

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME (KBG)
YAPILAN HASTALARDA SERUM ELABELA
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Emine AKDAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Ayhan VURMAZ

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 23.LİS.002 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

2025-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yüksek Lisans Öğrencisinin

Adı Soyadı: Merve Emine AKDAĞ

İmza:

Danışmanın

Ünvanı: Doç. Dr.

Adı Soyadı: Ayhan VURMAZ

İmza:

KABUL VE ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Ayhan VURMAZ danışmanlığında Merve Emine AKDAĞ tarafından hazırlanan ‘Koroner Arter Bypass Greftleme(KBG) Yapılan Hastalarda Serum Elabela Düzeylerinin Değerlendirilmesi’ adlı bu çalışma jürimiz tarafından Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

23/06/2025

JÜRİ:

Başkan : Prof. Dr. Sefa ÇELİK

.....

(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Ayhan VURMAZ

.....

(Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Üye : Prof. Dr. Ömer HAZMAN

.....

(Afyon Kocatepe Üniversitesi)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, akademik gelişimimde her daim rehber olan ve maddi-manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Ayhan VURMAZ'a en derin şükranlarımla teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca kıymetli bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, her biri alanında duayen olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN, Prof. Dr. Tülay KÖKEN, Prof. Dr. Sefa ÇELİK, Prof. Dr. H. Buğra KOCA ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı ve Dekan Prof. Dr. Necip BECİT'e katkılarından dolayı müteşekkirim.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli klinik hocalarım Doç. Dr. Fehim Can SEVİL, Doç. Dr. Mehmet TORT ve Doç. Dr. Serkan GÜME'ye, özverili katkılarından dolayı kalpten teşekkür ederim.

Saha çalışmam süresince yanımda olan ve süreç boyunca desteğini hissettiren değerli klinik asistan arkadaşlarım Dr. Nigar MADATLI, Dr. Serkan ÜNLÜ ve Dr. Muhammet Ömür OKÇU'ya; Kalp Damar Cerrahisi Servisi'nin özverili sorumlu hemşiresi Elif UZ'a, daima çözüm odaklı yaklaşımıyla sürece katkı sağlayan sekreter Nazlı YAĞAN'a ve emekleriyle bu çalışmanın başarısına katkı sunan değerli perfüzyonistler Mevlüt TABAN, Metin AYDEMİR ve Abdurrahman GÜNGÖR'e teşekkür ederim.

Laboratuvar sürecinde desteğini gördüğüm Tıbbi Biyokimya asistanı Rumeysa ÇINAR ve her zaman bilgilerinden yararlandığım arkadaşım Süleyman ALDEMİR'e ayrıca teşekkür ederim. Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'nde fedakârca çalışan, gece gündüz demeden emek veren tüm hemşire arkadaşlarıma gönülden minnettarım.

Ayrıca, sürecin idari boyutunda her zaman yanımda olan, kolaylaştırıcı yaklaşımları ve destekleriyle çalışmalarımı huzurla sürdürebilmemi sağlayan Başhemşire Muharrem BERK ve Başhemşire Yardımcısı Reyhan ŞİMŞEK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte yalnızca akademik değil, duygusal olarak da en büyük destekçim olan, sabrı, anlayışı ve inancıyla yanımda duran yol arkadaşım Ahmet EREN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca attığım her adımda arkamda duran, sevgisi ve dualarıyla beni her zaman ayakta tutan, en büyük gücüm olan canım annem Mıhrıcan AKDAĞ, babam Süleyman AKDAĞ, kardeşlerim Veli Fatih AKDAĞ ve Özlem AKDAĞ ile dünyaya gelmesini heyecanla beklediğimiz yeğenim Asil Uraz AKDAĞ'a gönülden teşekkür ederim.

Ve son olarak, beni her zaman destekleyen, akademik ve insani duruşuyla örnek aldığım, vizyonumu şekillendiren, aramızdan erken ayrılarak kalbimizde derin bir boşluk bırakan Merhum Doç. Dr. Fahri ADALI hocama; bu çalışmayı, onun anısını yaşatmak adına, saygı ve rahmetle armağan ediyorum.

Merve Emine AKDAĞ

Afyonkarahisar, Haziran 2025

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME (KBG) YAPILAN HASTALARDA SERUM ELABELA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve Emine AKDAĞ

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi**

Haziran 2025

Danışman: Doç. Dr. Ayhan VURMAZ

ÖZET

Koroner arter bypass greftleme (CABG) ameliyatı, ileri düzey koroner arter hastalığı olan bireylerde yaşam süresini uzatan ve yaşam kalitesini artıran etkili bir cerrahi girişimdir. Ancak bu işlem sırasında uygulanan kardiyopulmoner baypas (KPB) cihazı, vücutta yaygın bir sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Bu inflamatuvar sürecin biyokimyasal düzeyde anlaşılması, ameliyat sonrası komplikasyonların öngörülmesi ve tedaviye yön verilmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışma, ilk kez elektif CABG ameliyatı geçirecek olan 30 hastada, üç farklı zaman noktasında (preoperatif, perfüzyon ve postoperatif 3. gün) klasik inflamatuvar belirteçler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1), fibrotik stres belirteci (Galectin-3), kardiyak hasar belirteçleri (Troponin T, CK-MB) ve karaciğer enzimleri (AST, ALT, LDH) ile birlikte Elabela düzeylerinin değişimini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Elde edilen bulgulara göre, Elabela düzeyleri perfüzyon ve postoperatif dönemde anlamlı artış göstermiştir ($p < 0,001$). Ayrıca Elabela ile özellikle TNF- α , MCP-1 ve Galectin-3 arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($r > 0,80$).

Troponin T ile korelasyon gözlenmemesi, Elabela'nın daha çok sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Klasik kardiyak belirteçlerde (Troponin T, CK-MB) ve inflamatuvar sitokinlerde de zaman içinde anlamlı artışlar gözlenmiştir.

Sonuç olarak Elabela, CABG sonrası gelişen inflamatuvar süreci yansıtan, klasik belirteçlerle uyumlu ancak bazı yönleriyle farklılaşan bir biyobelirteç olarak dikkat çekmektedir. Elabela'nın postoperatif erken dönemde inflamatuvar yükü yansıtmaya potansiyeli, bu peptidin yeni nesil bir tanısal ve prognostik gösterge olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bulgular, daha büyük örneklemli ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Elabela, CABG, Galectin-3

EVALUATION OF SERUM ELABELA LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING (CABG)

Merve Emine AKDAĞ

**Afyonkarahisar University of Health Sciences Graduate School of Education
Department of Medical Biochemistry Master's Thesis**

June 2023

Advisor: Doç. Dr. Ayhan VURMAZ

ABSTRACT

Coronary artery bypass grafting (CABG) is a widely accepted surgical method that improves survival and quality of life in patients with advanced coronary artery disease. However, the use of cardiopulmonary bypass (CPB) during the procedure triggers a systemic inflammatory response, which may contribute to postoperative complications. Understanding the biochemical changes associated with this inflammatory process is essential for risk stratification and patient management.

This study aimed to evaluate the temporal changes in serum levels of novel and classical biomarkers, including Elabela, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, Galectin-3, Troponin T, CK-MB, LDH, AST, and ALT, in 30 patients undergoing elective CABG. Blood samples were collected at three time points: preoperatively, during CPB (perfusion), and on postoperative day 3.

Elabela levels significantly increased during the perfusion and early postoperative phases ($p < 0.001$). Strong positive correlations were observed between Elabela and TNF- α , MCP-1, and Galectin-3 ($r > 0.80$), while no significant correlation was found between Elabela and Troponin T. These findings suggest that Elabela may reflect systemic inflammatory burden rather than direct myocardial injury. In parallel, significant postoperative increases were also detected in classical inflammatory cytokines and cardiac enzymes.

In conclusion, Elabela appears to be a sensitive indicator of the early inflammatory response following CABG, demonstrating potential as a novel diagnostic and prognostic biomarker. Further large-scale and long-term studies are warranted to validate its clinical utility.

Keywords: Elabela, CABG, Galectin-3

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	I
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	II
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	XIII
TABLolar DİZİNİ	XVI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XVII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Koroner Arter Hastalığı	4
2.1.1. Epidemiyoloji Morbidite ve Mortalite.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri ve Patogenez	4
2.1.3. Aterosklerotik Sürecin Patofizyolojisi.....	6

2.1.4. Miyokard İnfarktüsü	7
2.1.5. Angina Pectoris	7
2.1.6. Kardiyak Biyobelirteçler (Miyokard Hasar Belirteçleri).....	8
2.2. Kardiyak Troponinler: Yapısı, Fonksiyonu ve Klinik Önemi.....	9
2.2.1.Troponin Kompleksinin Tanımı ve Yapısal Özellikleri	9
2.2.2. Kalsiyum İyonlarının Rolü ve Kas Kontraksiyonu	9
2.2.3. Kardiyak Troponinlerin Klinik Önemi.....	11
2.2.4. Kardiyak Troponinlerin Yarılanma Ömrü ve Salınım Profili	13
2.2.5. Yüksek Duyarlılıklı Troponin Testleri	14
2.3. Kreatin Kinaz ve CK-MB Alt Tipinin Kardiyak Tanıdaki Yeri	14
2.3.1. Kreatin Kinaz Enziminin Tanımı ve İzoenzimleri.....	14
2.3.2. CK-MB'nin Kardiyak Hasardaki Rolü ve Klinik Kinetiği.....	15
2.3.3. CK-MB'nin Troponinlerle Karşılaştırılması.....	16
2.4. Koroner Arter Bypass Greftleme	17
2.4.1. Cerrahi Teknik ve Kullanılan Greftler	17
2.4.2. Endikasyonlar.....	17
2.4.3. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve İzlem	17
2.5. Kalp Akciğer Makinası (Kardiyopulmoner Bypass Cihazı)	17
2.5.1. Yapısal Bileşenleri.....	18
2.5.2. KPB'nin Kullanım Alanları	18

2.5.3. KPB'nin Fizyolojik Etkileri ve Komplikasyonlar	19
2.6. Aspartat Aminotransferaz ve Kardiyak Tanıdaki Yeri	20
2.6.1. Dağılım ve Hücrel Lokalizasyonu	20
2.6.2. AST'nin Normal Değer Aralığı ve Yükseklik Nedenleri	20
2.6.3. AST ve Miyokard Hasarı	21
2.7. Alanin Aminotransferaz ve Kardiyak Tanıdaki Yeri.....	21
2.7.1. Dağılım ve Hücrel Lokalizasyon.....	21
2.7.2. ALT'nin Normal Değer Aralıkları ve Yükseklik Nedenleri	22
2.7.3. ALT ve Miyokard Hasarı ile İlişkisi.....	22
2.8. Laktat Dehidrogenaz ve Kardiyak Tanıdaki Yeri	22
2.9. Galectin-3	23
2.9.1. Galektin-3 ve Kardiyovasküler Sistem.....	24
2.9.2. Miyokard Hasarı ve Fibrozis Üzerine Etkileri.....	24
2.9.3. Klinik Kullanımı ve Biyobelirteç Potansiyeli	24
2.9.4. Galektin-3'ün Farmakolojik Hedef Olarak Değeri	25
2.10. Monosit Kemotaktik Protein-1	25
2.10.1. Kardiyovasküler Sistem ve MCP-1	25
2.10.2. Miyokard Hasarı Üzerindeki Etkileri	26
2.10.3. Ateroskleroz ve Vasküler İnflamasyonla İlişkisi.....	26
2.10.4. Klinik ve Terapötik Önemi	26

2.11. Tümör Nekroz Faktörü Alfa	27
2.11.1. TNF-α'nın Kardiyomiyositler Üzerindeki Etkileri	27
2.11.2. Miyokardiyal Yeniden Yapılanma (Remodelling) Süreci	27
2.11.3. Endotel Hücreleri ve Vasküler Etkiler	28
2.11.4. Sistemik Enflamasyon ve Cerrahi Girişimler.....	28
2.12. İnterlökin-1 Beta	28
2.12.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	28
2.12.2. Miyokard Hasarı ile İlişkisi.....	29
2.13. İnterlökin-6	29
2.13.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	29
2.13.2. Miyokardiyal Fibrozis ve Yeniden Yapılanma	30
2.14. Apilinerjik Sistem.....	30
2.14.1. Elabela.....	32
2.14.2. Elabela'nın Genel Tanımı ve Biyokimyasal Özellikleri.....	33
2.14.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkin İzofom: Ela-32.....	33
2.14.5. Ela-21 ve Ela-11'in Sınırlı Etkileri	34
2.14.6. Elabela'nın Kardiyovasküler Sistemdeki Fonksiyonları ve Etkileri	34
2.14.7. Elabela-APJ Etkileşimi ve Sinyal İletim Mekizmaları	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
3.1. Serum Elabela Düzeylerinin Ölçümü.....	42

3.2. Serum IL-1 β Düzeylerinin Ölçümü	43
3.3. Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümü	44
3.4. Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümü	44
3.5. Serum MCP-1 Düzeylerinin Ölçümü	45
3.6. Serum Galectin-3 Düzeylerinin Ölçümü	46
3.7. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
4.1. Elabela Seviyeleri	49
4.2. IL-1 β Seviyeleri	51
4.3. IL-6 Seviyeleri	52
4.4. TNF- α Seviyeleri	53
4.5. MCP-1 Seviyeleri	54
4.6. Galectin-3 Seviyeleri	55
4.7. Troponin T Seviyeleri	56
4.8. Biyobelirteçler Arası Korelasyon Analizi	58
4.9. Elabela ve Diğer Biyobelirteçler Arasındaki Korelasyon Analizi	58
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	77

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AKT	Protein Kinaz B
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMI	Akut Miyokard Enfarktüsü
APJ	Apelin reseptörü
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
CABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
CANTOS	Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study
CCL2	C-C motifli ligand 2
CCR2	C-C motifli kemokin reseptörü 2
CK	Kreatin Kinaz
CK-BB	Kreatin Kinaz BB
CK-MB	Kreatin Kinaz MB
CK-MM	Kreatin Kinaz MM
CRD	Carbohydrate Recognition Domain
CRP	C-Reaktif Protein
CTnI	Kardiyak Troponin I
cTnT	Kardiyak Troponin T
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiyografi
Enos	Endotelial Nitric Oxide Synthase
ERK1/2	Extracellular Signal-Regulated Kinase

ESC	European Society of Cardiology – Avrupa Kardiyoloji Derneği
F-aktin	Filamentöz aktin
GBD	Global Burden of Disease
HDL	High-Density Lipoprotein
hs-cTn	Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin testi
hs-cTnT	Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin T
IABP	Intra-Aortik Balon Pompası
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IL-1 β	Interlökin-1 beta
IL-6	Interlökin-6
IMA	Internal Mammary Arter
IP ₃	Inositol Trifosfat
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
KVC	Kardiyovasküler Cerrahi
LAD	Left Anterior Descending
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Low-Density Lipoprotein
LIMA	Sol Internal Mammary Arter
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
MEK1/2	Mitogen-Activated Protein Kinase
MI	Miyokard Enfarküsü
MLC	Myosin Light Chain
MLCK	Myosin Light Chain Kinaz
NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ değiştirici
ng/L	Nanogram/litre
NHE	Na ⁺ /H ⁺ değiştirici
nm	Nanometre
NO	Nitrik Oksit
NO ₂	Nitrojen Dioksit

NSTEMI	Non-ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
Paps	Pulmoner Arter Basıncı
pg/mL	Pikogram/mililitre
PI3K	Fosfoinositid 3-kinaz
PKC	Protein Kinaz C
PLC	Fosfolipaz C
PM2.5	2.5 mikrometreden küçük partikül madde
Postop	Postoperatif
Preo	Preoperatif
RA	Romatoid Artrit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
STEMİ	ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta 1
TnC	Troponin C
TNFR1 / TNFR2	TNF- α 'nın bağlandığı reseptörler
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü alfa
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
μ L	Mikrolitre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Hasta Gruplarının Tanımları ve Kan Örnekleme Zamanları.....	39
Tablo 3.2. Standart solüsyonların seyreltilmesi.	40
Tablo 3.3. Gruplar Arası Karşılaştırmaların Tanımları.	42
Tablo 4.1 Katılımcıların Demografik ve Klinik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	48
Tablo 4.2. Preoperatif, Perfüzyon ve Postoperatif Dönemlerde Serum Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması.	49
Tablo 4.3. Elabela düzeylerinin karşılaştırılması.	50
Tablo 4.4. IL-1 β Düzeylerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 4.5. IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 4.6. TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 4.7. MCP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 4.8. Galectin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 4.9. Troponin T Düzeylerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 4.10. Biyobelirteçler Arası Spearman Korelasyon Katsayıları (R).....	58
Tablo 4.11. Elabela ve Diğer Biyobelirteçler Arası Spearman Korelasyon Katsayıları (R).	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Troponin Kompleksi ve Kas Kasılması Mekanizması.	10
Şekil 2.2. Kardiyak troponinlerin iskemik hasar sonucu dolaşıma salınım mekanizması.	11
Şekil 2.3. Farklı Troponin Testlerinin Tespit Aralıkları ve Duyarlılık Düzeyleri.	13
Şekil 2.4. Miyogloblin, Kardiyak Troponinler ve CK-MB Düzeylerinin Enfarktüs Başlangıcından Sonraki Zamana Göre Kinetiği.	15
Şekil 2.5. Apelin İzofomları ve Genetik Yapısı.	31
Şekil 2.6. Elabela İzofomları ve Genetik Yapısı.	32
Şekil 2.7. Apelin ve Elabela'nın Kardiyomiyosit Üzerindeki Pozitif İnotropik Etkileri.	37
Şekil 3.1. Serum Elabela Düzeylerinin Ölçümüne Ait Tipik Absorbans Eğrisi.	43
Şekil 3.2. Serum IL-1 β Düzeylerinin Ölçümüne Ait Tipik Absorbans Eğrisi.	43
Şekil 3.3. Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.	44
Şekil 3.4. Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.	45
Şekil 3.5. Serum MCP-1 Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.	45
Şekil 3.6. Serum Galectin-3 Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.	46
Şekil 4.1. Serum Elabela sonuçları	50
Şekil 4.2. Serum IL-1 β sonuçları.	51
Şekil 4.3. Serum IL-6 sonuçları.	53
Şekil 4.4. Serum TNF- α sonuçları.	54
Şekil 4.5. Serum MCP-1 sonuçları.	55

Şekil 4.6. Serum Galectin-3 sonuçları. 56

Şekil 4.7. Troponin T sonuçları. 57



1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada kardiyovasküler ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olup, global sağlık yükü açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Ateroskleroz sonucu koroner arterlerde meydana gelen daralma veya tıkanıklık, miyokardiyal perfüzyonun azalmasına ve buna bağlı olarak anjina pectoris, miyokard enfarktüsü veya ani kardiyak ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Klinik yönetimde kullanılan tedavi yaklaşımları arasında medikal tedavi, perkütan girişimler ve cerrahi revaskülarizasyon yer almaktadır. Özellikle kompleks koroner arter hastalığı olan bireylerde, cerrahi revaskülarizasyonun altın standart yöntemi olan CABG operasyonu, miyokardiyal kan akımını yeniden tesis ederek yaşam süresini ve yaşam kalitesini anlamlı şekilde artırmaktadır (Head ve ark., 2018).

CABG cerrahisi sırasında, kalbin güvenli şekilde durdurulabilmesi için sıklıkla kardiyopulmoner baypas (KPB) cihazı kullanılmaktadır. Bu cihaz sayesinde sistemik dolaşım ve oksijenizasyon geçici olarak dış ortamda sürdürülebilmekte, cerraha operasyon alanında rahatlık sağlamaktadır. Ancak KPB cihazı kullanımı, organizmada inflamatuvar ve immün yanıtların devreye girmesine yol açan bir dizi biyolojik süreci tetiklemektedir. Cerrahi travma, hemodilüzyon, yabancı yüzeyle temas, iskemi-reperfüzyon hasarı ve hipotermi gibi faktörlerin etkisiyle, başta interlökinler (IL-1 β , IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) olmak üzere çok sayıda proinflamatuvar sitokin salınımı artmakta, bunun sonucunda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişebilmektedir (Wan ve ark., 1997).

Sistemik inflamasyonun derecesi, operasyon sonrası gelişebilecek komplikasyonları (ör. düşük kardiyak output sendromu, çoklu organ disfonksiyon sendromu, enfeksiyon) öngörmede belirleyici bir rol oynayabilir. Bu nedenle cerrahi öncesi ve sonrası dönemde inflamatuvar süreçleri yansıtan biyobelirteçlerin takibi, hastaların prognozunu belirlemede klinik açıdan önemlidir.

Klasik biyobelirteçler arasında yer alan Troponin T ve CK-MB gibi kardiyak enzimler, miyokard hasarını yansıtan güvenilir göstergelerdir. Aynı şekilde LDH, ALT ve AST gibi enzimler de doku hasarını veya karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede

kullanılmaktadır. Ancak bu belirteçler çoğunlukla nekroza bağlı geç faz olaylarını yansıtmaktadır ve inflamatuvar sürecin erken dönemdeki dinamiklerini yakalayamamaktadır. Bu noktada, yeni nesil biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve kullanılması, cerrahi stres yanıtının daha erken ve hassas değerlendirilmesini mümkün kılabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, apelin peptid ailesine ait olan Elabela (aynı zamanda Apela olarak da bilinir), dikkat çekici bir molekül olarak öne çıkmıştır. Endojen olarak sentezlenen bu peptid, APJ reseptörleri aracılığıyla hücrelerel düzeyde sinyal iletimini sağlar. Embriyonik dönemde kardiyovasküler sistemin gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilen Elabela, erişkin dönemde de kalp, damar, böbrek ve plasenta gibi çeşitli dokularda eksprese edilmektedir (Ho ve ark., 2015).

Hayvan deneylerinde, Elabela'nın antiapoptotik, antifibrotik ve antiinflamatuvar etkileri tanımlanmıştır. Ayrıca, Elabela'nın endotelial disfonksiyonu önlediği, vasküler relaksasyonu desteklediği ve oksidatif stres düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Zhang ve ark. (2018) yaptığı bir çalışmada, Elabela'nın akut miyokard enfarktüsü modellerinde kardiyomiyosit apoptozunu azaltarak kardiyoprotektif etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bu molekülün insanlardaki fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerdeki rolü ise halen araştırılmaktadır.

Bu bağlamda, cerrahi stresin yoğun yaşandığı bir klinik senaryo olan CABG operasyonları, Elabela'nın inflamatuvar sürece olan katkısını değerlendirmek açısından ideal bir model oluşturmaktadır. Literatürde, insanlarda cerrahi sonrası Elabela düzeylerinin nasıl değiştiğine dair sınırlı veri bulunmakta; bu da Elabela'nın klinik biyobelirteç olarak potansiyel değerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, ilk kez elektif CABG ameliyatı geçirecek hastalarda preoperatif dönem, perfüzyon süreci ve postoperatif 3. gün olmak üzere üç farklı zaman noktasında Elabela, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, Galectin-3 gibi inflamatuvar belirteçlerin ve klasik biyobelirteçlerin (Troponin T, CK-MB, LDH, AST, ALT) serum düzeylerini değerlendirmek ve bu parametreler arasındaki ilişkileri ortaya koymaktır. Bu sayede Elabela'nın sistemik inflamatuvar yanıt içindeki konumu, cerrahi stres yanıtındaki rolü

ve diğ er belirte erle olan korelasyonları aydınlatılarak, bu molek l n klinik izlemdeki potansiyel kullanımı değerlendirilmiş olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

KAH, koroner arterlerin aterosklerotik plaklar nedeniyle daralması veya tıkanması sonucunda miyokardiyal iskemi ve/veya enfarktüs ile kendini gösteren bir kardiyovasküler hastalıktır. Klinik olarak kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard enfarktüs ile seyredebilir ve en sık nedeni aterosklerozdur (Lewis ve ark., 2014; Knuuti ve ark., 2020).

2.1.1. Epidemiyoloji ve Morbidite-Mortalite

KAH, dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta ve küresel sağlık yükünü artıran temel kardiyovasküler sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir (https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1, Erişim tarihi: 13 Mayıs 2025). Yapılan epidemiyolojik incelemelere göre, yüksek gelirli ülkelerde KAH prevalansı zamanla sabitlenmiş bir seyir izlerken, düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde diyabet, obezite ve hareketsiz yaşam gibi risk faktörlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte hastalığın görülme sıklığında artış gözlenmektedir (Zhao ve ark., 2019; Roth ve ark., 2020). Türkiye'de de benzer bir durum söz konusudur; KAH yaygın görülmekte ve önemli oranda hastalık yüküne neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi seçenekleri arasında koroner arter bypass cerrahisi önemli bir yer tutmaktadır (Roth ve ark., 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılı verilerine göre, dünya çapında gerçekleşen 55,4 milyon ölümün yaklaşık %16'sı iskemik kalp hastalıklarına bağlıdır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, Erişim tarihi: 17 Eylül 2024).

Aynı yıl Türkiye'de kaydedilen ölümlerin %36,8'inin dolaşım sistemi hastalıklarına ait olduğu bildirilmiştir (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>, Erişim tarihi: 17 Eylül 2024).

