

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

**KARDİYOPULMONER BYPASS ÖNCESİ İSKEMİK UZAK-ÖN
KOŞULLANMANIN SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE
ETKİSİNDE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF PRESEPSİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış BAYRAM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa CERRAHOĞLU

MANİSA, 2021

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

**KARDİYOPULMONER BYPASS ÖNCESİ İSKEMİK UZAK-ÖN
KOŞULLANMANIN SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE
ETKİSİNDE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF PRESEPSİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış BAYRAM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa CERRAHOĞLU

MANİSA, 2021

ÖNSÖZ

Bu tezde, koroner baypas uygulanacak hastalarda, uzak iskemik önkoşullandırma uygulamasının, kardiyopulmoner baypas üzerine nasıl etki ettiği görece yeni bir biyolojik belirteç olan presepsin üzerinden ele alınmaktadır. Kardiyopulmoner baypas'ın neden olduğu sistemik inflamasyonun, ameliyat sonrası oraya çıkan, istenmeyen birçok durumun nedeni olduğu düşünülmektedir. Uzak iskemik önkoşullandırma uygulaması, ilk olarak tanıtıldığı 1986'dan beri çok sayıda araştırmamanın konusu olmuştur. Bu konu günümüzde de halen güncelliğini korumaktadır.

Bu çalışmanın hayata geçirilmesi sürecinde engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CERRAHOĞLU'na, uzmanlık eğitiminin her aşamasında değerli görüşleriyle beni destekleyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. İhsan İŞKESEN, Prof. Dr. Ömer TETİK, Prof. Dr. Adnan Taner KURDAL ve Prof. Dr. Tülün ÖZTÜRK'e,

Uzmanlık eğitimi süresince en fazla çalışma fırsatı bulduğum, bana kalp ve damar cerrahisinin inceliklerini öğreten akıl hocalarım Doç. Dr. Funda YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Dilşad Amanvermez ŞENARSLAN'a,

Çalışmada emeği geçen Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü başta olmak üzere tüm birimleri ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Yönetimi ve personeli'ne,

Bu güne gelmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, ilk öğretmenlerim, sevgili annem ve babam, Ayşe ve Halil İbrahim BAYRAM'a,

Bu yoğun ve zorlu süreçte beni ve ailemi yalnız bırakmayan, her koşulda desteğini hissettiren çok kıymetli kayınvalidem ve kayınpederim Zeycan ve Ali EKİNCİ'ye,

Tüm çalışmalarım sırasında benim en yakın destekçim olan, yoğun meslek hayatımı her zaman anlayışla karşılayan, en değerli varlığım, eşim Kader BAYRAM'a ve hayattaki en büyük mutluluk kaynağım, çocuklarım Öykü ve Defne'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Kardiyopulmoner Baypas Nedir ?	2
2. Kalp Cerrahisinin Başlaması.....	2
3. Kardiyopulmoner Baypas Cihazı	3
3.1 Kanüller	3
3.2 Oksijenatörler	3
3.3 Rezervuarlar	4
3.4 Pompalar	5
3.5 Filtreler	5
3.6 Malzeme ve Yüzey İşlemleri	6
4. Kardiyopulmoner Baypas'taki Zorluklar	7
5. Kardiyopulmoner Baypas İlişkili Sistemik İnflamatuvar Yanıt	7
6. Presepsin.....	8
7. Uzak İskemik Ön Koşullandırma.....	10
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
1. Çalışmanın Amacı	13
2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	13
3. Hastalara Uygulanan İşlemler.....	15
3.1. Uzak Ön Koşullandırma Prosedürü	15
3.2. Presepsin Değeri Ölçümü İçin Kan Örneği Alınması	15
3.3. Human Presepsin / Soluble CD14 Çalışılması	16
4. Cerrahi Teknik	16
5. Hastaya Yoğun Bakım Takibinde Verilen Tedavi.....	17
6. İstatistiksel Analiz	17
7. Etik Kurul Onayı.....	18

IV. BULGULAR	18
1. Hastaların Demografik Özellikleri	18
2. Hastaların Preoperatif Laboratuar Özellikleri	19
3. Presepsin, Lökosit ve CRP Değerlerinin Preoperatif- Postoperatif Karşılaştırılması.....	20
4. Peroperatif ve Postoperatif Özellikler	24
V. TARTIŞMA	26
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
VII. ÖZET	32
VIII. ABSTRACT	33
IX. KAYNAKLAR	34
X. EKLER	40

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	14
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri	19
Tablo 3. Grupların Preoperatif Laboratuvar Özellikleri	20
Tablo 4. C-Reaktif Protein ve Lökosit Değerlerinin Preoperatif-Postoperatif Karşılaştırılması	21
Tablo 5. Presepsinin Preoperatif-Postoperatif 1. Saat Değerlerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 6. Presepsinin Preoperatif - Postoperatif 24. Saat Değerlerinin Karşılaştırılması	22
Tablo 7. Presepsin Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	22
Tablo 8. Grupların X-Klemp, Pompa Sürelerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 9. Postoperatif Özelliklerin Karşılaştırılması	25
Şekil 1. Oksijenatör	4
Şekil 2. Rezervuar	4
Şekil 3. Kardiyopulmoner Baypas Cihazı	5
Şekil 4. Kanüller ve Hatlar	6
Şekil 5 CD14 Dimerinin Genel Yapısı	9
Şekil 6. Presepsin Üretimi	10
Şekil 7. Uzak İskemik Önkoşullandırmanın (RIPC) Olası Sinyal Yolakları ...	11
Şekil 8. Uzak İskemik Önkoşullandırmanın (RIPC) Çeşitli Varyasyonları ve Sinyal Yolakları	12
Şekil 9. C-Reaktif Protein ve Lökosit Değerlerinin Preoperatif-Postoperatif Karşılaştırılması	21
Şekil 10. Presepsinin Preoperatif, Postoperatif 1. ve 24. Saatlerdeki Değişimi (Sütun Grafik)	23
Şekil 11. Presepsinin Preoperatif, Postoperatif 1. ve 24. Saatlerdeki Değişimi (Çizgi Grafik)	23

KISALTMALAR

CPB	: Kardiyopulmoner Baypas
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
MOF	: Çoklu Organ Yetmezliği
CD14	: Yüzey Farklılaşma Antijeni 14
LPS	: Lipopolisakkarit
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
SCD14-ST	: Çözünür Cd14 Alt Tipi
LBP	: Lipopolisakkarit Bağlayan Protein
PSEP	: Presepsin
RIPC	: Uzak İskemik Önkoşullanma
IPC	: İskemik Önkoşullanma
CABG	: Koroner Arter Baypas Graft Operasyonu
ELISA	: Enzim Linked Immunoassay
LIMA	: Sol İnternal Torasik Arter
ACT	: Activated Clotting Time
MCBÜ	: Manisa Celal Bayar Üniversitesi
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
GGT	: γ-Glutamil Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
X-KLEMP	: Aortik Kros Klemp
CRP	: C-Reaktif Protein
SVO	: Serebrovasküler Olay
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
I/R	: İskemi-Reperfüzyon
IV	: İntravenöz
Pg/mL	: Pikogram/Mililitre
Dk	: Dakika

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner baypas (CPB) kullanılan ilk başarılı açık-kalp ameliyatı, 6 Mayıs 1953'te John Gibbon tarafından yapıldı. Ameliyat bir atriyal septal defekt kapatılmasıydı. 1955-1956 yılları arasında dünyada her gün açık kalp ameliyatının yapıldığı sadece iki klinik vardı: C. Walton Lillehei 'nin çalıştığı Minnesota Üniversitesi ve John Kirklin'in çalıştığı Mayo Clinic 'dir. Bu iki kurumun sistematik deneyimlerinden, modern açık kalp cerrahisi çağı başladı (1). Ardından morbidite ve mortalite iyileşmesiyle ilişkili olan CPB devre bileşenlerinin kalitesinin evrimi izledi. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl kardiyopulmoner baypas (CPB) ile 200.000'den fazla kalp ameliyatı yapılmaktadır. Sıklıkla postoperatif seyrinde "post-pump sendromu" olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıt (SIRS) komplikasyonu gelişir (2). Presepsin, inflamasyonun erken bir göstergesi olarak bilinen yeni ortaya çıkan bir biyobelirteçtir.

Çalışmamıza başlarken kardiyopulmoner baypas eşliğinde koroner by-pass operasyonu uygulanan hastaların presepsin düzeylerinin postoperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündük.

İskemik ön koşullandırma, miyokardiyal enfarktüs boyutunu küçültmek için en güçlü kardiyoprotektif strateji olarak çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda test edilmiş ve iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri raporlanmıştır (3).

Nispeten yeni bir biyobelirteç olan presepsin ile ilgili son yıllarda literatürde artan sayılarda çalışma olmasına karşın, kalp cerrahisinde henüz sınırlı sayıda çalışma olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda iskemik önkoşullanmanın kardiyopulmoner baypas'a bağlı inflamatuvar yanıt üzerine etkisine preoperatif ve postoperatif dönemdeki presepsin düzeylerine bakarak araştırılmasını amaçladık.

II.GENEL BİLGİLER

1. Kardiyopulmoner Baypas Nedir ?

Kardiyak cerrahi için kardiyopulmoner baypas kavramsal olarak basittir ve uygulanması, uygun araçlarla nispeten kolaydır. Normalde sağ atriyumda dönen hastanın sistemik kanının çoğu veya tamamı, kana oksijen verilen ve karbondioksitin çıkarıldığı bir cihaza yönlendirilir. Yeni arteriyelize kan, cihazdan aorta pompalanır.

Tüm sistemik venöz kan kalp yerine pompa-oksijenatöre geri döndüğünde, bu duruma total kardiyopulmoner baypas denir. Sistemik venöz kanın bir kısmı sağ atriyum ve sağ ventriküle döner, sonrasında akciğerlere yönelir ve sonra tekrar sola geçer, sol atriyum ve sol ventrikül yoluyla aorta pompalanması durumuna parsiyel kardiyopulmoner baypas denir (4).

2. Kalp Cerrahisinin Başlaması

Kardiyovasküler cerrahinin tarihi 1940'larda kardiyopulmoner baypas (CPB) olmaksızın yapılabilen bazı işlemlerle somut olarak başladı ancak kompleks kalp hastalıkları atan kalpte ya da hipoterminin sağladığı kısa sürede düzeltilemezdi. Böylece, birçok cerrah, ameliyat sırasında hastanın kalbinin ve akciğerlerinin görevini yerine getirebilen ve kalbin daha uzun süre arrest halde tutulmasını sağlayan bir makineyi çalıştırma girişimlerine başlamıştır (5).

