edilir (79,80,81,82,83).

**İnterlökinler:** TNF'nin ortaya çıkışının ardından, kardiyak cerrahi hastalarında, İL-1 düzeyleri artmaktadır ve monosit, makrofajlar, langerhans hücreleri, dendritik hücreler, endotelial hücreler, T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK) olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerden üretilebilir. İL-1 aynı zamanda siklooksijenaz-2 (COX2), fosfolipaz A2'nin aktivatörüdür. İL-1'in epitelial hücrelerden akut faz proteinlerinin ve sitokinlerin üretimini artırdığı tespit edilmiştir (82,84). İL-1, CPB'yi izleyen süreçte vasküler endotelial hücrelerde nitrik oksit (NO) sentezini uyararak sistemik vasküler dirençte düşüğe neden olabilir. İL-1 düzeylerinin, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda organ disfonksiyonunda belirleyici bir faktör olup olmadığı henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (85).

İnterlökin-6 (İL-6) yaklaşık 26 kDa'lık sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından üretilirler. Birçok hücre üzerine etki gösteren bir sitokindir. Asıl etkisi İL-1 ve TNF- $\alpha$  ile uyum içinde çalışarak T hücrelerinin salınımını ve akut faz cevabı başlatmak, hipotalamik ateş merkezini indüklemek, B hücre replikasyonunu, diferansiyonunu arttırmak, hematopoez ve trombopoezi desteklemektir. İL-6'nın inflamatuvar yanıtta rol oynaması dışında fibrinojen,

hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine yol açar ve B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar (82,86,87,88,89).

## **2.6. Akut Faz Reaksiyonları**

Akut faz reaksiyonu enfeksiyon ve inflamasyon yanıtta oluşan birbirini takip eden metabolik değişiklikler dizisidir. Açık kalp ameliyatı esnasında ortaya çıkan ve gelişen akut faz reaksiyonu, kanın biyouyumlu olmayan CPB hatlarına temasına, bu temasın süresine, cerrahi travmaya, iskemi reperfüzyona ve endotoksemi gibi birçok faktöre bağlı olarak oluşmaktadır. Enfeksiyon, hücre hasarı, iskemi ve inflamasyona bağlı olarak vücutta bazı proteinlerin üretiminde artış veya azalma oluşabilmektedir. Çoğu karaciğer orjinli olan bu proteinlere akut faz proteinleri (akut faz reaktanları) denilmektedir. İnflamatuar yanıt sırasında düzeyi artan plazma proteinlerine pozitif, düşenlere ise negatif akut faz reaktanı denilmektedir. Bu artış veya düşüş, akut faz proteinlerinin hepatositlerce salınıp salınmamasına bağlıdır. Akut faz proteinleri, pozitif ve negatif akut faz proteinleri olmak üzere ikiye ayrılır. CRP, alfa-1 antitripsin, ferritin, fibrinojen, seruloplazmin pozitif akut faz reaktanları olup inflamasyonla beraber serum değerlerinde artış gözlenmektedir. Albumin, prealbumin, fetuin-A ve transferin ise negatif akut faz reaktanları olup bunların serum seviyeleri inflamasyonda azalmaktadır. Akut faz proteinleri tarafından gerçekleştirilen reaksiyonlara da akut faz yanıtı denilmektedir (90,91).

### **2.6.1. C-Reaktif Protein (CRP)**

C-reaktif protein (CRP) 5 eşit alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. İnflamasyon sırasında dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri tarafından uyarılarak karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında üretilirler. Ayrıca aterosklerotik intima tarafından da salındığı gözlemlenmiş bir akut faz proteini olan CRP; doku hasarı, enfeksiyon ve nonspesifik bir inflamasyon belirticidir (92,93,94,95,96).

CRP hasara uğramış hücrelerin plazma membranlarına bağlanır. CRP; kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) iyonlarının yokluğunda histonlar, kalsiyum iyonları varlığında ise fosforilkolin, fosfatidilkolin

ve nükleik asitler gibi moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive ederek proinflamatuvar etki gösterdiği görülmüştür. Yapılan araştırmalarda CRP'nin in vitro olarak makrofajların doku faktörü üretimini güçlü bir şekilde uyardığı tespit edilmiştir. CRP'nin normalde serum düzeyleri düşüktür ancak akut inflamasyonlar, enfeksiyon, doku hasarı gibi durumlarda CRP'nin serum düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (97,98,99).

Artmış CRP düzeyleri inflamasyonun varlığını ve şiddetini göstermektedir. 24-48 saat içerisinde doku hasarı, inflamasyon ve enfeksiyona sitokin aracılı cevap olarak C-reaktif proteinin dolaşımdaki düzeyi 3000 kat artabilmekte, 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere inebilmektedir (94,100).

CRP; doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasının yanı sıra son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. C-reaktif protein, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve kararsız anginalı hastalarda ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda da koroner olayların önemli bir öngörücüsü olmaktadır (101,102,103,104).

Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskin belirlenmesinde CRP'nin kullanılması için daha hassas ölçüm yapılan high sensitive-CRP (hs-CRP) ölçüm metoduna başvurulmuştur. Günümüzde klinik uygulamada serum hs-CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılabilir. Sağlıklı bireylerde geleneksel metodlarla CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin C-reaktif protein değeri <3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin C-reaktif protein mutlak değerlerini saptayabilmek için high sensitive-CRP (hs-CRP) yöntemi uygulanmıştır. Hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0.15 mg/L düzeyindedir (105,106).

Serum CRP konsantrasyonu kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmesinde kullanılan bir belirteçtir ve yükselmesi proinflamasyonu oluşturur. CRP düzeyi 1 mg/L den düşük olanların kardiyak hastalık geliştirme riskleri düşükken, 1-3 mg/L arası olanlar orta riskli, 3-10 mg/L arası ise yüksek riskli grup olduğu belirtilmiştir. Akut koroner sendromda 10mg/L düzeyi ölüm ve AMI yönünden yüksek riskli grupları oluşturur (107,108).

Kalp yetmezliğinde istenmeyen etkileri öngörmede, gelecekteki riski belirlemek için hs-CRP'nin en iyi sınır değeri 2,5 mg/L olarak belirtilmiştir (97,98,99,109).

Bir diğerk CRP yüksekliği nedeni ise ödem ve kronik kalp yetmezliğidir (110).

## 2.6.2. Seruloplazmin

Seruloplazmin tek bir polipeptid zincirinden oluşan  $\alpha$ -2-globülinidir. Molekül ağırlığı 132.000 civarında olup molekül başına altı bakır atomu bağlayabilmektedir (111,112).

Temel olarak seruloplazmin akut faz reaktanı olarak karaciğerk parankim hücrelerinden, az miktarda da makrofajlar tarafından sentez edilmektedir. Ayrıca lenfosit endojen mediatör denilen maddeler tarafından da seruloplazminin sentez edildiği tespit edilmiştir. Seruloplazmin hepatositlerde aposeruloplazmin olarak ekspre edilir. Golgi organelinde ATP varlığında bakır atomu ile birleşerek seruloplazmin (holoseruloplazmin) oluşur (113,114,115).

Sağlıklı yetişkin bireylerde serum seruloplazmin seviyeleri 20-60 mg/dL, 1-12 yaş grubundaki çocuklarda 30-65 mg/dL, yeni doğanlarda ise 1-30 mg/dL'dir. Seruloplazmin akut faz yanıtında önce yavaş bir artış göstermekte ve olaydan 4-20 gün sonra en üst düzeye çıkabilmektedir. Hastalıklarda seruloplazminin seviyesinin artması karaciğerkdeki depolardan plazmaya bakır verilmesi ile doğru orantılıdır (116,117). Bakır emilimi arttıkkça karaciğerkde seruloplazmin sentezi de artış gösterir. Bu bakırın toksik etkisine karşı oluşan bir durumdur. Hücreler gerektiğinde dolaşımdaki seruloplazminden bakırı alarak monoaminooksidaz, askorbat oksidaz gibi bakırlı enzimlerin sentezinde kullanılmaktadırlar. Seruloplazmin enzim özelliğine de sahiptir. Seruloplazmin poliaminleri, polifenolleri, demiri oksitlediği için poliaminooksidaz, polifenolooksidaz ve ferooksidaz adları da mevcuttur (118,119).