2.1.2. Risk Faktörleri ve Patogenez

KAH, aterosklerozun koroner arterlerde yol açtığı yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu miyokardiyal kan akımında azalma veya kesintiye neden olan kompleks,

multifaktöriyel ve dinamik bir süreçtir. Hastalığın gelişiminde hem geleneksel hem de daha yeni tanımlanan risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Buna ek olarak aterosklerotik sürecin temelini oluşturan endotel disfonksiyonu, lipid birikimi, inflamasyon, immün yanıt, plak stabilizasyonu ve rüptürü gibi bir dizi patofizyolojik mekanizma mevcuttur (Libby 2013). KAH risk değerlendirmesinde uzun yıllardır bilinen ve kanıta dayalı olarak ilişkilendirilen geleneksel risk faktörleri; dislipidemi (özellikle yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol), hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, obezite, fiziksel inaktivite, yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsüdür (Kannel ve ark., 1984; Yusuf ve ark., 2004).

- **Dislipidemi:** LDL kolesterol yüksekliği, aterosklerotik plak oluşumunun tetikleyicilerinden biridir. Endotel altında biriken LDL partikülleri, okside olarak inflamatuvar yanıtı başlatır ve plak oluşumunda kilit rol oynar (Lusis 2000).
- **Hipertansiyon:** Artan arteriyel basınç, endotel hasarını kolaylaştırarak ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Kronik yüksek basınç, arter duvarında yapısal değişikliklere ve esnekliğin azalmasına neden olur (Wilson ve ark., 1998).
- **Diyabet:** Hiperglisemi, endotel disfonksiyonu ve artmış oksidatif stres aracılığıyla KAH gelişimini hızlandırır. Diyabet, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla aterosklerotik süreci agresifleştirir (Fowler 2008).
- **Sigara Kullanımı:** Sigara içimi, oksidatif stres artışı, endotel fonksiyon bozukluğu ve hiperkoagülabilité ile doğrudan ilişkili olup, KAH riskini önemli ölçüde artırır (Heitzer ve ark., 1996).
- **Obezite ve Fiziksel İnaktivite:** Aşırı kilo, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bir dizi metabolik bozukluğu tetikleyerek KAH riskini yükseltir. Düzenli egzersiz, kardiyovasküler riski azaltarak koruyucu etki gösterir (Lear ve ark., 2017).

Son yıllarda genetik, epigenetik, inflamatuvar belirteçler, psiko-sosyal faktörler, lipoprotein(a) düzeyleri ve hava kirliliği gibi ek risk faktörlerinin KAH patogenezindeki rolleri giderek netleşmektedir (Libby ve ark., 2011).

- **Lipoprotein(a)** : Yüksek Lipoprotein(a) seviyeleri, KAH riskinde artışla ilişkilidir. Mendelyen randomizasyon çalışmalarının sonuçları Lipoprotein(a)'nın doğrudan ateroskleroz patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Nordestgaard 2016).
- **Enflamatuvar Belirteçler:** CRP, IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri, subklinik aterosklerozun göstergesi olabilir. CANTOS çalışması, IL-1 β inhibisyonunun kardiyovasküler olay riskini azaltabileceğini göstererek inflamasyonun KAH'daki nedensel rolüne dikkat çekmiştir (Ridker ve ark, 2017).
- **Psiko-sosyal Stres ve Depresyon:** Kronik stres, depresyon, anksiyete ve sosyal dezavantajlar da ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Bu faktörler sempatik aktivite artışı, hormonal dengesizlikler ve davranışsal risk faktörlerinin tetiklenmesi yoluyla etki edebilir (Rozanski ve ark., 1999).
- **Hava Kirliliği:** Partikül madde (PM2.5), nitrojen dioksit (NO2) gibi hava kirleticilere maruziyet, sistemik inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğunu artırarak KAH riskini yükseltir (Brook ve ark., 2010).

2.1.3. Aterosklerotik Sürecin Patofizyolojisi

Ateroskleroz, basit bir lipid depozisyonundan ibaret olmayıp, kronik enflamatuvar bir süreçtir. Bu süreçte yer alan temel mekanizmalar şunlardır:

- **Endotel Disfonksiyonu:** Normalde antitrombotik ve vazodilatör özelliklere sahip endotel, risk faktörlerinin etkisiyle bozulur. Endotel hücreleri permeabilitesi artar, nitrik oksit (NO) sentezi azalır, adezyon molekülleri ve kemokinler artar (Gimbrone ve García-Cardena, 2016).
- **Lipid Birikimi ve Plak Oluşumu:** LDL partikülleri endotel altına sızar ve oksitlenerek enflamatuvar yanıtı tetikler. Monositler endotele tutunur, intimaya göç eder ve makrofajlara dönüşerek okside LDL'yi fagosite eder. Böylece köpük hücre oluşumu ve aterom plağının başlangıcı gerçekleşir (Lusis 2000).
- **Kronik İmmün ve Enflamatuvar Yanıt:** Makrofajlar, T lenfositler ve diğer immün hücreler plak içerisinde pro-inflamatuvar sitokinler salgılar. Bu durum

plağın ilerlemesine, fibröz kapağın yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve nihayetinde plak rüptürü riskinin artmasına yol açar (Hansson ve Hermansson, 2011).

- **Plak Stabilitesi ve Rüptürü:** Zamanla oluşan aterosklerotik plaklar fibroz bir kapağa sahiptir. İnflamasyonun yoğunluğu, lipid çekirdeğin büyüklüğü, kalsifikasyon ve kollajen yapısı plak stabilitesini belirler. Stabil olmayan plaklar rüptüre olduğunda trombüs oluşumu tetiklenir ve miyokard enfarktüsü gibi akut olaylar ortaya çıkar (Virmani ve ark., 2002).

2.1.4. Miyokard İnfarktüsü

Miyokard enfarktüsü (MI), miyokardiyal hücrelerde uzun süreli iskemiye bağlı olarak geri dönüşümsüz hücre ölümü yani nekroz gelişmesiyle karakterizedir. MI tanısının kesinleşmesi, kardiyak troponin düzeylerinde anlamlı bir artışın gösterilmesiyle mümkündür. Miyokardiyal nekroz, kalpteki elektriksel iletim sistemini etkileyerek çeşitli ritim ve ileti bozukluklarına neden olabilir. Elektrokardiyografi (EKG) bulgularına göre MI iki ana alt tipe ayrılmaktadır: ST segment elevasyonu göstermeyen miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonu ile seyreden miyokard enfarktüsü (STEMI) (Guyton ve Hall, 2013; Tibaut ve ark., 2016).

2.1.5. Angina Pektoris

Anjina pektoris, kalbin yeterli miktarda oksijenlenmiş kan alamaması sonucunda ortaya çıkan göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanır. Temel mekanizma, genellikle koroner arterlerde daralma veya tıkanma nedeniyle miyokardiyal kan akımının azalmasıdır. Bu durum, özellikle fiziksel efor veya emosyonel stres gibi kalp kasının oksijen talebini artıran durumlarda belirginleşir. Anjina pektoris sıklıkla sıkıştırıcı, baskılayıcı veya yanıcı nitelikte bir göğüs ağrısı olarak hissedilir ve genellikle istirahatle veya nitrogliserin gibi vazodilatör ilaçların alınmasıyla hafifler (Fihn ve ark., 2012; Knuuti ve ark., 2020). Genel anlamda, anjina pektoris semptomların ciddiyeti ve klinik seyri açısından temel olarak iki ana sınıfa ayrılabilir:

2.1.5.1. Stabil (Kronik) Anjina Pektoris

Stabil anjina, genellikle öngörülebilir, fiziksel efor veya emosyonel stres ile tetiklenen ve istirahatle veya nitrogliserin gibi vazodilatör ilaçlarla geçen göğüs ağrısı atakları şeklinde tanımlanır. Hastalar tipik olarak benzer düzeydeki eforla tekrarlayan, hafif-orta şiddette ve kısa süreli (genellikle 5-10 dakika) ağrılar yaşarlar. Bu durum, koroner arterlerdeki sabit bir darlığa bağlı kan akımı kısıtlanmasından kaynaklanır. Efor kapasitesi sabit kaldığı sürece semptomların sıklık ve şiddeti de istikrarlıdır (Fihn ve ark., 2012; Knuuti ve ark., 2020).

2.1.5.2. Stabil Olmayan (Akut) Anjina Pektoris

Stabil olmayan anjina, beklenmedik veya önceki ataklardan daha düşük efor düzeylerinde, istirahatle veya minimal çabayla bile ortaya çıkan, şiddet ve süresinde artış gözlenen, dinlenmekle veya rutin nitrogliserin uygulamasıyla tam olarak geçemeyebilen semptomlarla karakterizedir. Bu tablo, genellikle aterosklerotik plaklarda fissür, erozyon veya küçük trombus oluşumu ile ilişkilidir ve akut koroner sendrom spektrumu içerisinde değerlendirilmektedir. Stabil olmayan anjina, yakın zamanda gelişen, sıklığı veya şiddeti artan, veya istirahat halinde ortaya çıkan anjina ataklarını içerir ve miyokard enfarktüsüne ilerleme riski yüksektir (Fihn ve ark., 2012; Amsterdam ve ark., 2014).

2.1.6. Kardiyak Biyobelirteçler (Miyokard Hasar Belirteçleri)

2.1.6.1. Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin (cTnI, cTnT)

Kardiyak troponinler, miyokard hasarının en özgül ve duyarlı belirteçleridir. Akut koroner sendrom (özellikle non-ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü-NSTEMI) ayırımında temel biyokimyasal testtir. Troponin düzeyleri iskemi sonrası birkaç saat içinde yükselir, yaklaşık 24-48 saat yüksek kalır ve bir haftayı aşan sürelerde normalin üzerinde seyredebilir. Yüksek duyarlıklı (hs) troponin testleri, daha erken dönemde ve daha düşük düzeylerde dahi miyokard hasarını tespit etmeyi mümkün kılar. (Amsterdam ve ark., 2014; Thygesen ve ark., 2018).

2.1.6.2. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB)

Eskiden miyokard hasarını değerlendirmede kullanılmaktayken, günümüzde troponin testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi nedeniyle daha az önem kazanmıştır. Troponin bulunmadığı durumlarda yardımcı olabilir, ancak tanı koydurucu üstünlüğü artık sınırlıdır (Apple ve ark., 2007).

2.2. Kardiyak Troponinler: Yapısı, Fonksiyonu ve Klinik Önemi

İskelet ve kardiyak kaslarda kasılma sürecinin düzenlenmesinde görev alan başlıca yapısal protein komplekslerinden biri troponin-tropomyozin sistemidir. Troponin kompleksi; Troponin I, Troponin T ve Troponin C olmak üzere üç alt birimden oluşur ve ince filamentler boyunca yerleşerek aktin ile miyozin arasındaki etkileşimi kalsiyum iyonları aracılığıyla düzenler (Gordon ve ark., 2000; Yamada ve ark., 2020).

2.2.1. Troponin Kompleksinin Tanımı ve Yapısal Özellikleri

Kas kasılması sürecinde, ince (aktin) ve kalın (miyozin) filamanların birbiri üzerinde kayması kas lifi kısalmasına yol açar. Bu etkileşimin temelinde, aktin filamanları üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerini düzenleyerek kasın kasılıp gevşemesini kontrol eden yardımcı protein kompleksleri bulunur. İşte bu noktada troponin ve tropomyozin devreye girer (Ebashi ve Kodama, 1965; Gordon ve ark., 2000).

Aktin Filamanı; ince filamanın temel proteinidir. İnce filaman, F-aktin zincirleri üzerine sarılmış tropomyozin ve aralıklı olarak yerleşmiş troponin kompleksinden oluşur. Aktin, miyozin başlarının bağlanacağı spesifik bölgeler içerir. **Miyozin Filamanı;** kalın filamandır. Miyozin molekülleri, sarmal yapıların kuyruk bölgeleri ve ATP'yi hidroliz edebilen baş bölgelerinden oluşur. Baş bölgeleri, aktine bağlanarak kas kasılmasını sağlayan “köprüler” oluşturur (Alberts ve ark., 2015; Sweeney ve Hammers, 2018).

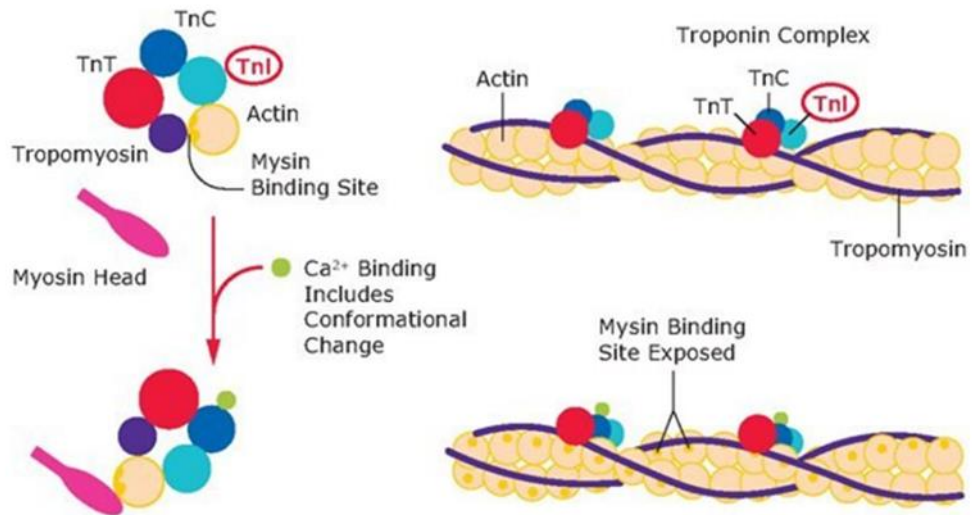
2.2.2. Kalsiyum İyonlarının Rolü ve Kas Kontraksiyonu

Troponin kompleksi, ince filament sisteminin önemli düzenleyici proteinlerinden biridir ve üç temel alt birimden oluşur. Bu alt birimlerden Troponin C (TnC), kalsiyum iyonlarını bağlayabilen özel bir yapıya sahiptir. Kas hücresinin uyarılması sonucunda sarkoplazmik

retikulumdan sitozole salınan kalsiyum iyonları, TnC'ye bağlanarak yapısal bir değişime neden olur. Troponin I (TnI), kas dinlenme durumunda tropomiyozini aktin filamentleri üzerinde sabitleyerek miyozin başlarının aktine bağlanmasını engeller. Ancak kalsiyumun TnC'ye bağlanması, TnI'nin inhibitör etkisini ortadan kaldırır. Son olarak, Troponin T (TnT), tropomiyozine bağlanarak troponin kompleksinin filament üzerindeki konumlanmasını sağlar (Ebashi ve Kodama, 1965; Gordon ve ark., 2000).

Kas kasılması sürecinde, sitozolik kalsiyumun artışı TnC'ye bağlanarak troponin kompleksinde konformasyonel bir dönüşüm başlatır. Bu dönüşüm tropomiyozinin, aktin üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerinden uzaklaşmasına neden olur (Gordon ve ark., 2000; Alberts ve ark., 2015).

Böylece miyozin başları aktine bağlanarak ATP hidrolizi ile birlikte güç stroku (power stroke) gerçekleştirir ve ince filamentlerin kalın filamentler üzerinde kaymasına yol açar. Bu kayma hareketi kas lifinin kısalmasını, yani kasılmayı başlatır. Uyarı sonlandığında ise kalsiyum tekrar sarkoplazmik retikulumu pompalanır; TnC, kalsiyumu serbest bırakır ve troponin kompleksi eski konformasyonuna dönerek tropomiyozini yeniden aktif hale getirir. Böylece aktin-miyozin etkileşimi sonlanır ve kas gevşer (Ebashi ve Kodama, 1965; Rall 1982).



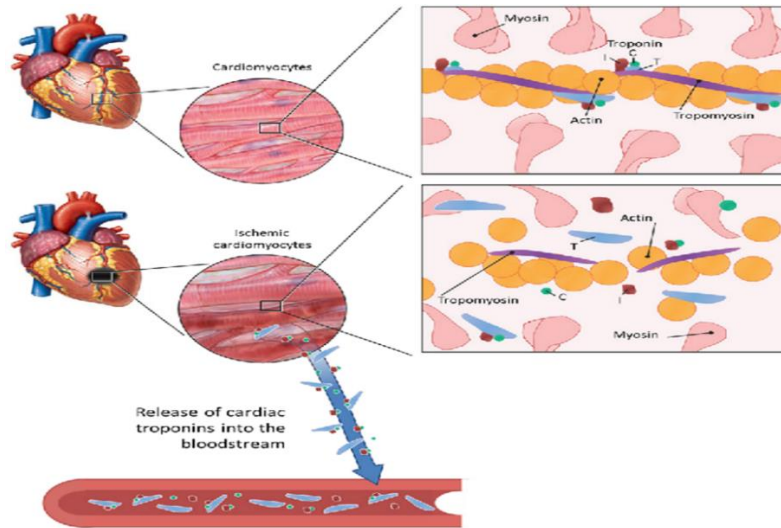
Şekil 2.1. Troponin Kompleksi ve Kas Kasılması Mekanizması

(<https://www.sigmaaldrich.cn/CN/zh/technical-documents/product-supporting/smc-technologies/early-detection-of-cardiotoxicity-biomarkers>, Erişim tarihi: 19 Eylül 2024).

Şekil 2.1’de gösterildiği üzere kardiyak troponin kompleksi; Troponin I, Troponin T ve Troponin C (olmak üzere üç alt birimden oluşur. Bu alt birimler, aktin filamentlerine bağlı olan tropomiyozin ile etkileşim içinde görev yapar. Troponin C, sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum iyonlarını bağlayarak konformasyonel bir değişiklik başlatır. Bu değişim sonucunda Troponin I’nin aktin üzerindeki inhibisyonu ortadan kalkar ve Troponin T, tropomiyozini pozisyon değiştirerek miyozin başlarının aktin filamentleriyle etkileşimini mümkün kılar. Bu süreç, aktin-miyozin köprülerinin oluşumuna ve dolayısıyla miyokard kasılmasının başlamasına olanak tanır (Solaro ve Rarick, 1998; Katrukha 2013).

2.2.3. Kardiyak Troponinlerin Klinik Önemi

Özellikle kalp kasında troponin kompleksinin izoformları klinik anlamda önemlidir. Kardiyak troponin I ve troponin T, miyokard hasarını gösteren güvenilir biyobelirteçlerdir. Bu izoformlar, iskelet kası troponinlerinden yapısal ve immünolojik olarak farklılık gösterir (Thygesen ve ark., 2018). Kardiyak troponin I ve kardiyak troponin C son yirmi yılda akut miyokard enfarktüsü tanısında belirleyici standart biyomarkerler haline gelmiştir. AMI tanısı, cTn konsantrasyonundaki değişikliğinde yani yükselişi veya düşüşünün tespit edilmesine dayanır (Apple ve ark., 2007; Amundson ve Apple, 2015).



Şekil 2.2. Kardiyak troponinlerin iskemik hasar sonucu dolaşıma salınım mekanizması (Apple ve ark., 2012).

Şekil 2.2’de gösterildiği üzere bu şematik temsil, normal ve iskemik kardiyomiyositlerde troponin kompleksinin hücre içi lokalizasyonunu ve iskemik hasara bağlı olarak kardiyak troponinlerin dolaşıma salınım sürecini göstermektedir. Şeklin üst bölümünde yer alan sağlıklı kardiyomiyosit kesitinde, aktin ve miyozin filamentleri boyunca düzenli olarak yerleşmiş tropomiyozin ve troponin alt birimleri sarkomer yapısını oluşturmaktadır. Alt kısımda ise miyokard iskemisine maruz kalmış hücreler betimlenmiştir. Bu hücrelerde membran bütünlüğünün bozulması ve hücresel nekroz sonucu sarkomerik yapı dağılmakta; artan hücre zarı geçirgenliği ile birlikte troponin alt birimleri sitozolden ekstrasellüler alana geçmektedir. Sonuç olarak, bu proteinler dolaşım sistemine salınarak plazma içinde tespit edilebilecek konsantrasyonlara ulaşır. Bu biyokimyasal süreç, özellikle akut miyokard enfarktüsü tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılıkla kullanılan kardiyak troponin testlerinin temelini oluşturmaktadır. Şekil, troponin T ve troponin I düzeylerindeki yükselişin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları açıklamak açısından öğretici niteliktedir (Apple ve ark., 2012; Thygesen ve ark., 2018).

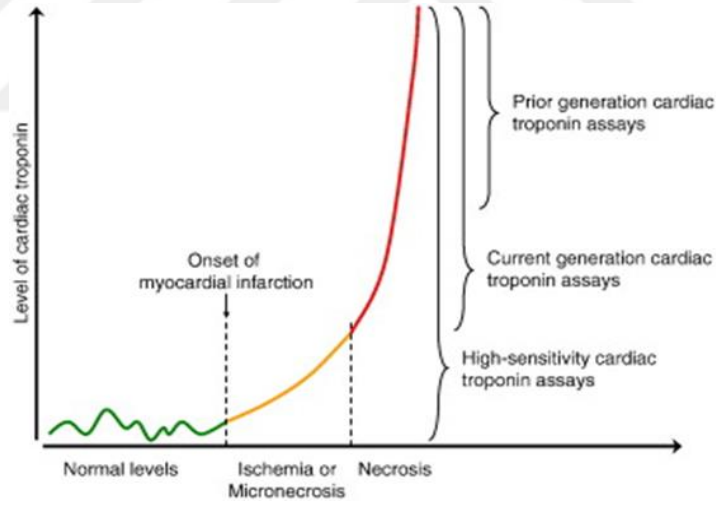
Kılavuzlar, miyokard infarktüsünün tanısı için kardiyak troponin seviyelerinin ölçülmesini önermektedir; bu, referans popülasyonunda %99’un üzerinde bir seviyenin ayırmıcılık değeri olarak kabul edilmesi ve troponin seviyelerinde bir artış veya azalışın tespit edilmesini kapsamaktadır (Jaffe 2006; Thygesen ve ark., 2008).

Ekg ve kardiyak görüntülemenin tanımlayıcısı olan unsurlar, klinik uygulamalarda da biyobelirteçler şüpheli akut kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerin teşhisinde, triyajında, risk sınıflandırmasında, yönetiminde ve klinik değerlendirmesinde önemli rol oynar. Bundan dolayı AST, ALT, LDH, Miyogloblin ve CK gibi enzimler, yıllardır AMI teşhisinin göstergesi olarak bildirilmiştir (Rubini Gimenez ve ark., 2015; Parsanathan ve Jain, 2020). Kardiyomiyosit hasarını teşhis etmek için en spesifik ve hassas belirteçler oldukları saptanan kardiyak troponinleri(cTn), klinik uygulamada kullanılan biyobelirteçler olmuştur. Son yıllardaki çalışmalarla, MI başlangıcından 3 saat sonra tanı tespitinde yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T(hs-cTnT) testi almıştır ve klinik uygulamalarda rutin kullanımı önerilen test olmuştur (Michaud ve ark., 2020). Kardiyak troponin klinik uygulamada diğer biyobelirteçlerden daha spesifik ve daha hassas kardiyomiyosit hasar belirteci olarak kullanılır. Troponin 2000’lerin ortalarında klinik

ölçümleri olarak ortaya çıkmış ve AMI tanısında klinisyenler tarafından ‘altın standart’ olarak kabul edilmiştir (Beausire ve ark., 2018).

2.2.4. Kardiyak Troponinlerin Yarılanma Ömrü ve Salınım Profili

Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olan kardiyak troponinler, troponin ortadan kaldırıldığı kesin mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen temizlendiği yer renal retikülo-endotelyal sistem olduğu düşünülmektedir (Garg ve ark., 2017). Sağlıklı bir bireyde cTn kanda düşük seviyelerdedir. Sarkolemmal membranın bozulmasından sonra kardiyomiyositten başlangıçta troponin sitoplazmik havuzdan salınır; ardından, bozulan miyofilamentlere bağlı olarak daha uzun süreli bir salınım devam eder. Bifazik salınımın bu duruma neden olduğu düşünülmektedir cTn’de. AMI geçiren bireylerde, infarktüstten 4-12 saat sonra cTn seviyeleri yükselmeye başlar ve pik değerlere 12-48 saat içinde ulaşır. Yüksek kalan seviyeler ise 7-10 gün (cTnI) ve 10-14 gün (cTnT) süresince devam eder (Çelebi ve ark., 2008; Shave ve ark., 2010; Beausire ve ark., 2018).



Şekil 2.3. Farklı Troponin Testlerinin Tespit Aralıkları ve Duyarlılık Düzeyleri (Park ve ark., 2017).

Şekil 2.3’de gösterildiği üzere bu görsel, kardiyak troponin düzeylerinin fizyolojik ve patofizyolojik değişimlerini ve farklı nesil troponin testlerinin bu düzeyleri algılama kapasitelerini karşılaştırmalı olarak göstermektedir. Yeşil çizgi, tüm bireylerde gözlemlenebilen fizyolojik troponin dönüşümünü temsil ederken; turuncu çizgi, miyokard enfarktüsünün erken döneminde ortaya çıkan, iskemik stres veya mikronekroza bağlı sitozolik troponin salınımını yansıtmaktadır. Genellikle olayın başlangıcından 2 ila

6 saat sonra, belirgin miyokard nekrozuna işaret eden troponin seviyelerinde ani ve dik bir artış (kırmızı çizgi) meydana gelir. Bu dramatik yükseliş, yalnızca klasik (birinci kuşak) ve mevcut nesil troponin testleri tarafından algılanabilir. Ancak yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin testleri (hs-cTn), hem fizyolojik troponin dönüşümünü hem de erken dönemdeki minimal miyokard hasarını tespit edebilecek hassasiyete sahiptir. Bu durum, akut miyokard enfarktüsünün tanısında yüksek duyarlılık ve daha erken tanı olanakları sunar (Giannitsis ve ark., 2010; Apple ve Sandoval, 2017).