Birçok bilim adamının bir dizi başarısız girişiminden sonra, Gibbon 1953'te CPB altında ilk başarılı kalp ameliyatını gerçekleştirdi. O zamandan beri, CPB belki de modern kardiyak cerrahinin en önemli bileşeni oldu. Ayrıca, teknik, özünde Gibbon tarafından başlangıçta önerilenden çok farklı olmayan mevcut modellere gelene kadar çeşitli iyileştirmelerden geçti. CPB cihazları şu anda bir sentrifugal veya roller pompa, bir oksijenatör, genellikle membran, kanüller, tüpler ve bir kardiyopleji hattından oluşan bir devreden oluşmaktadır (5).

3. Kardiyopulmoner Baypas Cihazı

3.1 Kanüller

3.1.1 Venöz Kanülasyon

Santral venöz kanülasyon bikaval, tek atriyal veya kavoatriyal (two stage) yaklaşımlarla sağ atriyal apendikse girilerek ve kanülün ucu vena kavanın üst kısmından girilerek yapılabilir (6).

3.1.2 Arteriyel Kanülasyon

Distal asendan aort en sık arter kanülasyon yeridir. Aort kanülasyonlarının %0.06-0.23'ünde gözlenen aort diseksiyonu riskini azaltmak için, kanülasyondan önce sistolik arter kan basıncı genellikle 100 mmHg'nin altına düşürülür. Asendan aort kanülasyonunun en yaygın alternatifleri femoral ve aksiller arterlerdir (6).

3.1.3 Vent ve Aspirasyon Cihazları

Kalp cerrahisi sırasında kanın kardiyotomi aspirasyonu yoluyla veya kalbin ve büyük damarların vent edilmesi yoluyla operasyon alanından CPB dolaşımına aspire edilmesi esastır (6).

3.2 Oksijenatörler

Dünya çapında, membran oksijenatörleri CPB sırasındaki gaz değişimi için ilk tercihtir. Birçok çalışma, gaz mikroembolisi, kompleman aktivasyonu ve nöropsikolojik sonuç açısından bubble oksijenatörlere göre üstünlüklerini göstermiştir (6).



Şekil 1. Oksijenatör

The Affinity Fusion™ (Medtronic) oksijenatör
Balance™ biosurface kaplamalı

3.3 Rezervuarlar

Hastadan gelen venöz kanı toplamak için bir venöz rezervuar, kardiyotomi ve vent hatlarından gelen kanı yakalamak ve işlemek için kullanılan kardiyotomi rezervuarı standart bir CPB devresinde bulunur (6).



Şekil 2. Rezervuar

The Affinity Fusion™ (Medtronic) Kardiyotomi / Venöz rezervuar Balance™ biosurface kaplamalı

3.4 Pompalar

Çoğu kalp-akciğer makinesi, kalp odalarındaki hava veya kanın aspire edilmesi ve kardiyopleji vermek için roller pompalar kullanır. Roller pompalarda oklüzyonun manuel olarak ayarlanması gerekir. Ayara bağlı olarak, pompa gövdesi içindeki borularda hemoliz ve parçalanma oluşturabilirler. Santrifügal pompalar oklüziv değildir ancak art yük ve ön yükteki ani değişikliklere karşı hassastır (6).



Şekil 3. Kardiyopulmoner Baypas Cihazı

3.5 Filtreler

CPB ile kalp cerrahisinin başlangıcından beri, katı, yağ ve gaz mikroembolisi bir endişe kaynağı olmuştur. Embolizasyonu en aza indirmek için, CPB devresine çeşitli seviyelerde filtreler yerleştirilir. Derinlik filtreleme, elek filtreleme veya her ikisinin bir kombinasyonu gibi farklı filtreleme teknolojileri tanıtılmıştır. Her iki filtrenin bir kombinasyonu, inflamatuvar yanıtı hafifletmek için partikülleri ve (aktive edilmiş) lökositleri uzaklaştırmak için kullanılır (6).

3.6 Malzeme ve Yüzey İşlemleri

Kanın CPB devresi ile teması, lökositleri, trombositleri, kompleman komponentlerini, inflamatuvar sistemi ve koagülasyon sistemini içeren sistemik inflamatuvar yanıtı indükler. Bu yanıt, devrenin ve oksijenatörün heparin, fosforilkolin, metoksietil akrilat veya diğer yapay yüzey malzemeleri gibi biyouyumlu bir maddeyle kaplanmasıyla azaltılabilir. Biyouyumlu kaplamalar, sistemik inflamatuvar yanıtta ve CPB sırasında pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunda bir miktar azalmaya katkıda bulunabilir (6).



Şekil 4. Kanüller ve Hatlar

1-venöz(two stage) kanül, 2-aort kanülü, 3-root kanülü, 4-retrograd kardiyopleji kanülü, 5-multipl(multiflow) perfüzyon seti ,6-kardipleji hattı,7-arteriovenöz hat, 8-vent hattı, 9-kardiyotomi aspiratörü, 10-holder

4. Kardiyopulmoner Baypas'taki Zorluklar

Mekanik bileşenleri ve kanla etkileşimleri nedeniyle, CPB vücutta önemli değişiklikler üretebilir. Tüm organlar kan ve yapay malzemeler arasındaki temas, sürekli akış, hemodilüsyon, hipotermi ve antikoagülasyon gibi faktörler nedeniyle CPB sistemlerinden etkilenir. Bu komplikasyonlar ameliyattan hemen sonra veya daha sonra yoğun bakım ünitesinde ortaya çıkabilir. Ekipmanlardaki teknolojik gelişmelere rağmen, daha uzun CPB sürelerinin artan risk ve komplikasyon şiddeti ile ilişkili olduğu açıktır (52)

CPB'nin ana komplikasyonları; kanama, düşük kalp debisi, aritmiler, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, nörolojik veya nöropsikiyatrik değişiklikler, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri, abdominal perfüzyon bozuklukları, hemoliz ve inflamasyondur (7).

5. Kardiyopulmoner Baypas İlişkili Sistemik İnflamatuvar Yanıt

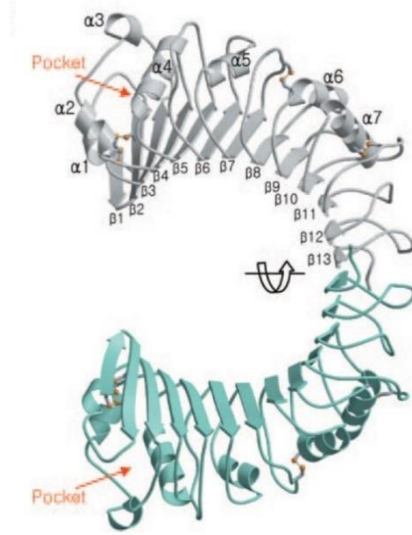
Sıklıkla postoperatif seyrinde "post-pump sendromu" olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıt (SIRS) komplikasyonu gelişir. SIRS 'nin görülme sıklığı ve şiddeti, kısa, basit vakalarda % 5'in altından, 6 saatten fazla süren karmaşık vakalarda % 90'a kadar değişen CPB'de geçen süre ile ilişkilidir (2). CPB ilişkili SIRS, renal, kardiyak, pulmoner komplikasyonlara ve hatta ölüme neden olabilir. CPB ilişkili SIRS 'in, CPB devresi tarafından kan elemanlarının aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu aktivasyon yabancı yüzeylere maruz kalma nedeniyle trombosit aktivasyonu ve mikrotrombus oluşumu, mekanik travma, kardiyotomi aspiratöründen kaynaklanan havaya maruz kalma veya diğer nedenlerle meydana gelebilir. Bununla birlikte uzun süreli ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile aynı derecede inflamatuvar yanıt gözlenmez. Bu, CPB ilişkili SIRS'nin, CPB'nin özelliği olan kardiyotomi aspiratörü ile ortaya çıkan kan-hava maruziyeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (2). CPB, birçok mikrovasküler değişiklik ile ilişkilidir. Endotel hücre hasarı ve buna bağlı olarak

vasküler hasarla birlikte akut inflamasyon, pıhtılaşma şelalesinin bozulması, iskemi-reperfüzyon hasarı, endotel permeabilitesinin bozulması, endotel glikokaliksinde bozulma ve hava mikroembolileri CPB'ye bağlı organ disfonksiyonuna neden olurlar. Bir süre devam eden iskemiden sonra kan akışı dokuya döndüğünde doku hasarına neden olabilir. CPB kullanılarak, kalbe ve akciğerlere kan akışı geçici olarak neredeyse tamamen durdurulur. Bu organlarda hipoksi, oksijen radikalleri üretimi (ROS) ile adenosin monofosfat ve hipoksantin gibi metabolik ara maddelerin hücrede birikimini artırır. Bu faktörler, hücre yüzeyi yapışma moleküllerinin up-regülasyonunu ve pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu indükler. Reperfüzyondan sonra, doku hasarı inflame bölgedeki lökositlere ikincil olarak artar. Nötrofillerin toplanması vasküler geçirgenliği artırır. Hipoksi veya sitotoksik faktörlerin aracılık ettiği hücresel şişme ve hasar koagülasyon dengesini değiştirerek trombüs oluşumuna neden olabilir. Trombositler ve nötrofiller kılcal damarların içine yapışarak hipoksik dokuların hipoperfüzyonunu sebep olabilir. Son olarak, iskemi-reperfüzyon durumu sırasında nötrofil birikmesi, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS) ve yüksek morbidite ve mortalite ile çoklu organ yetmezliği (MOF) oluşturur (8). CPB'nin vücutta neden olduğu hasarı kontrol etmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesi, bu komplikasyonları azaltmak için çok önemlidir ve çeşitli deneysel araştırma ve klinik çalışmaların odak noktası olmuştur. Enflamatuar süreci azaltmayı hedefleyen terapötik uygulamalar ikiye ayrılır: CPB sistemine farmakolojik olmayan müdahaleler ve perioperatif dönemde ilaç tedavisi (5).

