



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TROMBOSİT GLİKOPROTEİN IIb/IIIa
(GpIIb/IIIa) RESEPTÖR POLİMORFİZMİNİN
KARDİYOPULMONER BAYPAS SONRASI
GÖRÜLEN İNFLAMATUVAR YANIT VE ERKEN
KLİNİK SONUÇLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Koray AK
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Şermin TETİK

İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Biokimya
Tez Sahibi : Koray Ak
Tez Başlığı : Trombosit Glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) Reseptör Polimorfizminin Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Görülen İnflamatuvar Yanıt ve Erken Klinik Sonuçlar Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması
Sınav Yeri : Marmara Üni Eczacılık Fakültesi Dekanlık Toplantı Salonu
Sınav Tarihi : 18.06.2012

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç Dr Şermin Tetik

Kurumu

Marmara Üni Eczacılık Fakültesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof Dr Turay Yardımcı

Prof Dr Ayşen Yarat

Prof Dr Nusret Erdoğan

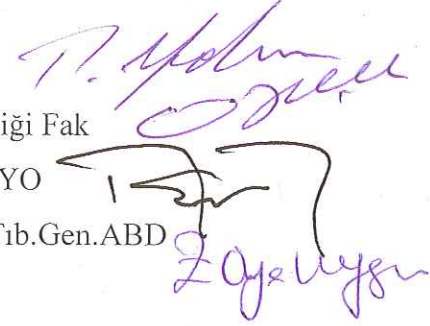
Prof Dr Oya Uyguner

Uluslararası Kıbrıs Üni.

Marmara Üni Diş Hekimliği Fak

Marmara Üni Sağlık Bil. YO

İstanbul Üni. İst.Tıp Fak Tıb.Gen.ABD



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 12/07/2012 tarih ve 12 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

II.BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etikdışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Koray Ak

İmza

III. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmamın her safhasında bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim Danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Turay YARDIMCI ve Doç.Dr. Şermin TETİK'e,

Eğitimim boyunca yardım ve ilgilerini esirgemeyen Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fikriye URAS olmak üzere tüm biyokimya anabilim dalı öğretim görevlilerine, Diş hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşen YARAT ve Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ'ye

Doktora eğitimim sırasında bana destek olan Kalp ve Damar cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Sinan ARSAN ve Prof. Dr. Selim İSBİR'e,

Berber başladığımız tez çalışmalarında, sevinç ve sıkıntılarımızı paylaştığımız Uzm. Dr. Hilal ALTINÖZ ve Dr. Samet ERGÜN'e

Her türlü desteğini benimle paylaşan sevgili aileme,

Tüm zorlukları aşmamı sağlayan, maneviyatı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan eşim olmak üzere emeği geçen herkese saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Koray Ak

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEZ ONAYI.....	i
II. BEYAN	ii
III. TEŞEKÜKKÜR.....	iii
IV. İÇİNDEKİLER.....	iv-vi
V. KISALTMALAR.....	vii-viii
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. KPB’ya Bağlı İnflamatuvar Yanıtın Patofizyolojisi.....	5
4.1.1 Akut faz reaksiyonları.....	5
4.1.2. Kompleman sistemi aktivasyonu.....	6
4.1.3. İnterlökinler.....	7
4.1.4. Endotoksin.....	7
4.1.5. Nitrik Oksit (NO).....	8
4.1.6. Nuklear Faktör kB (NF-kB).....	8
4.2. Akut Faz Reaksiyonu Neticesi Doku Hasarı.....	8-9
4.3. Kardiyopulmoner Baypas’ın Organlar Üzerine Etkileri	
4.3.1. Kalp kası.....	10
4.3.2. Akciğerler.....	10

4.3.3. Santral sinir sistemi.....	10
4.3.4. Böbrekler.....	11
4.3.5. Gastrointestinal sistem.....	11
4.4. KPB' ye Bağlı İnflamatuvar Yanıtın Azaltılmasında Kullanılan Yöntemler.....	11-12
4.5.Trombosit Yapısı ve Fizyolojisi.....	12-14
4.6.Trombosit Aktivasyonunun Mekanizması.....	15
4.7.Trombosit MembranGlikoproteinleri ve Diğer Yüzey Reseptörleri.....	16-17
4.7.1.GP IIb/IIIa (CD41/CD61) fibrinojen reseptörü.....	17-18
4.7.2.P-Selektin (CD 62, GMP-140, PADGEM).....	19-20
4.8.Glikoprotein reseptör polimorfizmi.....	20
4.8.1.Gp Ib kompleksi.....	20
4.8.2.Gp IIb/IIIa (İntegrin α IIb β 3).....	21
4.8.3.GpIa-IIa (İntegrin α II β I).....	22
5. GEREÇ ve YÖNTEM	
5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
5.2.Kullanılan cihazlar.....	23-24
5.3.Çalışma Grupları ve Klinik Verilerin Toplanması.....	24-25
5.4. Kan Alımı ve Saklama Tekniği.....	25-26
5.5.ELISA Tekniği.....	26
5.5.1.Direk ELISA.....	26

5.5.2.İndirek ELISA.....	27
5.6. IL-10 Tayini.....	27
5.7.IL-6 Tayini.....	27-28
5.8. NF-kB Tayini.....	28
5.9.DNA Saflaştırma Tekniği.....	28-29
5.10. PCR Tekniği.....	29-34
5.11.Glikoprotein IIb-IIIaPolimorfizmi.....	34-35
5.12. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler.....	35
5.12.1. Agaroz Jel Çözeltisinin hazırlanması.....	35
5.12.2.Yürütme tamponunun hazırlanması.....	35
5.12.3. Kuyucukların doldurulması.....	35
5.13. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
6. BULGULAR	
6.1. Klinik Değerlendirme ve IL-6, IL-8 ve NF-kB değerleri.....	37-40
6.2. GPIIb-IIIa polimorfizm sonuçları.....	41-43
6.3.GPIIb-IIIa polimorfizmi ile sitokin seviyeleri arasındaki ilişki... 	44-47
7. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48-51
8. KAYNAKLAR.....	52-59
9. ÖZGEÇMİŞ	59-78
10. ETİK KURUL ONAYI.....	79