2.2.5. Yüksek Duyarlılıklı Troponin Testleri

Miyokard hasarı için yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, kardiyak troponinler 2018 yılındaki 4. Evrensel Miyokard İnfarktüsü tanımına göre, miyokard infarktüsünün tanısı için birincil seçim ve önemli referans biyobelirteç olarak önerilmektedir. Normal bir referans popülasyonun 99. persantil diliminin üzerindeki bir cTn değeri (hs-cTnT:14 ng/L), AMI teşhisi için bir şart koşul olarak gösterilmektedir. Sadece miyokard infarktüsünü teşhis etme etkisine sahip olmakla kalmayan kardiyak troponin seviyeleri, aynı zamanda klinik tıpta infarktüs ve prognoz şiddetini değerlendirmek için de kullanılabilir (Rubini Gimenez ve ark., 2015; Thygesen ve ark., 2019; Cao ve ark., 2019). Hastalar acil servise başvurduğu anda test edildiğinde hs-cTnT testlerinin negatif prediktif değeri, AMI'yi dışlamak için %95'tir. 3. saatte tekrarlanırsa bu değer %99'a yükselir. Bu nedenle, AMI tanısının daha erken dışlanması kolaylaştırarak hs-cTnT testleri, azalmış acil servis yatış süresi ve AMI için daha erken tedavi olanağı sağlayarak sonuçların iyileşmesine olanak verir (Garg ve ark., 2017; Aydın ve ark., 2019). NSTEMI tanısında %20 artışa ve bununla birlikte kararsız anjina tanısında azalmaya yol açmıştır ayrıca hs-cTnT'nin ortaya çıkması. Bugün, AMI tanısı için klinik uygulamalarda "altın standart" hs-cTnT testi. olarak önemini devam ettirmektedir (Beausire ve ark., 2018).

2.3. Kreatin Kinaz ve CK-MB Alt Tipinin Kardiyak Tanıdaki Yeri

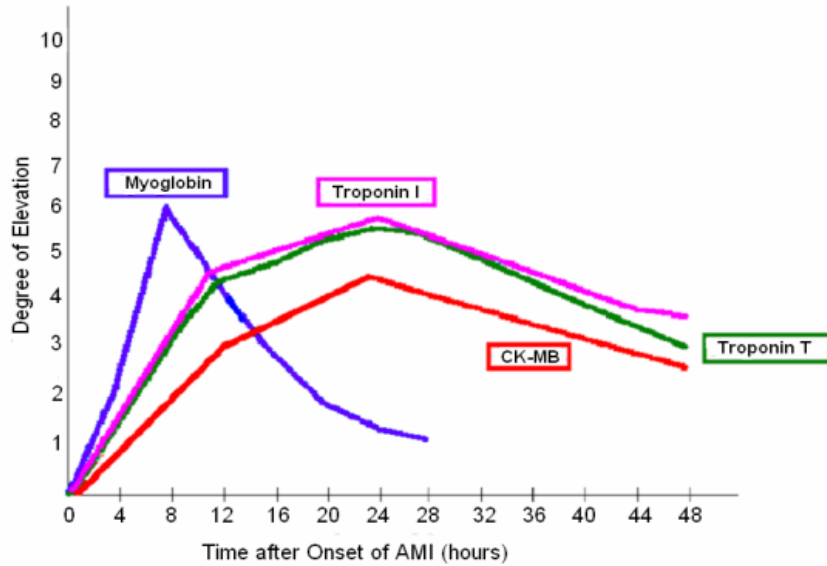
2.3.1. Kreatin Kinaz Enziminin Tanımı ve İzoenzimleri

Kreatin kinaz (CK), hücrel enerji üretimi ve fosfat transferi süreçlerinde görev alan önemli bir enzimdir. Bu enzim, dokuya özgü üç farklı izoformda bulunur: CK-MM iskelet kaslarında baskın olarak yer alırken, CK-BB merkezi sinir sistemi yapılarında, özellikle

beyinde yoğun şekilde ifade edilir. CK-MB ise kalp kasına özgü izoenzim olarak miyokardiyal dokuda belirgin şekilde bulunur.

2.3.2. CK-MB'nin Kardiyak Hasardaki Rolü ve Klinik Kinetiği

CK-MB, miyokard dokusunda bol bulunması nedeniyle uzun yıllar miyokardiyal hasarın tanısında önemli bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılmıştır. Özellikle 1970'ler ve 1980'lerde akut miyokard infarktüsünün tanısında altın standart belirteçlerden biri CK-MB idi. Ancak 1990'ların sonlarından itibaren kardiyak troponin testlerinin devreye girmesiyle CK-MB'nin klinik kullanımı büyük ölçüde azalmıştır (Jaffe ve Apple, 2008; Rosenblat ve ark., 2012). CK-MB esas olarak kardiyomiyositlerde bulunur. Miyokardiyal nekroz (örneğin akut koroner oklüzyon sonrası) gerçekleştiğinde hücre zarı bütünlüğü bozulur ve CK-MB kana salınır. Miyokard enfarktüsü sonrası CK-MB düzeyleri genellikle semptomların başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve genellikle 48-72 saat içinde normale döner (Kurapati ve Soos, 2023; Tidy ve Willacy, 2024).



Şekil 2.4. Miyogloblin, Kardiyak Troponinler ve CK-MB Düzeylerinin Enfarktüs Başlangıcından Sonraki Zamana Göre Kinetiği (Ruseva 2005).

Şekil 2.4'de gösterildiği üzere bu şekil, miyokard enfarktüsünü takiben miyogloblin, kreatin kinaz-MB ve kardiyak troponin düzeylerinin zaman içindeki değişimlerini karşılaştırmalı olarak göstermektedir. Miyogloblin, plazmada en erken yükselen

belirteçlerden biri olup, genellikle semptomların başlamasından sonraki ilk 1–2 saat içinde saptanabilir. Ancak özgüllüğü düşük olduğundan tek başına tanı koydurucu değildir. CK-MB düzeyleri yaklaşık 3–12 saat içinde yükselmekte, 24 saatte pik yaparak 48–72 saat içinde normale dönmektedir. Bu özelliği nedeniyle CK-MB, özellikle yeniden enfarktüs gelişiminin değerlendirilmesinde tarihsel olarak yararlı bulunmuştur. Ancak geç başvuran olgularda sensitivitesi sınırlı kalabilir. Kardiyak troponinler ise 3–6 saat içinde yükselmeye başlar, yaklaşık 24–48 saat boyunca yüksek düzeylerde kalır ve 7–10 güne kadar plazmada saptanabilir düzeylerde bulunabilir. Bu uzun kalıcılık, akut miyokard enfarktüsünün geç tanısında ve miyokardiyal hasarın boyutunun belirlenmesinde troponinleri en değerli biyobelirteçler haline getirmektedir (Kurapati ve Soos, 2023).

2.3.3. CK-MB’nin Troponinlerle Karşılaştırılması

CK-MB, troponinlerin klinik pratiğe girmesinden önce MI tanısında önemli bir belirteçti. CK-MB, spesifik olarak kalp dokusuna özgü olmasa da (iskelet kası hasarında da artabilir), MI tanısında orta-yüksek düzeyde özgüllük ve duyarlılık sunmaktaydı (Saenger ve ark., 2008; Rosenblat ve ark., 2012). Kardiyak troponinler, miyokard hasarı için yüksek özgüllük ve duyarlılık göstererek CK-MB’nin yerini büyük ölçüde almıştır (Thygesen ve ark., 2019).

Troponin testleri, daha önce “normal” kabul edilen düşük seviye miyokard hasarlarını bile tespit edebilir hale gelmiştir. Bu sayede ESC, ACC/AHA gibi uluslararası kılavuzlar, MI tanısında troponinleri altın standart olarak belirlemiş, CK-MB kullanımını ikinci plana itmiştir (Gulati ve ark., 2021; Rossello ve ark., 2023). Bununla birlikte, bazı spesifik durumlarda (örneğin yüksek hassasiyetli troponin testlerinin bulunmadığı ortamlarda veya troponin test sonuçlarının belirsiz olduğu nadir senaryolarda) CK-MB ek bir test olarak hâlâ değerlendirilebilir. Ayrıca cerrahi sonrası miyokard hasarı veya kardiyak greft disfonksiyonunun izlenmesinde geçmişte CK-MB kullanılmaktaydı, ancak günümüzde yine troponinler tercih edilmektedir (Ramsay ve ark., 2005; Jernryd ve ark., 2022).

2.4. Koroner Arter Bypass Greftleme

Koroner arter bypass greftleme (CABG), koroner arterlerde meydana gelen ciddi daralma veya tıkanıklıkların neden olduğu miyokard iskemisini tedavi etmek amacıyla yapılan cerrahi bir işlemdir. Bu yöntem, koroner arter hastalığının tedavisinde en sık uygulanan ve etkinliği en iyi kanıtlanmış cerrahi müdahalelerden biridir (Head ve ark., 2018).

2.4.1. Cerrahi Teknik ve Kullanılan Greftler

CABG ameliyatında, vücudun başka bir bölgesinden alınan sağlıklı bir damar (greft), tıkalı koroner arter bölgesini atlayacak şekilde kalbe bağlanır. Bu greftler, genellikle internal mammary arter (IMA), safen ven veya radial arter gibi damarlardan alınmaktadır. Araştırmalar, sol internal mammary arter greftinin (LIMA) sol ön inen arter (LAD) bypass'ında kullanıldığında uzun dönem sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırdığını göstermektedir (Taggart ve Gaudino, 2019).

2.4.2. Endikasyonlar

CABG endikasyonları, koroner anjiyografi sonucunda belirlenen ciddi damar hastalığına, çok damarlı koroner arter hastalığına veya sol ana koroner arterin ciddi darlıklarına dayanır. Klinik kılavuzlar, stabil angina pectoris, akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği durumlarında, medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalar için CABG'yi önermektedir (Neumann ve ark., 2019; Lawton ve ark., 2022).

2.4.3. Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve İzlem

Ameliyat sonrası komplikasyonlar arasında kanama, enfeksiyon, atriyal fibrilasyon, inme ve greft açıklığının bozulması bulunmaktadır. CABG sonrasında greftlerin açıklığının düzenli olarak takip edilmesi önemlidir ve bu takipler genellikle koroner anjiyografi veya bilgisayarlı tomografi anjiyografisi ile gerçekleştirilir (Melly ve ark., 2018).

2.5. Kalp Akciğer Makinası (Kardiyopulmoner Bypass Cihazı)

Kalp-akciğer makinesi, modern kalp cerrahisinin gelişiminde çığır açan bir teknolojidir. Bu sistemin kullanılmasından önce, kardiyak cerrahi yalnızca kalp çalışırken ve sınırlı

sürede gerçekleştirilebilen, son derece riskli müdahalelerle sınırlıydı. Kardiyopulmoner bypass (KPB) cihazının geliştirilmesi, cerrahların kalbi geçici olarak durdurarak dolaşımı vücut dışında sürdürebilmesini mümkün kılmış ve böylece kompleks cerrahi işlemlerin güvenli şekilde uygulanmasını sağlamıştır. Günümüzde koroner arter bypass greftleme başta olmak üzere kalp kapak değişimi, doğuştan kalp anomalilerinin düzeltilmesi, büyük damar cerrahileri ve kalp nakli gibi girişimlerin pek çoğu KPB cihazı desteğiyle rutin olarak gerçekleştirilebilmektedir (Kirklin ve Barratt-Boyes, 2003). Bu makine, cerrahi sırasında kalbin pompalama işlevini ve akciğerlerin gaz değişim görevini üstlenerek, ameliyat sırasında müdahale imkânı sunan mekanik bir destek sistemidir. KPB cihazının ilk başarılı klinik uygulaması, 1953 yılında John Gibbon tarafından gerçekleştirilmiş ve bu tarihten itibaren açık kalp cerrahisinin temel ekipmanlarından biri haline gelmiştir (Gravlee ve ark., 2008).

2.5.1. Yapısal Bileşenleri

Kalp-akciğer makinesi (kardiyopulmoner bypass cihazı), açık kalp cerrahisinde temel bir ekipman olarak dört ana bileşenden oluşur. Bu bileşenler; venöz rezervuar (sistemik venöz dolaşımdan gelen kanı toplayan bölüm), oksijenatör (karbondioksiti uzaklaştırıp oksijen diffüzyonunu sağlayarak gaz değişimini gerçekleştiren modül), ısı değiştirici (kanın sıcaklığını kontrol ederek normotermi veya terapötik hipotermi sağlayan birim) ve pompa sistemi (oksijenlenmiş kanı sistemik dolaşıma geri ileten mekanizma) şeklinde tanımlanır (Kirklin ve Barratt-Boyes, 2003; Gravlee ve ark., 2015).

2.5.2. KPB'nin Kullanım Alanları

Günümüzde bu sistemler, genellikle membran oksijenatörlü ve santrifüj pompalı tasarımlara sahiptir. Bu yapı, hemolitik hasarı azaltmakta ve emboli riskini minimize etmektedir (Mattox ve Wallace, 2013). KPB cihazının en yaygın kullanım alanlarından biri koroner arter bypass greftleme ameliyatlarıdır. Kalp, kardiyopleji ile durdurularak korunurken, KPB cihazı sistemik perfüzyonu sürdürür ve iskemik miyokard bölgelerine damar greftleri yerleştirir. Ayrıca kalp kapak replasmanları, konjenital kalp hastalıklarının düzeltilmesi, aort anevrizmalarının cerrahi tedavisi, aort diseksiyon onarımı, kalp nakli gibi pek çok girişimde de KPB cihazı zorunludur (Kouchoukos ve ark., 2013). Bazı

ameliyatlarda, örneğin minimal invaziv direkt koroner arter bypass veya off-pump CABG uygulamalarında, kardiyopulmoner bypass kullanılmayabilir. Bu durum, pompa kullanımının potansiyel sakıncalarından kaçınmayı amaçlar. Ancak karmaşık anatomili ve yüksek riskli hastalarda KPB genellikle kaçınılmazdır (Diegeler ve ark., 2013).

2.5.3. KPB'nin Fizyolojik Etkileri ve Komplikasyonlar

2.5.3.1 Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

Kan, yapay yüzeylerle temas ettiğinde kompleman sistemi, lökositler, trombositler ve diğer inflammatuar mediyatörler aktive olur. Bu durum organ disfonksiyonuna neden olabilir. Gelişen kaplama teknolojileri, minimal ekstrakorporeal devreler, düşük doz heparin kaplı yüzeyler ile bu yanıt kısmen azaltılabilir (Wan ve ark., 1997).

2.5.3.2. Hematolojik Değişiklikler

KPB sırasında trombosit tüketimi, hemoliz, fibrinoliz, koagülasyon bozuklukları görülebilir. Postop kanama riskini artırır. Antifibrinolitik ilaçlar, kan yönetimi stratejileri ve transfüzyon protokolleri ile bu riskler azaltılır (Levy ve Tanaka, 2003).

Fizyolojik Etkiler ve Kullanım Esnasındaki Komplikasyonlar KPB sırasında, dolaşım ve solunum işlevlerinin mekanik olarak sürdürülmesi bazı fizyopatolojik süreçleri beraberinde getirir. Bunlardan en önemlisi sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olup, bu durum sitokinlerin, kompleman sisteminin ve lökositlerin aktivasyonu ile ilişkilidir (Hessel 2006).

Bu süreç; akciğerlerde ödem, böbrek fonksiyonlarında bozulma, koagülopati ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca hemodilüsyon, hemoliz, mikroemboli ve platelet disfonksiyonu gibi komplikasyonlar da görülmektedir (Bojar 2011). Bu nedenle, ameliyat süresince ve sonrasında hastanın hemodinamik, hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin sürekli izlenmesi esastır. Kalp-akciğer makinesinin klinik önemi, yalnızca cerrahi sırasında dolaşımın devamını sağlaması ile sınırlı değildir; aynı zamanda postoperatif dönemde komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi açısından da kritik rol oynamaktadır. Kardiyak cerrahinin başarısı, KPB süresinin kısaltılması ve sistemin

güvenli kullanımına doğrudan bağlıdır. Günümüzde mini-invaziv sistemler, heparin kaplı devreler ve modifiye ultrafiltrasyon teknikleri sayesinde bu riskler azaltılabilmektedir (Lorusso ve ark., 2008).

2.6. Aspartat Aminotransferaz ve Kardiyak Tanıdaki Yeri

Aspartat aminotransferaz (AST), geçmişte "glutamik oksaloasetik transaminaz (GOT)" olarak adlandırılan ve amino grubu transferini sağlayan bir enzimdir. Bu enzim, aspartat ile α -ketoglutarat arasında gerçekleşen transaminasyon tepkimesine aracılık eder; bu süreç sonucunda oksaloasetat ve glutamat bileşikleri meydana gelir. AST'nin bu biyokimyasal işlevi, özellikle amino asit metabolizmasının temel düzenleyici mekanizmaları arasında yer almaktadır (Pratt ve Kaplan, 2000; Giannini ve ark., 2005).

2.6.1. Dağılım ve Hücresel Lokalizasyonu

AST başta karaciğer olmak üzere kalp kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer ve eritrositlerde bulunur. Fakat dokulardaki dağılımı farklıdır. Karaciğerde, özellikle hepatositlerin sitoplazması ve mitokondrisinde bulunması, klinikte AST düzeylerinin yüksek olması karaciğer hücre hasarını yansıtır (Kaplan ve ark., 2003; Giannini ve ark., 2005).

2.6.2. AST'nin Normal Değer Aralığı ve Yükseklik Nedenleri

Sağlıklı bireylerde AST için normal serum aralığı genellikle yaklaşık 10-40 U/L olarak kabul edilir (laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir).

Değerlerin üst sınırın üzerinde seyretmesi, öncelikle karaciğer hücre hasarını düşündürür; ancak AST tek başına özgül bir belirteç değildir. Genellikle Alanin Aminotransferaz (ALT) ve diğer karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte yorumlanır (Kwo ve ark., 2017).

AST yüksekliği, karaciğer kaynaklı durumların yanı sıra miyokardiyal hasar, kas yıkımı, akut pankreatit, hemoliz ve ciddi yanıklarda da görülebilir. Karaciğere özgüllük açısından ALT, AST'den daha duyarlı kabul edilir. ALT/AST oranı da klinik yorumlamada önem taşır. Örneğin, alkolik karaciğer hastalığında sıklıkla AST, ALT'den daha belirgin yükselir

(genellikle AST:ALT oranı >2), kronik viral hepatitlerde ise ALT yükselişi AST'ye göre daha baskındır (Giannini ve ark., 2005; O'Shea ve ark., 2010).

2.6.3. AST ve Miyokard Hasarı

AST, miyokard enfarktüsünün erken dönemlerinde (özellikle troponin testlerinin yaygın olmadığı geçmiş dönemde) kullanılmıştır. Ancak günümüzde miyokard hasarını belirlemede troponinler çok daha özgül ve duyarlı belirteçler olduğu için AST bu amaçla kullanılmamaktadır (Kwo ve ark., 2017).

2.7. Alanin Aminotransferaz ve Kardiyak Tanıdaki Yeri

Alanin aminotransferaz , piridoksal fosfat (B6 vitamini türevi) koenzimine bağımlı olarak işlev gören bir aminotransferaz enzimidir. Bu enzim, alanin ile α -ketoglutarat arasındaki reaksiyonda amino grubunun transferini sağlayarak glutamat ve pirüvat sentezini katalize eder. Söz konusu biyokimyasal işlem, hem amino asitlerin metabolizmasında hem de glukoneogenez yolunda temel bir rol üstlenir (Berg ve ark., 2002). ALT enzimi esas olarak hepatositlerin sitozol kısmında yüksek yoğunlukta bulunur; bununla birlikte, sınırlı düzeyde olmak üzere böbrek, kalp ve iskelet kası gibi diğer dokularda da tespit edilebilir. Ancak karaciğer dokusuna gösterdiği belirgin spesifite nedeniyle, ALT düzeyleri genellikle hepatoselüler hasarın değerlendirilmesinde temel biyokimyasal belirteçlerden biri olarak kullanılmaktadır.

2.7.1. Dağılım ve Hücresel Lokalizasyon

ALT enzim aktivitesi en yoğun olarak hepatositlerde bulunur. Bunun dışında, düşük düzeylerde olmak üzere böbrek, kalp kası, iskelet kası ve pankreas gibi dokularda da mevcuttur (Giannini ve ark., 2005). ALT, hücre içi sitoplazmada lokalize olduğundan, hücresel zedelenme sonucu plazma membranının bütünlüğü bozulduğunda kana salınır. Bu yönüyle, ALT düzeyleri karaciğer hücre nekrozunun bir göstergesi olarak kabul edilir. ALT'nin AST'ye göre daha sınırlı doku dağılımına sahip olması, hepatik spesifitesini artırmaktadır (Pratt ve Kaplan, 2000).

2.7.2. ALT'nin Normal Değer Aralıkları ve Yükseklik Nedenleri

Sağlıklı bireylerde ALT düzeyleri genellikle erkeklerde 10–40 U/L, kadınlarda ise 7–35 U/L arasında kabul edilmektedir. Ancak bu aralık laboratuvar referanslarına ve yöntem farklılıklarına göre değişebilir (Kim ve ark., 2008). ALT düzeylerinin yükselmesi çoğunlukla hepatoselüler hasar ile ilişkilidir. Yaygın nedenler arasında:

- Viral hepatitler (A, B, C)
- İlaç/hepatotoksin ilişkili karaciğer hasarı (parasetamol, statinler vb.)
- Alkolik hepatit
- İskemik hepatit (şok karaciğeri)
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)
- Otoimmün hepatit

sayılabilir (Giannini ve ark., 2005). ALT düzeylerinin normalin 10 katı üzerine çıkması, genellikle akut hepatoselüler nekroz ile ilişkilidir.

2.7.3. ALT ve Miyokard Hasarı ile İlişkisi

ALT esas olarak karaciğere özgüdür. Miyokard dokusunda da düşük miktarlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, miyokard enfarktüsü gibi durumlarda AST kadar belirgin olmasa da ALT düzeylerinde de hafif yükselmeler görülebilir (Adams ve ark., 1993). Bununla birlikte, ALT'nin kardiyak dokuya özgüllüğü düşük olduğundan, miyokard hasarının değerlendirilmesinde primer biyobelirteç olarak tercih edilmez. Ancak yaygın hipoperfüzyon veya kardiyojenik şok gibi durumlarda gelişen iskemik hepatit, ALT düzeylerini dramatik şekilde artırabilir ve bu artış, dolaylı olarak miyokardiyal disfonksiyonun bir yansıması olabilir (Tapper ve Sengupta, 2015).

2.8. Laktat Dehidrogenaz ve Kardiyak Tanıdaki Yeri

Laktat dehidrogenaz (LDH), glikolitik metabolizma sürecine bağlı olarak işlev gören sitozolik bir enzimdir ve pürivat molekülünü laktata çeviren redoks tepkimelerinde rol oynar. Bu reaksiyon sırasında NADH, oksidasyona uğrayarak NAD⁺ formuna dönüşür.

LDH enzimi, beş farklı izoform şeklinde (LDH-1'den LDH-5'e kadar) bulunur ve her izoenzim özgün doku dağılımı gösterir:

- **LDH-1:** Kalp kası ve eritrositlerde baskındır,
- **LDH-2:** Retiküloendotelial sistemde yoğunlaşır,
- **LDH-3:** Akciğer dokusunda bulunur,
- **LDH-4:** Böbrek ve pankreasta öne çıkar,
- **LDH-5:** Karaciğer ve iskelet kasında yüksek düzeydedir.

LDH izoenzimlerinin bu yaygın dağılımı nedeniyle, çeşitli doku hasarlarında serumda LDH seviyeleri anlamlı şekilde yükselebilir (Giannini ve ark., 2005). LDH, hücre membran bütünlüğü bozulduğunda kana salınan bir enzim olduğu için, çeşitli doku hasarlarında serum düzeyleri artış gösterebilir. Kalp kası hasarında LDH-1 izoenzimi ön plana çıkarken; hepatik hasarlarda LDH-5 izoenzimi daha belirgin şekilde yükselir. LDH, kardiyak biyobelirteç olarak kullanımda troponin kadar özgül olmamakla birlikte, miyokard enfarktüsünün geç dönem göstergesi olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda hemolitik anemiler, karaciğer hastalıkları ve malignitelerde de yükselmiş serum düzeyleri gözlemlenir (Giannini ve ark., 2005; Kwo ve ark., 2017).