6. Presepsin

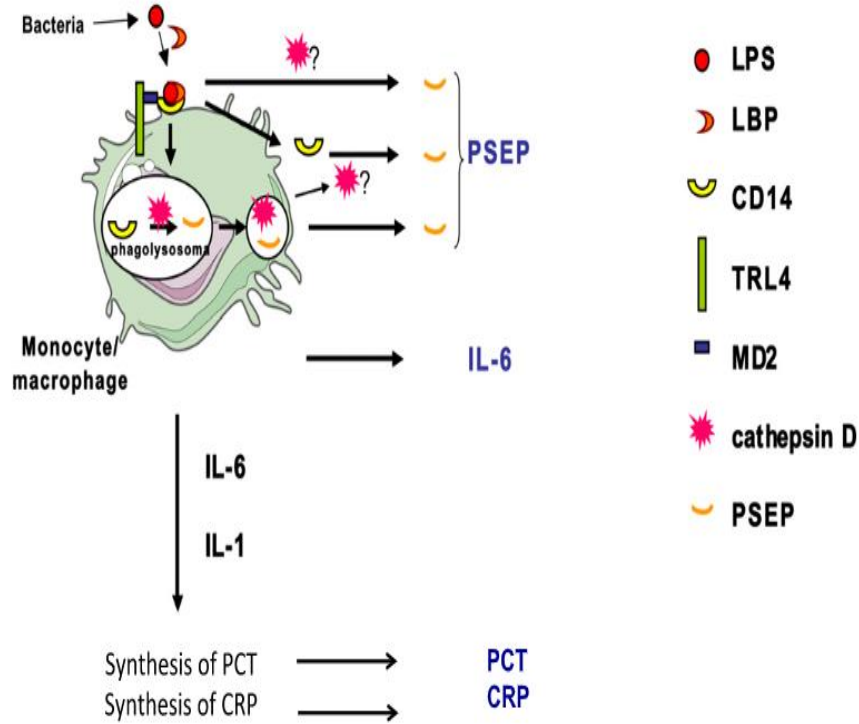
Presepsin, inflamasyonun erken bir göstergesi olarak bilinen yeni ortaya çıkan bir biyobelirteçtir. Presepsin, yüzey farklılaşma antijeni 14 (CD14) solubl 13 kDa N-terminal kesik fragmanıdır. Bir yüzey farklılaşma antijeni olan CD14, mononükleer hücrelerin yüzey zarlarında bulunur. Lipopolisakkaritler için spesifik bir yüksek afinite reseptörü görevi görür. Genelde doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde, özellikle monositler ve makrofajlar tarafından eksprese edilir. Membrana bağlı CD14, toll benzeri reseptörlerin

(TLR'ler) bir koreseptörü olarak işlev görür. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan uyaranların varlığında CD14, TLR-4'ü aktive eder. Bu da proinflamatuvar hücre içi sinyal zincirlerinin ve NF- κ B'nin aktivasyonu ile sonuçlanır ve sonunda IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açar. Bu süreçte, membrana bağlı CD14'ün dolaşıma atılması ve bırakılması eşlik eder. Çözünür CD14 (sCD14) daha sonra plazma proteazları tarafından işlenir ve bu da presepsin olarak da adlandırılan çözünür CD14 alt tipinin (sCD14-ST) oluşumuyla sonuçlanır (9). CD14, sCD14 olarak dolaşıma karışmaktadır. Bu nedenle sCD14, muhtemelen lipopolisakarit, ısı şok proteinleri, iskemi, doku hipoksisi, sol ventriküler distansiyon gibi faktörler tarafından tetiklenen monosit aktivasyonunun bir göstergesidir (10).



Moleküldeki iki CD14 monomeri gri ve camgöbeği rengindedir. Disülfid köprüleri turuncu renkle gösterilmiştir. NH₂-terminal cebinin konumu bir okla gösterilmiştir. (Şekil 5 Kim ve ark'larının Crystal Structure of CD14 and Its Implications for Lipopolysaccharide Signaling JBC Papers in Press, January 10, 2005, DOI 10.1074/jbc.M414607200 makalesinden alınmıştır.)(11).

Şekil 5 CD14 Dimerinin Genel Yapısı



Schematic production of presepsin. TLR: Toll-like-receptor; LPS: lipopolysaccharides; LBP: LPS-binding protein; MD2: molecular dynamic-2; PSEP: presepsin.

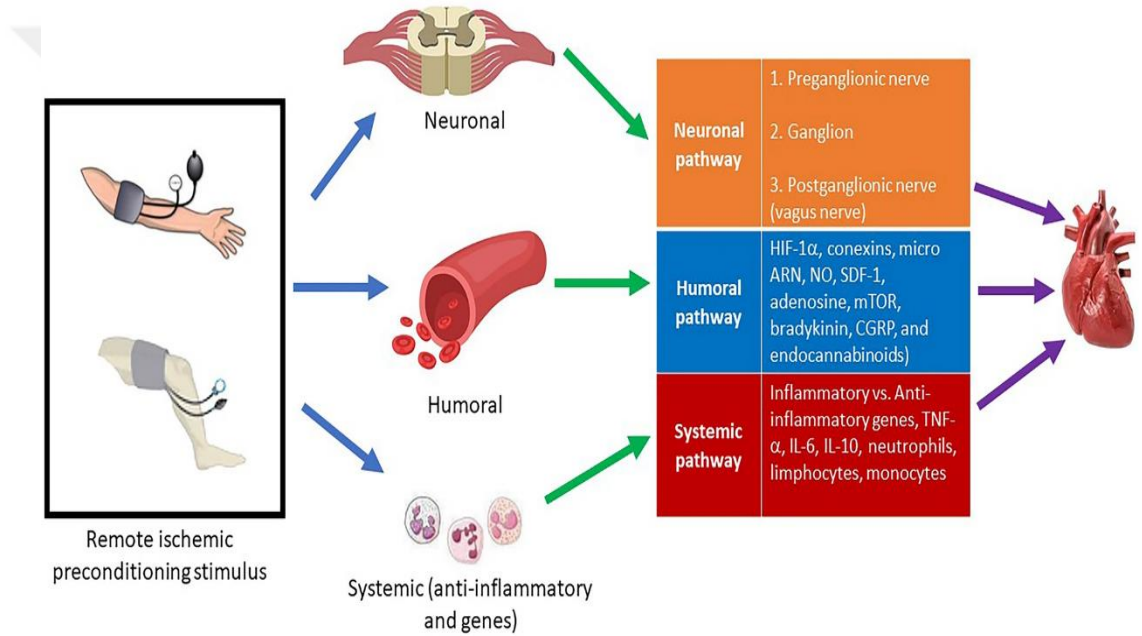
Şekil 6. Presepsin Üretimi

CD14 bölünmesinin ürünü, çözünür CD14 alt tipi (sCD14-ST) veya presepsin olarak adlandırılmıştır. Presepsin genel dolaşımda proteoliz ve ekzositoz yoluyla salınır. (Şekil 6, C. Chenevier-Gobeaux et al. / Clinica Chimica Acta 450 (2015) 97–103 makalesinden alınmıştır.) (12)

7. Uzak İskemik Ön Koşullandırma

İskemik ön koşullandırma, miyokardiyal enfarktüs boyutunu küçültmek için en güçlü kardiyoprotektif strateji olduğu için yaygın olarak tanıtılmıştır. Murry ve arkadaşları tarafından 1986'da ilk açıklamasından bu yana çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda test edilmiş ve koruyucu etkiler gözlemlenmiştir (3). Uyaran sadece kalpte lokal tekrarlayan iskemi / reperfüzyon uyarılarından değil, aynı zamanda alt ve üst ekstremité gibi uzak organ veya dokulardakinden de kaynaklanabilir. Bu da uzak iskemik önkoşullandırma (RIPC) kavramını destekler (13). RIPC ile uzaktaki bir organ veya dokuya zararsız iskemi ve reperfüzyon döngüsü uygulanarak ölümcül akut iskemi-

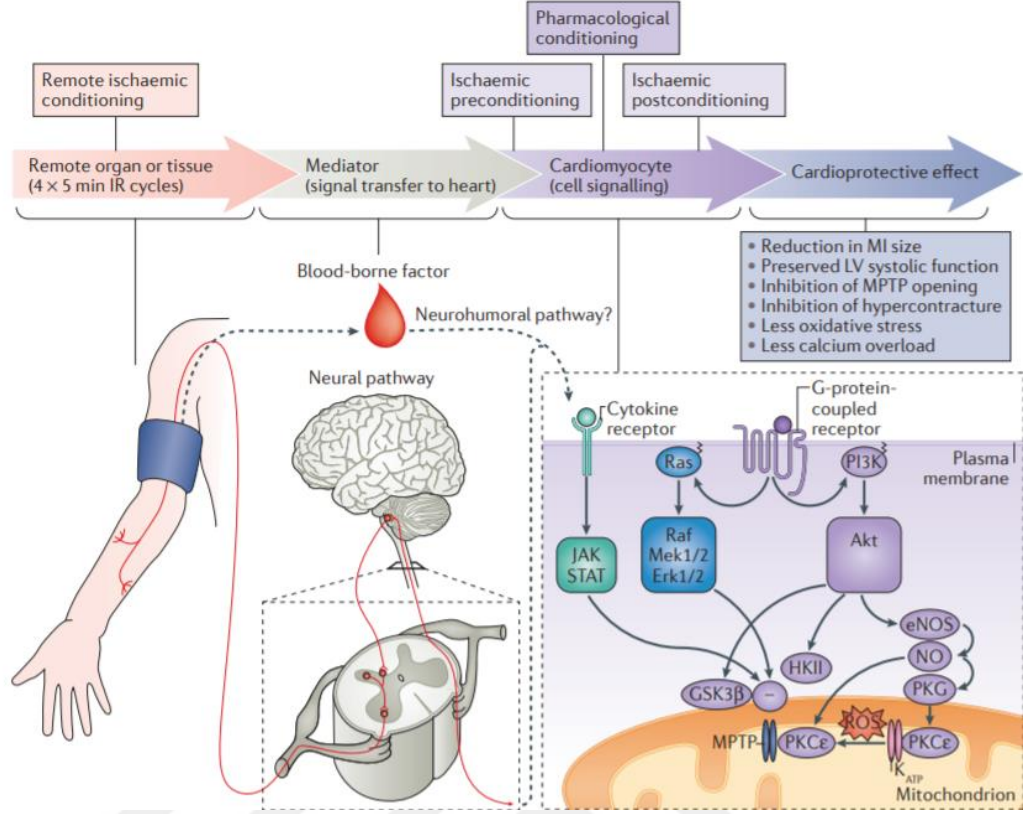
reperfüzyon hasarına karşı korunabilir (14). Uzak iskemik ön koşullandırma, geçici iskemi ve reperfüzyonu tetiklemek için üst kola veya uyluğa yerleştirilen standart bir tansiyon aleti manşonu şişirilerek ve söndürülerek noninvaziv olarak gerçekleştirilebilir (15). Ekstremitelerde RIPC uyarısına yanıt olarak henüz bilinmeyen, kanla taşınan bir faktörün üretildiği ve bunun daha sonra uygulanan ekstremitelerde kardiyoprotektif hücre içi sinyal yollarının aktive edildiği ve daha sonra aktivasyon sinyalinin kalbe aktardığı öne sürülmüştür (16). Uzak organdan kalbe nöronal ve humoral yollarla sinyal aktarımı çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir (17).