Başta kronik ve akut enfeksiyonlar olmak üzere travmalar ve malign hastalıklarda, doku hasarında seruloplazminin serum düzeylerinde artış görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca fizyolojik olarak egzersiz, östrojen alımı ve gebelikte de serumdaki değerinin yükseldiği görülmüştür (115,120). Buna karşın protein sentez bozuklukları, malabsorbsiyon, protein kaybettiren enteropati, nefrotik sendrom, ciddi karaciger hastalıklarında, herediter hiposeruloplazminemi, diyabetli hastalarda, Wilson hastalığı, Menkes hastalığı ve nutrisyonel bakır eksikliğinde ise seruloplazmin değerleri düşmektedir (121,122,123).

Akut faz cevabı esnasında serum seviyeleri artan seruloplazminin, lipid peroksidasyonunun yanı sıra antioksidan olarak da görev yapıp serbest radikal oluşumunu önlediği düşünülmektedir (124). Ayrıca seruloplazmin, ferooksidaz aktivitesiyle demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe edebilmektedir. Ferröz demirin ( $Fe^{+2}$ ) ferrik demire ( $Fe^{+3}$ ) oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferrin ve depo proteini olan ferritine bağlanmasını kolaylaştırır ve aynı zamanda Ferrik ( $Fe^{+3}$ ) demiri ferröz ( $Fe^{+2}$ ) demire yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan etki sağlar (125,126).

Seruloplazmin, endotelial nitrik oksit sentaz fonksiyonunu değiştirerek damar tonusunun düzenlenmesinde de bir role sahiptir (127).

Seruloplazmin tamamen zararsız olmamakla birlikte bu proteinin yüksek seviyeleri aterosklerozise sebep olabilir (126). Seruloplazminin aterosklerotik inflamatuvar olaylarda da rol aldığı ve AMI gelişme riskini belirlemek amacı ile kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır (113,114). Ayrıca seruloplazminin serum seviyelerinin çeşitli kardiyovasküler bozukluklarda ve AMI sonrası arttığını bildiren bir takım çalışmalar da mevcuttur (128,129,130).

### **2.6.3. Fetuin-A ( $\alpha$ -2-Heremans Schmid glikoprotein)**

İnsan serumunda bulunan kalsifikasyonun majör inhibitörlerinden biri olan  $\alpha$ -2-Heremans Schmid glikoprotein olarak da bilinen serum albumin benzeri bir protein olan fetuin-A, fetal gelişim sırasında birçok dokudan (böbrek, choroid plexus ve diğer bütün büyük organlar) üretilmesine rağmen erişkin dönemde başlıca karaciğerden (hepatositlerden) sentezlenen 59 kDa ağırlığında olan bir glikoproteindir (5,7,131,132). Serum fetuin-A ardışık dizilen sistatin, prolin ve glisin zincirinden oluşan sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir (133).

Fetuin-A serum elektroforezinde geniş  $\alpha$ -2 bandı oluşturur. Normal serum konsantrasyonu 0,5-1 g/L olup inflamasyonda albümin ile birlikte serum değerleri azalmaktadır.

Düşük fetuin-A düzeylerinin, yüksek kardiyovasküler hastalık ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lebreton ve arkadaşları; travma ve inflamasyon boyunca fetuin-

A konsantrasyonunun azaldığını kanıtlamışlar. Yaralanma, inflamasyon, miyelofibrozis, lösemi, romatoid artrit, hepatosteatoz, siroz, Crohn hastalığı ve sekonder infeksiyonlarda fetuin-A'nın serumdaki düzeyleri azalmaktadır. İnflamasyonda serum seviyelerinin azalması negatif akut faz reaktanı olduğunu gösterir (7,134,135). Fetuin-A seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  kan düzeyleri ile ve inflamasyon belirteçlerinden biri olan serum CRP düzeyi ile ters orantılı olduğu da gösterilmiştir (136).

Bu glikoprotein aynı zamanda makrofajlar aracılığıyla apoptotik cisimciklerin fagositozunu düzenleyerek antiinflamatuvar etkiye sebep olur. TGF- $\beta$ 'nin etkisini antagonize ederek kemik büyümesini de düzenlemektedir (110,131,137,138).

Fetuin-A'nın; aterosklerozlu hastaların arterlerindeki kalsifikasyon alanlarında depolandığı gösterilmiştir ki bu durum da inhibisyonun damar duvarı hasarı olan bölgelerde olduğunu düşündürmektedir. Bu proteinin yüksek konsantrasyonları vasküler kalsifikasyonu inhibe etmektedir. Fetuin-A; Ca ve fosfor bağlayarak bunların çökmelerini engeller. Bunu da hasarlı damar duvarlarında, vasküler düz kas hücresinin hasara cevap olarak yaptığı düşünülmektedir. (110,131,134,139).

Fetuin-A insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini ve otofosforilasyonunu inhibe edebilmektedir. Fetuin-a geni insanda tip 2 diabetes mellitusa ve metabolik sendroma hassas lokus olan kromozom 3q27'de yer aldığı gösterilmiştir. Fetuin-A geni çıkartılmış farelerde yapılan deneylerde insülin duyarlılığının arttığı, kilo almaya direnç ve serbest yağ asitleri ve trigliserid düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumda fetuin-A'nın glikoz düzeyinin ayarlanmasında, insülin duyarlılığında, kilo alımı ve yağ birikiminde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (140,141,142,143).

Diyabetik ve böbrek hastalığı olmayan koroner arter hastalığı veya koroner kalsifikasyonu olan hastalarda fetuin-A düşüklüğü ile mitral ve aort kapak kalsifikasyonu arasında negatif bir ilişki olduğunu bulmuşlardır ki bu da fetuin-A'nın koroner kalp hastalığı olanlarda da kalsifikasyon inhibitörü olarak görev aldığını düşündürmektedir (144,145).

Karotis arter sertliği üzerinde kalsifikasyon inhibisyonundan farklı olarak serum fetuin-A yüksekliği ile arasındaki ilişkinin doğru orantılı olduğu bulunan çalışmalar

mevcuttur (146). Mitral anüler kalsifikasyonu bulunan koroner arter hastalarında fetuin-A düzeylerinin düşük olduğu gözlenen çalışmalar mevcuttur (144).

## **2.7. Oksidatif Stres**

Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşum hızında ve ortamda birikim hızında artma ile bunların antioksidanlar tarafından ortamdan kaldırılma hızındaki düşmesi sonucunda organizmanın yapıtaşları olan protein, lipid, nükleik asit, karbonhidrat ve enzimlerin yapısının bozularak doku hasarının oluşmasına oksidatif stres denir (147,148).

Reaktif oksijen radikalleri (ROS) biyolojik indirgenme reaksiyonlarında ortaya çıkan ürünler olup üç majör komponenti bilinmektedir. Bunlar süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaldir. Glutasyon (GSH) enzimatik olmayan antioksidan olup  $H_2O_2$ 'yi suya ( $H_2O$ ) dönüştürür. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz ve süperoksit dismutaz serbest radikalleri ortadan kaldıran antioksidan enzimleridir. ROS fazla miktarda oluştuğunda lipidler peroksidasyona uğrayarak oksidatif stresi tetikleyicisi ve oksidatif stres göstergesi olan malondialdehid (MDA) denilen bir yıkım ürününün oluşmasına sebep olur (149,150).

CPB esnasında kanın CPB devre elemanlarının nonendotelial yüzeylere teması sonucunda aktif hale geçen; katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, aktiflenen nötrofillerden salıverilen sitokinler, iskemi-reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı, kallikrein kaskadı, endotoksinin salıverilmesi oksidatif stresin başlamasında rol almaktadır. Kalsifik aort darlığında kalsifik bölgelerde süperoksit ve hidrojen peroksit seviyelerinin yüksek bulunması oksidatif stresin de bu süreçte rol aldığını göstermektedir (151,152).