Erişkinlerde referans serum LDH düzeyi yaklaşık 140–280 U/L arasında değişmektedir; ancak laboratuvarlar arası yöntem farklarına bağlı olarak bu aralık değişebilir. LDH düzeyinin artmasına neden olabilecek başlıca durumlar şunlardır:

- Akut miyokard enfarktüsü (özellikle geç faz)
- Hepatik nekroz ve akut hepatit
- Hemolitik süreçler (hemolitik anemi, transfüzyon reaksiyonları)
- Kas hasarı (travmatik, toksik ya da inflamatuvar)
- Hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma vb.) (Kaplan ve ark., 2010)

2.9. Galectin-3

Galectin-3, β -galaktoz yapılarını tanıyabilen ve bu şeker dizilerine bağlanabilen, lektin ailesine ait bir proteindir. Yaklaşık 30 kDa moleküler ağırlığında olan bu protein, hem hücre içi hem de hücre dışı ortamlarda fonksiyon görür. Yapısal olarak, karbonhidrat

tanıma alanı (carbohydrate recognition domain, CRD) ve N-terminal alan olmak üzere iki ana bölgeden oluşur (Sharma ve Yang, 2017).

2.9.1. Galektin-3 ve Kardiyovasküler Sistem

Galektin-3, son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili inflamatuvar ve fibrotik süreçlerin önemli bir biyobelirteci olarak öne çıkmıştır. Kalp dokusunda özellikle:

- Miyofibroblast aktivasyonu
- Ekstraselüler matriks yeniden modellenmesi
- Kardiyak fibrozis gelişimi

gibi patofizyolojik mekanizmalarda aktif rol oynar. Galektin-3 düzeylerinin, kalp yetmezliği ve miyokardiyal remodelling süreçlerinde anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (Lok ve ark., 2010).

2.9.2. Miyokard Hasarı ve Fibrozis Üzerine Etkileri

Miyokardiyal dokuda hasar geliştiğinde, galektin-3 ekspresyonu makrofajlar başta olmak üzere çeşitli hücreler tarafından artırılır. Bu artış, fibrotik yanıtı tetikleyerek kollajen sentezini stimüle eder ve interstisyel fibroze yol açar. Böylece miyokard dokusunun elastikiyeti azalır ve diyastolik disfonksiyon gelişebilir. Galektin-3'ün bu süreçteki etkileri, hem akut miyokard enfarktüsü sonrası iyileşme sürecinde hem de kronik kalp yetmezliği progresyonunda belirleyicidir (de Boer ve ark., 2011).

Ek olarak, yapılan çalışmalar, yüksek galektin-3 düzeylerinin sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler dilatasyon ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle galektin-3, sadece inflamasyonun değil, aynı zamanda maladaptive kardiyak yeniden yapılanmanın da göstergesi olarak değerlendirilir (Calvier ve ark., 2013).

2.9.3. Klinik Kullanımı ve Biyobelirteç Potansiyeli

Galektin-3, kalp yetmezliği olan hastalarda tanı koyma, hastalık şiddetini değerlendirme ve prognoz tayini amacıyla kullanılabilecek bir biyobelirteçtir. 2014 yılında FDA tarafından, kronik kalp yetmezliği olan bireylerde yeniden hastaneye yatış ve mortalite

riskini öngörmeye yardımcı bir test olarak onaylanmıştır. NT-proBNP gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında tanısal gücü artmaktadır (Gullestad ve ark., 2012).

2.9.4. Galektin-3'ün Farmakolojik Hedef Olarak Değeri

Galektin-3'ün antifibrotik ve antienflamatuvar etkiler yoluyla inhibisyonunun, kalp yetmezliği ve post-enfarktüs remodelling gibi durumların önlenmesinde potansiyel bir tedavi stratejisi oluşturabileceği düşünülmektedir. Galektin-3 inhibitörleri üzerine yapılan prelinik çalışmalar, kardiyak fibrozisin azaltılabileceğini ve sol ventrikül fonksiyonunun korunabileceğini göstermektedir (Yu ve ark., 2021).

2.10. Monosit Kemotaktik Protein-1

Monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), kemokin süperailisine ait bir küçük sitokindir ve sistematik adı CCL2 olarak bilinir. 76 amino asitten oluşan bu protein, başlıca monositlerin, hafif düzeyde de T lenfositlerin ve bazofillerin inflamasyon bölgelerine göçünü uyaran güçlü bir kemotaktik faktördür. MCP-1'in biyolojik etkilerini, başta CCR2 olmak üzere çeşitli kemokin reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirdiği bilinmektedir (Deshmane ve ark., 2009).

2.10.1. Kardiyovasküler Sistem ve MCP-1

MCP-1'in kardiyovasküler sistemdeki rolü, özellikle şu patofizyolojik süreçlerde belirgindir:

- Aterosklerozun ilerlemesi
- Miyokardiyal inflamasyon
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Kardiyak fibrozis gelişimi

Endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve kardiyomiyositler MCP-1 üretimini artırabilir. Bu artış, inflamatuvar hücrelerin kalp dokusuna göçünü tetikleyerek kronik inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine neden olur (Gao ve ark., 2012).

2.10.2. Miyokard Hasarı Üzerindeki Etkileri

Akut miyokard enfarktüsü sonrası MCP-1 düzeyleri belirgin şekilde yükselmekte ve bu yükseliş, monositlerin enfarkt alanına göçünü, ardından makrofaj dönüşümünü ve fibroblast aktivasyonunu tetiklemektedir. Bu süreçler, hem doku iyileşmesini düzenlemek hem de remodelling sürecine aracılık etmek açısından önem taşır. Ancak MCP-1'in aşırı ekspresyonu, maladaptif fibrozis ve kardiyak fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Dewald ve ark., 2005).

Deneyisel çalışmalar, MCP-1/CCR2 eksikliği olan hayvan modellerinde, MI sonrası inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığını, fibrozisin gerilediğini ve sol ventrikül fonksiyonunun daha iyi korunduğunu göstermiştir (Liehn ve ark., 2011). Bu durum MCP-1'i, hem biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak önemli bir konuma yerleştirmiştir.

2.10.3. Ateroskleroz ve Vasküler İnflamasyonla İlişkisi

MCP-1, endotelial disfonksiyon ve lipid birikimi gibi aterosklerozun erken evrelerinde artış gösterir. Özellikle:

- Makrofaj birikimi,
- Köpük hücre oluşumu,
- Plak instabilitesi,
- Kronik vasküler inflamasyonun devamı

MCP-1 ile doğrudan ilişkilidir (Boring ve ark., 1998).

2.10.4. Klinik ve Terapötik Önemi

Yüksek MCP-1 düzeyleri, akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik kardiyomiyopatide kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. MCP-1 düzeylerinin izlenmesi, hastalık aktivitesi ve inflamasyonun şiddeti hakkında bilgi verebilir. Farmakolojik MCP-1/CCR2 inhibisyonu, kalp hasarı sonrası yeniden şekillenme sürecinin baskılanmasında umut vadeden stratejilerden biri olarak değerlendirilmektedir (Yndestad ve ark., 2009).

2.11. Tümör Nekroz Faktörü Alfa

Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α), başlıca monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, proinflamatuvar özellik taşıyan bir sitokindir. Akut ve kronik inflamasyon süreçlerinde etkili olan TNF- α , aynı zamanda kardiyovasküler sistemin fizyopatolojisinde önemli roller üstlenmektedir (Parameswaran ve Patial, 2010).

2.11.1. TNF- α 'nın Kardiyomiyositler Üzerindeki Etkileri

Miyokard hasarı sürecinde TNF- α 'nın rolü oldukça belirgindir. Kardiyomiyositlerde bulunan TNF- α reseptörleri (TNFR1 ve TNFR2) aracılığıyla hücre içi sinyal yolları aktive olur. Bunun sonucunda:

- Oksidatif stres,
- Apoptoz
- Hücrel disfonksiyon gelişir.

Bu biyolojik süreçler, hem akut miyokard enfarktüsü hem de kronik kalp yetmezliği gibi durumlarda TNF- α düzeylerinin belirgin şekilde artmasına neden olur (Bozkurt ve ark., 1998; Mann 2002).

2.11.2. Miyokardiyal Yeniden Yapılanma (Remodelling) Süreci

TNF- α , MI sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtın başlatıcı moleküllerinden biri olarak rol alır. Bu süreç:

- Sol ventrikül duvar yapısında değişiklik,
- Kardiyomiyosit kaybı,
- Fibrozis gelişimi gibi patolojik olayları içeren miyokardiyal yeniden yapılanma (remodelling) ile sonuçlanır.

Bu durum, sol ventrikül fonksiyonunun azalmasına ve kalp yetmezliğine zemin hazırlar (Bradham ve ark., 2002).

2.11.3. Endotel Hücreleri ve Vasküler Etkiler

TNF- α 'nın endotelyal disfonksiyon üzerindeki etkisi de dikkat çekicidir:

- Vasküler geçirgenlik artar,
- ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar,
- Aterosklerotik plak stabilitesi bozulur (Ridker ve ark., 2000).

Ayrıca TNF- α , nitrik oksit sentezini inhibe ederek vazodilatasyonu bozar ve bu da kardiyak perfüzyonun azalmasına neden olur (Papa ve ark., 2007).

2.11.4. Sistemik Enflamasyon ve Cerrahi Girişimler

Kardiyopulmoner bypass gibi büyük cerrahi girişimlerden sonra TNF- α düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir. Bu artış:

- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişimiyle ilişkilidir.
- Postoperatif kardiyak fonksiyon bozukluklarının patogeneğinde TNF- α 'nın etkili olabileceğini göstermektedir (Kojima ve ark., 1997).

2.12. İnterlökin-1 Beta

İnterlökin-1 beta (IL-1 β), başta monositler ve makrofajlar olmak üzere çeşitli immün hücreler tarafından sentezlenen, güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1 ailesinin bir üyesi olan bu sitokin, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. IL-1 β , inaktif bir prekürsör olarak sentezlenir ve inflamatuvar sinyaller sonucu aktive olan inflammasom kompleksi tarafından kaspaz-1 aracılığıyla aktif forma dönüştürülür (Dinarello 2011).

2.12.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

IL-1 β 'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri son derece karmaşık ve çoğu zaman patolojik süreçlerle ilişkilidir. Bu sitokin, ateroskleroz, miyokardiyal infarktüs, iskemi-reperfüzyon hasarı ve kalp yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler bozuklukta rol oynamaktadır (Ridker ve ark., 2017).

IL-1 β , vasküler endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) ekspresyonunu artırarak, lökosit göçünü ve damar duvarına infiltrasyonu kolaylaştırır. Bu durum, aterosklerotik plak oluşumunda önemli bir basamak olarak kabul edilir (Libby, 2012). Ayrıca, IL-1 β kardiyomiyositlerde apoptoz, hipertrofi ve fibrozis süreçlerini tetikleyerek kalp dokusunda yapısal ve fonksiyonel değişimlere yol açar (Abbate ve ark., 2008).

2.12.2. Miyokard Hasarı ile İlişkisi

Miyokard enfarktüsü sonrası, nekroz olan kardiyomiyositlerden salınan tehlike sinyalleri (DAMPs), inflammasom aktivasyonuna neden olarak IL-1 β üretimini uyarır. Artan IL-1 β düzeyleri, hem lokal inflamasyonu şiddetlendirir hem de sistemik inflamatuvar yanıtı güçlendirir (Toldo ve Abbate, 2018).

2.13. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6), 26 kDa moleküler ağırlığa sahip, glikoprotein yapısında bir sitokindir ve “pleiotropik” etkiler gösterir; yani farklı hücreler üzerinde çeşitli biyolojik yanıtlar oluşturabilir. İlk olarak T hücre aktivasyonu ile ilişkilendirilerek tanımlanan bu sitokin, başta monositler, makrofajlar, endotelial hücreler ve fibroblastlar olmak üzere birçok hücre tipi tarafından sentezlenmektedir (Hunter ve Jones, 2015). IL-6'nın görev aldığı başlıca biyolojik süreçler:

- Bağımsıklık yanıtlarının düzenlenmesi
- Hematopoiezis (kan hücresi üretimi)
- Akut faz yanıtı
- Kronik ve akut inflamasyon süreçleri

İnflamatuvar yanıtta merkezi rol oynayan bir mediatör olarak kabul edilir.

2.13.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Kardiyovasküler sistem açısından bakıldığında IL-6, damar endoteli üzerinde etkili olmakta ve inflamatuvar hücrelerin kardiyak dokuya göçünü kolaylaştırarak aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Miyokard enfarktüsü gibi iskemik olaylar sırasında IL-6 düzeylerinde hızlı bir artış meydana gelir; bu da nekrotik

kardiyomiyositlerden salınan sinyallerin sistemik inflamasyonu tetiklemesiyle ilişkilidir (Biasucci ve ark., 1999).

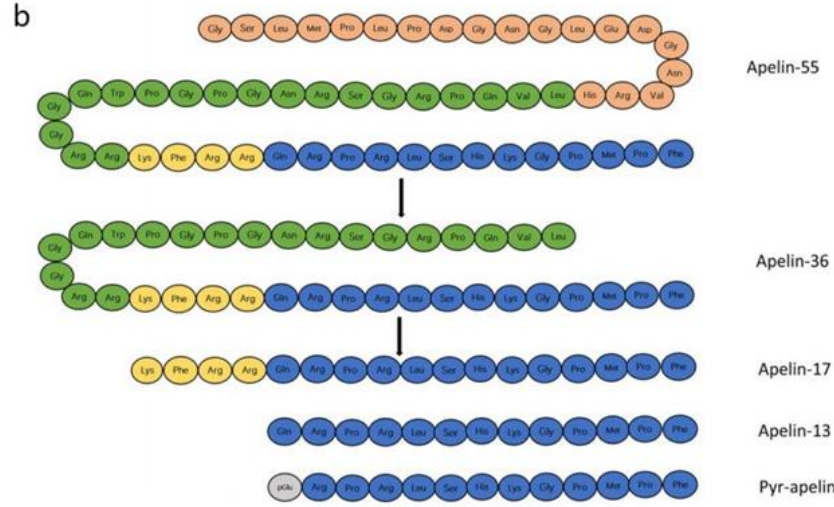
2.13.2. Miyokardiyal Fibrozis ve Yeniden Yapılanma

Uzun dönemde IL-6'nın kronik yüksek düzeyleri, miyokarda fibrotik değişikliklere neden olabilmekte, ventriküler yeniden yapılanmayı (remodelling) tetikleyerek kalp yetmezliği gelişimini kolaylaştırabilmektedir (Toma ve ark., 2007). Bu nedenle IL-6, sadece bir inflamasyon belirtici değil, aynı zamanda kardiyak hasarın biyokimyasal bir yansıması olarak da değerlendirilmektedir.

2.1.4. Apilinerjik Sistem

Apelininerjik sistem (APJ), ilk olarak 1998 yılında Tatamoto ve arkadaşları tarafından keşfedilen, 77 amino asitlik preproapelin'den türetilen bir peptid ailesidir ve bu peptidler vücutta apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi aktif formlarda bulunur (Tatamoto ve ark., 1998). Apelin, endojen bir ligand olup G proteinine bağlı bir reseptör olan APJ (apelin reseptörü, gene adıyla APLNR) üzerinden etkilerini gösterir. Bu sistem, "apelinergic sistem" olarak adlandırılır ve hem merkezi sinir sistemi hem de periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilir.

Kardiyovasküler sistem açısından apelin/APJ sinyalleme; vazodilatasyon, inotropi, anjiyogenez ve kardiyomiyosit korunması gibi önemli fizyolojik rollere sahiptir. Apelin, endotelial hücrelerde nitrik oksit (NO) salımını artırarak damar gevşemesine yol açar ve böylece kan basıncının düşmesine katkı sağlar (Kleinz ve Davenport, 2005). Aynı zamanda apelin, miyokardiyal dokuda pozitif inotropik etki göstererek kalp kası kontraktilitesini artırır. Bu durum, özellikle kalp yetmezliği gibi durumlarda kardiyak performansın korunmasına yardımcı olabilir (Chen ve ark., 2003).



Şekil 2.5. Apelin İzofomları ve Poliipeptidin Sekonder Yapısı (Zhang ve ark., 2018).

Şekil 2.5’de gösterildiği üzere Apelin’in apelin-12, apelin-13, [Pyr1]apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 gibi çeşitli izoformları bulunmaktadır (Şekil 2). Bu izoformlar, 77 amino asitlik bir prekürsör protein olan preproapelin’den türetilmektedir. [Pyr1]apelin-13, apelin-13’ten posttranslasyonel modifikasyon yoluyla oluşur ve enzimatik yıkıma oldukça dirençli, stabil bir formdur. Apelin’in biyolojik aktivitesi için C-terminaldeki 12 amino asidin korunması gereklidir; bu nedenle, 12 amino asitten daha kısa fragmanların biyolojik olarak inaktif olduğu ileri sürülmektedir. Apelin’in sağlıklı insan plazmasındaki ortalama konsantrasyonu ise 0.26 ± 0.03 nmol/L olarak bildirilmiştir (Yang ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2018).

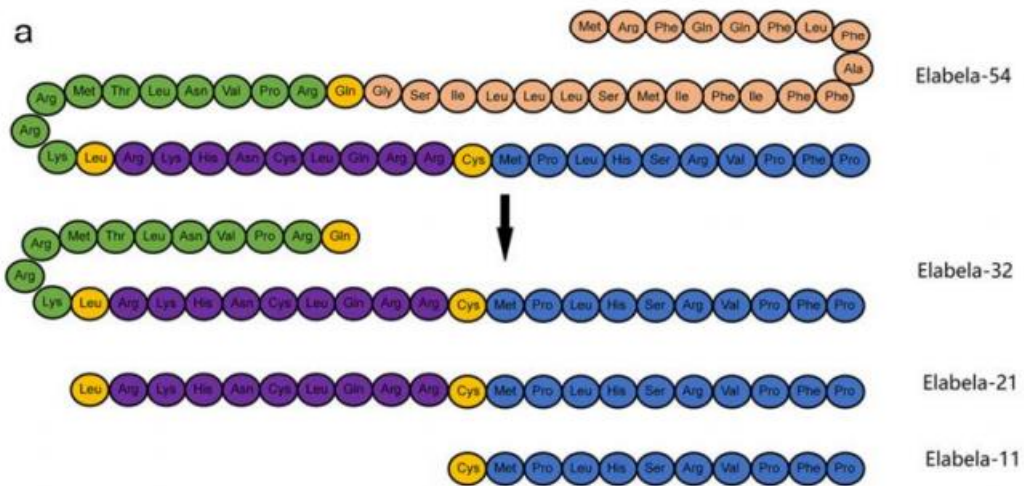
İskemi-reperfüzyon hasarı, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olaylarda apelin düzeylerinin değiştiği ve bu sistemin kardiyoprotektif bir mekanizma olarak devreye girdiği gösterilmiştir. Apelin, oksidatif stresi azaltarak ve inflamatuvar yanıtı baskılayarak miyokard hücrelerini korur. Ayrıca fibroblast aktivitesini azaltarak kardiyak fibrozis gelişimini sınırlandırır (Wang ve ark., 2016). Bu özellikleriyle apelin, hem tanısal hem de terapötik potansiyel taşıyan bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

Sağlıklı insan plazmasında elabelanın konsantrasyonunun 0.34 ± 0.03 nmol/L olduğu saptanmış ve bu değerin apelin düzeyinden anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, apelin gibi elabelanın da plazma yarılanma ömrünün birkaç

dakikayı aşmayacak kadar kısa olduğu ileri sürülmektedir (Yang ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2018). Normal kalp gelişimi ve anjiogenez için gerekli olan elabela, vücut dokularında yaygın şekilde eksprese edilen bir peptittir ve apeline benzer şekilde vazodilatatör ile pozitif inotropik etkiler göstermektedir (Wang ve ark., 2015; Xu ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2018). Elabelanın pozitif inotropik etkisinde ERK 1/2 aktivasyonunun rol oynadığı saptanmıştır (Perjés ve ark., 2016). Apelin ve elabelanın renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) birlikte antagonize ettikleri öne sürülmekte ve bu yolla apelinergic sistemin kardiyak hipertrofi ile fibrozis gibi patolojik durumları engellediği düşünülmektedir (Chun ve ark., 2008; Sato ve ark., 2017). Apelinin, vasküler fonksiyonları hem vazodilatasyon hem de vazokonstriksiyon yönünde etkileyebildiği ve bu etkinin esas olarak vasküler endotel fonksiyonelliğiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, pek çok türde ve farklı damar yataklarında apelinle tetiklenen vazodilatatör etkinin varlığı gösterilmiştir (Salcedo ve ark., 2007; Japp ve ark., 2008; Wang ve ark., 2015; Mughal ve ark., 2018).

2.14.1. Elabela

Elabela, apeline göre daha sonra keşfedilmiş endojen bir APJ ligandıdır ve iki ayrı araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak tanımlanmıştır (Chng ve Reversade, 2013; Pauli ve ark., 2014).



Şekil 2.6. Elabela İzofomları ve Polipeptidin Sekonder Yapısı (Zhang ve ark., 2018).

Şekil 2.6’da gösterildiği üzere insanda Elabela peptidini kodlayan APELA (apelin early ligand A) geni, 4. kromozom üzerinde lokalizedir. Bu gen tarafından sentezlenen 54 amino asitlik bir prekürsör protein, çeşitli proteolitik işlemlerle farklı izoformlara dönüştürülmektedir. Bu izoformlar arasında en iyi tanımlanmış olanlar; Ela-11, Ela-21 ve olgun form olan Ela-32’dir.

Bu biyolojik olarak aktif peptit izoformları, başta APJ reseptörü olmak üzere G proteinine bağlı reseptörler üzerinden çeşitli fizyolojik etkiler göstermektedir. İzofomların oluşum mekanizması ve biyolojik aktivite profilleri, dokuya özgü ekspresyon paternleriyle birlikte değişiklik gösterebilmektedir (Zhang ve ark., 2018).

2.14.2. Elabela’nın Genel Tanımı ve Biyokimyasal Özellikleri

Elabela (Apela), G-protein bağlı apelin reseptörüne bağlanan kısa amino asit dizilerinden oluşan bir peptit hormonudur. Elabela, ilk kez 2013 yılında keşfedilmiş olup, kardiyovasküler gelişim ve fonksiyonlarında kritik bir rol oynamaktadır (Wang ve ark., 2013; Hu ve ark., 2013).

2.14.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkin İzofom: Ela-32

Mevcut literatür, Elabela’nın en belirgin fizyolojik etkilerinin olgun form olan Ela-32 üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Ela-32, APJ reseptörüne yüksek afinite ile bağlanarak aşağıdaki etkileri oluşturmaktadır:

- **Pozitif inotropik etki:** Kardiyomiyosit kasılma gücünü artırır ve kalp debisini destekler.
- **Anti-apoptotik etki:** Kalp dokusundaki hücre ölümünü azaltarak miyokardiyal hasarı sınırlar (Yang ve ark., 2017).
- **Anti-fibrotik etki:** Fibrozis oluşumunu engelleyerek ventrikül duvar kalınlaşmasını azaltır.
- **Vazodilatasyon:** Endotelyal nitrik oksit sentezini uyararak damar genişlemesini sağlar.

Bu etkiler, özellikle kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi ve hipertansiyon gibi patofizyolojik süreçlerde Ela-32'nin terapötik potansiyelini ortaya koymaktadır (Li ve ark., 2020).

2.14.5. Ela-21 ve Ela-11'in Sınırlı Etkileri

Ela-21 ve Ela-11 izoformları da APJ reseptörüne bağlanabilmektedir; ancak bu kısa peptitlerin biyolojik etkileri Ela-32'ye kıyasla daha düşüktür. Genellikle lokal parakrin/otokrin etkilerle sınırlıdırlar ve sistemik kardiyoprotektif etki gösterme kapasiteleri sınırlıdır (Ho ve ark., 2015).

2.14.6. Elabela'nın Kardiyovasküler Sistemdeki Fonksiyonları ve Etkileri

Elabela, embriyonik kalp gelişiminde APJ reseptörünü aktive ederek kardiyak hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını teşvik eder. Yetişkinlerde ise kalp kası hücrelerinin sağlığını korur ve kardiyak fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur (Wang ve ark., 2013; Tupone ve ark., 2014).

Elabela, endotel hücrelerinde APJ reseptörünü aktive ederek damar tonusunu düzenler ve damar geçirgenliğini kontrol eder. Bu, kan basıncının düzenlenmesi ve damar sağlığının korunması açısından önemlidir (Wang ve ark., 2013).

Elabela, yeni damarların oluşumunu teşvik eden anjiyogenez süreçlerinde rol oynar. Bu süreç, tümör büyümesi, yara iyileşmesi ve kardiyovasküler yenilenme için kritik öneme sahiptir (Zhu ve ark., 2016).

Elabela, inflamasyon süreçlerini düzenleyerek anti-inflamatuar etkiler gösterir. Ayrıca, kardiyak fibrozis süreçlerini engelleyerek kalp dokusunun sertleşmesini önler. Ateroskleroz, damar duvarlarında yağ, kolesterol ve diğer maddelerin birikimiyle oluşan plakların gelişimidir. Elabela, inflamasyon süreçlerini düzenleyerek monosit göçünü kontrol eder ve plakalarda inflamasyonun şiddetini azaltır. Bu, plak stabilitesini artırarak kardiyovasküler olayların riskini azaltabilir (Zhu ve ark., 2016).

Kalp yetmezliği, kalbin yeterli miktarda kan pompalayamamasıdır. Elabela'nın anti-fibrotik etkileri, kalp dokusundaki fibrozis süreçlerini engelleyerek kalp yetmezliğinin

ilerlemesini yavaşlatabilir. Ayrıca, elabela'nın inflamasyonu azaltması, kalp dokusunun sağlığını korumada önemli bir rol oynar (Tupone ve ark., 2014).