Şekil 7. Uzak İskemik Önkoşullandırmanın (RIPC) Olası Sinyal Yolakları

(Şekil 7, Donato M, Bin EP, D Annunzio V, Gelpi RJ. Mol Cell Biochem. 2021

Oct;476(10):3857-3867. doi: 10.1007/s11010-021-04192-4 makalesinden alınmıştır.) (44)



Şekil 8. Uzak İskemik Önkoşullanmanın (RIPC) Çeşitli Varyasyonları ve Sinyal Yolakları

(Şekil 8 Hausenloy ve Yellon'un 'Ischaemic conditioning and reperfusion injury' doi:10.1038/nrcardio.2016.5 isimli makalesinden alınmıştır.) (51)

III.GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. Çalışmanın Amacı

Bu prospektif, randomize, kesitsel çalışmanın amacı, koroner arter baypas greft (CABG) ameliyatı geçiren hastalarda iskemik uzak ön-koşullanmanın kardiyopulmoner baypas (CPB) ile indüklenen presepsin seviyelerini araştırmaktır. Çalışmamız iki aşamada planlandı. Birinci aşamada uzak ön koşullanma yapıldı. İkinci aşamada uygulanan RIPC'nin organ etkileri araştırıldı. Bunun için biyokimyasal marker düzeyleri karşılaştırıldı.

2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza Manisa Celal Bayar Üniversitesi (MCBÜ) Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Mayıs 2020 – Temmuz 2021 tarihleri arasında kardiyopulmoner baypas ile koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 81 hasta dahil edildi. (Etik Kurul Karar Tarih / no: 06/05/2020 - 20.478.486)

Çalışmaya katılmayı yazılı onam belgesi ile beyan eden, 18 yaş üzeri, kardiyopulmoner baypas ile koroner arter baypas greft (CABG) cerrahisi geçirecek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, kalp-akciğer pompasız koroner arter baypas cerrahisi uygulanan, acil operasyonlar ve redo (ikinci kez yapılan) operasyonlar, yeni geçirilmiş miyokard enfaktüsü, serebrovasküler olay öyküsü mevcudiyeti, periferik arter hastalığı, hemodiyaliz bağımlı kronik böbrek yetmezliği ve kanser öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır (Tablo 1).

Operasyon öncesi anesteziik açıdan hastaların değerlendirilmesi sonrasında, hastalara çalışma hakkında önce sözlü olarak bilgi verildi. Çalışmaya katılmaları ile kendilerine ve kendilerinden sonraki hastalara sağlayacakları yararlar anlatıldı ve çalışma ile ilgili varsa soruları cevaplandı. Sonra ekte bildirilen, yazılı olan "onam belgesini" okumaları ve çalışmaya katılmayı kabul etmeleri halinde imzalamaları istenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
-Çalışmaya katılmayı yazılı onam belgesi ile beyan etme -18 yaş üzeri -Kardiyopulmoner byass ile koroner arter baypass greft (CABG) cerrahisi planlanan hastalar	- Çalışmaya katılmayı kabul etmeme -Kalp-akciğer pompasız koroner arter baypas cerrahisi planlanma -18 yaşından küçük 80 yaşından büyük hastalar - Acil CABG -Redo CABG -Son 14 gün içinde akut koroner sendrom öyküsü -Serebrovasküler olay öyküsü mevcudiyeti - Periferik arter hastalığı -Hemodiyaliz bağımlı kronik böbrek yetmezliği -Hepatik disfonksiyon öyküsü -Kanser öyküsü -Alkol ve ilaç kötüye kullanımı -Otoimmün Hastalık

3. Hastalara Uygulanan İşlemler

3.1. Uzak Ön Koşullandırma Prosedürü

81 hasta, kapalı zarf yöntemi ile randomize edilerek, bir hasta çalışma, bir hasta kontrol grubu olacak şekilde gruplandırılarak çalışma gerçekleştirildi. Hasta anestezi indüksiyonu sonrasında, invaziv standart tansiyon ölçümü yapılmayan alt ekstremitede 5 dakikalık periyodlar ile tansiyon aletinin manşonunun 3 defa inflasyon (şişirilip) ve 3 defa deflasyon (söndürülerek) yapılarak uzak iskemik önkoşullanma sağlandı. Manşon 200 mmHg'e kadar şişirildi. Hastaların sistolik basıncı 185 mmHg üzerinde ise manşon sistolik basıncın 15 mmHg üzerine kadar şişirildi. Manşon sol alt ekstremiteye yerleştirildi çünkü sağ bacadan safen ven grefti çıkarıldı. Oksijen doygunluğu emin olmak için ayak başparmağı bir nabız oksimetresi kullanılarak izlendi. Manşon şişirme sırasında akış sinyali kayboldu. Bu günlük yaşamda da sıklıkla uygulanan arteriyel tansiyon ölçme yöntemidir. Gönüllüler için hayati tehlikesi olan bir yöntem değildir. İnflasyon-deflasyon prosedürü kalp ve damar cerrahisi hekimi tarafından gerçekleştirildi.

3.2. Presepsin Değeri Ölçümü İçin Kan Örneği Alınması

RIPC'nin organ etkileri araştırılması için biyokimyasal marker düzeyleri karşılaştırıldı. Bu nedenle alınan kan örnekleri için fazladan kan alınmadı. Zaten postoperatif dönemde alınan biyokimya takibindeki kan örneklerinde ilave çalışma planlandı. Gönüllülerden rutin zamanlarda alınan kan örneklerinden, preoperatif 1 gün önce, postoperatif birinci ve 24. saatlerde alınan kandan organ hasarlarını gösteren presepsin seviyelerine bakıldı. Bu örnekler operasyon öncesinde, operasyon çıkışında yoğun bakımda, 24 saat sonrasında olmak üzere 3 kez tekrarlandı.

3.3. Human Presepsin / Soluble CD14 Çalışılması

Hastalardan venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80 °C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum Presepsin / Soluble CD14 konsantrasyonları enzim linked immunoassay (ELISA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELISA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir. (Manisa Celal Bayar Üniversitesi 2020-049 no'lu bilimsel araştırma projesi ile presepsin kitleri alındı.)

Serum Presepsin / Soluble CD14 düzeyleri Human Presepsin / Soluble CD14 Elisa Kit ile (Aviscera Bioscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Serum numuneleri 4000 kat dilüe edilerek çalışılmış; sonuçlar 4000 ile çarpılmıştır. Kit hassasiyeti 2 pg/mL'dir. Kit ölçüm aralığı 15.6 – 1000 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision korelasyon katsayısı (CV) değerleri %4-6 aralığında, , inter-assay precision CV değerleri %4-9 aralığındadır. Çalışmada Human Presepsin / Soluble CD14 Elisa kiti içerisinde yer alan tek seviye "Pozitif kontrol" kullanılmıştır. Pozitif kontrol aralığı 200 – 1000 pg/mL'dir.

4. Cerrahi Teknik

Her iki gruptaki cerrahi işlemler aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Hastalara operasyon öncesi sağ juguler venden santral venöz kataterizasyon, 2 adet periferik intravenöz (IV) kanülasyon, sağ radyal arter kateterizasyonu ile invaziv arteryel monitorizasyon, mesane kateterizasyonu ve vücut ısı ölçümü için rektal prob takılması işlemleri rutin olarak yapıldı. Genel anestezi uygulaması sonrası cilt povidon iyot içeren antiseptik solüsyonlarla cilt antisepsisi sağlandı. Steril cerrahi saha oluşturuldu. Supin pozisyonda sternum testeresi ile median sternotomi yapıldı. LIMA eksplere edilerek alt ucu serbestleştirildi. Üzerine papaverin püskürtülerek gaz içinde korumaya alındı.

Sağ bacadan vena safena manga dizüstü seviyeden eksplere edilerek yan dalları bağlanıp çıkarıldı, heparinli kan içinde korunmaya alındı. Perikard açılıp askı dikişleri kondu. Heparinizasyon ardından Aortaya ve sağ atriyum

appendiksine arteriyel ve venöz kanüller için 3/0 ti-cron ile purse string dikişler kondu. Standart heparin 300 IU/kg dozunda uygulandı ACT (activated clotting time) >400 saniye olacak şekilde kontrol edildi. Daha sonra aorto-kavoatriyal kanülasyon yapıldı. Antegrad aortik root kanülü ve retrograd koroner sinüs kanülleri yerleştirildi. Kardiyopulmoner baypas ve soğuma başlatıldı. Vücut ısı +32 °C'ye ulaştığında kros klemp kondu. Kros klemp sonrası 20 dk aralarla antegrad ve retrograd kan kardiyoplejisi verilerek diyastolik arrest sağlandı.

Öncelikle distal anastomozlar yapıldı. Distal anastomozların kanama kontrolünden sonra kros klemp kaldırıldı. Sonra aortaya side klemp kondu ve proksimal anastomozları end to side tamamlandı. Yeterli debi sağlandıktan sonra pompadan çıkıldı. Dekanülasyon sonrası her 100 IU heparine 1 mg olacak şekilde heparin protamin sülfat ile nötralize edildi.

Kardiyopulmoner baypas Balance™ Biosurface (Medtronic) hidrofilik polimer kaplı tubing set, Sorin kardiyopleji seti, Maquet marka kanüller kullanılmıştır.

5. Hastaya Yoğun Bakım Takibinde Verilen Tedavi

Postoperatif dönemde hastanın santral venöz basınç takibine göre volüm açığı %0,9 NaCl solüsyonu verilerek replase edildi. Hematokrit değerinin %28 civarında tutulması amaçlandı. Daha altındaki değerlerde hastaya eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Ekstübasyon sonrası dönemde hastalara ek olarak beta bloker ve asetil salisilik asit verilmiştir.

6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. Verilerin kodlama ve değerlendirme işlemi araştırmacı tarafından bilgisayarda SPSS 22.0 programında yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde, tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değer) normal dağılım koşulları sağlandığında bağımsız iki grubun tekrarlayan verilerinin karşılaştırılmasında T testi (normal dağılım koşulları sağlanmadığında Mann Whitney U testi), kategorik verilerinin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

7. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için 06.05.2020 tarihinde MCBÜ Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar Tarih / no: 06/05/2020 - 20.478.486) alınmıştır.

IV.BULGULAR

Çalışmamıza kardiyopulmoner baypas ile koroner baypas cerrahisi uygulanan 81 hasta dahil edildi. Hastaların 62'si (%76,5) erkek, 19'u (%23,5) kadındı. Toplam 81 hastanın 40'ına (%50,6) Uzak Ön Koşullanma uygulandı.

1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması $62,09 \pm 8,95$ olarak hesaplandı. Uzak ön koşullanma uygulanan grupta (Çalışma grubu) $60,75 \pm 9,81$ iken; uygulanmayan grupta (Kontrol grubu) $63,39 \pm 7,92$ olarak izlendi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=1,18$). Çalışma grubundaki hastaların 12'u (%29,3) kadın, 29'si (%70,7) erkek; Kontrol grubundaki hastaların 7'si (%17,5) kadın, 33'ü (%82,5) erkekti ($p=0,21$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması $62,09 \pm 8,95$ olup, hastaların %72,8'inde HT, %76,5'inde DM, %29,6'ünde ve KOAH, %84'ünde dislipidemi ek hastalık olarak izlendi.