### **2.7.1. Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da birden fazla eşlenmemiş elektron bulunan, kısa ömürlü, reaktivitesi yüksek, birçok metabolik ve patofizyolojik süreçte rol oynayan, pozitif yüklü, negatif yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküller olarak tanımlanan kimyasal maddelerdir. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girerek

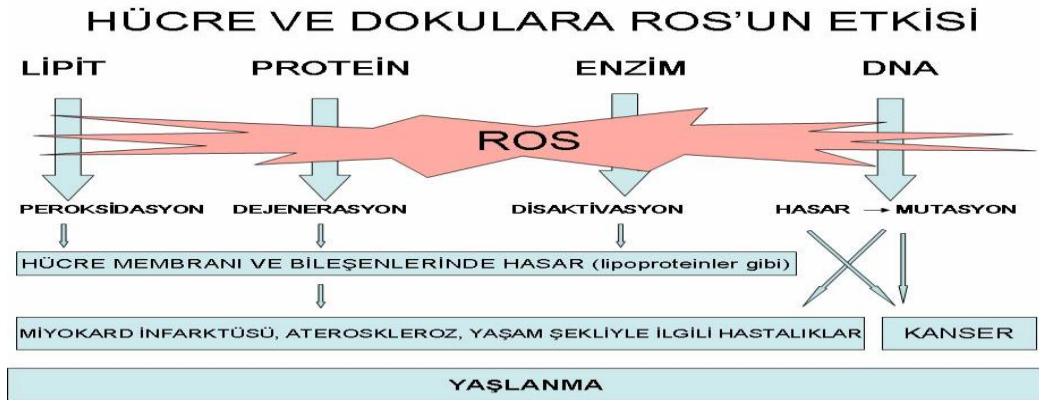
onları da radikal yapımları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından dolayı çok tehlikelidirler (153,154,155).

Hücrel oksijen metabolizması (Mitokondriyal elektron transportu), hava kirliliği, ısı, radyasyon, sigara, fagositoz, lipit peroksidasyonu, anestezi maddeler, enzim aktivite, otooksidasyon, çeşitli hastalık durumları, bazı metabolik olaylar (hipoksi, iskemi) ve aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sonucunda serbest radikaller oluşabilmektedir (155,156)

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ( HO <sup>-</sup> )	Hidrojen Peroksid ( H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil ( RO <sup>-</sup> )	Singlet Oksijen ( O <sub>2</sub> <sup>↑↓</sup> )
Peroksit ( ROO <sup>-</sup> )	Ozon
Superoksid ( O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	Hipoklorid
Nitrik oksit ( NO <sup>-</sup> )	Lipid hidroperoksit ( LOOH )
Azot dioksit ( NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	Peroksinitrit

**Tablo 3.** Reaktif Oksijen Türleri (ROS).

Artmış reaktif oksijen türleri; hücre organelleri ve membranındaki lipit, protein yapısını ve enzim yapısını, mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar. Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimlerin aktif hale geçmesine neden olurlar. DNA'ya hasar verip mutasyona yol açmaktadırlar. Trombosit agregasyonunu artırırlar ve dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar (147).



**Şekil 13.** Hücre ve dokulara ROS'un etkisi.



## 2.7.2. Antioksidan

Oksidatif stresin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için organizmada oluşan savunma mekanizmalarına antioksidan denir (125). Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayan antioksidanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit,  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini), askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Eksojen kaynaklı antioksidanlar allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox, N-asetilsistein, mannitol, adenozin gibi maddelerdir (26).

Süpürücü Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar	Sentetik Antioksidanlar	Koruyucu Antioksidanlar
Askorbik asit	Katalaz	Penisilamin	Transferin
Tiyoller	Süperoksit dismutaz	Allopürinol	Albumin
$\beta$ -karoten	Paraoksonoz	Probakol	Seruloplazmin
$\alpha$ -tokoferol	Glutatyon peroksidaz	N-asetilsistein	Ferritin
Ürik asit		Deferoksamin	
Koenzim-Q		Butil-hidroksitoluen	
Flavonoidler			

**Tablo 4.** Antioksidan Sistemler

### 2.7.2.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, çeşitli nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde çok önemli olan kan; antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (157).

Total antioksidan seviyeye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar bulunmaktadır. Albümin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total

antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine göre albümin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulduklarından total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (26,158).

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

Oksidatif stresin toplam değeri olarak ifade edilen TOS aşırı reaktif oksijen veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri toksik olup hücrenin lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerine zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

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

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (159,160).

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

### **3. MATERİYAL ve METOD**

#### **3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmamızda; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi bölümünde çeşitli nedenlerden dolayı kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan 13 kadın ve 17 erkek toplam 30 hasta seçildi. Bu hastalardan ameliyat öncesinde, pompaya (kalp-akciğer makinesi) giriş sırasında, kross klemp sonrası ve protamin verilmesi sonrası olmak üzere dört farklı zamanda kan örnekleri jelsiz çalışma tüpüne alındı. Çalışma grubu yaş ortalaması  $54,92 \pm 14,41$ , vücut kitle indeksleri  $25,44 \pm 5,24$  olarak bulunmuştur.

#### **3.2. Örneklerin Hazırlanması**

Hastalardan heparinli jelsiz tüplere alınan bu dört farklı zamandaki kan örnekleri 5000 rpm de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum kısmı eppendorf tüplerine alınıp  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde numuneler çözülerek otoanalizör cihazında serum Seruloplazmin, C-Reaktif Protein (CRP), Toplam Antioksidan Seviye (TAS), Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

#### **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 varolan donanım aşağıdaki şekildedir.

1. Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
2. Derin Dondurucu (New Brunswick Scientifi, Model C54285)
3.  $\pm 4$  Soğutuculu Dolap (Uğur)
4. Abbott c400 Biyokimya Otoanalizörü
5. Roche Cobas İntegra 800 Biyokimya Otoanalizörü
6. Otomatik Pipetler
7. Reaksiyon Tüpleri

### 3.4 Toplam Oksidan Seviye (TOS) Düzeyi Ölçümü

Numunelerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanılmıştır. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/ L olarak ifade edildi (161).

### 3.5. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü

Numunelerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması prensibine dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilmiştir (162).

### 3.6 Oksidatif Stres İndeksi Ölçümü

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (163,164). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edilmiştir.

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

### **3.7. Seruloplazmin (Ferooksidaz) Düzeyinin Ölçülmesi**

Seruloplazminin ferooksidaz enzim aktivitesi erel metodu kullanılarak ölçülmüştür. Bu metod; ferroz demir iyonunun ferik demir iyonuna oksidasyonunu içermektedir. Sonuçlar U/L olarak ifade edilmiştir (165).

### **3.8. CRP Düzeyinin Ölçülmesi**

Serum örneklerinin CRP düzeyleri Roche marka ticari kitlerle yine Roche Cobas İntegra 800 Biyokimya Otoanalizöründe kolorimetrik olarak çalışılmıştır. Sonuçlar mg/dL olarak ifade edilmiştir.

### **3.9. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (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

**Tablo 5.** Grupların TAS, TOS, OSİ, Seruloplazmin ve CRP düzeyleri

	<b>Ameliyat Öncesi (n=30)</b>	<b>Pompaya Giriş (n=30)</b>	<b>Kross Klemp Sonrası (n=30)</b>	<b>Protamin Sonrası (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>TAS, mmol Trolox Equivalent/L</b>	0.95 ± 0.19 <sup>a***, b**</sup>	0.73 ± 0.13 <sup>d*e***</sup>	0.84 ± 0.18	0.92 ± 0.14	<0,001
<b>TOS, µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/ L</b>	12.66 ± 3.21 <sup>b***, c***</sup>	10.22 ± 3.28 <sup>d***, e***</sup>	19.04 ± 6.00 <sup>f***</sup>	25.88 ± 8.14	<0,001
<b>OSİ, Arbtrary Units</b>	1,35 ± 0.35 <sup>b***, c***</sup>	1.48±0.74 <sup>d***, e***</sup>	2.38 ± 0.91 <sup>f*</sup>	2.81 ± 0.80	<0,001
<b>Seruloplazmin, U/L</b>	1002.48±209.20 <sup>a***, b***, c***</sup>	554.71 ± 125.77	581.92 ± 156.67	633.79 ± 166.69	<0,001
<b>CRP mg/dL</b>	0.85 ± 1.44	0.51 ± 1.09	0.35 ± 0.44	0.47 ± 0.89	0.291

Ortalama ± Standart Sapma

- a. Ameliyat Öncesi ile Pompaya Giriş arasında fark vardır.
- b. Ameliyat Öncesi ile Kros Klemp Sonrası arasında fark vardır.
- c. Ameliyat Öncesi ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.
- d. Pompaya Giriş ile Kros Klemp Sonrası arasında fark vardır.
- e. Pompaya Giriş ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.
- f. Kros Klemp Sonrası ile Protamin Sonrası arasında fark vardır.