Miyokard enfarktüsü sırasında, hasarlı kalp dokusuna monositlerin göçünü teşvik eden proinflamatuvar sitokinler arasında elabela da bulunur. Elabela'nın bu süreçteki rolü, inflamasyonun kontrol altında tutulmasını ve doku onarımının optimize edilmesini sağlayarak kalp fonksiyonlarının iyileşmesine katkıda bulunur. Ayrıca, elabela'nın anti-apoptotik etkileri, kalp kası hücrelerinin ölümünü engelleyerek hasarın sınırlandırılmasına yardımcı olabilir (Zhu ve ark., 2016).

Elabela, damar tonusunu düzenleyerek kan basıncının kontrol altında tutulmasına katkıda bulunur. Bu, hipertansiyonun (yüksek kan basıncı) yönetiminde elabela'nın potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Hipertansiyon, KAH'nın başlıca risk faktörlerinden biridir ve elabela'nın damar sağlığını koruyarak KAH riskini azaltması beklenmektedir (Wang ve ark., 2013).

Elabela'nın serum düzeyleri, kardiyovasküler hastalıkların tanısı ve prognozunda biyobelirteç olarak kullanılabilir. Düşük elabela seviyeleri, kalp yetmezliği ve ateroskleroz gibi hastalıkların ilerlemiş formlarıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca, elabela seviyelerinin izlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde faydalı olabilir (Zhu ve ark., 2016).

2.14.7. Elabela-APJ Etkileşimi ve Sinyal İletim Mekizmaları

Elabela, APJ reseptörüne bağlandığında fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) aktivasyonu başlar. Ardından AKT (Protein Kinase B) fosforile olur ve mTOR sinyal yolunu aktive eder. Bu yolak, özellikle:

- Kardiyomiyosit hayatta kalımı
- Anti-apoptotik mekanizmaların aktivasyonu
- Protein sentezi ve hücre büyümesi gibi kardiyoprotektif etkilerin temelini oluşturur (Li ve ark., 2020).

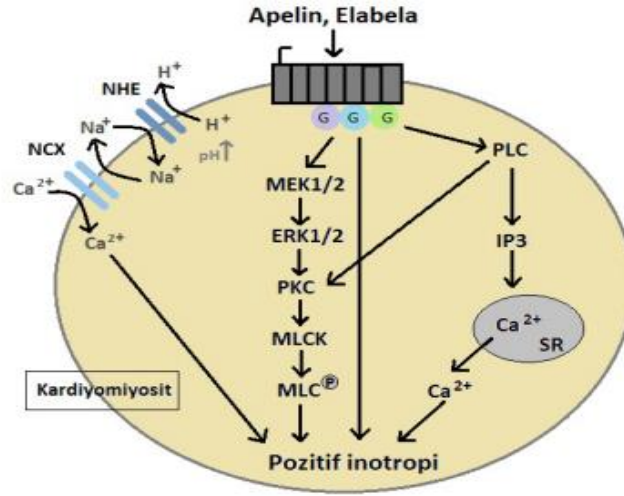
Elabela-APJ etkileşimi aynı zamanda ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) yolunu da aktive ederek, mitojenik ve hücre proliferatif etkiler sağlar. Bu yol, özellikle miyokardın hasar sonrası yeniden yapılanmasında ve fibrozisin önlenmesinde önemli rol oynar (Sato ve ark., 2021).

APJ aktivasyonu, endotelial hücrelerde eNOS (endothelial nitric oxide synthase) enzimini aktive ederek nitrik oksit üretimini artırır. NO, vazodilatasyon sağlayarak kan basıncını düşürür ve endotel fonksiyonunu iyileştirir. Bu yolak, hipertansiyonun önlenmesi ve koroner arter hastalıklarının seyrinde olumlu rol oynamaktadır (Yang ve ark., 2017).

Elabela'nın bir diğer önemli etkisi, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) ve Smad3 yolağını baskılamasıdır. Bu yolak, fibrozis gelişiminde önemli bir role sahiptir. Elabela, TGF- β 1/Smad3 sinyalleşmesini engelleyerek ventriküler fibrozisi azaltır, kalp yetmezliği gelişimini yavaşlatır (Li ve ark., 2020).

Elabela'nın yukarıda açıklanan yolaklar üzerinden oluşturduğu etkiler, onu kardiyovasküler hastalıkların hem tanısında hem de tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç ve hedef molekül haline getirmiştir. Özellikle miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati ve hipertansiyon gibi durumlarda yapılan hayvan model çalışmalarında Ela-32'nin:

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı
- Miyokardiyal fibrozisi azalttığı
- Endotel fonksiyonlarını düzenlediği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2018; Sato ve ark., 2021).



Şekil 2.7. Apelin ve Elabela'nın Kardiyomiyosit Üzerindeki Pozitif İnotropik Etkileri (Şahintürk ve İşbil, 2020).

Şekil 2.7’de gösterildiği üzere Apelin ve Elabela'nın kardiyomiyositlerde pozitif inotropik etki oluşturma mekanizmalarını özetlemektedir. Her iki peptid, APJ adı verilen G protein bağlı reseptörleri üzerinden sinyal iletim yollarını tetikleyerek hücre içi kasılma düzenini etkiler. MEK1/2 ve ERK1/2 yollarının uyarılmasıyla, protein kinaz C (PKC) ve ardından myosin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive olur. Bu süreç, myosin hafif zincirin (MLC) fosforilasyonunu artırarak miyokard hücrelerinin kasılma gücünü artırır. Buna ek olarak, fosfolipaz C (PLC) üzerinden inositol trifosfat (IP₃) sentezi sağlanır ve IP₃ aracılığıyla sarkoplazmik retikulumdan hücre içine kalsiyum salınımı gerçekleşir. Sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunun artışı, kas kasılmasını destekleyerek pozitif inotropi etkisi oluşturur. Ayrıca hücre içi iyon dengesini düzenleyen Na⁺/H⁺ değiştirici (NHE) ve Na⁺/Ca²⁺ değiştirici (NCX) mekanizmaları aracılığıyla pH artışı ve kalsiyum girişinin düzenlenmesi de bu süreci kuvvetlendirmektedir. Tüm bu yollar, Apelin ve Elabela'nın kardiyomiyosit kontraktilesini artırarak kardiyak fonksiyonları destekleyici rol oynadığını göstermektedir (Yang ve ark., 2017; Murza ve ark., 2019).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınan etik kurul onayı (Karar No/Tarih: 2023/379 – 01.09.2023) ile gerçekleştirildi. Bu araştırma prospektif-gözlemsel bir tasarımda planlandı. Projemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Kardiyovasküler Cerrahi (KVC) Anabilim Dalı birlikteliği ile gerçekleştirildi. Eylül 2023–Aralık 2024 döneminde, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan ve ilk kez koroner arter bypass greft ameliyatı uygulanacak hastalardan, rutin klinik işlemler sırasında alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri kullanıldı; hastalardan ayrıca kan örneği alınmadı. Kitler +4 °C' de buzdolabında saklandı.

Çalışmaya, 40–90 yaş aralığında olan, ilk kez CABG ameliyatı geçiren, KVC Yoğun Bakım'da tedavi gören ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan 30 hasta dâhil edildi. Dışlama kriterlerini karşılayan olgular çalışma popülasyonundan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan, ek kan alımı yapılmaksızın yalnızca rutin klinik kontroller sırasında alınan kan örneklerinden artan serum örnekleri değerlendirildi. Numuneler; Preoperatif dönem, Kalp akciğer makinasına bağlanıp aorta cross klempten kalktıktan 15 dk sonra, Postoperatif 3. gün olarak üç aşamada toplandı. Elde edilen serumların bir bölümü, standart biyokimya tüplerine transfer edilerek Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edildi. Bu örneklerde sırasıyla alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, troponin T ve kreatin kinaz-MB düzeyleri ölçüldü.

Çalışmadan dışlanma kriterleri, olası karıştırıcı etkileri en aza indirerek biyobelirteç ölçümlerinin güvenilirliğini artırmak amacıyla belirlendi. Buna göre; ikinci veya daha fazla kez CABG geçirecek olgular, eş zamanlı büyük kardiyak girişim (kapak replasmanı/tamiri, aort anevrizma onarımı vb.) ya da hemodinamik instabilite nedeniyle ilk 6 saat içinde acil kurtarma cerrahisi gerektiren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son dönem böbrek yetmezliği bulunan ($eGFR < 30$ ml veya diyaliz gereksinimi), ileri karaciğer yetmezliği olan , şiddetli pulmoner hipertansiyonlu (Paps > 50 mmHg) veya akciğer fibrozisi tanısı bulunan ve diyabet hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Akut enfeksiyon/sepsis tablosu (CRP > 10 mg/dL veya klinik bulgu), aktif malignite ya da son 6 ay içinde kemoterapi-radyoterapi öyküsü, aktif fazda kronik otoimmün-enflamatuvar hastalık (ör. RA, SLE) varlığı dâhilinde de örnekler çalışma popülasyonuna alınmadı. Son 30 gün içinde sistemik kortikosteroid veya immünsüpresif ilaç kullananlar ile preoperatif mekanik dolaşım desteği (IABP, ECMO) uygulanan olgular da dışlandı. Son olarak, perioperatif mortalite (< 24 saat) gelişen veya biyokimyasal veri saklama koşulları yetersiz olan numunelere sahip hastalar analizlere katılmadı. Venöz kan örnekleri 4.000 rpm’de 8 dk santrifüj edilerek serumlara ayrılmış, elde edilen serum fraksiyonları Eppendorf tüplerine aktarılıp tek donma-çözülme prensibine uyularak -80 °C’de çalışma gününe dek muhafaza edildi. Serum Elabela, IL1- β , IL-6, TNF alfa, MCP-1 ve Galectin-3 konsantrasyonları, ticari olarak temin edilen enzim bağlı immünoassay kitleri (ELISA) kullanılarak belirlendi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar, hemodinamik olarak stabil olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireylerden seçilmiştir. Tablo 3.1’de belirtildiği üzere kan örnekleme işlemleri, hastaların klinik süreçlerine göre üç farklı zaman noktasında gerçekleştirilmiştir. Bu zamanlamalar, kardiyopulmoner bypass (KPB) cerrahisinin fizyolojik etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirebilmek amacıyla belirlenmiştir. Her bir örnekleme zamanı, hastaların klinik durumu ve cerrahi süreci ile yakından ilişkilidir.

Tablo 3.1. Hasta Gruplarının Tanımları ve Kan Örnekleme Zamanları.

Grup	Zamanlama	Tanım
A Grubu	Preoperatif (Preop)	Hastanın kliniğe ilk yatışı sırasında, cerrahi öncesi döneme ait olarak alınan kan örneği.
B Grubu	Perfüzyon Dönemi	Kardiyopulmoner bypass (KPB) cihazına bağlantı sonrası, aort cross klempinin kaldırılmasından 15. dakika’da alınan kan örneği.
C Grubu	Postoperatif 3. Gün (Postop)	Cerrahi sonrası yoğun bakım izleminde, hastanın üçüncü günde alınan kan örneği.

Çalışmada yer alan her bir bireyden, herhangi bir ek müdahale uygulanmaksızın yalnızca rutin klinik takip sırasında alınan venöz kan örneklerinin artan serumları kullanıldı. Biyokimyasal analizler için örnekler, antikoagülan içermeyen jelli kırmızı kapaklı biyokimya tüplerine alındı. Elde edilen serum örnekleri, tek donma-çözülme kuralına uygun olarak eppendorf tüplere transfer edilip, analiz yapılncaya kadar -80 °C’de derin

dondurucuda saklandı. Ölçümler, üretici firma protokolüne uygun olarak, enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirildi.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimyasal parametreleri numune alınma gününde otoanalizörlerde Roche kitleri kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar kaydedildi. Bu parametreler; AST, ALT ve LDH, Biyokimya Otoanalizöründe (Roche Cobas 8000c702, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) ölçüldü. CK-MB, TROPONİN T Biyokimya Otoanalizöründe (Roche Cobas e601, Roche-Hitachi Diagnostics, Japonya) ölçüldü. ELISA yöntemiyle çalışılan parametreler (Elabela, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, Galectin-3) için, eppendorf tüplerde bulunan serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C derecede saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilip çalışıldı.

ELISA Ölçüm Prosedürü, Standartların Hazırlanması:

Hazırlık aşamasında önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. 6 standart için üzerinde konsantrasyonu yazılan eppendorf tüpler hazırlandı. Bütün tüplere 120 μ L standart seyreltici eklendi. Standart No.5 tüpüne Orijinal Standarttan 120 μ L konuldu. Böylece Orijinal Standart 1:2 oranında seyreltilmiş oldu. Standart No.5 tüpüne pipetaj yapılarak homojen bir karışım oluşması sağlandı ve bu tüpten 120 μ L Standart No.4 tüpüne aktarıldı. Seri dilüsyon yapılarak diğer standartlar hazırlandı. Standart No.0 tüpüne Orijinal Standarttan hiç konulmaz içerisinde sadece 120 μ L standart seyreltici vardı. Kalan çözeltiler bir ay içinde kullanılmak üzere -20 °C'de donduruldu.

Standart solüsyonların seyreltilmesi tablo 3.2 'deki gibi aşağıda verilmiştir:

Tablo 3.2. Standart solüsyonların seyreltilmesi.

Standart No.5	120 μ L Orijinal Standart + 120 μ L Standart Seyreltici
Standart No.4	120 μ L Standart No.5 + 120 μ L Standart Seyreltici
Standart No.3	120 μ L Standart No.4 + 120 μ L Standart Seyreltici
Standart No.2	120 μ L Standart No.3 + 120 μ L Standart Seyreltici
Standart No.1	120 μ L Standart No.2 + 120 μ L Standart Seyreltici
Standart No.0	120 μ L Standart Seyreltici

Wash Buffer (yıkama solüsyonu) hazırlanması:

20 mL yıkama tamponu konsantresini 25 kat deiyonize veya distile su ile seyreltip 500 mL yıkama tamponu elde edildi. Eğer konsantrede kristaller oluşmuşsa, kristaller tamamen çözülene kadar hafifçe karıştırıldı.

Analiz Prosedürü:

1. Tüm reaktifleri, standart çözeltileri ve numuneleri talimatlara uygun şekilde hazırlandı ve kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleşti.
2. Test için gerekli şerit ve kuyucuk sayısını belirlendi ve şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler ise 2-8 °C'de saklanmak üzere kaldırıldı.
3. İlk 6 kuyucuğa sırasıyla 0, 1, 2, 3, 4, ve 5 nolu standartlardan 50 µL standart eklendi. Standart kuyucuğuna antikor eklenmedi çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içermektedir.
4. Örnek kuyucuklarına 4 µL örnek serumu eklendi ve ardından örnek kuyucuklarına 10 µl biyotinlenmiş antikor eklendi, ardından hem örnek kuyucuklarına hemde standart kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi (Boş kontrol kuyucuğuna yani 0. Standarta eklenmedi). İyice karıştırılıp plaka ile kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Kapatıcıyı çıkarıp plaka yıkama tamponuyla her kuyucuğa 300 µL olacak şekilde 5 kez otomatik yıkama cihazında yıkandı. Plaka kağıt havlu üzerine kurulandı.
6. Her bir kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A eklendi ve ardından her bir kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plaka karanlıkta 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. 10 dk sonunda mavi renk oluştu.
7. Her bir kuyucuğa 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi ve oluşan mavi renk hemen sarıya döndü.
8. Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış ChemWell 2910 marka mikropilaka okuyucu (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy.

Palm City, USA) kullanarak her bir kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) belirlendi.

Tablo 3.3’ de gösterildiği üzere çalışmada yer alan hastalar, belirli zaman noktalarında alınan kan örneklerine göre üç farklı grup altında değerlendirilmiştir: preoperatif dönem, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gün. Bu zaman noktalarına göre hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır:

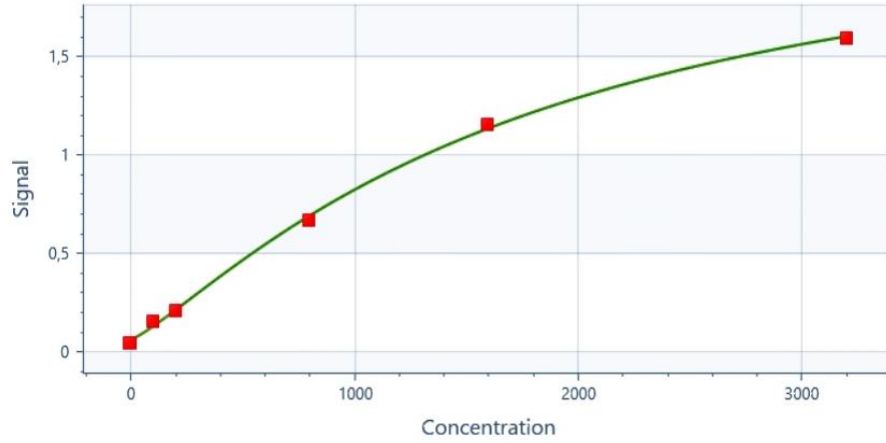
Tablo 3.3. Gruplar Arası Karşılaştırmaların Tanımları.

Grup Kodu	N	Karşılaştırma	Açıklama
A	30	Preop vs Perfüzyon	Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi karşılaştırması
B	30	Perfüzyon vs Postop	Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3. gün karşılaştırması
C	30	Preop vs Postop	Operasyon öncesi ile postoperatif 3. gün karşılaştırması

3.1. Serum Elabela Düzeylerinin Ölçümü

Projemizde serum Elabela düzeylerinin ölçümünde, Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, Shanghai, Çin) tarafından üretilen ticari bir ELISA kiti (Katalog No: E7331Hu) kullanıldı. Analizler, üretici firmanın protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Elabela düzeyleri, kantitatif olarak cinsinden ölçülerek sonuçlar pikogram/mililitre (pg/mL) olarak ifade edildi.

Standart eğri oluşturulması amacıyla kullanılan Elabela standart çözeltileri sırasıyla 1600 pg/mL, 800 pg/ml, 400 pg/mL, 200 pg/mL, 100 pg/mL ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında hazırlandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda çalışılmış olup Şekil 3.1’de çalışmaya ait standart eğrişi görülmektedir.

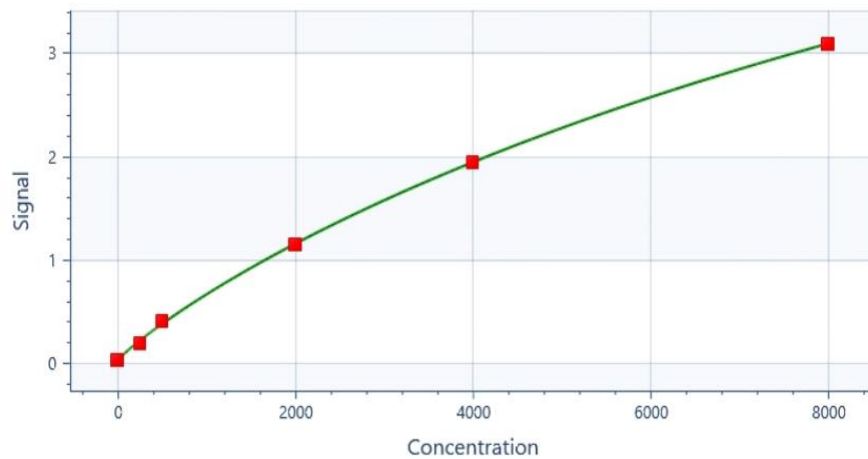


Şekil 3.1. Serum Elabela Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.

3.2. Serum IL-1 β Düzeylerinin Ölçümü

Serum IL-1 β düzeylerinin ölçümünde, Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, Shanghai, Çin) tarafından üretilen ticari ELISA kiti (Katalog No: E0143Hu) kullanılmıştır. Ölçüm sonuçları pikogram/mililitre (pg/mL) olarak ifade edildi.

Standart eğri oluşturmak amacıyla kullanılan IL-1 β standart çözeltileri sırasıyla 4000 pg/mL, 2000 pg/mL, 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında hazırlandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda çalışılmış olup Şekil 3.2’de çalışmaya ait standart eğrisi görülmektedir.

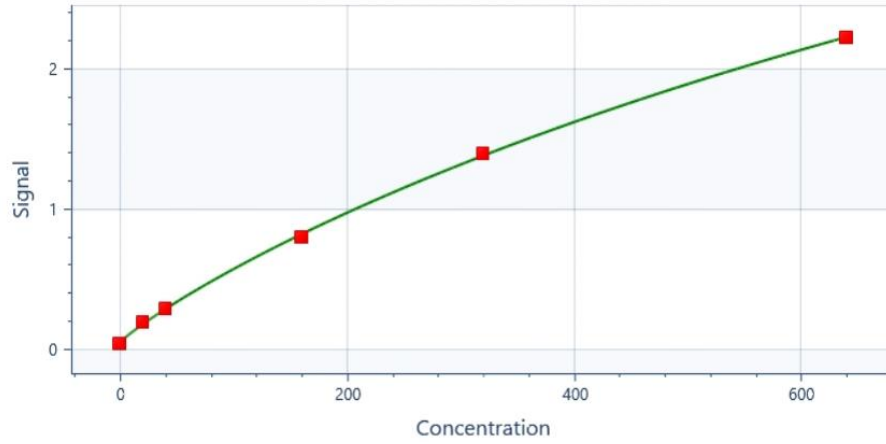


Şekil 3.2. Serum IL-1 β Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.

3.3. Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümü

Serum IL-6 düzeylerinin tayininde, Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, Shanghai, Çin) tarafından üretilen ticari ELISA kiti (Katalog No: E0090Hu) kullanıldı. Ölçümler nanogram/litre (ng/L) olarak ifade edildi.

Standart eğri oluşturmak amacıyla kullanılan IL-6 standart çözeltileri sırasıyla 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L, 20 ng/L ve 0 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda çalışılmış olup Şekil 3.3’de çalışmaya ait standart eğrişi görülmektedir.

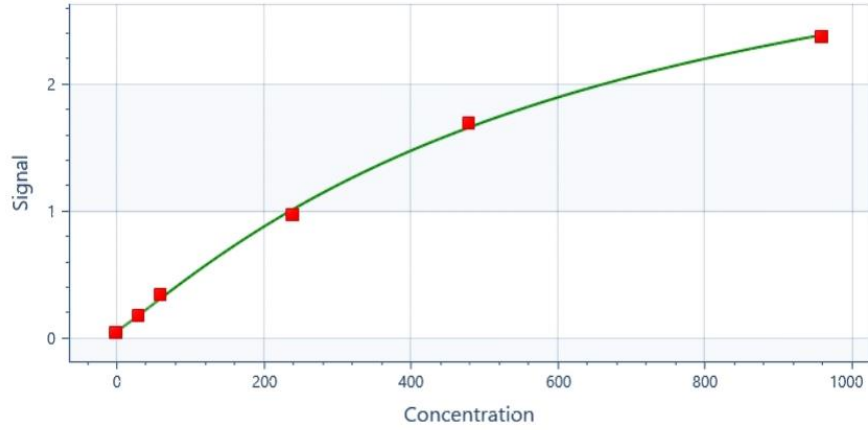


Şekil 3.3. Serum IL-6 Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.

3.4. Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümü

Serum TNF- α düzeylerinin ölçümünde, Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, Shanghai, Çin) tarafından üretilen ticari ELISA kiti (Katalog No: E0082Hu) kullanıldı. Ölçümler nanogram/litre (ng/L) olarak ifade edildi.

Standart eğri oluşturulmasında kullanılan TNF- α standart çözeltileri sırasıyla 480 ng/L, 240 ng/L, 120 ng/L, 60 ng/L, 30 ng/L ve 0 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda çalışılmış olup Şekil 3.4’de çalışmaya ait standart eğrişi görülmektedir.

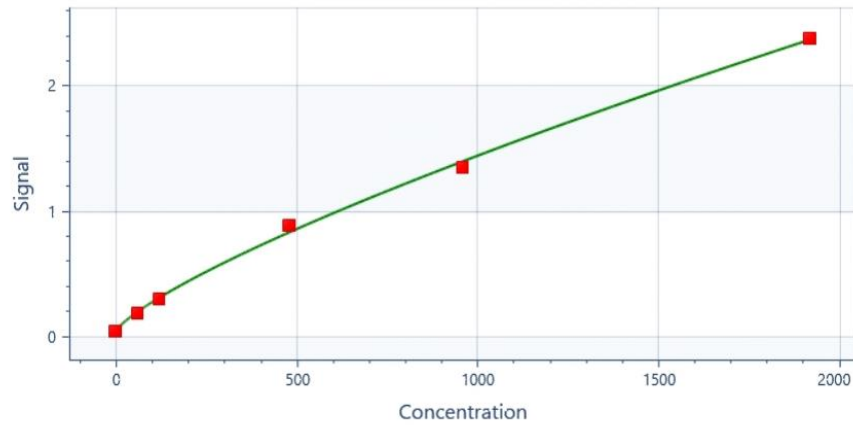


Şekil 3.4. Serum TNF- α Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.

3.5. Serum MCP-1 Düzeylerinin Ölçümü

Serum MCP-1 düzeylerinin ölçümünde, Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, Shanghai, Çin) tarafından üretilen ticari ELISA kiti (Katalog No: E0124Hu) kullanılmıştır. Ölçümler nanogram/litre (ng/L) olarak ifade edildi.