Çalışma grubunun preoperatif ek hastalıklarına bakıldığında %72,5 DM, %30 KOAH, %82,5 dislipidemi, %75 HT mevcuttu. Gruplar arasında ek hastalıklar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Demografik verilerin her iki gruptaki dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

		ÇALIŞMA		KONTROL		P değeri
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	33	82,5	29	71,8	0,21
	Kadın	7	17,5	12	29,2	
Dislipidemi	Var	33	82,5	35	85,4	0,72
	Yok	7	17,5	6	14,6	
DM	Var	29	72,5	33	80,5	0,39
	Yok	11	27,5	8	19,5	
HT	Var	30	75	29	71,8	0,66
	Yok	10	25	12	29,2	
KOAİ	Var	12	30	12	29,2	0,94
	Yok	28	70	29	71,8	

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2. Hastaların Preoperatif Laboratuvar Özellikleri

Grupların preoperatif rutin biyokimyasal tetkik sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Preoperatif Laboratuar Özellikleri

	ÇALIŞMA		KONTROL		P
	Mean	SD	Mean	SD	
GGT(IU/L)	40,57	33,29	43,00	32,60	0,74
LDH(IU/L)	212,65	67,14	228,00	113,32	0,46
AST(IU/L)	27,72	23,81	25,21	13,14	0,55
ALT(IU/L)	23,12	15,76	24,39	13,85	0,70
ALBÜMİN(g/dL)	4,07	,40	4,02	,59	0,70
TOTAL PREOTEİN(g/dL)	7,14	,58	6,99	,67	0,27
ÜRE(mg/dL)	42,27	15,00	39,58	12,42	0,38
KREATİNİN(mg/dL)	,92	,32	,80	,19	0,54

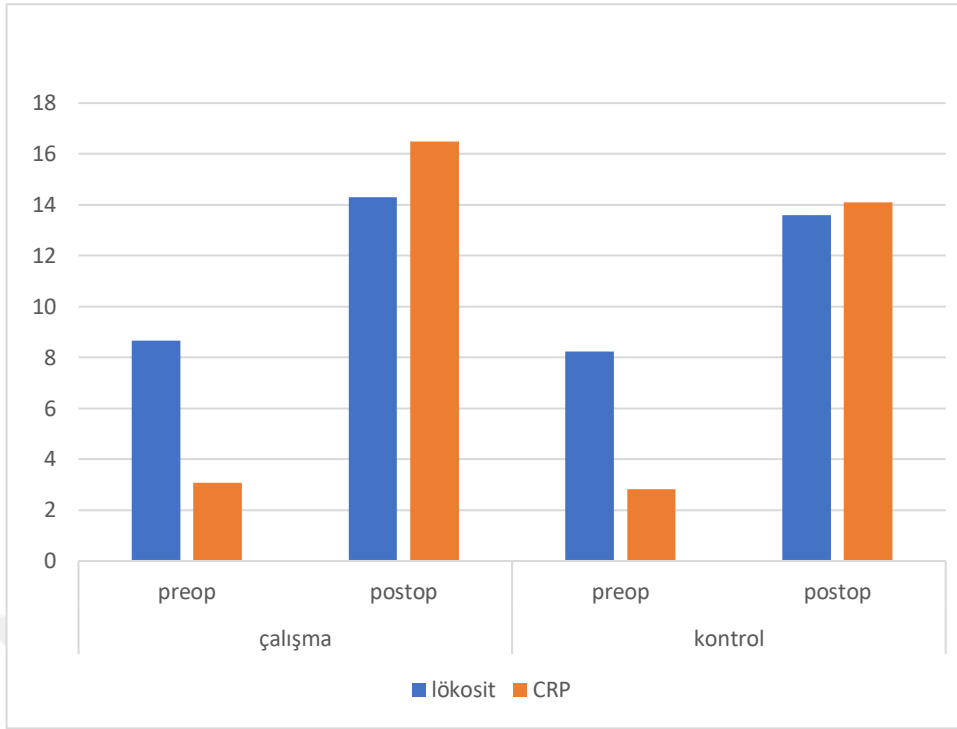
GGT: γ -Glutamil Transferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALT: Alanin Aminotransferaz,

AST: Aspartat Aminotransferaz

3. Presepsin, Lökosit ve CRP Değerlerinin Preoperatif-Postoperatif Karşılaştırılması

Hastaların preoperatif lökosit ve C-reaktif protein (CRP) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,43$, $p=0,76$).

Preoperatif ve postoperatif lökosit ve CRP değerleri karşılaştırıldığında her iki belirteçte de preoperatif ve postoperatif değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4). Ancak postoperatif lökosit ve CRP değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,52$, $p=0,13$).



Şekil 9. C-Reaktif Protein ve Lökosit Değerlerinin Preoperatif-Postoperatif Karşılaştırılması

Preoperatif ve postoperatif lökosit ve CRP değerleri arasında fark saptanmışken ($p < 0,05$), gruplar arasında fark saptanmamıştır. Lökosit birimi $10^9/L$, CRP birimi mg/L 'dir.

Tablo 4. C-Reaktif Protein ve Lökosit Değerlerinin Preoperatif-Postoperatif Karşılaştırılması

ÇALIŞMA GRUBU						KONTROL GRUBU				
	PREOP MEAN	SD	POSTOP MEAN	SD	P	PREOP MEAN	SD	POSTOP MEAN	SD	P
LÖKOSİT($10^9/L$)	8,67	2,78	14,3	4,9	* $<0,05$	8,24	2,0	13,6	4,1	* $<0,05$
CRP(mg/L)	3,08	3,92	16,5	9,1	* $<0,05$	2,82	3,8	14,1	4,3	* $<0,05$

CRP: C-Reaktif Protein

Hastaların preoperatif ve postoperatif 1. saat presepsin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,17$) ancak çalışma grubunda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Presepsinin Preoperatif-Postoperatif 1. Saat Değerlerinin Karşılaştırılması

ÇALIŞMA GRUBU					KONTROL GRUBU				
PREOP MEAN	SD	POSTOP 1 MEAN	SD	P	PREOP MEAN	SD	POSTOP 1 MEAN	SD	P
2295	602	2693	606	$P<0,05^*$	2330	520	2444	500	0,171

Hastaların preoperatif ve postoperatif 24. saat presepsin değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı fark saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Presepsinin Preoperatif - Postoperatif 24. Saat Değerlerinin Karşılaştırılması

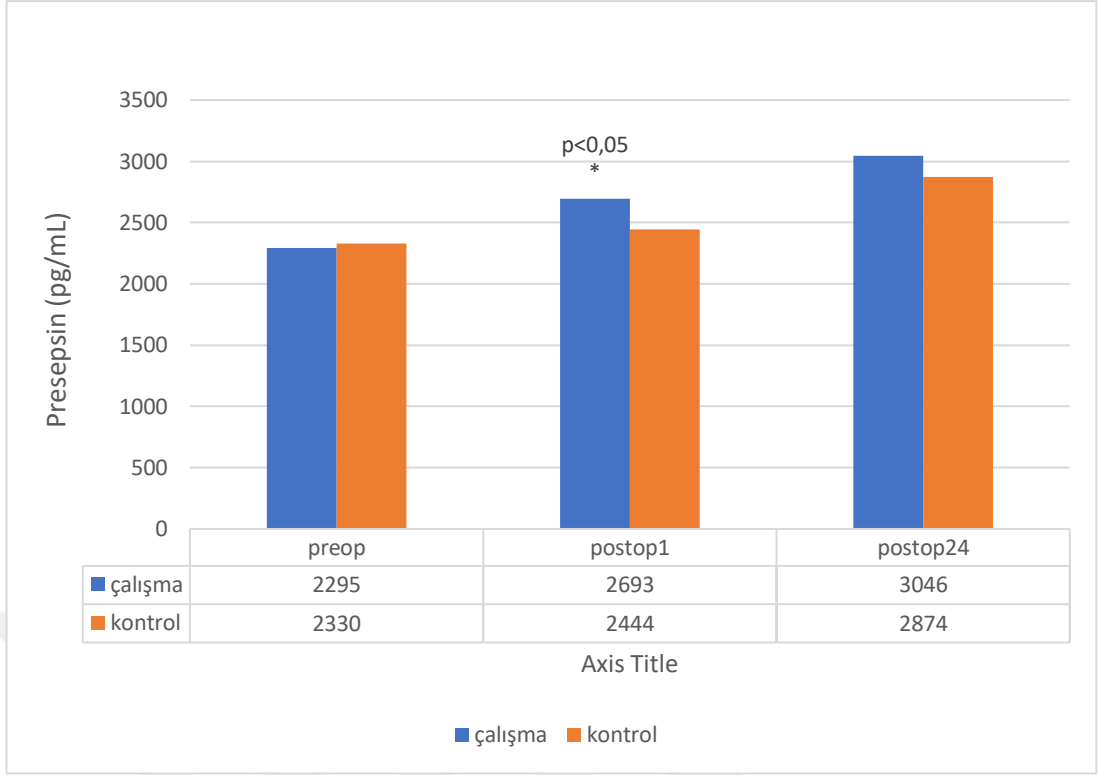
ÇALIŞMA GRUBU					KONTROL GRUBU				
PREOP MEAN	SD	POSTOP 24 MEAN	SD	P	PREOP MEAN	SD	POSTOP 24 MEAN	SD	P
2295	602	3046	541	$P<0,05^*$	2330	520	2874	492	$P<0,05^*$

Tablo 7. Presepsin Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

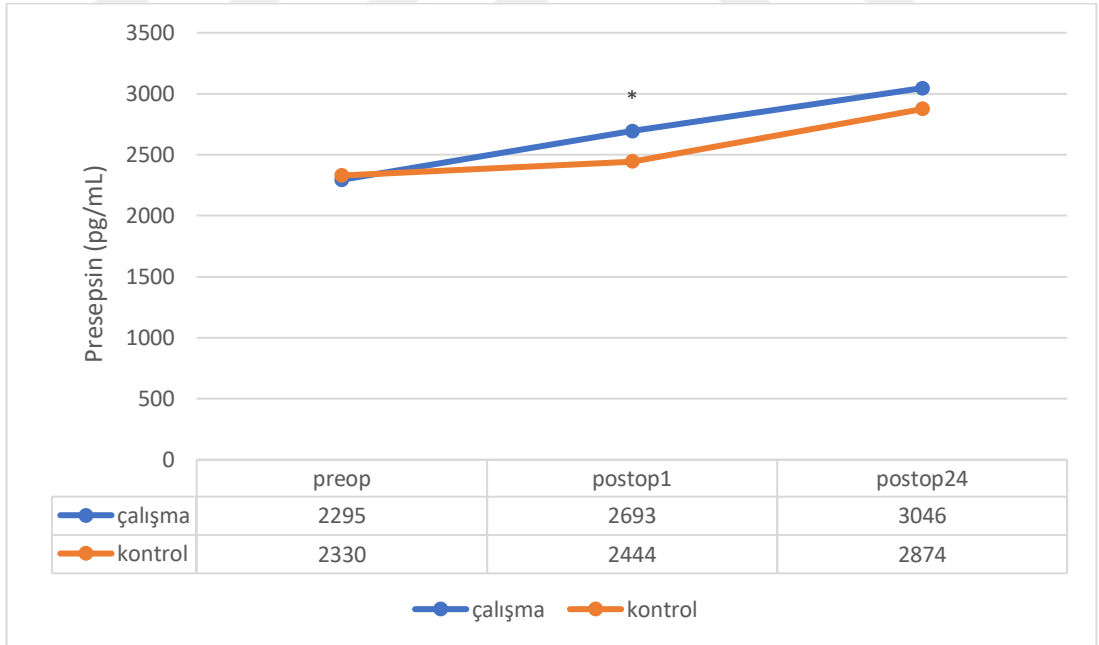
	Preoperatif	Postoperatif 1. saat	Postoperatif 24.saat
P	0,78	$<0,05^*$	0,13
Çalışma	2295	2693	3046
Kontrol	2330	2444	2874

* Postoperatif 1. saat presepsin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Presepsin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında yalnızca postoperatif 1. saat değerinde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 7).