\* p < 0,050

\*\* p < 0,010

\*\*\* p < 0,001

Tablo 5’te görüldüğü gibi TAS düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,001$ ). Pompaya giriş ile Ameliyat öncesi ve Protamin Sonrası TAS düzeyleri karşılaştırıldığında, serum örneklerinin içerdiği TAS düzeyleri diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu bulundu ( $p<0,001$ ). Ameliyat öncesi TAS düzeyi ile Kros Klemp sonrası TAS düzeyi karşılaştırıldığında diğer gruplara göre orta düzeyde anlamlı bir fark görüldü ( $p<0,010$ ). Pompaya giriş ile Kros Klemp sonrası örneklerinin TAS düzeyleri karşılaştırıldığında serum örneklerinin içerdiği TAS düzeyi düşük olup anlamlı bir fark görüldü ( $p<0,050$ ).

Numunelerin içerdiği TOS düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,001$ ). Ameliyat Öncesi ile Kros Klemp Sonrası ve Protamin sonrası serum TOS düzeyleri karşılaştırıldığında, numunelerin içerdiği TOS düzeyi diğer grupların düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan düşük ve ileri düzeyde anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde Pompaya giriş ile Kros Klemp sonrası ve Protamin sonrası TOS düzeyleri karşılaştırıldığında diğer gruplara göre istatistiksel açıdan düşük ve ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,001$ ). Kros Klemp sonrası TOS düzeyleri ile Protamin sonrası TOS düzeyleri karşılaştırıldığında düşük ve ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ).

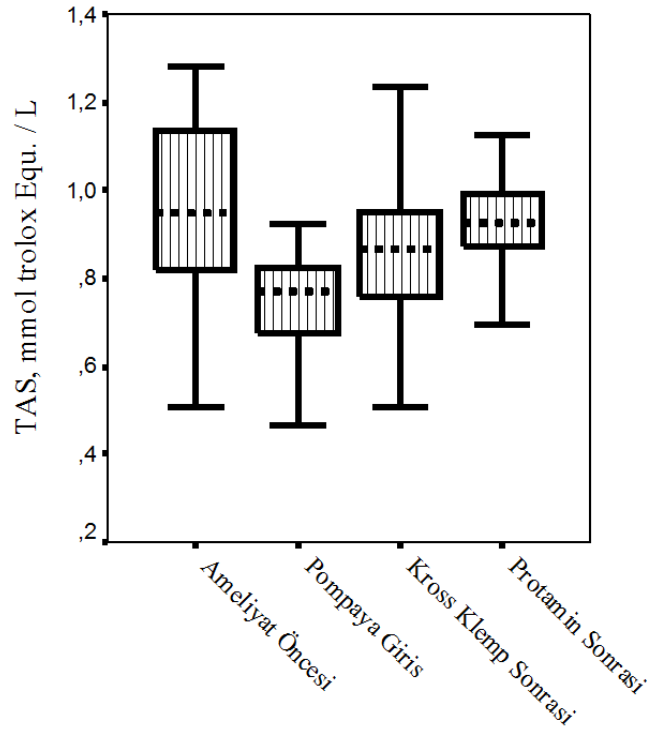
Tablo 5’e baktığımızda örneklerin içerdiği OSİ düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,001$ ). Ameliyat Öncesi ile Kros Klemp Sonrası ve Protamin sonrası örneklerin OSİ düzeyleri karşılaştırıldığında, numunelerin içerdiği OSİ düzeyi diğer grupların düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan düşük ve ileri düzeyde anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ). Aynı durumda Pompaya giriş ile Kros Klemp sonrası ve Protamin sonrası OSİ düzeyleri incelendiğinde diğer gruplara göre istatistiksel açıdan düşük ve ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). Ayrıca Kros Klemp sonrası OSİ düzeyleri ile Protamin sonrası OSİ düzeyleri karşılaştırıldığında düşük düzeyde anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,050$ ).

Seruloplazmin düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 5’te). Ameliyat öncesi ile Pompaya giriş, Kros Klemp Sonrası ve Protamin Sonrası Seruloplazmin düzeylerini incelediğimizde, serum örneklerinin

içerdiği Seruloplazmin düzeyleri diğer gruplara göre yüksek ve istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu bulundu ( $p<0,001$ ).

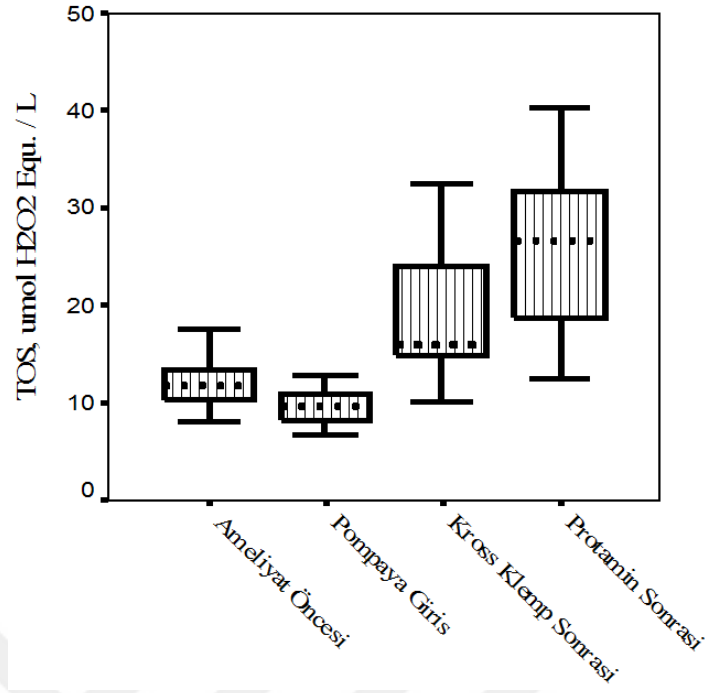
Tablo 5’te de görüldüğü gibi örneklerin serum CRP düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