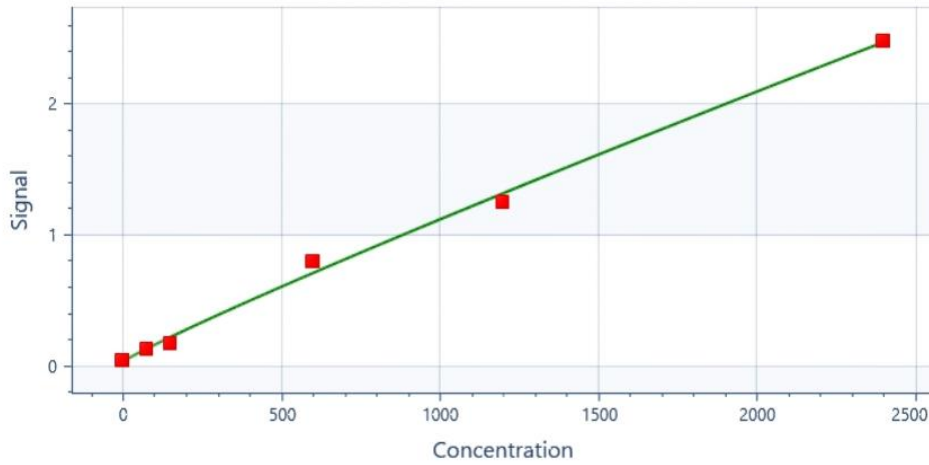
Standart eğri oluşturmak amacıyla kullanılan MCP-1 standart çözeltileri sırasıyla 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L, 20 ng/L ve 0 ng/L konsantrasyonlarında hazırlandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda çalışılmış olup Şekil 3.5’de çalışmaya ait standart eğrişi görülmektedir.



Şekil 3.5. Serum MCP-1 Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.

3.6. Serum Galectin-3 Düzeylerinin Ölçümü

Serum Galectin-3 düzeylerinin ölçümünde, Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, Shanghai, Çin) tarafından üretilen ticari ELISA kiti (Katalog No: E1951Hu) kullanılmıştır. Ölçümler pikogram/mililitre (pg/mL) olarak ifade edildi. Standart eğri oluşturulması amacıyla kullanılan Galectin-3 standart çözeltileri sırasıyla 1200 pg/mL, 600 pg/mL, 300 pg/mL, 150 pg/mL, 75 pg/mL ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında hazırlandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda çalışılmış olup Şekil 3.6'da çalışmaya ait standart eğrişi görülmektedir.



Şekil 3.6. Serum Galectin-3 Düzeylerinin Ölçümüne Ait Absorbans Eğrisi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım göstermeyen veriler için Friedman testi kullanılmıştır. Zaman noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerde, ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-rank testi ile yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile güncellenerek $p < 0,017$ olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, değişkenlerin dağılım durumuna göre medyan (interkuartil aralık, IQR) veya ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde ifade edilmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Ek olarak, Elabela düzeyleri ile diğer biyobelirteçler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, Galectin-3, Troponin T, CK-MB, ALT, AST ve LDH) arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Korelasyon katsayıları (r) hesaplanarak pozitif ya da negatif yönlü ilişkiler değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlılık p-değeri ile belirlenmiştir. Korelasyon derecesi; r=0,00–0,25 çok zayıf, r=0,26–0,50 zayıf, r=0,51–0,75 orta, r=0,76–1,00 güçlü olarak sınıflandırılmıştır.



4.BULGULAR

Katılımcıların %66,7'si erkek (n=20), %33,3'ü kadın (n=10) olup, yaş ortalaması 66,3±6,4 yıl olarak hesaplanmıştır. Yaş değişkeninin medyan değeri ise 65,5 olarak bulunmuştur. Sağkalım durumuna göre katılımcıların büyük çoğunluğu (%96,7; n=29) sağ iken, yalnızca bir katılımcının (%3,3) Ex olduğu saptanmıştır. Bu veriler, çalışma grubunun çoğunlukla ileri yaşta ve erkek bireylerden oluştuğunu göstermektedir. Tablo 4.1'de, bu çalışmaya katılan bireylerin demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur:

Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.

		N	ORTALAMA	MEDYAN	S.S
Cinsiyet	Erkek	20	-	-	-
	Kadın	10	-	-	-
Yaş		30	66,3	65,5	6,4
Sağkalım	Sağ	29	-	-	-
	EX	1	-	-	-

Tablo 4.2'de, çalışmaya katılan bireylerin preoperatif, perfüzyon ve postoperatif 3. gün dönemlerine ait serum biyobelirteç düzeylerinin ortalama ± standart sapma ve medyan değerleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

İncelenen biyobelirteçler arasında inflamatuvar göstergeler olan IL-1 β , IL-6, TNF- α , Galectin-3 ve MCP-1 ile birlikte kardiyovasküler ve organ hasarı ile ilişkili Elabela, Troponin T, AST, ALT, LDH ve CK-MB parametreleri yer almaktadır.

Her bir belirteç için üç zaman noktasında ölçüm yapılmış; bu sayede ameliyat sürecinin inflamatuvar ve kardiyak biyobelirteçler üzerindeki etkileri izlenebilmiştir. Özellikle perfüzyon döneminde birçok parametrede artış gözlenirken, postoperatif 3. günde bazı belirteçlerde bu seviyelerde kısmi düşüş izlenmiştir.

Tablo 4.2. Preoperatif, Perfüzyon ve Postoperatif Dönemlerde Serum Biyobelirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	PREOP (n=30)		PERFÜZYON (n=30)		POSTOP 3. GÜN (n=30)	
	Ortalama ±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan	Ortalama±SS	Medyan
IL1-β	1113,73±1278,03	702,7	1599,85±1639,02	1046,5	1195,46±1263,98	764,4
IL-6	111,39±113,83	69,81	151,86±135,27	109,8	118,94±108,17	91,925
TNF alfa	24,34 ± 21,98	19,6	36,96 ± 30,83	26,3	26,71 ± 24,78	21,4
Galectin-3	391,18±364,41	282,3	644,12±540,53	416,85	424,18±368,80	277,4
Elabela	459,80±485,65	373,2	729,75±509,95	647,5	553,94±484,89	427,8
TroponinT	0,13±0,36	0,022	0,26±0,30	0,14	0,30±0,39	0,1535
AST	31,67±27,20	21,5	36±18,81	28,5	38,5±25,83	33
ALT	22,73±10,86	18,5	25,5±16,24	21	31,53±45,79	22,5
LDH	288,80±186,58	230,5	284,43±101,94	268,5	323,03±97,46	306
CKMB	6,90±15,92	2,74	9,89±8,08	8,77	3,91±3,23	2,79
MCPI	302,26±378,21	207,6	444,25±452,04	304,35	337,56±338,05	239,45

4.1. Elabela Seviyeleri

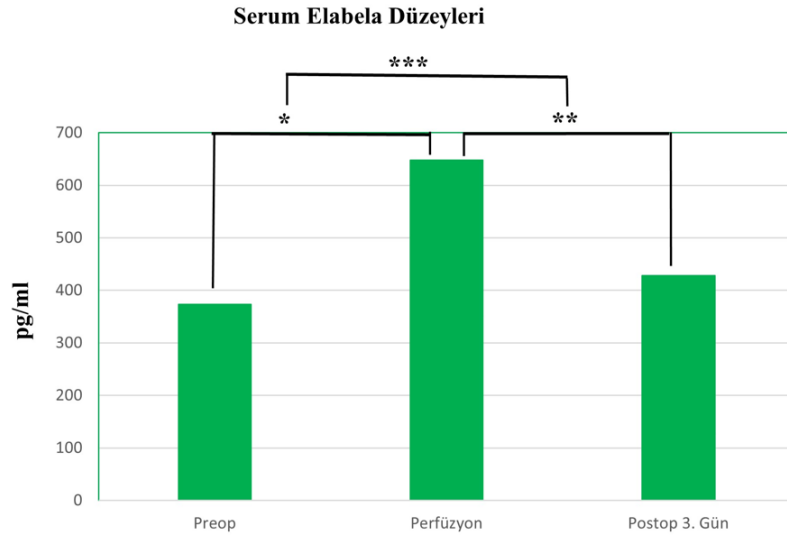
Bu çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum düzeyleri karşılaştırılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi sonucuna bakılarak incelenmiş olup bu test sonucuna göre çalışmadaki verilerin normal dağılmadığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla Non Parametrik testler kullanılarak veriler analiz edilmiştir.

Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum Elabela düzeyleri karşılaştırılmıştır. Her bir zaman noktasına ait tanımlayıcı istatistikler ve istatistiksel analiz Tablo 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Elabela düzeylerinin karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (pg/ml)	Medyan	P
Preop	30	459,80 $\pm$ 485,65	373,2	p < 0,001
Perfüzyon	30	729,75 $\pm$ 509,95	647,5	p < 0,001
Postop 3. Gün	30	553,94 $\pm$ 484,89	427,8	p < 0,001

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk normallik testi sonucuna bakılarak incelenmiş olup bu test sonucuna göre verilerin normal dağılmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuca göre Non-Parametrik testlerden Friedman Testi ile ölçüm dönemleri arasında Elabela ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır (Tablo 4.3; $\chi^2 = 55,88$, p < 0,01). İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ve Bonferroni Düzeltmesi yapılmış olup test sonuçlarına göre en belirgin artış, preoperatif dönemden perfüzyon dönemine geçerken gözlenmiştir. Perfüzyon sonrasında düzeylerde azalma gözlenirse de postoperatif 3. gün değerleri hâlâ preoperatif düzeylerin üzerindedir.



Şekil 4.1. Serum Elabela sonuçları. Hastaların operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: p<0,001). Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (**: p <0,001). Operasyon öncesi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (***: p < 0,001).

Şekil 4.1’de, serum Elabela düzeylerinin zamanla değişimi gösterilmiştir. Preoperatif döneme kıyasla perfüzyon döneminde Elabela düzeyleri anlamlı şekilde artmıştır (p<0,001). Postoperatif 3. günde ise düzeylerde azalma izlenmiş, ancak preoperatif düzeylerden hâlâ anlamlı olarak yüksektir (p<0,001). Üç zaman noktası arasındaki tüm

karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgular, Elabela'nın cerrahi sürece duyarlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

4.2. IL-1 β Seviyeleri

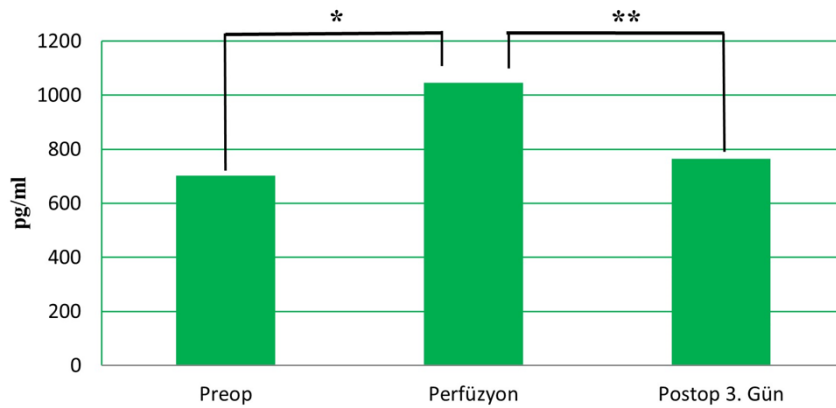
Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum IL-1 β düzeylerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4. IL-1 β Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (pg/ml)	Medyan	P
Preop	30	1113,73 $\pm$ 1278,03	702,7	$p = 0,002$
Perfüzyon	30	1599,85 $\pm$ 1639,02	1046,5	$p = 0,015$
Postop 3. Gün	30	1195,46 $\pm$ 1263,98	764,4	$p = 0,416$

Tablo 4.4'de Friedman Testi ile ameliyat dönemleri arasında IL-1 β ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır (Tablo 4.3; $\chi^2 = 13,40$, $p<0,001$). İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ve Bonferroni Düzeltmesi yapılmış olup test sonuçlarına göre IL-1 β düzeyleri, preoperatif döneme kıyasla perfüzyon döneminde anlamlı şekilde artış göstermiş, ancak postoperatif 3. günde bu artış azalarak preoperatif düzeylere yaklaşmıştır. En belirgin fark, preop ve perfüzyon geçişinde gözlenmiştir.

Serum IL-1 β Düzeyleri



Şekil 4.2. Serum IL-1 β sonuçları. Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: $p=0,002$). Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (**: $p=0,015$).

Şekil 4.2’de serum IL-1 β düzeylerinin zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. Perfüzyon döneminde IL-1 β düzeyleri preop döneme göre anlamlı şekilde artmıştır (p=0,002). Postoperatif 3. günde ise düzeylerde azalma izlenmiş ve bu düşüş perfüzyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,015). Bulgular, IL-1 β ’nin cerrahiye karşı erken inflamatuvar yanıt gösterdiğini ortaya koymaktadır.

4.3. IL-6 Seviyeleri

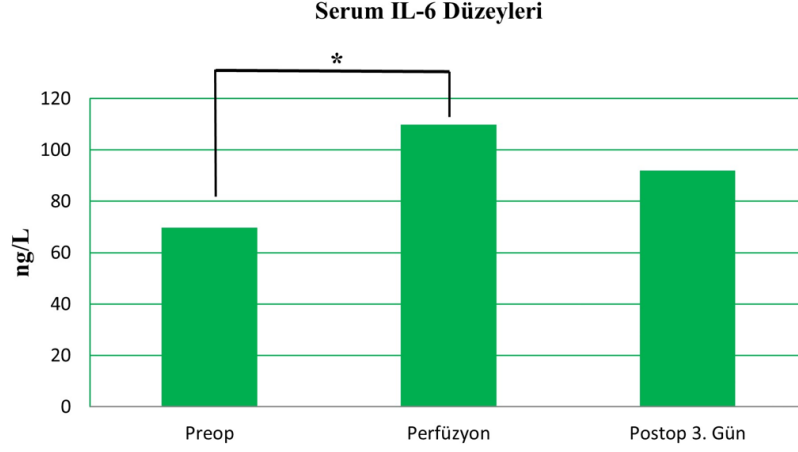
Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum IL-6 düzeylerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.5. IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (ng/L)	Medyan	P
Preop	30	111,39 $\pm$ 113,83	69,8	p = 0,012
Perfüzyon	30	151,86 $\pm$ 135,27	109,8	p = 0,164
Postop 3. Gün	30	118,94 $\pm$ 108,17	91,9	p = 0,245

Tablo 4.5’de Friedman Testi ile ameliyat dönemleri arasında IL-6 ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır (Tablo 4.5; $\chi^2=6,87$, p=0,032). İkili karşılaştırmalarda Wilcoxon testi ve Bonferroni düzeltmesi uygulanmış; IL-6 düzeylerinde anlamlı artış, perfüzyon döneminde (aort klempinin kaldırılmasından 15 dakika sonra) saptanmıştır. Postoperatif 3. günde IL-6 düzeylerinde anlamlı bir azalma izlenmemiştir; bu da inflamatuvar yanıtın hâlen sürdüğünü düşündürmektedir.

Şekil 4.3’te serum IL-6 düzeylerinin zamanla değişimi gösterilmiştir. Perfüzyon döneminde IL-6 düzeyleri, preoperatif döneme kıyasla anlamlı şekilde artış göstermiştir (p=0.012). Bu artış, cerrahi sürecin tetiklediği inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilebilir. Postoperatif 3. gün düzeyleri ise istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir



Şekil 4.3. Serum IL-6 sonuçları. Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: $p = 0,012$).

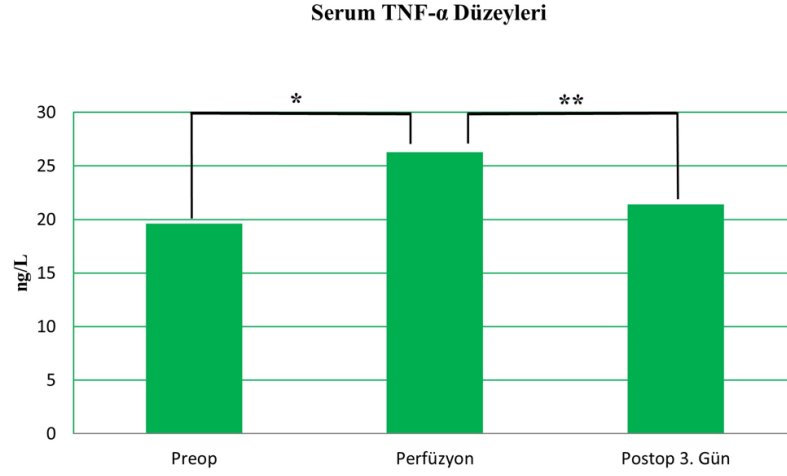
4.4. TNF- α Seviyeleri

Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum TNF- α düzeylerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (ng/L)	Medyan	P
Preop	30	24,34 $\pm$ 21,98	19,6	$p < 0,001$
Perfüzyon	30	36,96 $\pm$ 30,83	26,3	$p = 0,002$
Postop 3. Gün	30	26,71 $\pm$ 24,78	21,4	$p = 0,556$

Tablo 4.6’da Friedman Testi ile ameliyat dönemleri arasında TNF- α ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır (Tablo 4.6; $\chi^2 = 12,87$, $p = 0,002$). İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ve Bonferroni Düzeltmesi yapılmış olup test sonuçlarına göre TNF- α düzeylerinde perfüzyon döneminde anlamlı artış izlenmiş, bu artış postoperatif 3. günde anlamlı şekilde gerilemiştir.



Şekil 4.4. Serum TNF- α sonuçları. Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: $p < 0,001$). Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (**: $p = 0,002$).

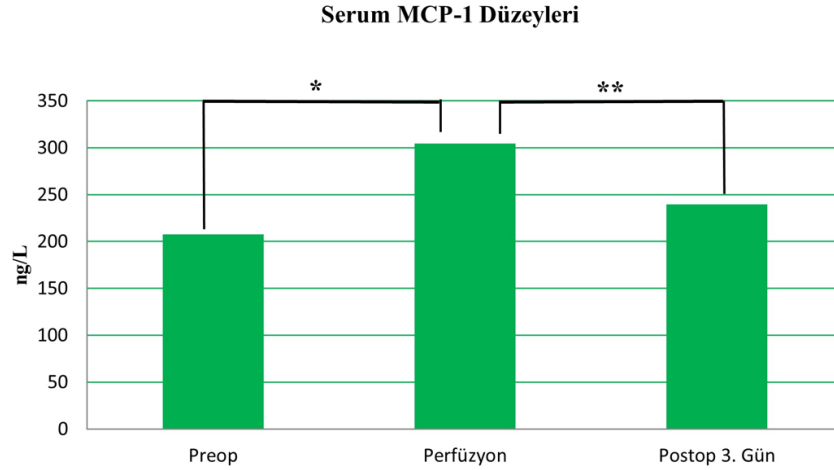
4.5. MCP-1 Seviyeleri

Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum/MCP-1 düzeylerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.7. MCP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (ng/L)	Medyan	P
Preop	30	302,26 $\pm$ 378,21	207,6	$p < 0,001$
Perfüzyon	30	444,25 $\pm$ 452,04	304,4	$p = 0,002$
Postop 3. Gün	30	337,56 $\pm$ 338,05	239,4	$p = 0,076$

Tablo 4.7’de Friedman Testi ile ameliyat dönemleri arasında MCP-1 ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır (Tablo 4.7; $\chi^2=17,87$, $p<0,001$). İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ve Bonferroni Düzeltmesi yapılmış olup test sonuçlarına göre MCP-1 düzeyleri, KPB sırasında (Kalp-akciğer makinesinden aorta cross klemp kalktıktan 15 dakika sonrası) anlamlı olarak artış göstermiştir. Bu artış, sistemik enflamatuvar yanıtın erken göstergesi olarak değerlendirilebilir. Postoperatif 3. günde ise MCP-1 düzeylerinde anlamlı bir azalma izlenmiş, ancak bu düşüş preoperatif düzeylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, MCP-1’in akut faz cevabının cerrahi sonrası hızla regüle edildiğini göstermektedir.



Şekil 4.5. Serum MCP-1 sonuçları. Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: $p < 0,001$). Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (**: $p = 0,002$).

Şekil 4.5'te serum MCP-1 düzeylerinin zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. Perfüzyon döneminde MCP-1 düzeyleri, preoperatif döneme kıyasla anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,001$). Postoperatif 3. günde ise MCP-1 düzeylerinde anlamlı bir azalma izlenmiş, ancak düzeyler preoperatif döneme göre hâlâ yüksek kalmıştır ($p = 0,002$). Bu bulgular, MCP-1'in cerrahi sürece erken inflamatuvar yanıt verdiğini ve bu yanıtın zamanla regüle edildiğini düşündürmektedir.

4.6. Galectin-3 Seviyeleri

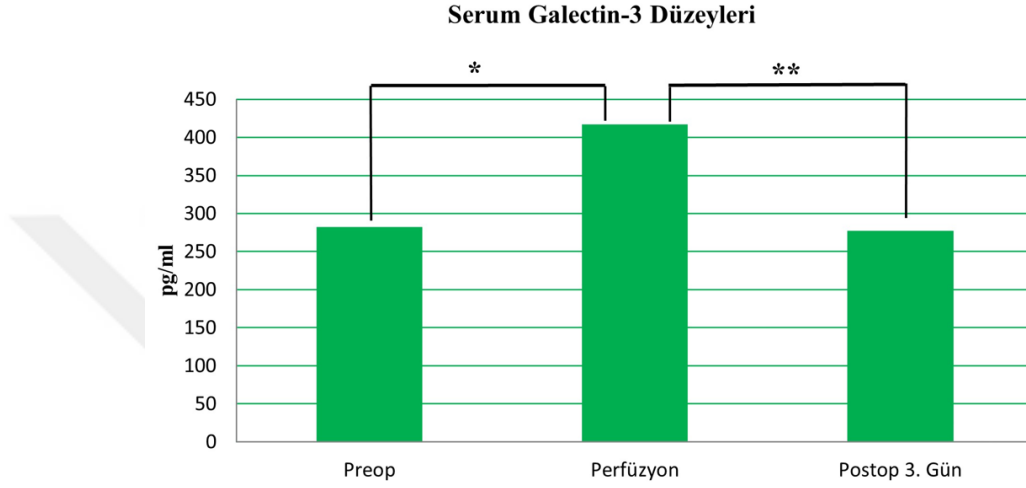
Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum Galectin-3 düzeylerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.8. Galectin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (pg/ml)	Medyan	P
Preop	30	391,18 $\pm$ 364,41	282,3	$p < 0,001$
Perfüzyon	30	644,12 $\pm$ 540,53	416,8	$p < 0,001$
Postop 3. Gün	30	424,18 $\pm$ 368,80	277,4	$p = 0,556$

Tablo 4.8'da Friedman Testi ile ameliyat dönemleri arasında Galectin-3 ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır (Tablo 4.8; $\chi^2 = 11,67$, $p = 0,003$). İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ve Bonferroni Düzeltmesi yapılmış olup

test sonuçlarına göre Galectin-3 düzeyleri, kardiyopulmoner baypas sırasında anlamlı şekilde artış göstermiştir. Bu durum akut inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olabilir. Postoperatif 3. günde ise Galectin-3 düzeyleri anlamlı şekilde düşmüş ve tekrar preoperatif düzeylere benzer hale gelmiştir. Bu bulgu, cerrahiye bağlı inflamatuvar sürecin erken dönemde regüle olabileceğini göstermektedir.



Şekil 4.6. Serum Galectin-3 sonuçları. Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: $p < 0,001$). Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (**: $p < 0,001$).

Şekil 4.6’da serum Galectin-3 düzeylerinin zamanla değişimi sunulmuştur. Perfüzyon döneminde Galectin-3 düzeyleri, preoperatif döneme göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,001$). Postoperatif 3. günde ise düzeylerde anlamlı bir azalma izlenmiş ve bu fark perfüzyon dönemine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bulgular, Galectin-3’ün cerrahiye bağlı inflamatuvar yanıtı duyarlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

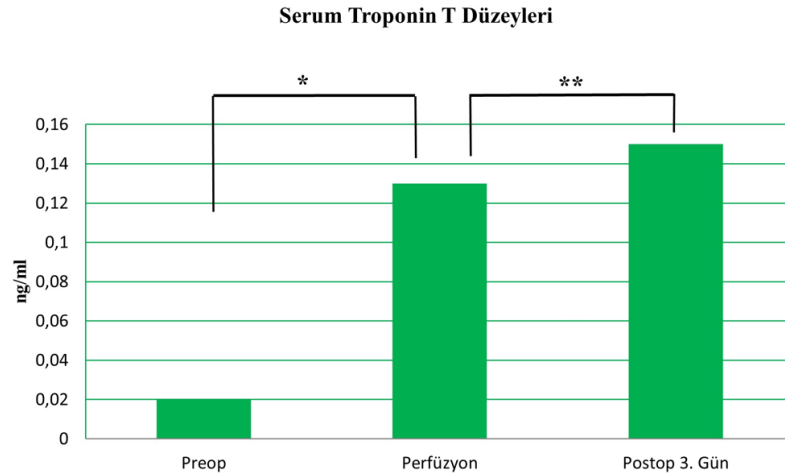
4.7. Troponin T Seviyeleri

Çalışmada, hastaların ameliyat öncesi, perfüzyon dönemi ve postoperatif 3. gündeki serum Troponin T düzeylerine göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.9. Troponin T Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Ölçüm Değerleri	N	Ortalama $\pm$ SS (pg/ml)	Medyan	P
Preop	30	0,13 $\pm$ 0.36	0,02	p < 0,001
Perfüzyon	30	0,26+0,30	0,13	p < 0,001
Postop 3. Gün	30	0,30+0,39	0,15	p=0,839

Tablo 4.9’da Friedman Testi ile ameliyat dönemleri arasında Troponin T ölçümleri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Bu test sonucuna göre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 4.9; $\chi^2 = 31,4$, p < 0,001).İkili karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ve Bonferroni Düzeltmesi yapılmış olup test sonuçlarına göre Troponin T düzeylerinde, KPB sırasında ve sonrasında gözlenen artışlar, kardiyak doku hasarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle postoperatif 3. günde Troponin T düzeylerinin en yüksek değerlere ulaşması, cerrahi sürecin kardiyomiyosit hasarı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4.7. Troponin T sonuçları. Hastanın operasyon öncesi ve perfüzyon dönemi kıyaslandığında (*: p< 0,001). Perfüzyon dönemi ile postoperatif 3.gün kıyaslandığında (**: p < 0,001).