Şekil 10. Presepsinin Preoperatif, Postoperatif 1. ve 24. Saatlerdeki Değişimi



Şekil 11. Presepsinin Preoperatif, Postoperatif 1. ve 24. Saatlerdeki Değişimi

* Postoperatif 1. saat presepsin değerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Presepsinin t1, t2, t3 örneklem süresindeki değerleri her iki grup için grafik hali Şekil 10 ve şekil 11 de gösterildi.

4. Peroperatif ve Postoperatif Özellikler

Aortik kros klemp (X-Klemp) ve CPB süreleri çalışma grubunda $62,75 \pm 13,51$ dk ve $103,3 \pm 19,68$ dk, kontrol grubunda ise $58,51 \pm 10,15$ dk ve $98,1 \pm 16,41$ dk olarak izlendi (X-Klemp $p=0,11$, CPB $p=0,19$). Operatif parametrelere göre iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların X-Klemp, Pompa Sürelerinin Karşılaştırılması

	ÇALIŞMA		KONTROL		
	MEAN	SD	MEAN	SD	P
X KLEMP(DAKİKA)	62,75	13,51	58,51	10,15	0,11
POMPA SÜRESİ(DAKİKA)	103,3	19,68	98,1	16,41	0,19

Postoperatif 3 aylık takip periyodunda yalnızca 1 hastada mortalite görüldü. Hasta postoperatif 4. Gün servis takibindeyken gelişen aritmi nedeniyle kaybedildi. Takip periyodunda başka mortalite görülmedi.

İlk grupta yoğun bakım süresi ve hastane kalış süresi sırasıyla ortalama $4,07 \pm 2,18$ gün ve $11,95 \pm 1,78$ gün iken, 2. grupta $3,51 \pm 1,67$ gün ve $11,46 \pm 1,93$ gün olarak izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Yoğun bakım süresi $p=0,19$, hastane kalış süresi $p=0,24$).

Çalışma grubunun %22,5'inde, kontrol grubunun ise %13,9'unda komplikasyon gelişti. Çalışma grubunda 6 hastada akt böbrek yetmezliği (ABY), 1 hastada sternal dehisens, 1 hastada serebrovasküler olay (SVO), 1 hastada ventriküler fibrilasyon (VF) gelişti. Kontrol grubunda ise 3 hastada ABY, 1 hastada paralitik ileus, 1 hastada hepatik disfonksiyon gelişti.

ABY gelişen hastaların kreatinin değerleri idrar çıkışları takip eden günlerde normalleşti. Hastaların hiçbirinde hemodiyaliz ihtiyacı görülmedi. Taburculuk sonrası poliklinik takibinde sternal dehisens tanısı konulan bir

hasta postoperatif 20.günde yatırılarak sternumu onarıldı. Postoperatif 3. günde atriyal fibrilasyon atağı nedeniyle iskemik SVO geçiren bir hastada sol hemiparezi gelişti. Hasta nöroloji önerisiyle normal şekilde taburcu edildi. İleus gelişen bir hasta ek cerrahi işlem gerekmeden gaita deşarjı sağlandı ve barsak fonksiyonları normale döndü. Hepatik disfonksiyon gelişen 1 hastanın karaciğer fonksiyon testleri taburculuk öncesi normale döndü.

Hastaların postoperatif parametreleri Tablo 9 de gösterilmiştir.

Tablo 9. Postoperatif Özelliklerin Karşılaştırılması

		ÇALIŞMA GRUBU		KONTROL GRUBU		
		mean	SD	mean	SD	p
YOĞUN BAKIM SÜRESİ		4,07	2,18	3,51	1,67	0,19
HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ		11,95	1,78	11,46	1,93	0,24
		n	%	n	%	
Mortalite	var	1	2,5	0	0	0,30
	yok	39	97,5	41	100	
Morbidite	var	9	22,5	5	13,9	0,22
	yok	31	77,5	36	86,1	
Hepatik Disfonksiyon		0	0	1	2,43	
Sternal Dehisens		1	2,5	0	0	
SVO		1	2,5	0	0	
ABY		6	15	3	7,31	
İleus		0	0	1	2,43	
Malign Aritmi		1	2,5	0	0	

SVO: Serebrovasküler Olay, ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

V.TARTIŞMA

Kısa aralıklı oklüzyon-reperfüzyon döngülerine ve ardından hiperemiye maruz kalmaya dayanan iskemik önkoşullandırmanın (IPC), dokuları iskemiye karşı koruduğu kanıtlanmıştır (3). Uzak iskemik önkoşullanmada, bir vasküler yatakta, dokuda veya organda oluşturulan iskemi-reperfüzyon atakları, global bir koruyucu etkiye neden olur ve uzak dokuları ve organları iskemi/reperfüzyon hasarına dirençli hale getirir. Literatürde uzak önkoşullanmanın organ koruyucu etkilerini destekleyen çalışmalar mevcuttur (18) (19) (20) .

Kardiyopulmoner baypas cerrahisinde, cerrahinin sonucu ve kardiyak fonksiyon ve postoperatif komplikasyonlarda miyokardiyal korumanın kalitesi önemli bir rol oynar. İntraoperatif miyokard hasarı, miyokard enfarktüsü, majör ventriküler aritmiler, postoperatif düşük kalp debisi sendromu ve buna bağlı komplikasyonlar gibi komplikasyonlara yol açabilir ve bu da hastaneye yatış, tedavi maliyetleri ve mortaliteyi artırabilir. Buna göre miyokardiyal koruma kalp cerrahisinin temel bir bileşenidir ve bu korumanın temel ilkelerinden biri, miyokardiyal elektriksel ve mekanik aktiviteyi kalbi soğutarak ve durdurarak kalp metabolizmasını azaltmaktır (21). RIPC, myokardiyal koruma sağlayan uygulamalardan birisidir. Kalp, karaciğer, beyin gibi hedef organlara direk müdahale yerine ekstremiteler ve büyük kas gruplarına uygulanabilen basit ve güvenli bir yöntemdir (18) (19) (22) (23).

İskemik önkoşullama (IPC) kavramı ilk olarak 1986'da Murry ve arkadaşları tarafından tanıtıldı. Hayvan modeli üzerinde kısa süreli tekralayan koroner arter iskemi-reperfüzyon (I/R) dönemlerinin miyokard infarktüs alanında %50 den fazla küçülttüğünü gösterdiler (3). Daha sonra, hemen hemen tüm doku ve organların bu olağanüstü doğuştan gelen koruyucu mekanizmaya sahip olduğu gösterilmiştir. Przyklenk ve arkadaşları sol ön inen koroner arter 40 dakika süreyle tıkanıldığında, sirkumfleks arterin 5 dakikalık I/R'lik dört döngüsünün benzer şekilde enfarktüs boyutunu küçülttüğünü gösterdiler (24). Bu ufuk açıcı çalışma, IPC'nin koruyucu etkisinin bir vasküler bölgeden başka bir bölgeye aktarılabilirliğini gösterdi.

Daha sonraki çalışmalarda bu koruma aktarımı, organlar arasında olduğu kadar organlar içinde de kanıtlanmıştır.

Başlangıçta RIPC etkileri miyokard üzerinde bildirilmiş olsada daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda karaciğer, böbrek, spinal kord, akciğer, beyin gibi organlarda da tanımlanmıştır (18) (25) (26) (27) (28).

Przyklenk ve arkadaşları RIPC'i 5 dakika iskemi ve onu izleyen 5 dakika reperfüzyon olacak şekilde 4 siklus şeklinde uygulamıştı. Bu çalışmanın miyokard infarktüs alanını küçülttüğü gösterilmişti (24). Biz çalışmamızda 5 dakikalık iskemi-reperfüzyon periyotlarını 3 kez uygulamaya kadar verdik. Literatürde 3 kez 5 dakika iskemi-reperfüzyon şeklinde RIPC uygulayan başka çalışmalar mevcuttur (29).

IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 ve TNF-a gibi sitokinler bağışıklık sisteminin önemli düzenleyicileridir ve spesifik bağışıklık tepkilerini düzenlemede ve iltihabı indüklemeye kilit rol oynarlar (30). Gorjipour ve arkadaşlarının yaptığı CPB sonrası RIPC etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada antiinflamatuvar bir molekül olan IL-10 değerinin yükseldiği, IL-8 değerinin düştüğü ayrıca postoperatif troponin-I değerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında RIPC grubunda anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (31).

İnterlökin seviyesindeki değişiklikleri açıklayabilmek için presepsin seviyelerindeki değişikliklerin etkili olup olmayacağı ileri araştırılmaların konusu olabilir. Bizim çalışmamızdaki presepsin değerlerindeki değişiklikler interlökin düzeylerindeki değişiklikleri açıklamaya yardımcı olabilir.

RIPC'nin bu 'anti-inflamatuvar' etkisi, klasik iskemi-reperfüzyon hedeflerini içermeyen diğer model sistemlerde araştırılmasına yol açmıştır. Gerçekten de, birkaç çalışma, RIC'nin lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı sepsiste mortaliteyi iyileştirdiğini göstermiştir (32) (33).

CD14, hem gram pozitif hem de gram negatif patojenlerin çeşitli peptidoglikan, lipid ve diğer yüzey yapıları gibi hem gram pozitif hem de gram negatif patojenlerin çeşitli ligandlarını tanımlama yeteneğine sahip Toll benzeri reseptör (TLR) ailesinin bir üyesidir (34).