Ayrıca parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

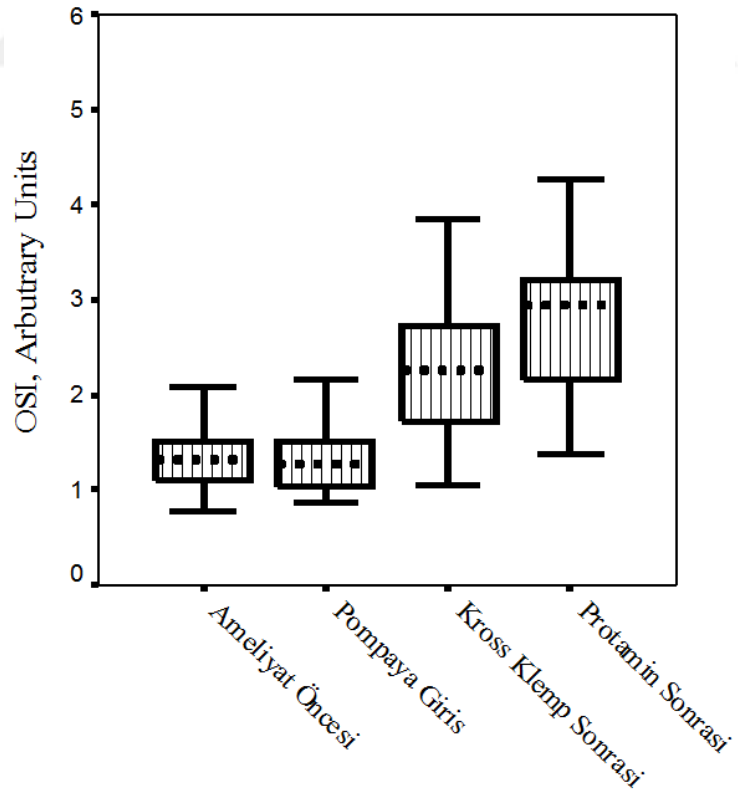


**Şekil 14.** Gruplar arasında TAS düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları

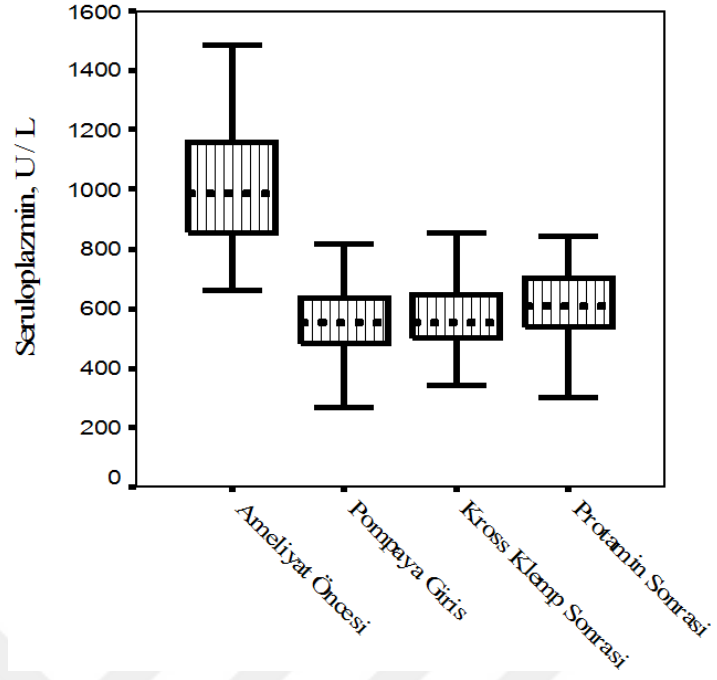




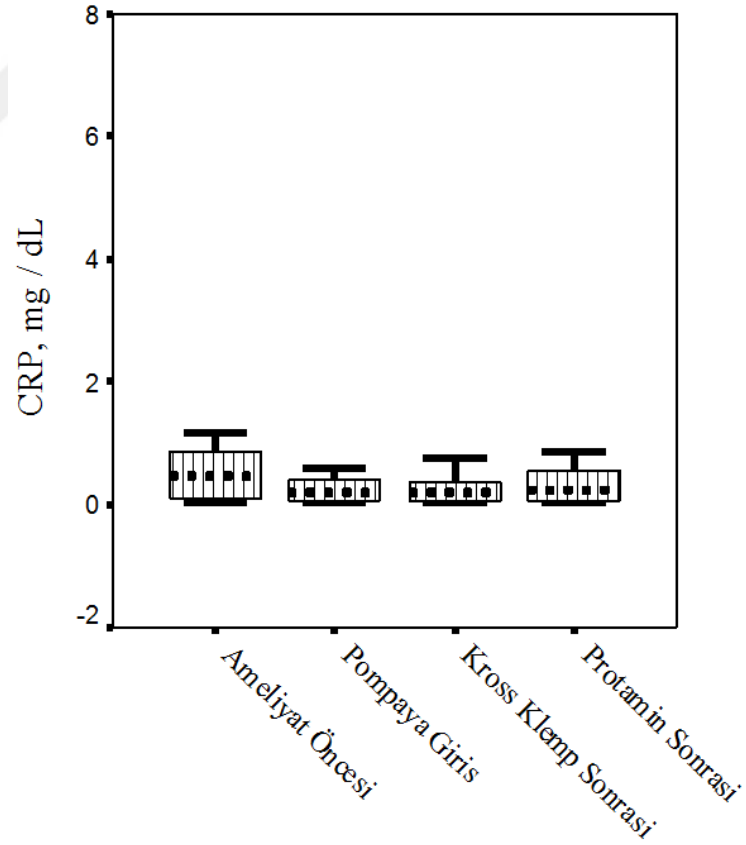
Şekil 15. Gruplar arasında TOS düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 16. Gruplar arasında OSI düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 17. Gruplar arasında seruloplazmin düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları



Şekil 18. Gruplar arasında CRP düzeylerinin fark, dağılım ve standart sapmaları

## 5. TARTIŞMA SONUÇ

Kardiyovasküler cerrahi, organ nakilleri veya aort gibi büyük damarlarda cerrahinin uygulanabilmesi için günümüzde en geçerli yol kardiyopulmoner bypasstır (CPB). Kardiyopulmoner bypassın olumlu etkilerinin yanında olumsuz etkileri de vardır. CPB ile bazı organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon olabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda oluşan yan etkilerde 4 kaskadın önemli etkisi vardır. Bu kaskadlar; fibrinolitik kaskad, koagülasyon kaskadı, kompleman kaskadı ve kinin-bradikinin, kallikrein kaskadıdır.

Kan pıhtılaşma bozuklukları, kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımı ile fibrinolitik kaskad ve kompleman kaskadları oluşmaktadır.

Kalp-akciğer makinesinden kaynaklanan mekanik travmayı araştıran Lohrer ve Ark., KPB öncesi ve sonrasında, eritrositlerin membran proteinleri üzerine etkilerini araştırmışlar ve KPB sırasında hemoliz olayına sadece mekanik travmanın neden olamayacağı, diğer etkenlerinde rol oynadığı sonucunu bulmuşlardır (166).

Kardiyovasküler cerrahiye takiben görülen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi CPB sırasında miyokardın kross klemp konulması ile belli bir süre içinde perfüze edilememesi ve dolayısıyla iskemik hasara maruz kalmasıdır. Ameliyat ne kadar başarılı olursa olsun oluşan miyokardiyal özellikle de subendokardiyal hasar hastanın hayatını kaybetmesine neden olabilmektedir.

Miyokard'da oluşan bu hasarın en temel sebepleri reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri ve oksidatif strestir. Serbest oksijen radikalleri, dış orbitalinde bir veya daha fazla ortaklaşmamış elektron taşıyan, yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Oluşan serbest radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesiz olup hızla ortamdaki kaybolabilmektedir. Bundan dolayı serbest radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron

çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuç itibariyle serbest radikaller nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler.

Serbest radikallerin zararlı etkileri ile KPB sırasında oksidatif stres oluşmaktadır. Yapılan çalışmamızda ameliyat öncesi total oksidatif seviye (TOS) değeri pompaya girişte bir miktar düşmektedir. Bu düşüşün temel sebebi prime solüsyondur. CPB de prime solüsyon kullanmanın amacı; hatlar, oksijenatör ve filtrelerde bulunan havanın tahliye edilmesini sağlayarak hastaya bağlantıyı yapmak ve hemodilüsyon ile hematokrit değerini düşürerek mikro perfüzyonu artırmaktır. Ameliyat öncesinde yetişkin hastadaki kana ilaveten kullanılan prime solüsyonu nedeniyle kanda bulunan parametreler % 20-30 oranında düşüş yaşamaktadır. Ameliyat öncesi TOS değeri 12,66 iken pompaya girişte 10,22 olduğu görüldü.

Pompaya girişte 10,22 olan TOS değeri kross klemp sonrasına kadar hızla artmaktadır. Bunun temel sebebi kross klemp sırasında kalbin koroner dolaşım sistemi kesilmekte ve kan kardiyopleji sıvısı ile durdurulmaktadır. Bu sırada metabolik artıklar ve serbest radikaller oluşarak TOS değerinin vaka boyunca artmasına neden olduğunu gördük.

Yapılan çalışmamızda kross klempin kaldırılmasına rağmen protamin sonrasına kadarki dönemde TOS değeri sürekli artış gösterdi. Bunun temel sebebi kullanılan ilaçlar, kanın dolaştığı yabancı yüzeyler ve cerrahi prosedür olduğu düşünüldü.

Yapılan bu çalışmada oksidatif stres indeksi (OSİ) vaka boyunca sürekli artmış ve protamin sonrasına kadarki dönemde yaklaşık değeri iki kat artış gösterdi. Ameliyat öncesi değeri 1,35 olan OSİ pompaya girişte prime solüsyon kullanılmasına rağmen değerini artırarak 1,48'e çıkardı. Kross klemp sonrasına kadar koroner dolaşımın kesilmesinin etkisiyle artışa devam eden OSİ değeri protamin sonrasında en yüksek değere ulaştı.

CPB de oksidatif stres yapan etmenlerden birisi de kanın akış şeklidir. Vücudumuzda kanın akış şekli pulsatil olmasına rağmen kardiyopulmoner bypass sırasında kanın sirkülasyonu için nonpulsatil akım uygulandı. Non pulsatil akım ile kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle de şekilli kan elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür ve zamanla artan oksidatif stres oluşur. Oksidatif stresin yanında CPB sırasında uygulanan nonpulsatil akım fizyolojik olmadığından birçok

organ yeterince perfüze edilememekte ve bu sebepten dolayı önemli organların perfüzyon oranı ve miktarı bu işlemde etkilenmektedir.

CPB sırasında kanın pıhtılaşmasını önlemek amacıyla uygulanan heparinizasyon ve sonrasında heparin nötralizasyonu için kullanılan protamin oksidatif stresi tetiklemektedir. CPB esnasında ve sonrasında başlayan immün yanıt, organ disfonksiyonuna neden olmakta ve immün yanıtın başlaması ve/veya sürmesinde; Katekolaminler, Nötrofiller, Kompleman sistemi, Sitokinler, İskemi reperfüzyon sürecinde açığa çıkan Serbest Oksijen Radikalleri, Endotel hasarı ve Endotoksin etkilidir.