Şekil 4.7’de serum Troponin T düzeylerinin zamanla değişimi gösterilmiştir. Perfüzyon döneminde Troponin T düzeylerinde, preoperatif döneme göre anlamlı bir artış izlenmiştir (p<0,001). Postoperatif 3. günde ise bu artışın sürdüğü ve perfüzyon dönemine kıyasla düzeylerin daha da yükseldiği görülmüştür (p<0,001). Bu sonuçlar, Troponin T’nin kardiyak doku hasarını yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

4.8. Biyobelirteçler Arası Korelasyon Analizi

Bu çalışmada, Elabela, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, Galectin-3 ve Troponin T düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Her bir belirtecin Preop, Perfüzyon ve Postop 3. gün düzeylerinin ortalaması alınarak genel korelasyon matrisi oluşturulmuş olup Korelasyon katsayıları Tablo 4.10’de sunulmuştur.

Tablo 4.10. Biyobelirteçler Arası Spearman Korelasyon Katsayıları (R).

	Elabela	IL-1β	IL-6	TNF-α	MCP-1	Galectin-3
Elabela	1,00	0,68	0,66	0,85	0,83	0,84
IL-1β	0,68	1,00	0,78	0,71	0,64	0,83
IL-6	0,66	0,78	1,00	0,66	0,57	0,74
TNF-α	0,85	0,71	0,66	1,00	0,76	0,92
MCP-1	0,83	0,64	0,57	0,76	1,00	0,73
Galectin-3	0,84	0,83	0,74	0,92	0,73	1,00
Troponin T	0,02	-0,08	0,08	-0,05	-0,17	-0,13

Tablo 4.10’deki sonuçlara göre Elabela, tüm inflamatuvar belirteçlerle (TNF- α , MCP-1, Galectin-3) yüksek pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 4.10; $r > 0,80$). Ayrıca Elabela ile Troponin T arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.10; $r = 0,02$). Bir diğer önemli durum ise TNF- α ile Galectin-3 arasında gerçekleşmiş olup gözlenen çok yüksek korelasyon (Tablo 4.10; $r = 0,92$), inflamatuvar yanıtların paralel seyrettiğini düşündürülebilir.

4.9. Elabela ve Diğer Biyobelirteçler Arasındaki Korelasyon Analizi

Çalışmada, Elabela düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, Galectin-3), kardiyak enzimler (Troponin T, CK-MB) ve karaciğer enzimleri (AST, ALT, LDH) arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Her bireyin üç zaman noktasındaki (preop, perfüzyon, postop 3.gün) ortalama değerleri kullanılarak korelasyon matrisi oluşturulmuştur. Bulgular Tablo 4.11’de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Elabela ve Diğer Biyobelirteçler Arası Spearman Korelasyon Katsayıları (R).

Belirteç	Korelasyon Katsayısı (r)
TNF-α	0,85
Galectin-3	0,84
MCP-1	0,83
IL-1β	0,68
IL-6	0,66
Troponin T	0,02
CK-MB	0,10
ALT	0,08
LDH	0,03
AST	-0,12

Tablo 4.11’da serum Elabela ve diğer biyobelirteç düzeyleri ile araştırılan parametre arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir:

Serum TNF- α ile serum Elabela arasında çok güçlü pozitif bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.11; r = 0,85). Bu durum, TNF- α düzeyindeki artışın, serum Elabela düzeyi ile anlamlı ve güçlü bir şekilde paralel seyrettiğini göstermektedir. Serum Galectin-3 (Tablo 4.11; r = 0,84) ve Serum MCP-1 (Tablo 4.11; r = 0,83) için de benzer şekilde serum Elabela düzeyi ile güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum IL-1 β (Tablo 4.11; r = 0,68) ve Serum IL-6 (Tablo 4.11; r = 0,66) ile elde edilen korelasyon katsayıları serum Elabela düzeyi ile orta düzeyde pozitif bir ilişkiyi işaret etmektedir.

Bu bulgular, inflamatuvar süreçlerde bu interlökinlerin belirli ölçüde etkili olduğunu desteklemektedir. Troponin T için r = 0,02, LDH için r = 0,03 olarak bulunmuş ve bu sonuçlar serum Elabela düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. CK-MB (Tablo 4.11; r = 0,10) ve ALT (Tablo 4.11; r = 0,08) düzeyleri ile serum Elabela arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu zayıf ilişkiler, klinik olarak anlamlı olmayabilir. AST ile ilişki ise zayıf negatif korelasyon düzeyindedir. (Tablo 4.11; r = -0,12). Negatif yönde zayıf bir eğilim göstermesi, AST düzeyindeki artışın serum Elabela düzeyi ile ters yönde ancak zayıf bir ilişkide olduğunu göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmamızda ilk kez koroner arter bypass greftleme ameliyatı geçirecek hastalarda serum Elabela, serum IL-1 β , serum IL-6, serum TNF- α , serum MCP-1, serum Galectin-3 ve klasik kardiyak belirteçlerden Troponin T, CK-MB, LDH, AST ve ALT'nin zaman içinde gösterdiği değişimler incelemiştir. Çalışmamızdaki bulgular, bu biyobelirteçlerin kardiyopulmoner baypas cihazına bağlanıp aorta cross klemp kalktıktan 15 dakika sonrasında sistemik inflamatuvar yanıtı ve potansiyel kardiyak hasarı yansıtmak için önemli göstergeler sağladığını ortaya koymuştur. Çalışmamızdaki bu bulgular, kardiyovasküler cerrahinin neden olduğu fizyolojik stresin biyokimyasal yansımalarını ortaya koyarak klinik izlem açısından kıymetli veriler sunmaktadır.

Peptid yapıda bir molekül olan Elabela, reseptörü aracılığıyla kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olmakta ve literatürde yeni nesil hormonlar arasında yer almaktadır. Özellikle son yıllarda, antiinflamatuvar özellikleri ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle dikkat çeken bu peptid, cerrahi müdahaleye bağlı gelişen stres ve inflamatuvar yanıtların değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç adayı olarak önerilmektedir (Ho ve ark., 2015; Yang ve ark., 2018; Sato ve ark., 2021).

Bu çalışmamızda serum Elabela düzeyleri, preoperatif döneme göre perfüzyon döneminde ve postoperatif 3. gün anlamlı artış göstermiştir (Tablo 4.3, $p < 0,001$). Çalışmamızda özellikle CABG sırasında kardiyopulmoner cihaza bağlanıp aorta cross klemp kalktıktan 15 dakika sonrasında serum Elabela'nın sistemik inflamatuvar yanıtın erken fazlarında rol oynadığını saptadık. Bu durum serum Elabela düzeylerinin kardiyak hasarı ortaya koyan kardiyak bir biyobelirteç olan Troponin T'den daha hızlı sürede yükseldiğini çalışmamızda ortaya koymuştur.

Ayrıca Elabela düzeylerinin TNF- α , MCP-1 ve Galectin-3 gibi proinflamatuvar belirteçlerle güçlü korelasyon göstermiş (Tablo 4.10, $r > 0,80$), Elabela'nın inflamatuvar yanıtı modüle eden bir aracı olabileceğini desteklemektedir. Zhang ve ark. (2018) tarafından bildirildiği üzere, Elabela'nın endotelial disfonksiyonu baskılayarak vasküler koruyucu etki gösterebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, çalışmamız tarafından da desteklenmiştir.

Çalışmamızda Elabela'nın Galectin-3 ile gösterdiği korelasyon, fibrotik yanıt ve doku yeniden yapılanması sürecine de katkı sağladığını düşündürmüştür.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, Troponin T düzeylerinin hem perfüzyon döneminde hem de postoperatif 3. günde, ameliyat öncesine kıyasla anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. Buna karşılık, Elabela düzeyleri ile Troponin T düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, her iki biyobelirtecin farklı fizyopatolojik süreçleri yansıttığını düşündürmektedir. Troponin T miyokardiyal nekrozu yansıtırken, Elabela'nın daha çok sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Kardiyomiyosit membran bütünlüğünün bozulması sonucunda kana salınır ve bu nedenle akut miyokardiyal hasarın saptanmasında en güvenilir tanısal göstergelerden biri olarak kabul görmektedir (Thygesen ve ark., 2018). Buna karşılık Elabela, damar genişliği, endotel sağlığı ve kalp dokusunun yeniden yapılanması gibi süreçlerde görev alan, daha çok erken dönem düzenleyici mekanizmalarla ilişkilendirilen bir peptid yapılı hormondur. Çeşitli çalışmalarda, Elabela'nın apelin reseptörü aracılığıyla etkisini gösterdiği; bu yolla kardiyovasküler sistemi oksidatif stres ve inflamatuvar etkilerden koruduğu bildirilmiştir. (Wang ve ark., 2015). Bu bağlamda çalışmamızda, Elabela'nın Troponin T'ye kıyasla doğrudan miyokardiyal nekrozu değil, daha çok endotelial disfonksiyon, hemodinamik stres ve vasküler regülasyon gibi hasar öncesi mekanizmaları temsil eden bir biyobelirteç olduğu değerlendirilmektedir. Dolayısıyla, bu iki belirteç birbirini tamamlayıcı nitelikte olup, birlikte değerlendirilmesi hem erken dönem fizyopatolojik değişiklikleri hem de ilerleyen miyokard hasarını bütüncül bir şekilde yansıtabileceğini çalışmamızda ortaya koymuş olduk.

Elabela ve Troponin T'nin postoperatif artışlarının karşılaştırılması, Elabela'nın daha erken ve daha belirgin bir değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, Elabela'nın yarılanma ömrünün Troponin T'ye kıyasla daha kısa olabileceğine işaret etmektedir. Zira daha kısa yarılanma ömrüne sahip biyobelirteçler, fizyopatolojik değişimlere daha hızlı yanıt verir ve erken faz inflamatuvar süreçlerin izlenmesinde daha hassas göstergeler olarak öne çıkar. Buna karşılık, Troponin T'nin dolaşımında daha uzun süre kalması, onu geç dönem kardiyomiyosit nekrozu için uygun bir belirteç haline getirmektedir.

Dolayısıyla bu kinetik farklılık, çalışmamızda her iki belirtecin kardiyovasküler olayların farklı evrelerinde tamamlayıcı roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın bulgularına göre, Troponin T, MI tanısında kardiyak biyobelirteç olmaya devam etse de, Elabela'nın perfüzyon döneminde gösterdiği erken artış, onun sistemik inflamasyon ve cerrahi strese duyarlı, erken yanıt veren bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesini desteklediği düşünülmektedir. Bu durum, Elabela'nın tanısal süreçte erken dönemde tamamlayıcı bir belirteç olarak kullanılabileceği yönünde önemli verileri çalışmamız göstermiştir. Çalışmamızın sonucunda Elabela'nın MI tanısında erken bir kardiyak biyobelirteç olarak tanı koydurucu olabileceğini düşünmekteyiz.

CABG ameliyatı, kardiyopulmoner baypas nedeniyle sistemik enflamatuvar yanıtın yoğun olduğu cerrahi girişimlerden biridir. IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerde gözlenen artışın, sistemik inflamatuvar yanıtın başladığına işaret ettiği bildirilmiştir. Bu moleküllerin düzeylerindeki yükselişin, özellikle kardiyak cerrahi sonrası dönemde ortaya çıkabilecek postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (Li ve ark., 2016). Bu çalışmanın verileri, bu bilgileri doğrular niteliktedir.

Galectin-3, kardiyovasküler sistemde fibrozis, inflamatuvar yanıt ve miyokardiyal yeniden yapılanma gibi birçok patolojik sürecin oluşumunda etkili olan β -galaktosid bağlayıcı bir lektin olarak tanımlanmaktadır. Yapılan araştırmalar, kalp yetersizliği bulunan hastalarda Galectin-3 seviyelerinin artış gösterdiğini ve bu artışın hastalığın ilerleyişi ile olumsuz klinik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki taşıdığını ortaya koymuştur (Sharma ve ark., 2004; de Boer ve ark., 2011). Bu çalışmamızda Galectin-3 düzeylerinde de anlamlı artış gözlenerek literatür bilgilerini desteklemiştir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Galectin-3'ün kalp yetmezliğinin patofizyolojik mekanizmalarında rol oynayabilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

LDH, AST ve ALT gibi klasik biyobelirteçler, kardiyak ve hepatik hasarın biyokimyasal göstergeleridir. Bu çalışmada Elabela ile bu parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r < 0,10$). Bu durum, Elabela'nın daha çok sistemik inflamatuvar yanıtı yansıttığını ve kardiyomiyosit veya hepatosit hasarından bağımsız bir parametre olarak

kullanılabilceğini işaret etmektedir. CK-MB ve Troponin T'nin birlikte artış göstermesi, klasik kardiyak hasar yanıtını teyit ederken, Elabela'nın bu tablodan ayrışması, onu tamamlayıcı bir belirteç olarak kullanabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş aralığı 40–90 olup, istatistiksel analizlerde yaş ve cinsiyet değişkenlerinin biyobelirteç düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi çalışmamızda saptanmamıştır. Bu bulgu, Elabela başta olmak üzere diğer biyobelirteçlerin cerrahi strese verdiği yanıtın demografik faktörlerden bağımsız şekilde gerçekleştiğini düşünmeyi mümkün kılmıştır. Ancak daha geniş örneklem grupları ile yapılacak ileri düzey analizler bu ilişkiyi daha net ortaya koyabilecektir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın bulguları, Elabela'nın CABG ameliyatı sürecinde sistemik inflamatuvar yanıtın erken ve hassas bir biyobelirteci olabileceğini ortaya koymuştur. Troponin T ile anlamlı korelasyon göstermemesi, kardiyak hasardan ziyade inflamatuvar düzenleme üzerine etkili olduğuna işaret etmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerle olan korelasyonu ise, bu peptidin sistemik inflamasyonun izlenmesinde kullanılabilirliğine dair önemli bir kanıt sunmaktadır.

Elde edilen veriler, Elabela'nın kardiyovasküler cerrahiye yanıt olarak ortaya çıkan inflamatuvar düzenlemenin erken fazında kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğuna işaret etmektedir. Gelecekte daha geniş hasta serileriyle ve uzun dönem takiple desteklenecek çalışmalar, Elabela'nın klinik uygulamadaki yeri ve prognostik değerini daha net ortaya koyabilecektir.

Galectin-3'ün CABG operasyonu sonrasında klinik izleme dahil edilmesi, cerrahiye bağlı gelişebilecek kardiyak fibrozis süreçlerinin ve ilerleyici kalp yetersizliği riskinin erken dönemde öngörülmesine katkı sağlayabilecek önemli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu biyobelirtecın postoperatif dönemde izlenmesi, özellikle yoğun bakım takibi sırasında, komplikasyon gelişme riski yüksek hastaların erken tanımlanmasına olanak tanıyabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, Galectin-3 düzeyleri ile ekokardiyografik parametreler (özellikle ejeksiyon fraksiyonu, ventriküler dolum basınçları ve diastolik disfonksiyon göstergeleri) arasındaki olası korelasyonların araştırılması, bu biyobelirtecın klinik faydasını daha net biçimde ortaya koyacaktır.

Ayrıca, Galectin-3 düzeylerindeki postoperatif değişimlerin uzun dönem mortalite ve morbiditeyle ilişkisini ortaya koymaya yönelik prospektif kohort çalışmaların planlanması, Galectin-3'ün prognostik değerini değerlendirme açısından önemli bir adım olacaktır. Bu sayede, Galectin-3 sadece tanısal değil, aynı zamanda hastane sonrası izlem ve risk sınıflandırması açısından da klinik karar sürecine entegre edilebilecek bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- Abbate, A., Salloum, F.N., Vecile, E., Das, A., Hoke, N.N., Straino, S. et al. (2008) 'Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist, Inhibits Apoptosis in Experimental Acute Myocardial Infarction'. *Circulation*, 117(20), pp. 2670–2683.
- Adams, J.E., Bodor, G.S., Davila-Roman, V.G., Delmez, J.A., Apple, F.S., Ladenson, J.H. et al. (1993) 'Cardiac Troponin I: A Marker With High Specificity for Cardiac Injury'. *Circulation*, 88(1), pp. 101–106.
- Alberts, B. (2015) 'The Molecular Mechanism of Muscle Contraction' in Alberts, B., Johnson, A. D., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (eds), *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. New York: Garland Science, pp. 963–986.
- Amsterdam, E.A., Wenger, N.K., Brindis, R.G., Casey, D.E. Jr., Ganiats, T.G., Holmes, D.R. Jr. et al. (2014) '2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes'. *Circulation*, 130(25), pp. e344–e426.
- Amundson, B.E., Apple, F.S. (2015) 'Cardiac Troponin Assays: A Review of Quantitative Point-of-Care Devices and Their Efficacy in the Diagnosis of Myocardial Infarction'. *Clinical Biochemistry*, 48(4–5), pp. 201–212.
- Apple, F., Collinson, P.O., IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. (2012) 'Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays'. *Clinical Chemistry*, 58(1), pp. 54–61.
- Apple, F.S., Collinson, P.O. (2012) 'Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays'. *Clinical Chemistry*, 58(1), pp. 54–61.
- Apple, F.S., Jesse, R.L., Newby, L.K., Wu, A.H.B., Christenson, R.H. (2007) 'National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes'. *Clinical Chemistry*, 53(4), pp. 547–551.
- Apple, F.S., Sandoval, Y. (2017) 'High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Guide for Clinicians'. *Clinical Chemistry*, 63(1), pp. 59–67.
- Apple, F.S., Sandoval, Y. (2017) 'High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: A Review of Analytical Characteristics and Clinical Utility'. *Clinical Chemistry*, 63(1), pp. 73–81.
- Apple, F.S., Wu, A.H.B., Jaffe, A.S., Panteghini, M., Christenson, R.H., Cannon, C.P. et al. (2007) '2007 Update: Biosite, Inc. Cardiac Marker Review'. *Clinical Chemistry*.
- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, I., Yardim, M. (2019) 'Biomarkers in Acute Myocardial Infarction: Current Perspectives'. *Vascular Health and Risk Management*, 15, pp. 1–10.
- Beausire, D., Gonzalez, M., Pargger, H., Siegemund, M. (2018) 'Cardiac Troponin: A Review of Its Use in the Diagnosis of Myocardial Injury and Infarction in the Intensive Care Setting'. *Journal of Intensive Care*, 6(1), pp. 1–9.

- Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L. (2002) *Biochemistry* (5th ed.). New York: W.H. Freeman and Company.
- Biasucci, L.M., Liuzzo, G., Fantuzzi, G., Caligiuri, G., Rebuzzi, A.G., Ginnetti, F. et al. (1999) 'Increasing Levels of Interleukin (IL)-1Ra and IL-6 During the First 2 Days of Hospitalization in Unstable Angina Are Associated With Increased Risk of In-Hospital Coronary Events'. *Circulation*, 99(16), pp. 2079–2084.
- Bojar, R.M. (2011) *Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery* (5th ed.). Wiley-Blackwell.
- Boring, L., Gosling, J., Cleary, M., Charo, I.F. (1998) 'Decreased Lesion Formation in CCR2^{-/-} Mice Reveals a Role for Chemokines in the Initiation of Atherosclerosis'. *Nature*, 394(6696), pp. 894–897.
- Bozkurt, B., Kribbs, S.B., Clubb, F.J. Jr., Michael, L.H., Didenko, V.V., Hornsby, P.J. et al. (1998) 'Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor- α Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats'. *Circulation*, 97(14), pp. 1382–1391.
- Bradham, W.S., Bozkurt, B., Gunasinghe, H., Mann, D.L., Spinale, F.G. (2002) 'Tumor Necrosis Factor-Alpha and Myocardial Remodeling in Progression of Heart Failure'. *Current Heart Failure Reports*, 4(2), pp. 66–73.
- Brook, R.D. et al. (2010) 'Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease'. *Circulation*, 121(21), pp. 2331–2378.
- Calvier, L., Miana, M., Reboul, P., Cachofeiro, V., Martinez-Martinez, E., de Boer, R. A. et al. (2013) 'Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(1), pp. 67–75.
- Cao, Z., Jia, Y., Zhu, B., Wang, Y., Zhang, G., Zhang, Q. (2019) 'Prognostic Value of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Medicine (Baltimore)*, 98(26), pp. e16113.
- Chen, M.M., Ashley, E.A., Deng, D.X., Tsalenko, A., Deng, A., Tabibiazar, R. et al. (2003) 'Novel Role for the Potent Endogenous Inotrope Apelin in Human Cardiac Dysfunction'. *Circulation*, 108(12), pp. 1432–1439.
- Chng, S.C., Ho, L., Tian, J., Reversade, B., Chan, W.Y. (2013) 'ELABELA: A Hormone Essential for Heart Development Signals via the Apelin Receptor'. *Development*, 140(6), pp. 1208–1215.
- Chun, H.J., Ali, Z.A., Kojima, Y., Kundu, R.K., Sheikh, A.Y., Agrawal, R. et al. (2008) 'Apelin Signaling Antagonizes Angiotensin II Effects in Mouse Models of Atherosclerosis, Vascular Injury, and Heart Failure'. *Journal of Clinical Investigation*, 118(10), pp. 3343–3354.
- Çelebi, A., Topal, E., Sucu, M. (2008) 'Kalp Hastalıklarında Kardiyak Troponinler'. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 36(5), pp. 320–326.

- de Boer, R.A., Lok, D.J.A., Jaarsma, T., van der Meer, P., Voors, A.A., Hillege, H.L. et al. (2011) 'Predictive Value of Plasma Galectin-3 Levels in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction'. *Annals of Medicine*, 43(1), pp. 60–68.
- De Bruyne, B. et al. (2012) 'Fractional Flow Reserve–Guided PCI vs. Medical Therapy in Stable Coronary Disease'. *New England Journal of Medicine*, 367, pp. 991–1001.
- Deshmane, S.L., Kremlev, S., Amini, S., Sawaya, B.E. (2009) 'Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview'. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 29(6), pp. 313–326.
- Dewald, O., Zymek, P., Winkelmann, K., Koerting, A., Winter, C., Scherrer-Crosbie, M. et al. (2005) 'CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 Regulates Inflammatory Responses Critical to Healing Myocardial Infarcts'. *Circulation Research*, 96(8), pp. 881–889.
- Diegeler, A., Börgermann, J., Kappert, U., Breuer, M., Böning, A., Ursulescu, A. et al. (2013) 'Off-Pump Versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients'. *New England Journal of Medicine*, 368, pp. 1189–1198.
- Dinarello, C.A. (2011) 'Interleukin-1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Diseases'. *Blood*, 117(14), pp. 3720–3732.
- Ebashi, S., Kodama, A. (1965) 'A New Factor Accelerating the Ca^{2+} -Dependent ATP Hydrolysis by Myosin B'. *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, 58, pp. 107–108.
- Fihn, S.D., Gardin, J.M., Abrams, J., Berra, K., Blankenship, J. C., Dallas, A. P. et al. (2012) '2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease'. *Circulation*, 126, pp. e354–e471.
- Fowler, M.J. (2008) 'Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes'. *Clinical Diabetes*, 26(2), pp. 77–82.
- Gao, J.L., Guo, Y., Liu, Y., Jiang, L. (2012) 'Role of MCP-1/CCR2 in Cardiovascular Disease: An Updated Review'. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(6), pp. 7043–7058.
- Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A.L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A.G. et al. (2017) 'Cardiac Biomarkers of Acute Coronary Syndrome: From History to High-Sensitivity Cardiac Troponin'. *Internal and Emergency Medicine*, 12(2), pp. 147–155.
- Giannini, E.G., Testa, R., Savarino, V. (2005) 'Liver Enzyme Alteration: A Guide for Clinicians'. *Canadian Medical Association Journal*, 172(3), pp. 367–379.
- Giannitsis, E., Becker, M., Kurz, K., Hess, G., Zdunek, D., Katus, H.A. (2010) 'High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Evolving Non-ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome'. *Clinical Chemistry*, 56(4), pp. 642–650.