Presepsinle ilgili en iyi çalışılan ligand, gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkaritdir (LPS). LPS'nin tanınmak için, LPS'yi CD14'e sunan

Lipoprotein Bağlayıcı Protein (LBP) ilişkisine ihtiyacı vardır. CD14, monosit/makrofaj yüzeyinde yapısal olarak eksprese edilen bir koreseptördür (35) (36).

CD14'ün, membrana bağlı CD14(mCD14) ve solubl CD14 (sCD14) olmak üzere iki formu vardır. sCD14 plazmada bulunur ve hücre salgılanmasıyla üretilir. sCD14, katepsin D ve plazmadaki veya fagolizozomdaki diğer proteazlar tarafından parçalanır ve 13 kDa'lık N-terminal fragmanları, presepsin olarak adlandırılan sCD14 alt tipini (sCD14-ST) oluşturur. CD14-LPS-LBP kompleksi katepsin D'ye ihtiyaç duyan enzimatik bir işleme tabi tutulur. Presepsin, proteoliz ve ekzositoz yoluyla genel dolaşımda salınır (12) (37).

Presepsin, septik hastalarda sepsis teşhisi ve prognozun değerlendirilmesi için değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilir. Sepsis, enfeksiyonun neden olduğu ve çeşitli derecelerde organ disfonksiyonu ile sonuçlanan düzensiz konak-bağışıklık yanıtı ile karakterize karmaşık bir sendromdur. Sepsisin en ciddi komplikasyonu olan septik şok, %40'a varan yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir (38).

Major cerrahi, hastada inflamatuvar bir cevaba neden olur. Cerrahi travmaya, mekanik ventilasyona veya diğer perioperatif stres faktörlerine aşırı veya yanlış yönlendirilmiş yanıt, olumsuz perioperatif komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (39).

Monosit aktivasyonu ve farklılaşması sırasında sCD14 hücre zarından dökülür ve daha sonra presepsine işlenir. Bu nedenle, monosit aktivasyonunu ölçmek için presepsin kullanılabilir (40).

Bununla birlikte, kalp cerrahisi geçiren hastalarda cerrahi stres veya kardiyopulmoner baypas (CPB)'nin presepsin konsantrasyonlarını etkileyip etkilemediği net olarak bilinmemektedir (41).

Non-kardiyak cerrahi sonrası kardiyovasküler komplikasyon insidansı ile perioperatif lökosit sayıları ve presepsin konsantrasyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, cerrahi müdahaleye yanıt olarak presepsin yükselmesinin eşlik ettiği belirgin monosit mobilizasyonunun perioperatif

kardiyovasküler komplikasyon gelişen hastalarla sınırlı olduğunu gösterilmiştir (42).

Kardiyopulmoner baypas ile yapılan kalp cerrahisi, inflamatuvar sistemi provoke eder ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) adı verilen sistemik bir reaksiyonu indükler (43).

İskemik ön koşullanma uygulanan hastalarda bazı humoral faktörlerin salındığını ve bazı sitokinlerin kan düzeylerinde değişimler olduğu gözlemlenmiştir (17) (31) (44).

Çalışmamızda son yıllarda literatürde artan sıklıkta çalışılmaya başlanan nispeten yeni bir biyobelirteç olan presepsinin preoperatif ve postoperatif kan düzeyleri ile kardiyopulmoner baypas ile CABG cerrahisi uygulanan hastalarda uzak önkoşullanmanın etkilerini incelemek istedik.

Çalışmamızdaki grupların ortalama yaşı ve diğer demografik özellikleri CABG cerrahisinde uzak ön koşullanmanın etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalara benzerdi (45) (46).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların preoperatif risk profillerini Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003-2016 yılları arasındaki CABG cerrahisini inceleyen bir çalışmadaki 2013-2016 yıllarında, yaklaşık 1900.000 hastanın incelendiği grupla karşılaştırdığımızda hipertansiyon, hiperlipidemi ve KOAH yüzdeleri benzer iken çalışmamıza dahil olan hastalarda diabetes mellitus yüzdesi fazla olarak hesaplandı (47).

Çalışma ve kontrol grubunun preoperatif rutin biyokimyasal tetkiklerinde fark saptanmadı.

Çalışmamızda inflamasyonun klinik pratikte kullanılan en temel belirteçleri olan lökosit ve CRP değerlerinde preoperatif ve postoperatif değerler arasında beklediğimiz gibi anlamlı fark saptandı. Ancak gruplar arasında preoperatif ve postoperatif değerler arasında fark saptanmadı.

CRP nin postoperatif dönemde yükseldiği bilinmektedir. Bu yükselme hastanın ameliyat sonrası operasyon salonundan yoğun bakıma alınmasıyla birlikte başlar yaklaşık 3. gün pik değerlere ulaşır ve 4. günden itibaren düşmeye başlar (48) (49).

Lökosit değerleri ise kardiyopulmoner baypas sonrası postoperatif dönemde yükselmeye başlar, postoperatif 1.-3. günlerde pik değere ulaşır ve günler içerisinde normal seviyeye iner (50).

Preoperatif ve postoperatif 1. saat presepsin seviyelerini karşılaştırdığımızda kontrol grubunda anlamlı fark bulunmaz iken çalışma grubunda anlamlı fark olacak şekilde yükseldiğini saptadık. Bu anlamlı yükselmenin nedeninin uzak iskemik önkoşullandırmanın koruyucu etkilerden sorumlu (presepsin düzeyinde arttırıcı etki ile) ve sitokinler üzerine olan çeşitli etkilerine bağlı olduğunu düşündük (44).

Preoperatif ve postoperatif 24. saat değerlerini karşılaştırdığımızda ise her iki grupta da preoperatif değere kıyasla anlamlı yükselme olduğunu bulduk. Fakat iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu bulgunun postoperatif dönem ilerledikçe artan subklinik veya semptomatik ek faktörlere bağlı olabileceği veya uzak iskemik ön koşullanmanın tüm faktörlerden bağımsız olarak güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturduğunu düşünebiliriz. Pompalı ve pompasız koroner baypas hastalarında presepsin seviyesinin araştırıldığı bir çalışmada presepsin seviyelerinin çalışmamıza benzer şekilde postoperatif 0. ve 1. günlerde pik yaptığı saptanmıştır (41).

Postoperatif dönemde çalışma grubunun presepsin değerlerinin kontrol grubuna oranla hem postoperatif 1. saatte (anlamlı artış) hem 24. saatte daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun uzak ön koşullandırmanın etkilerine bağlı olduğu görüldü (26).

VI.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tanı ve prognostik doğruluğu artırmak için, presepsin ve kanıtlanmış inflamatuvar veya kardiyak biyobelirteçlerin eşzamanlı ölçümü ile çoklu belirteç stratejisi belirlenmelidir. Gelecekte, tedaviyi kişiselleştirmek, hasta sonuçlarını iyileştirmek ve presepsinin tanısal ve prognostik değerini belirlemek için farklı hastalardan oluşan büyük gruplarda araştırmalar gereklidir.

RIPC'nin kardiyopulmoner baypas sonrasındaki sistemik inflamatuvar yanıtı azaltmadaki faydaları, maliyetin göz önünde bulundurulması gereken durumlarda, düşük maliyetli iyi bir seçenek olabilir.

CABG den sonra görülen aşırı sistemik inflamatuvar yanıt sıklığını engellemek için pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte RIPC nin presepsin seviyelerinde artış ile gözlemlenen koruyucu etki sağlayarak inflamasyonun azaltılabileceği kanısına varılmıştır.

VII.ÖZET

KARDİYOPULMONER BYPASS ÖNCESİ İSKEMİK UZAK-ÖN KOŞULLANMANIN SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE ETKİSİNDE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF PRESEPSİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş: Çalışmamızda RIPC'nin CPB'a bağlı inflamatuvar yanıt üzerine etkisine, çalışma ve kontrol grubunda preoperatif ve postoperatif 1. saat ve postoperatif 24. saat presepsin düzeylerine bakarak araştırdık.

Gereç ve Yöntem: CPB ile CABG cerrahisi planlanan 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize edilerek 40 hastaya anestezi öncesi RIPC uygulandı. Kalan 41 hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Veriler prospektif olarak elde edildi. RIPC ile presepsin, CRP, lökosit düzeyleri, kros klemp süresi, kardiyopulmoner baypas süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ile hastaların demografik özellikleri gibi faktörlerin nedensellik ilişkileri araştırıldı.

Bulgular: Postoperatif lökosit ve CRP değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,52$, $p=0,13$). Hastaların preoperatif ve postoperatif 1. saat presepsin değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,17$) ancak çalışma grubunda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Presepsin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında yalnızca postoperatif 1. saat değerinde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Operatif parametrelere göre iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (X-Klemp $p=0,11$, CPB $p=0,19$).

Sonuç: RIPC uygulanmasının postoperatif 1.saat presepsin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttırdığı görüldü. ($p<0,05$)

VIII.ABSTRACT

THE RESEARCH OF PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PRESEPSIN LEVELS ON THE EFFECT OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING BEFORE CARDIOPULMONARY BYPASS ON THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Introduction: In our study, we investigated the effect of RIPC on the inflammatory response due to CPB by looking at preoperative and postoperative 1st hour and postoperative 24th hour presepsin levels in the study and control groups.

Materials and Methods: Eighty-one patients scheduled for CABG surgery with CPB were included in the study. Patients were randomized and RIPC was applied to 40 patients before anesthesia. The remaining 41 patients were determined as the control group. Data were obtained prospectively. The causal relationships between RIPC and factors such as presepsin, CRP, leukocyte levels, cross-clamp duration, cardiopulmonary bypass duration, intensive care and hospital stay, and demographic characteristics of the patients were investigated.

Results: There was no significant difference between the groups in postoperative leukocyte and CRP values ($p=0.52$, $p=0.13$, respectively). When the preoperative and postoperative 1st hour presepsin values of the patients were compared, no significant difference was found in the control group ($p=0.17$), but a significant difference was found in the study group ($p<0.05$). When the presepsin values were compared between the groups, a significant difference was found only in the postoperative 1st hour value ($p<0.05$). There was no significant difference between the two groups according to the operative parameters (X-Clamp $p=0.11$, CPB $p=0.19$).