Serbest Oksijen Radikalleri, çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan biyolojik reaksiyonlar oluşturduğu için DNA'nın yanı sıra lipid, protein ve karbonhidrat gibi çeşitli makro moleküller ile reaksiyona girmektedir.

Serbest radikallerden olan hidroksil radikali lipitler üzerine yaptığı etki ile lipit peroksidasyonunu başlatmaktadır. Proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişen serbest radikallerin karbonhidratlara etkisi ise monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler ile meydana getirmekte ve böylece karbonhidratlara kolayca zarar vermektedir.

Fenn ve arkadaşlarının (167) ortaya attığı hipoteze göre oksijenin mutajenitesi serbest radikal üretiminin artışından kaynaklanan kromozomal hasara bağlıdır. Çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan bir radikal değişik yollar ile sürekli olarak başka yeni radikallerin oluşmasına neden olmaktadır.

CPB sırasında cerrahi travmaya karşı artmış sistemik proinflamatuvar yanıt gelişmesi pek çok intraoperatif ve postoperatif komplikasyona sebep olmaktadır. İnflamatuvar yanıtın başlaması ve sürmesinde yukarıda anlatılan 4 kaskad çok önemli olup, inflamatuvar yanıtlardan en şiddetlisi çoklu organ disfonksiyonu (MOF) ve ölümdür.

Multifaktöriyel bir olay olan sistemik inflamatuvar yanıtın hasarlı ve sağlam dokuda sekonder etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler bazı mediatörler ile olmaktadır. Proinflamatuvar mediatörlerin pek çok organ sistemine faydalı etkileri olabildiği gibi zararlı etkileri de bulunabilmektedir. Pek çok teoriye göre, doku hasarı, endotoksemi ve CPB esnasında kanın yabancı bir yüzey ile teması sistemik inflamatuvar yanıtı açan en temel nedenlerdir.

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek ve serbest oksijen radikallerin oluşturabileceği hasarı önlemek için vücut kendisine has “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları geliştirmiştir.

Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır. Oksidatif hasarı önlemek için dokular seruloplazmin, glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi çok sayıda antioksidan enzime sahiptir.

Serbest radikallerin uyardığı oksidatif strese karşı antioksidan defans sistemi bir bütün olarak mücadele eder. Tüm vücuttaki antioksidan durumu değerlendirmek için total antioksidan seviye ölçümleri yapılmaktadır. Total antioksidan seviyeye majör katkı, plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir.

Yapılan çalışmamızda total antioksidan seviyesi (TAS) ameliyat öncesi belli bir seviyede iken pompaya girişte prime solüsyonun etkisi ile belli bir miktar düştüğünü gördük. Vakanın ilerleyen aşamalarında kross klempt sonrası ve protamin sonrasında TAS sonucu artmakta olduğunu gördük. Bu durumda oksidatif strese karşı olmakta ve vücut kendi defans sistemi ile oksidatif strese karşı koruma almaktadır.

Akut faz cevabı esnasında serum seviyeleri artan seruloplazminin, lipid peroksidasyonunu ve antioksidan olarak da görev yapıp serbest radikal oluşumunu önlediği düşünülmektedir (124). Ayrıca seruloplazmin, ferooksidaz aktivitesiyle demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe edebilmektedir. Ferröz demirin ( $Fe^{+2}$ ) ferrik demire ( $Fe^{+3}$ ) oksidasyonunu katalizleyerek demirin transport proteini olan transferrin ve depo proteini olan ferritine bağlanmasını kolaylaştırır ve aynı zamanda Ferrik ( $Fe^{+3}$ ) demiri ferröz ( $Fe^{+2}$ ) demire yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu da önleyerek antioksidan etki sağlar (125,126).

Seruloplazmin, endotelyal nitrik oksit sentaz fonksiyonunu değiştirerek damar tonusunun düzenlenmesinde de bir role sahiptir (127).

Yapılan bu çalışmamızda ameliyat öncesi belli seviyede olan seruloplazmin, pompaya giriş sırasında prime solüsyon ile miktarı düşmesine karşın, kross klempt ve protamin sonrası dönemde artarak antioksidan kapasitenin arttığını gördük.

Primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salınan ancak aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan CRP; oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirticidir.

CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir

Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışmalar yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları, 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek miyokard infarktüsü (MI) ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir. (168, 169)

CPB'nin yukarıdaki sayılan sebeplerden dolayı oksidatif stresi de artırdığı gösterilmiştir. Ancak, CPB oluşturduğu oksidatif stres ve CRP ile aralarında bir ilişkinin olup olmadığına dair yeterli bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yaptığımız çalışmada ameliyat öncesi CRP seviyesi pompaya girişte biraz düştüğünü gördük. Bunun temel sebebi prime solüsyon olduğu düşünüldü. Pompaya girişten kross klemp sonrasında kadar düşüş devam etmekte, fakat bu düşüşe neyin neden olduğu konusunda yorum yapılamamaktadır. Protamin sonrasında artan CRP değeri bu açıdan çalışmada anlamlı bir sonuç vermedi.

#### **Sonuç olarak çalışmamızda;**

TAS, TOS, OSİ ve seruloplazmin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Serum CRP düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

TOS ve OSİ değerleri pompaya girişte azalmasına rağmen kross klemp sonrası ve protamin sonrası döneme kadar sürekli arttı.

TAS değeri pompaya girişte bir miktar düşmesine rağmen kross klemp sonrası ve protamin sonrası döneme kadar toparlanarak değerinin sürekli arttığını gördük.

Seruloplazmin deęeri pompaya giriřte dūřūř yařamıř fakat kross klemp sonrası ve protamin sonrası dōnemin sonuna kadar artıř gōrōldō.

CRP deęeri pompaya giriř ve kross klemp sonrasına kadar dūřmūř fakat protamin sonrasında arttıęını gōrdōk.

Bu çalışmanın daha geniş bir hasta sayısında çalışılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.





## **6. KAYNAKLAR**

- 1.** Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal Dolaşım. Nobel Tıp Kitapevleri, 2005.
- 2.** Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 869.
- 3.** American College of Cardiology. Position report on cardiac rehabilitaton; Recommendations of the American college of cardiology on cardiovascular rehabilitation. J Am Coll Cardiol 1986; 7:451
- 4.** Giachelli CM. Vasculer Calcification Mechanisms. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2959-2964.
- 5.** Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet 2003; 61:827-833.
- 6.** Merx MW, Schafer C, Westenfeld R et al. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(11):3357-64.
- 7.** Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. J Clin Invest 1979; 64:1118-1129.
- 8.** Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of Vascular Calcification in Renal Disease. Nephron Exp Nephrol 2005;101:134–138.
- 9.** Libby P. Atherom: More than mush. Lancet 1996; 348 (supp 1): s4-s7.
- 10.** Niebauer J, Volk H-d, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet 1999; 353:1838–1842.
- 11.** Loudianos G, Gitlin JD, Wilson's Disease Sem Liv Dis 2000; 20353-64.
- 12.** Cross, CE., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W A., Ames, BN., SauL. R.L. McCord. J.M. Harman, D. Oxygen radicals and human disease. Ann. intern Med. 1987; 107 (4), 526-545.
- 13.** McCord, JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N. Engl. J. Med. 1985; 312 (3), 159-163.
- 14.** Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science, 1987; 235:4792;1043-6.

15. Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K ve ark. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1997; 39: 749-65.
16. Moison RMW, Haasnoot AA, Zoeren-Grobbe DV et al: Plasma proteins in acute and chronic lung disease of the newborn. Free Radic Biol Med, 1998; 25:3: 321-8.
17. Cooley D. Fifty years of Cardiovascular Surgery. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1059-63.
18. Melrose DG. A history cardiopulmonary bypass. In Taylor KM editor. Cardiopulmonary bypass. London:Chapman and Hall Ltd; 1986. P.1-7.
19. Livesey SA, Lennox SC. Historical aspects. In: Kay PH editor. Techniques in extracorporeal circulation. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 1992. p.1-8.
20. Kaiser LR, Kron IL, Spray TL. Mastery of Cardiothoracic Surgery, 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007.
21. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In:Cohn LH , Edmunds LH, Jr. editors. Cardiac surgery in the adults. New York: Mcgraw-hill medical Publishing Division; 2003. p.3-31.
22. Miller GW. King of Herts: The True Story of the Maverick Who Pioneered Open Heart Surgery. Crown, 2000.
23. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. Circulation. 2000; 102:IV-87-IV-93.
24. Cooley DA. A milestone in Cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1243-4.
25. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. Clin Anaesth 2004; 18; 425-38.
26. 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.
27. Zeybek R, İşkesen İ. Klinik Perfüzyon El Kitabı. 2. Baskı, Manisa, 1999.
28. Pearson DT. Gas Exchange: Bubble and membran oxygenators. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1990; 2:313.
29. Edmunds LH Jr, Ellison N, Colman RW, et al. Platelet function during open heart surgery: Comparison of the membrane and bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 805-12.
30. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. Proc Staff Meet Mayo Clin 1955; 30: 201-2.