- Giannitsis, E., Kurz, K., Hallermayer, K., Jarausch, J., Jaffe, A.S., Katus, H.A. (2010) 'Analytical Validation of a High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay'. *Clinical Chemistry*, 56(2), pp. 254–261.
- Gimbrone, M.A. Jr., García-Cardena, G. (2016) 'Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis'. *Circulation Research*, 118(4), pp. 620–636.
- Gordon, A.M., Homsher, E., Regnier, M. (2000) 'Regulation of Contraction in Striated Muscle'. *Physiological Reviews*, 80(2), pp. 853–924.
- Gravlee, G.P., Davis, R.F., Stammers, A.H. (2015) *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 33–52.
- Gulati, M., Levy, P.D., Mukherjee, D., Amsterdam, E., Bhatt, D.L., Birtcher, K. K. et al. (2021) '2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain'. *Circulation*, 144(22), pp. e368–e454.
- Gullestad, L., Ueland, T., Kjekshus, J., Nymo, S.H., Hulthe, J., Muntendam, P. et al. (2012) 'Galectin-3 Predicts Response to Statin Therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)'. *European Heart Journal*, 33(18), pp. 2290–2296.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2013) *Textbook of Medical Physiology*. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Hansson, G.K., Hermansson, A. (2011) 'The Immune System in Atherosclerosis'. *Nature Immunology*, 12(3), pp. 204–212.
- Head, S.J., Kieser, T.M., Falk, V., Huysmans, H.A., Kappetein, A.P. (2018) 'Coronary Artery Bypass Grafting: Part 1—The Evolution Over the First 50 Years'. *European Heart Journal*, 39(37), pp. 2809–2818.
- Heitzer, T., Ylä-Herttuala, S., Luoma, J., Kurz, S., Münzel, T., Just, H. et al. (1996) 'Cigarette Smoking Potentiates Endothelial Dysfunction of Forearm Resistance Vessels in Patients With Hypercholesterolemia: Role of Oxidized LDL'. *Circulation*, 93(7), pp. 1346–1353.
- Hessel, E.A. (2006) 'A Review of the Effects of Cardiopulmonary Bypass on Leukocytes, Platelets, and the Complement System'. *Annals of Thoracic Surgery*, 82(5), pp. 2058–2068.
- Ho, L., Tan, S.Y.X., Wee, S., Wu, Y., Tan, S.J.C., Ramakrishna, N.B. et al. (2015) 'ELABELA Is an Endogenous Growth Factor That Sustains hESC Self-Renewal via the PI3K/AKT Pathway'. *Cell Stem Cell*, 17(4), pp. 435–447.
- <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>, Erişim tarihi:17.09. 2024.
- <https://patient.info/doctor/cardiac-enzymes-and-markers-for-myocardial-infarction>, Erişim tarihi: 12.05.2024
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482242>, Erişim tarihi: 14.05.2024

<https://www.sigmaaldrich.cn/CN/zh/technical-documents/product-supporting/smc-technologies/early-detection-of-cardiotoxicity-biomarkers>, Erişim tarihi: 19.09.2024

https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1, Erişim tarihi: 13.05.2025

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, Erişim tarihi: 17.09.2024

Hu, L., Dai, Y., Wang, C., Li, J., Wang, Y., Liu, H. (2013) 'Elabela Is a Critical Regulator of Heart Development and Function'. *Scientific Reports*, 3, pp. 2403.

Hunter, C.A., Jones, S.A. (2015) 'IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease'. *Nature Immunology*, 16(5), pp. 448–457.

Jaffe, A.S. (2006) 'The Role of Biomarkers in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome'. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 66(sup244), pp. 77–81.

Jaffe, A.S., Apple, F.S. (2008) 'The Biomarker Revolution: Coming to a Hospital Near You'. *Clinical Chemistry*, 54(1), pp. 1–3.

Japp, A.G., Cruden, N.L., Amer, D.A., Li, V.K., Goudie, E.B., Johnston, N.R. et al. (2008) 'Vascular Effects of Apelin In Vivo in Man'. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(11), pp. 908–913.

Jernryd, V., Herlitz, J., Bang, A. Bång, M. (2022) 'Postoperative Myocardial Injury After Cardiac Surgery: Biomarker Dynamics and Outcomes'. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 17, pp. 142.

Kannel, W. B., Dawber, T. R., Friedman, G. D., Glennon, W. E., McNamara, P.M. (1984) 'Risk Factors in Coronary Heart Disease'. *Medical Clinics of North America*, 68(2), pp. 405–419.

Kaplan, M.M., Redeker, A.G. (2003) 'Transaminases in Liver Disease' in Zakim, D. and Boyer, T.D. (eds), *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 4th edn. Philadelphia: Saunders, pp. 791–833.

Kaplan, M.M., Redeker, A.G., Seeff, L.B. (2010) 'Serum Enzyme Tests in the Diagnosis of Liver Disease' in Schiff, E.R., Maddrey, W.C. and Reddy, K.R. (eds), *Schiff's Diseases of the Liver*. 11th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, pp. 205–226.

Katrakha, A.G. (2013) 'Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions'. *Biochemistry (Moscow)*, 78(13), pp. 1447–1465.

Kim, H.C., Nam, C.M., Jee, S.H., Han, K.H., Oh, D.K., Suh, I. (2008) 'Normal Serum Aminotransferase Concentration and Risk of Mortality From Liver Diseases: Prospective Cohort Study'. *BMJ*, 337, pp. a385.

Kirklin, J.K., Barratt-Boyes, B.G. (2003) *Cardiac Surgery*. 3rd edn. London: Churchill Livingstone, pp. 201–222.

- Kirklin, J.K., Westaby, S., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., Chenoweth, D.E., Pacifico, A.D. (1983) 'Complement and the Damaging Effects of Cardiopulmonary Bypass'. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 86(6), pp. 845–857.
- Kleinz, M.J., Davenport, A.P. (2005) 'Emerging Roles of Apelin in Biology and Medicine'. *Pharmacology & Therapeutics*, 107(2), pp. 198–211.
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A. et al. (2020) '2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes'. *European Heart Journal*, 41(3), pp. 407–477.
- Kojima, K., Arisawa, J., Fujino, Y., Yokoyama, H. (1997) 'Cytokine Response to Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Open Heart Surgery'. *Japanese Circulation Journal*, 61(9), pp. 777–784.
- Kwo, P.Y., Cohen, S.M., Lim, J.K. (2017) 'ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries'. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(1), pp. 18–35.
- Lawton, J.S., Tamis-Holland, J.E., Bangalore, S., Bates, E.R., Beckie, T.M., Bischoff, J.M. et al. (2022) '2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization'. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(2), pp. e21–e129.
- Lear, S.A., Hu, W., Rangarajan, S., Gasevic, D., Leong, D., Iqbal, R. et al. (2017) 'The Effect of Physical Activity on Mortality and Cardiovascular Disease in 130000 People From 17 Countries (PURE): A Prospective Cohort Study'. *Lancet*, 390(10113), pp. 2643–2654.
- Levy, J.H., Tanaka, K.A. (2003) 'Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass'. *Annals of Thoracic Surgery*, 75(Suppl), pp. S715–S720.
- Lewis, S.L., Bucher, L., Heitkemper, M.M., Harding, M.M., Kwong, J., Roberts, D. (2014) *Medical-Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical Problems*. 9th edn. St. Louis: Elsevier Mosby.
- Li, M., Wang, Y., Zheng, J., Xu, C., Yu, Q. (2020) 'Elabela Protects Against Myocardial Infarction-Induced Cardiac Remodeling by Inhibiting TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 526(2), pp. 306–312.
- Li, M., Wang, Y., Zheng, Y., Wang, Y., Wang, W. (2020) 'Elabela Improves Cardiac Dysfunction and Fibrosis After Myocardial Infarction by Inhibiting TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 529(4), pp. 1125–1131.
- Li, Y., Wang, Y., Liu, X., Ma, X., Cui, Z., Han, J. (2016) 'Elevated Levels of IL-6 and TNF- α Are Associated With Postoperative Complications Following Cardiac Surgery'. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11, pp. 54.
- Libby, P. (2012) 'Inflammation in Atherosclerosis'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), pp. 2045–2051.

- Libby, P. (2013) 'Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy'. *New England Journal of Medicine*, 368(21), pp. 2004–2013.
- Libby, P., Ridker, P.M., Hansson, G.K. (2011) 'Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis'. *Nature*, 473(7347), pp. 317–325.
- Liehn, E.A., Tuchscheerer, N., Kanzler, I., Drechsler, M., Fraemohs, L., Schuh, A. et al. (2011) 'Chemokine Receptor CCR2 Mediates Monocyte Recruitment and Tissue Injury in Myocardial Infarction'. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(24), pp. 2767–2777.
- Lok, D.J.A., van der Meer, P., Bruggink-André de la Porte, P.W., Lipsic, E., van Wijngaarden, J., Hillege, H.L. et al. (2010) 'Prognostic Value of Galectin-3, a Novel Marker of Fibrosis, in Patients With Chronic Heart Failure: Data From the DEAL-HF Study'. *Clinical Research in Cardiology*, 99(5), pp. 323–328.
- Lorusso, R., Gelsomino, S., Parise, O., Luca, F., De Cicco, G., Caputo, M. et al. (2008) 'Different Perfusion Techniques During Cardiopulmonary Bypass and Their Impact on Postoperative Outcome: A Review of the Literature'. *Perfusion*, 23(3), pp. 193–201.
- Lusis, A.J. (2000) 'Atherosclerosis'. *Nature*, 407(6801), pp. 233–241.
- Mann, D.L. (2002) 'Inflammatory Mediators and the Failing Heart: Past, Present, and the Foreseeable Future'. *Circulation Research*, 91(11), pp. 988–998.
- Mattox, K.L., Wallace, D.J. (2013) *Textbook of Cardiothoracic Surgery*. New York: McGraw-Hill Education.
- Melly, L., Torregrossa, G., Lee, T., Jansens, J.L., Puskas, J.D. (2018) 'Fifty Years of Coronary Artery Bypass Grafting'. *Journal of Thoracic Disease*, 10(3), pp. 1960–1967.
- Michaud, K.D., Peacock, W.F., Limkakeng, A.T., Sitek, A., Singer, A.J., Nowak, R.M. et al. (2020) 'Early Rule-Out and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T: A Clinical Perspective'. *American Journal of Medicine*, 133(6), pp. 645–652.e1.
- Mughal, A., Russell, K.S., Cowen, T. (2018) 'Apelin: A Novel Drug Target in the Cardiovascular System'. *Cardiovascular Therapeutics*, 36(3), pp. e12453.
- Murza, A., Sainsily, X., Coquerel, D., Côté, J., Marx, P., Besserer-Offroy, É. et al. (2019) 'Discovery and Structure–Activity Relationship of Selective Agonists and Antagonists for the Apelin Receptor'. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(6), pp. 1152–1165.
- Neumann, F.J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A.P., Benedetto, U. et al. (2019) '2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization'. *European Heart Journal*, 40(2), pp. 87–165.
- Newman, M.F., Kirchner, J.L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R.H. et al. (2001) 'Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function After Coronary-Artery Bypass Surgery'. *New England Journal of Medicine*, 344(6), pp. 395–402.

- Nordestgaard, B.G. (2016) 'Lipoprotein(a) as a Cause of Cardiovascular Disease'. *Journal of Lipid Research*, 57(11), pp. 1953–1975.
- O'Shea, R.S., Dasarathy, S., McCullough, A.J. (2010) 'Alcoholic Liver Disease'. *Hepatology*, 51(1), pp. 307–328.
- Parameswaran, N., Patial, S. (2010) 'Tumor Necrosis Factor- α Signaling in Macrophages'. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 20(2), pp. 87–103.
- Park, K.C., Gaze, D.C., Collinson, P.O. ve Marber, M.S. (2017) 'Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease', *Cardiovascular Research*, 113(14), pp. 1708–1718.
- Parsanathan, R., Jain, S.K. (2020) 'Acute Myocardial Infarction (AMI) Biomarkers and Their Potential Role in Diagnosis and Risk Stratification: Focus on Past and Emerging Markers'. *Cardiology Research and Practice*, 2020, pp. 1–11.
- Pauli, A., Norris, M.L., Valen, E., Chew, G.L., Gagnon, J.A., Zimmerman, S. et al. (2014) 'Toddler: An Embryonic Signal That Promotes Cell Movement via Apelin Receptors'. *Science*, 343(6172), pp. 1248636.
- Perjés, Á., Skoumal, R., Tenhunen, O., Kónyi, A., Simon, M., Horváth, I.G. et al. (2016) 'Apelin Increases Cardiac Contractility via Protein Kinase C ϵ - and Extracellular Signal-Regulated Kinase-Dependent Mechanisms'. *PLoS ONE*, 11(4), pp. e0152767.
- Popa, C., Netea, M.G., van Riel, P.L., van der Meer, J.W., Stalenhoef, A.F. (2007) 'The Role of TNF- α in Chronic Inflammatory Conditions, Intermediary Metabolism, and Cardiovascular Risk'. *Journal of Lipid Research*, 48(4), pp. 751–762.
- Pratt, D.S., Kaplan, M.M. (2000) 'Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients'. *New England Journal of Medicine*, 342(17), pp. 1266–1271.
- Rall, J.E. (1982) 'Mechanism of Muscular Contraction'. *Physiological Reviews*, 62(2), pp. 262–324.
- Ramsay, J.G., Bennett, D.H., Routledge, H.C. (2005) 'Perioperative Myocardial Infarction: Detection and Diagnosis'. *British Journal of Anaesthesia*, 94(6), pp. 726–741.
- Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C. et al. (2017) 'Antiinflammatory Therapy With Canakinumab for Atherosclerotic Disease (CANTOS)'. *New England Journal of Medicine*, 377(12), pp. 1119–1131.
- Ridker, P.M., Rifai, N., Stampfer, M.J., Hennekens, C.H. (2000) 'Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men'. *Circulation*, 101(15), pp. 1767–1772.
- Rosenblat, M., Volkova, N., Aviram, M. (2012) 'Biological Markers of Myocardial Injury: Current Status and Future Directions'. *Current Medicinal Chemistry*, 19(25), pp. 4444–4453.
- Rossello, X., Ferreira-González, I., Sionis, A. (2023) 'High-Sensitivity Cardiac Troponins: Clinical Relevance, Implementation and Best Practice in Acute

- Coronary Syndrome'. *European Heart Journal – Acute Cardiovascular Care*, 12(1), pp. 15–25.
- Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L.M. et al. (2020) 'Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study'. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), pp. 2982–3021.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A., Kaplan, J. (1999) 'The Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Psychosocial Risk Factors in Cardiac Practice'. *Circulation*, 99(16), pp. 2192–2217.
- Rubini Gimenez, M., Twerenbold, R., Reichlin, T., Wildi, K., Haaf, P., Schaefer, M. et al. (2015) 'Direct Comparison of High-Sensitivity Cardiac Troponin I vs T for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction'. *European Heart Journal*, 36(20), pp. 1321–1330.
- Ruseva, A. (2005) 'Laboratory diagnosis of acute myocardial infarction', *Trakia Journal of Sciences*, 3(1), pp. 8–14.
- Saenger, A.K., Korpi-Steiner, N.L., Jaffe, A.S. (2008) 'CK-MB: Old Biomarker Learning New Tricks'. *Clinical Biochemistry*, 41(18), pp. 1308–1314.
- Salcedo, R., Oppenheim, J.J., Howard, O.M.Z. (2007) 'Apelin: A Novel Angiogenic Factor'. *Angiogenesis*, 10(3), pp. 245–251.
- Sato, T., Sato, C., Kadowaki, A., Watanabe, H., Ho, L., Ishida, J. et al. (2021) 'ELABELA-APJ Axis Protects From Pressure Overload Heart Failure and Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy'. *Cardiovascular Research*, 117(2), pp. 495–507.
- Sato, T., Suzuki, T., Watanabe, H., Kadowaki, A., Fukamizu, A., Liu, P.P. et al. (2017) 'Apelin and Elabela Stimulate the Cardiovascular System via a G Protein-Coupled Receptor APJ'. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 116, pp. 1–7.
- Sato, T., Suzuki, T., Watanabe, H., Kadowaki, A., Fukamizu, A., Liu, P.P. et al. (2021) 'The APJ Receptor: An Emerging Target for Cardiovascular Disease'. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 155, pp. 14–23.
- Sato, T., Suzuki, T., Watanabe, H., Nakamura, Y. (2021) 'The Role of Elabela/Apela in Cardiovascular Development and Disease'. *Cardiovascular Research*, 117(5), pp. 1120–1131.
- Sharma, U.C., Pokharel, S., van Brakel, T.J., van Berlo, J.H., Cleutjens, J.P., Schroen, B., et al. (2004) 'Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction'. *Circulation*, 110(19), pp. 3121–3128.
- Sharma, U.C., Yang, P. (2017) 'Galectin-3: Structure–Function and Its Role in Heart Failure and Cardiac Remodeling'. *Heart Failure Reviews*, 22(6), pp. 673–685.
- Shave, R., Baggish, A., George, K., Wood, M., Scharhag, J., Whyte, G., et al. (2010) 'Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation: Evidence, Mechanisms, and Implications'. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(3), pp. 169–176.

- Solaro, R.J., Rarick, H.M. (1998) 'Troponin and Tropomyosin: Proteins That Switch On and Tune In the Activity of Cardiac Myofilaments'. *Circulation Research*, 83(5), pp. 471–480.
- Sweeney, H.L., Hammers, D.W. (2018) 'Muscle Contraction'. *Current Biology*, 28(14), pp. R1058–R1063.
- Şahintürk, S. ve İşbil, N. (2020) 'Apelinerjik sistem ve miyokardiyal kontraktilité', *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 46(1), ss. 129–134.
- Taggart, D.P., Gaudino, M. (2019) 'The Role of the Left Internal Mammary Artery Graft in Coronary Artery Bypass Surgery'. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 55(4), pp. 849–856.
- Tapper, E.B., Sengupta, N. (2015) 'The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review With Meta-Analysis'. *The American Journal of Medicine*, 128(12), pp. 1314–1321.
- Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M.X. et al. (1998) 'Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor'. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(2), pp. 471–476.
- Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., & Chaitman, B.R. (2018) 'Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction'. *Circulation*, 138(20), pp. e618–e651.
- Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Chaitman, B.R., Bax, J.J., Morrow, D. A., et al. (2018) 'Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction'. *European Heart Journal*, 40(3), pp. 237–269.
- Tibaut, M., Mekis, D., Petrovic, D. (2016) 'Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies'. *Acta Clinica Croatica*, 55(4), pp. 629–638.
- Toldo, S., Abbate, A. (2018) 'The NLRP3 Inflammasome in Acute Myocardial Infarction'. *Nature Reviews Cardiology*, 15(4), pp. 203–214.
- Tupone, D., Micera, A., Orlandi, A., Rusciano, D., Piccirillo, S., Fazzari, M., et al. (2014) 'Apelin and Elabela: Novel Players in Cardiovascular Pathophysiology'. *Cardiovascular Therapeutics*, 32(4), pp. 145–154.
- Virmani, R., Burke, A.P., Farb, A., Kolodgie, F.D., Tuber, D., Finn, A.V., et al. (2002) 'Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(8), pp. 1262–1275.
- Wan, S., LeClerc, J.L., Vincent, J.L. (1997) 'Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies'. *Chest*, 112(3), pp. 676–692.
- Wang, Z., Yu, D., Wang, M., Wang, Q., Kou, Z., Xu, Q. et al. (2016) 'Apelin Protects Against Ischemia/Reperfusion Injury in Myocardium by Suppressing Oxidative Stress and Apoptosis'. *Molecular Medicine Reports*, 14(6), pp. 5151–5158.
- Wang, Z., Yu, D., Wang, M., Wang, Q., Kou, Z., Xu, Q. et al. (2013) 'Elabela–APJ Signaling Is Essential for Cardiovascular Development in Zebrafish'. *Circulation Research*, 112(6), pp. 816–826.

- Wang, Z., Yu, D., Wang, M., Wang, Q., Kouznetsova, J., Yang, R. et al. (2015) 'Elabela–Apelin Receptor Signaling Pathway Is Functional in Mammalian Systems'. *Scientific Reports*, 5, pp. 8170.
- Wang, Z., Yu, D., Wang, M., Wang, Y., Zhang, D., Zhang, M. (2015) 'Role of Apelin in Cardiovascular Diseases'. *Journal of Geriatric Cardiology*, 12(5), pp. 493–498.
- White, H.D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. (2008) 'Universal Definition of Myocardial Infarction'. *Circulation*, 118(7), pp. 687–707.
- Wilson, P.W., D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W. B. (1998) 'Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories'. *Circulation*, 97(18), pp. 1837–1847.
- Xu, C., Zhang, Y., Wang, Q., Sun, Y. (2018) 'Elabela and Apelin Protect Against Ischemia-Induced Cardiac Injury by Inhibiting Inflammation and Apoptosis'. *Cell Physiology and Biochemistry*, 45(6), pp. 2485–2498.
- Yamada, Y., Kubo, H., Minatoguchi, S. (2020) 'Role of Troponin Complex in Cardiac Thin Filament Regulation and Cardiomyopathies'. *Journal of Biochemistry*, 168(4), pp. 387–393.
- Yang, P., Read, C., Kuc, R.E., Buonincontri, G., Southwood, M., Torella, R. et al. (2017) 'Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the Apelin APJ Receptor in the Adult Cardiovascular System'. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 105, pp. 1–10.
- Yang, P., Read, C., Kuc, R.E., Maguire, J.J. (2018) 'Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the APJ Receptor With Potent Cardioprotective Effects'. *Biochemical Pharmacology*, 155, pp. 35–43.
- Yang, Y., Lv, S.Y., Ye, W., Zhang, L., Zhou, X.Y. (2017) 'Apelin/APJ System and Its Roles in Physiological Function and Pathophysiological Diseases'. *Clinica Chimica Acta*, 469, pp. 50–56.
- Yndestad, A., Damås, J.K., Øie, E., Ueland, T., Gullestad, L., Aukrust, P. (2009) 'Systemic Inflammation in Heart Failure – The Whys and Wherefores'. *Heart Failure Reviews*, 14(1), pp. 15–27.
- Yu, L., Ruifrok, W.P.T., Meissner, M., Bos, E.M., van Goor, H., Sanjabi, B. et al. (2021) 'Inhibition of Galectin-3 Improves Cardiac Function and Reduces Myocardial Remodeling in a Pressure-Overload Mouse Model'. *PLoS ONE*, 16(3), pp. e0248805.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., et al. (2004) 'Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction in 52 Countries (INTERHEART Study): Case-Control Study'. *Lancet*, 364(9438), pp. 937–952.
- Zhang, H., Ding, Y., Wang, Y., Zhang, Y., Ma, J., Gu, Y., et al. (2018) 'Elabela Regulates Fluid Homeostasis by Binding to the APJ Receptor to Activate G α i Signaling'. *Journal of Biological Chemistry*, 293(26), pp. 10393–10402.

- Zhang, H., Jia, Y., Cooper, E., Hale, T.M., Zhang, C. (2018) 'Elabela Regulates Angiogenesis in the Adult Ischemic Heart Through the APJ Pathway'. *FASEB Journal*, 32(11), pp. 5734–5745.
- Zhang, J., Liu, Q., Zhang, Y., Jiang, C., Hu, M. (2018) 'The Apelin/APJ System: A Novel Therapeutic Target for Cardiovascular Disease'. *Frontiers in Physiology*, 9, pp. 1068.
- Zhang, Y., Lou, Y., Luo, M., Lu, Y., Li, Z., Wang, Y., *et al.* (2018) 'Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin', *Peptides*, 109, pp. 23–32.
- Zhang, Y., Wang, Y., Li, X., Zhang, D., Liu, Y., Chu, Y., *et al.* (2018) 'Elabela Protects Against Acute Myocardial Infarction by Inhibiting Apoptosis and Restoring Autophagic Flux'. *Cell Death & Disease*, 9(4), pp. 1–13.
- Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Liu, Y., Ma, X., Dang, H. *et al.* (2018) 'Apelin-13 Administration Protects Against Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis in Mice'. *International Immunopharmacology*, 65, pp. 179–187.
- Zhao, D., Liu, J., Wang, M., Zhang, X., Zhou, M. (2019) 'Epidemiology of Cardiovascular Disease in China: Current Features and Implications'. *Nature Reviews Cardiology*, 16(4), pp. 203–212.
- Zhu, X., Xu, Y., Zhang, L., Ye, J., Tan, Y., Luo, D. *et al.* (2016) 'Elabela Ameliorates Cardiac Dysfunction, Fibrosis, and Hypertrophy in Hypertension-Induced Heart Failure Rats'. *American Journal of Hypertension*, 29(12), pp. 1302–1311.

EKLER

EK-1. İNTİHAL RAPORU

Merve Emine AKDAĞ

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME (KBG) YAPILAN HASTALARDA SERUM ELABELA DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİ...

Yüksek Lisans Tezi
Biyokimya Anabilim Dalı
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid::1:3264355176

Gönderi Tarihi
30 May 2025 14:18 GMT+3

İndirme Tarihi
30 May 2025 14:20 GMT+3

Dosya Adı
Merve_30_05_25.docx

Dosya Boyutu
3.0 MB

65 Sayfa
13.796 Sözcük
98.889 Karakter



Sayfa 1 of 72 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3264355176



Sayfa 2 of 72 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3264355176

11% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 10% İnternet kaynakları
- 7% Yayınlar
- 3% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayıracılabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

EK-2 ETİK KURUL ONAYI



ÖZGEÇMİŞ