Conclusion: It was observed that RIPC application increased the presepsin levels in the postoperative 1st hour significantly compared to the control group. ($p<0.05$)

IX.KAYNAKLAR

1. Evora PRB, Tenório DF, Braile DM, et al. Is the Cardiopulmonary Bypass Systemic Inflammatory Response Overestimated? Braz J Cardiovasc Surg. Ağustos 2018;33(4):I-III.
2. Carr BD, Johnson TJ, Gomez-Rexrode A, et al. Inflammatory Effects of Blood-Air Interface in a Porcine Cardiopulmonary Bypass Model. ASAIO J. Ocak 2020;66(1):72-8.
3. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. Kasım 1986;74(5):1124-36.
4. KirklinBarratt-Boyes Cardiac Surgery , Fourth Edition. Hypothermia, Circulatory Arrest, and Cardiopulmonary Bypass, Chapter 2, Section 2, Page 80
5. Liguori GR, Kanas AF, Moreira LFP. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models. Rev Bras Cir Cardiovasc. Mart 2014;29(1):93-102.
6. Wahba A, Milojevic M, Boer C,et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1;57(2):210-251.
7. Passaroni AC, Silva MA de M, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. Rev Bras Cir Cardiovasc. Mar-Apr 2015;30(2):235-45.
8. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, et al. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019;13(2):158-73.
9. Handke J, Piazza O, Larmann J, et al. Presepsin as a biomarker in perioperative medicine. Minerva Anesthesiol. Temmuz 2020;86(7):768-76.
10. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S, et al. Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients. Anesthesiology. Nisan 2017;126(4):631-42.

11. Kim JI, Lee CJ, Jin MS, et al. Crystal Structure of CD14 and Its Implications for Lipopolysaccharide Signaling. *J Biol Chem.* 2005 Mar 25;280(12):11347-51.
12. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta* 2015 Oct 23;450:97-103.
13. Ney J, Hoffmann K, Meybohm P, et al. Remote Ischemic Preconditioning Does Not Affect the Release of Humoral Factors in Propofol-Anesthetized Cardiac Surgery Patients: A Secondary Analysis of the RIPHeart Study. *Int J Mol Sci.* 05 Nisan 2018;19(4).
14. Yildirim F, Iskesen I, Kurdal AT et al. Is “Attenuation of Oxidative Stress” Helpful to Understand the Mechanism of Remote Ischemic Preconditioning in Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jan;30(1):134-40.
15. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 08 Ekim 2015;373(15):1408-17.
16. Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart.* 01 Mart 2016;102(5):341-8.
17. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, et al. Remote Ischemic Conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015 January 20; 65(2): 177–195.
18. Zhou H, Li L, Sun H, et al. Remote Ischemic Preconditioning Attenuates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury after Hemorrhagic Shock by Increasing Autophagy. *Int J Med Sci.* 01 Ocak 2021;18(4):873-82.
19. Chung J, Hur M, Cho H, et al. The Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Serum Creatinine in Patients Undergoing Partial Nephrectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 12 Nisan 2021;10(8):1636.
20. Mieszkowski J, Stankiewicz B, Kochanowicz A, et al. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Marathon-Induced Oxidative Stress and Decreases Liver and Heart Injury Markers in the Serum. *Front Physiol.* 06 Eylül 2021;12:731889.

21. Gorjipour F, Dehaki MG, Totonchi Z, et al. Inflammatory cytokine response and cardiac troponin I changes in cardiopulmonary bypass using two cardioplegia solutions; del Nido and modified St. Thomas': a randomized controlled trial. *Perfusion*. 01 Temmuz 2017;32(5):394-402.
22. Bafna AA, Shah HC. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced nephropathy – A randomized control trial. *Indian Heart Journal*. Temmuz 2020;72(4):244-7.
23. Guo ZN, Guo WT, Liu J. Changes in cerebral autoregulation and blood biomarkers after remote ischemic preconditioning. *Neurology*. 24 Eylül 2019;93(13):608.3-608.
24. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic "preconditioning" protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. Mart 1993;87(3):893-9.
25. Bulluck H, Candilio L, Hausenloy DJ. Remote Ischemic Preconditioning: Would You Give Your Right Arm to Protect Your Kidneys? *American Journal of Kidney Diseases*. Ocak 2016;67(1):16-9.
26. Sharma D, Maslov LN, Singh N. Remote ischemic preconditioning-induced neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion injury: Preclinical evidence and mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2020 Sep 15;883:173380.
27. Danková M, Domoráková I, Fagová Z, et al. Induction of ischemic tolerance by remote preconditioning or postconditioning as neuroprotective strategy for spinal cord motor neurons. *Life Sci*. 15 Ekim 2021;283:119789.
28. Incognito AV, Millar PJ, Pyle WG. Remote ischemic conditioning for acute respiratory distress syndrome in COVID-19. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 01 Mart 2021;320(3):L331-8.
29. White SK, Frohlich GM, Sado DM. Remote Ischemic Conditioning Reduces Myocardial Infarct Size and Edema in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jan;8(1 Pt B):178-188.

30. Contassot E, Beer H-D, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly*. 2012 May 31;142:w13590.
31. Gorjipour F, Saeedzadeh T, Toloueitabar Y, et al. Remote ischemic preconditioning effects on inflammatory markers and myocardial protection in coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion*. 07 Aralık 2020;0267659120979293.
32. Joseph B, Khalil M, Hashmi A, et al. Survival benefits of remote ischemic conditioning in sepsis. *Journal of Surgical Research*. 01 Haziran 2017;213:131-7.
33. Kim Y-H, Yoon D-W, Kim J-H, et al. Effect of remote ischemic post-conditioning on systemic inflammatory response and survival rate in lipopolysaccharide-induced systemic inflammation model. *J Inflamm*. Aralık 2014;11(1):16.
34. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, et al. CD14 Is an Acute-Phase Protein. *J Immunol*. 01 Nisan 2004;172(7):4470-9.
35. van der Mark VA, Ghiboub M, Marsman C, et al. Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor 4. *Cell Mol Life Sci*. Şubat 2017;74(4):715-30.
36. Lonez C, Irvine KL, Pizzuto M, et al. Critical residues involved in Toll-like receptor 4 activation by cationic lipid nanocarriers are not located at the lipopolysaccharide-binding interface. *Cell Mol Life Sci*. 01 Ekim 2015;72(20):3971-82.
37. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*. 01 Nisan 2013;62(1):34-7.
38. Vincent J-L, Jones G, David S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. Aralık 2019;23(1):196.
39. Rossaint J, Zarbock A. Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia*. Mart 2018;126(3):1058-67.

40. Shive CL, Jiang W, Anthony DD, Lederman MM. Soluble CD14 is a nonspecific marker of monocyte activation. *AIDS*. 19 Haziran 2015;29(10):1263-5.
41. Saito J, Hashiba E, Mikami A. Pilot Study of Changes in Presepsin Concentrations Compared With Changes in Procalcitonin and C-Reactive Protein Concentrations After Cardiovascular Surgery *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Aug;31(4):1262-1267.
42. Handke J, Scholz AS, Gillmann H-J, et al. Elevated Presepsin Is Associated With Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Complications in Elevated-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery: The Leukocytes and Cardiovascular Perioperative Events Study. *Anesthesia & Analgesia*. Haziran 2019;128(6):1344-53.
43. Braatz E, Sesartic V, Liska J. Will high-dose heparin affect blood loss and inflammatory response in patients undergoing cardiopulmonary bypass? *Perfusion*. 01 Ocak 2021;36(1):63-9.
44. Donato M, Bin EP, D'Annunzio V, et al. Myocardial remote ischemic preconditioning: from cell biology to clinical application. *Mol Cell Biochem*. Ekim 2021;476(10):3857-67.
45. Min JJ, Bae JY, Kim TK. Pulmonary Protective Effects of Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning in Patients Undergoing Cardiac Surgery Involving Cardiopulmonary Bypass: A Substudy of the Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome trial *Heart Lung Circ*. 2016 May;25(5):484-92.
46. Gasparovic H, Kopjar T, Rados M, et al. Impact of remote ischemic preconditioning preceding coronary artery bypass grafting on inducing neuroprotection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Nisan 2019;157(4):1466-1476.e3.
47. Alkhoul M, Alqahtani F, Kalra A, et al. Trends in Characteristics and Outcomes of Hospital Inpatients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016. *JAMA Network Open*. 14 Şubat 2020;3(2):e1921326.

48. Holm J, Cederholm I, Alehagen U. Biomarker dynamics in cardiac surgery: a prospective observational study on MR-proADM, MR-proANP, hs-CRP and sP-selectin plasma levels in the perioperative period. *Biomarkers*. 2020 May;25(3):296-304.
49. Rodríguez MH, Munguira JB, Lorenzo M. Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients *J Surg Res*. 2017 May 15;212:187-194.
50. Wu M, Feng Z, Liao J, et al. Dynamic changes and clinical significance of LXA4 in the perioperative period of cardiopulmonary bypass. *Exp Ther Med*. Nisan 2019;17(4):3169-73.
51. Hausenloy DJ , Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Apr;13(4):193-209.
52. Misra S, Srinivasan A, Jena SS, et al. Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery With del Nido Versus Blood Cardioplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2021 May;30(5):642-655.

X.EKLER

EK-1

PRESEPSİN ELISA KİTİ TEKNİK ŞARTNAMESİ

1. Kit ELISA yöntemi ile çalışabilmeli ve insan serum, plazma ve doku homojenatlarında çalışmaya uygun olmalıdır.
2. Başlangıç ekstraksiyon protokolüne ihtiyaç duyulmamalıdır.
3. Kit ile en az 96 test çalışılabilir.
4. Örnekler maksimum 1/3 oranında ELISA buffer solüsyonu ile dilue dilmelidir. Fazla dilüsyon oranı gerektiren kitler tercih edilmeyecektir.
5. Kit içerisinde mutlaka en az 2 vial (düşük ve yüksek seviyede) kontrol ve en az 6 vial standartlar olmalıdır. Kit içerisinde kantitatif kontrol içermeyen kitler değerlendirme dışı bırakılacaktır.
6. Kit en az 6 ay kullanıma uygun olmalıdır ve +4 °C 'de saklanmalı ve soğuk zincir kurallarına uygun olarak elden teslim edilmelidir. Kargo ile gelen kitler teslim alınmayacaktır.
7. Kit, orijinal ambalajlarında bulunmalıdır.
8. Ambalajlar üzerinde marka, katalog no ve saklama koşulları bulunmalıdır.
9. Kit yerli üretim olmamalı, uluslararası bir kalite kontrol belgesine sahip olmalıdır.
10. Fiyat teklifi ile birlikte firma yetkili satış belgesi de verilmelidir.
11. Çalışma esnasında gerekebilecek sarf malzemeler firma tarafından ücretsiz olarak sağlanmalıdır.
12. Kit herhangi bir nedenle çalışmadığı, sonuç alınmadığı durumda firma yeni bir çalışan kit sağlamak durumundadır.
13. Soğuk zincir kurallarına uygun olarak teslimat yapılmalıdır.
14. Teslimat sırasında kit içeriği kullanıcı tarafından kontrol edileceğinden kargo ile teslimat kesinlikle kabul edilmeyecektir.