31. Davies LK. Hypothermia: physiology and clinical use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993;34: 140-2
32. Philip HK, Christopher MM. *Techniques in Extracorporeal Circulation*. London, 2004.
33. Edmunds LH Jr, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiomyotomy suction return. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 306-10.
34. Kay PH, Munsch CM, Editors. *Techniques in extracorporeal circulation*. London: Arnold, 2004.
35. Elliot MJ. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993.
36. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950.
37. Linchtenstein SV, Salerno TA, Slutsky AS: Warm continuous cardioplegia versus intermittent Hypothermic protection during cardiopulmonary bypass. *J Cardio Thorac Anesth* 1990; 4:279.
38. Schaff HV: New Surgical techniques; implications for the cardiac anesthesiologist; mini thoracotomy without cardiopulmonary Bypass. *J. Cardiothorac vasc. anesth*, 1997 Apr; 11:2 suppl 1; 6-9.
39. Davis FM, Parimelazhagan KN, Haris EA: Thermal balance during cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia in man. *Br. J. Anaesth.* 1977; 49: 1127.
40. Kaijser L, Jansson E, Schidt W, Bonfin V: Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:896.
41. Magovern GJ Jr, Flaherty JT, Gott VL, et al: Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation* 1982; 66:60.
42. Baraka A, Baroody M, Haroun S et al: Continuous venous oximetry during cardiopulmonary bypass: Influence of temperature changes, perfusion flow and hematocrit levels. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1990; 4: 35.
43. Ralley FE, Wynands JE, Ramsay JG et al: The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rewarmed from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can. J. Anaesth* 1988; 35: 332.
44. Beyesdorf F MD, Allen BS MD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL MD, Verrier ED MD. Editors. *Advanced therapy in cardiac surgery*, Hamilton: B C Decker; 1999.
45. Linchtenstein SV, El-Dalati H, Panos A, et al: Long cross-clamp time with warm heart surgery. *Lancet* 1989; 1:1443.

46. Panos A, Linchtenstein SV, Wittnich C, et al: Assessment of continuous oxygenated blood cardioplegia in surgery for acute postinfarction mitral insufficiency. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:816.
47. Shaaban Ali M, Harmer M, Kirkham F. CPB temperature and brain function. *Anaesthesia* 2005; 60:365-372.
48. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:31-7.
49. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:12-6.
50. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-1243.
51. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR. Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79:1201-1205.
52. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Immunol Rev* 1990; 76:427-48.
53. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759.
54. Wewers MD. Cytokines and macrophages. In: Remick DG, Friedland JS (eds). *Cytokines in Health and Disease*. Marcel Dekker; New York, 1997; 339.
55. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:892-898.
56. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:306-13.
57. Hennein HA, Ebba H, Rodriquez IL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-635.
58. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-244.
59. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995; 189:545-55.
60. Smith EEJ, Naftel DC, Blackstone EH et al. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225.
61. Takabayashi T, Vannier E, Clark BD. A new biologic role for C3a and C3a des Arg: Regulation of TNF- $\alpha$  and IL-1  $\beta$  synthesis. *J Immunol* 1996; 156:570 - 83.

- 62.** Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, et al. Adsorption of hageman factor and other plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990; 116:687
- 63.** Royston D. Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors. *Int J Cardiol* 1996; 53, S11-37.
- 64.** Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1008-1016.
- 65.** Cavarocchi NC, Schaff HY, Orszulak TA, et al. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after CPB. *Surgery* 1985; 98:525-530.
- 66.** Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497.
- 67.** Hill CS, Treisman R. Transcriptional regulation by extracellular signals: mechanism and specificity. *Cell* 1994; 80:199-211.
- 68.** Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Med Bulletin* 1993; 49:481-93.
- 69.** Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM. Leukotriene A4 hydrolase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68:495-510.
- 70.** Aghabeigi B. The pathophysiology of the pain. *Br Dent J* 1992; 173:91-7.
- 71.** Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, Brodsky I, Wang Y. Cytokine m-RNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine* 1997; 9: 405-11.
- 72.** Montovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thromb Haemost* 1997; 78: 406-14.
- 73.** Hamilton C, Stein J, Seidler R et al. Testing of heat exchangers in membrane oxygenators using air pressure. *Perfusion* 2006; 21 (2):105-7.
- 74.** Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Compleman and the damaging effects of cardiopulmonary bypas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845.
- 75.** Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 269:1829-1835.
- 76.** Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, et al. Cytokine responses to cardiopulmonary bypas with membrane and buble oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:883-838.
- 77.** Park EJ, Barbul A Understanding the role of immune regulation in wound healing. *American J Surgery* 2004; 187: 11S-6S.

- 78.** Armstrong L, Jordan N, Millar A. Interleukin 10 regulation of TNF- $\alpha$  from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Thorax* 1996; 51:143-9.
- 79.** Michie HR, Manouge KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:1481.
- 80.** Michie HR, Spriggs DR, Manouge KR. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104:280.
- 81.** Tracey KJ, Lowry SF, Fahey TJ, et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surgery Gynecol Obstet* 1987; 164:415.
- 82.** Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M. Endurance run increased circulating IL-6 and IL-1ra but down-regulates ex vivo TNF- $\alpha$  and IL-1  $\beta$  production. *J Appl Physiol* 1995; 79:1497-503.
- 83.** Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* 1994; 105-123.
- 84.** Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:1S-13S.
- 85.** Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.
- 86.** Sen GC, Lengyel P. The interferon system. A bird's eye view of its biochemistry: *J of Biological Chem* 1992; 267:5017- 5020.
- 87.** Kishimoto T. The biology of interleukin-6: *Blood* 1989; 74: 1-10
- 88.** Franke A, Lante W, Fackeldey V. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg*; 2002; 74: 363–371.
- 89.** Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 775-786.
- 90.** Duman Z. Pediatrik açık kalp cerrahisinde preoperatif steroid kullanımının postoperatif antiinflamatuvar etkisi. Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana, 2010
- 91.** Steel D.M, Whitehead A.S. The Major Acute Phase Reactants: C Reactive Protein. Serum Amyloid P Component And Serum Amyloid A Protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-83.
- 92.** Morrone G, Cilibertog, Oliviero S, et al. Recombinant Interleukin 6 Regulatesthe Transcriptional Activation Of A Set Of Human Acute Phase Genes. *J Biol Chem* 1988; 263:12554-12558.

- 93.** Kushner I, Broder M.I, Karp D. Control Of The Acute Phase Response: Serum C-Reactive Protein Kinetics After Acute Myocardial Infarction. *J Clin Invest* 1978; 61:235-242.
- 94.** Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1:653-7
- 95.** Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 2004; 116(Suppl 6A):9S–16S. 10.1016.
- 96.** Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein: a surrogate risk marker or mediator of atherothrombosis. *Am J Physiol.* 2003; 285:R1250–R1252.
- 97.** Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45:2136-2141.
- 98.** Rifai N and Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47:403-411.
- 99.** Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46; 461-468.
- 100.** Ockene I.S, Matthews C.E, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability And Classification Accuracy Of Serial High-Sensitivity C-Reactive Protein Measurements In Healthy Adults. *Clin Chem* 1997; 47: 426-430.
- 101.** Zebrack J.S, Anderson J.I, Maycock CA, et al. Usefulness Of High Sensitivity C Reactive Protein In Predicting Long-Term Risk Of Death Or Acute Myocardial Infarction In Patients With Unstable Or Stable Angina Pectoris Or Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:145-149.
- 102.** Juan Sanchis, Vicent Bodi, Angel Lacer, Julio Nunez, Lorenza Facila, Vicente Ruiz Marisa Blasco, Rafael Sanjuan, Francisco J. Chorro. Usefulness Of CReactive Protein And Left Ventricular Function For Risk Assessment In Survivors Of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 766-769.
- 103.** Zebrack J.S, Muhlestein J.B, Horne BD, et al. C-Reactive Protein And Angiographic Coronary Artery Disease: Independent And Additive Predictors Of Risk In Subjects With Angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:632–637.
- 104.** Walter D.H, Fichtlscherer S, Britten M.B, Etal. Statin Therapy Inflammation And Recurrent Coronary Events In Patients Following Coronary Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2006-2012.
- 105.** Roberts W.I, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation Of Nine Automated High Sensitivity C Reactive Protein Methods: Implications For Clinical And Epidemiological Applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-425.
- 106.** Rifai N. hs-CRP In The Primary Prevention Of Cardiovascular Disease: A New Utility For An Old Protein. *The Fats Of Life. AACC LVD Newsletter* 2001; Xv:1.

- 107.** Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827-833.
- 108.** Pietalla K.O, Harmoinen A.P, Jokinity J, et a Serum C-Reactive Protein Concentration İn Acute Myocardial İnfarction And Its Relationship To Mortality During 24 Months Of Follow-Up İn Patients Under Trombolytic Treatment. *Eur Heart* 1996; 17:1349.
- 109.** Shari S Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. *Science Direct Current Problems in Cardiology*. 2004; 29(8): 439-493.
- 110.** Jersmann HP, Dransfield I, Hart SP: Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci* 2003; 105:273-278.
- 111.** Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut Faz Proteinleri. *Genel Tıp Dergisi*, Eylül. 1998; 8(3):1-7
- 112.** MC Pherson RA. Spesific proteins. In: Henry JB, editor *Diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: WB Saunders Comp. 1991; 215-27.
- 113.** Cignarelli M, De Pergola G, Picca G, Sciaraffia M, Pnnacciulli N, Tarallo M et al. Relationship of obesity and body fat distribution with ceruloplasmin levels. *Int Jobses Relat Metab Disord*. 1996; 20(9): 809.
- 114.** Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*, 2005; 43(2):155-65.
- 115.** Cox DW, Roberts EA. Wilson disease. Ed: Feldman M, Friedman KS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th edition. by Saunders, China. 2002; volume 2:1269-77.
- 116.** Johnson AM, Rohlfs EM, Silverman LM et al. In Carl AB, Edward RA, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Third Edition*. Philadelphia: W.B Saunders Company. 1999; 477-538.
- 117.** Oski, F.A: *Principles And Practise Of Pediatrics*. Second Edition J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
- 118.** Mehmetoğlu, İ. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. Yelken Basım Dağıtım, 3. Baskı, Konya, 2004.
- 119.** Onat T, Emerk K, Sözman E. *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayınları, Ankara, 2002.
- 120.** Şahin Ü, Sivashoğlu S, İçten S, Bahadır G. Akciğer tüberkülozu aktivitesinin değerlendirilmesinde serum seruloplazmin düzeyinin rolü. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8:525-34.
- 121.** Emmett M, Miller JL, Crowle AJ. Protein abnormalities in adult respiratory distress syndrome, tuberculosis, and cystic fibrosis sera. *Proc-Soc-Exp-Biol-Med* 1987; 184: 74-82.



- 122.** Cunningham J, Leffell M, Mearkle P, Harmatz P) Elevated plasma ceruloplasmin in insulindependent diabetes mellitus: evidence for increased oxidative stress as a variable complication. *Metabolism* 1995; 44, 996–999.
- 123.** Scheinberg IH, Steinlieb I. Ceruloplasmin; in *Wilson Disease*, Lloyd, H. and Smith, Jr. (eds.), 1984. pp. 1- 171, W. B. Saunders Co, Philadelphia, USA.
- 124.** Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar Mediyatörlere Toplu Bir Bakış. *Genel Tıp Dergisi* 2006; 16(3): 143-52.
- 125.** Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya, 1995.
- 126.** Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E Structure, oxidant activity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci.* 1995; 56 (21), 1749- 58.
- 127.** Bianchini A, Musci G, and Calabrese L. Inhibition of endothelial nitric-oxidesynthase by ceruloplasmin. *J. Biol. Chem*, 1999; 274: 20265–20270.
- 128.** Baykan, M, Celik U, Orem, A, Malkoc M, Erdol C, Baykan EC, Orem C, Karahan B. Iron status and its relationship with lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2001; 56, 277-281.
- 129.** Singh TKA. Serum ceruloplasmin in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 1992; 4,321-329.
- 130.** Bomba M, Camagna A, Cannistraro S, Indovina PL, Samoggia P. EPR study of serum ceruloplasmin and iron transferrin in myocardial infarction. *Physiol. Chem. Phys.* 1977; 9(2),175-180.
- 131.** Heiss A, DuChesne A, Denecke B et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003; 278(15):13333-13341.
- 132.** Dziegielewska KM, Matthews N, Saunders NR, Wilkinson G: Alpha2HS-glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid. *Fetal Diagn Ther.* 1993; 8:22–27.
- 133.** Denecke B, Graber S, Schafer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003; 376:135-45.
- 134.** Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnen-Dechent W. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells: a possible role in mineralization and calcium homeostasis. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 20 789–20 796.
- 135.** Kalabay L, Cseh K, Jakab L, et al. Diagnostic value of the determination of serum alpha2-HS-glycoprotein. *Orv Hetil* 1992; 133:1553-4; 9-60.
- 136.** Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation.* 1997; 95:778-81.

- 137.** Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum H.C, Dennis J.W. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *Journal of Biological Chemistry*, 1996; 271:12755–12761.
- 138.** Szweras M, Liu D, Partridge E.A, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, Jahnen-Dechent W, Tenenbaum H.C, Swallow C.J, Grynepas M.D, Dennis J.W. Alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodelling. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:19991–19997.
- 139.** Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67:2295-2304
- 140.** Ix JH, Shlipak MG., Brandenburg VM et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2006; 113:1760-67.
- 141.** Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006; 29:468.
- 142.** Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, Jen KL, Charron MJ, Jahnen-Dechent W, Grunberger G. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002; 51:2450 –2458.
- 143.** Vionnet N, Hani El H, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, De Matos F, Durand E, Lepretre F, Lecoœur C, Gallina P, Zekiri L, Dina C, Froguel P. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 1470–1480.
- 144.** Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of Fetuin-A With Mitral Annular Calcification and Aortic Stenosis Among Persons With Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2007; 19:2533-39.
- 145.** Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010; 21:281-5.
- 146.** Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:246-50.
- 147.** Halliwell B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am JMed*. 1991; 91: 14-21.
- 148.** Serafini, M., Del Rio, D.: Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool?. *Redox Report* 2004; 9(3), 145-152.
- 149.** Alberts B, Johnson A, Lewis J, *Molecular Biology of the Cell: Fourth Edition*. Garland Publishing Inc 2002; 1: 852-862

- 150.** Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals, other reactive species and disease, Free radicals in biology, medicine, ed: Halliwell B, Gutteridge JMC, Oxford University Press, New York, 1999. Pp: 639–645.
- 151.** Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:463-70.
- 152.** Miller JD, Chu Y, Brooks RM, et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:843-50.
- 153.** McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26(5):351-7.
- 154.** Preedy, V.R, Seitz, H.F.: Alcohol and Heart Disease, Chapter 12. KY, USA: Taylor, 2002; 120-122.
- 155.** Kılınc A, Kılınc K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık, 1. Baskı, Ankara, 2003; 1-68.
- 156.** Kılınc K, Kılınc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33(2):110-118.
- 157.** Gutteridge JM, Peterson SK, Segal AW, Halliwell B. Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* 1981; 199(1), 259-61.
- 158.** Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86(1):36 40.
- 159.** Harma M, Erel O: Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2005; 192(2): 656-7.
- 160.** Harma M, Erel O: Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005; 118(1): 47-51.
- 161.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38(12):1103-11.
- 162.** Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 2004; 37:277–285.
- 163.** Aycicek A, Erel O, Kocyigit A Increased oxidative stres in infants exposed o passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164:775–778.
- 164.** 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 May; 170(5):645-51.

- 165.** Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem* 1998; 44(11):2313–9.
- 166.** Fridovich. I. The biology of oxygen radicals. *Science*. 1978; 201 (4359),875-880.
- 167.** Conti M., Marond P.C., Levillion P., Lemonnici A.: Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde: 1991; 37/7 1273-1275.
- 168.** Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-619.
- 169.** Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997; 336:973-979.