V. KISALTMALAR

ABH	:	Akut böbrek hasarı
ADP	:	Adenozindifosfat
AKK	:	Aort Kros Klemp
CRP		C-reaktif protein
Cr	:	Kreatinin
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EuroSCORE		Avrupa kardiyak cerrahi risk değerlendirme sistemi
Hct		Hematokrit
Gp IIb/IIIa		Glikoprotein IIb/IIIa
ICAM	:	Hücreler arası adezyon molekülü
Ig		İmmünglobulin
IL-1	:	İnterlökin 1
IL-1 beta	:	İnterlökin 1 beta
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-6	:	İnterlökin 6
IL-8	:	İnterlökin 8
IL-10	:	İnterlökin 10
KABG	:	Koroner arter baypas greftleme
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KBY		Kronik böbrek yetmezliği
KPB	:	Kardiyopulmoner baypas
NF-Kb	:	Nuklear Faktör kB
NO		Nitrik oksit
PAF:		Trombosit aktive edici faktör,
PCR		Polymerase chain reaction
PMN		Polimorf nüveli lökosit

PDGF	Trombositten köken alan büyüme faktörü
RFLP	Restriksiyon Fragment Length Polimorfizm
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
vWF	von Willebrand Faktör
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

1. ÖZET

Kardiyopulmoner baypas ile yapılan kalp cerrahisi sonrası ciddi bir sistemik inflammatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. Sistemik inflammatuvar yanıt özellikle organ fonksiyonları sınırda olan ve organ rezervleri azalmış olan hastalarda postoperatif organ disfonksiyonu ve mortaliteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda trombosit glikoprotein IIB/IIIA reseptör polimorfizminin kardiyopulmoner baypas sonrası görülen inflammatuvar yanıtın şiddeti üzerine olan etkilerinin araştırılması amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya koroner arter baypas operasyonu yapılan toplam 20 hasta dahil edilmiştir (n=20). Tüm hastalarda operasyon öncesi (t1), aort kros klempini aldıktan 10 dakika sonra (t2) ve operasyon sonrası 24.saatlerde (t3) alınan kan örneklerinde İnterlökin 6, İnterlökin 10 ve Nüklear Faktör Kappa B çalışılmıştır. Tüm hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde (n=27) operasyon öncesi alınan kan örneklerinden Trombosit Glikoprotein IIB/IIIA reseptör polimorfizmi çalışılmıştır. Hastaların ortalama yaşları 67.45±12.30 yıl idi ve %70'ini erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Kontrol grubunda ortalama yaş 51,38±7,03 iken hastaların yaklaşık %60'ını erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Çalışma grubunda Glikoprotein IIB/IIIA reseptör gen analizinde %35'i (n=7) TT, %45'i (n=9) TG ve %20'si (n=4) GG polimorfizmi göstermiştir. Kontrol grubunda ise %33,3 (n=9) oranında TT, %55,5 (n=15) oranında TG ve %11,3 (n=3) oranında GG polimorfizmine rastlanmıştır. Her iki grup arasında polimorfizm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0.05). Çalışma grubunda operasyon sonrası 24.saatte alınan kan örneklerinde (t3) GG allele sahip hastalarda diğer alellere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek İnterlökin 6 seviyesi tespit edilmiştir (TT alel için 316,14±22,10 pg/ml, TG alel için 318,12±14,50pg/ml ve GG 338,14±22.20pg/ml) (p<0.05). Sonuçlarımız trombosit Glycoprotein IIB/IIIA geni GG genotipinin kardiyopulmoner baypas sonrası görülen inflammatuvar yanıtta önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Trombosit, Glikoprotein IIB/IIIA, Polimorfizm, Kardiyopulmoner Baypas, İnflammatuvar Yanıt.

2. SUMMARY

The Impact of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Gene Polymorphism on Inflammatory Reaction and Early Outcome After Cardiac Surgery

Cardiopulmonary bypass induces a systemic inflammatory response which is thought to be a significant cause of postoperative organ dysfunction and mortality. In this study we aimed to investigate the effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor gene polymorphism on the magnitude of the inflammatory response after cardiac surgery. Twenty patients (n=20) undergoing coronary artery bypass grafting were included. Blood samples were taken at the three different times for analyses of Interleukin 6, Interleukin 10 and Nuclear Factor Kappa B: before operation (t1), 10 minutes after removal of aortic cross clamping (t2) and 24 hours after operation. Glycoprotein IIb/IIIa receptor polymorphism were studied in both the patients and 27 healthy volunteers. The mean age of the patients was 67.45±12.30 years old and 70% of the patients were male. In the control group, the mean age was 51, 38±7, 03 years and approximately 60% of them were male. In the study group, 35% (n=7) revealed TT, 45% (n=9) TG and 20% (n=4) GG polymorphism of Glycoprotein IIb/IIIa. In the control group, 33,3% (n=9) revealed TT, 55,5 % (n=15) TG and 11,3% (n=3) GG polymorphism. There was no difference between the groups in terms of genetic polymorphism (p>0.05). In the study group, patients with GG allele had significantly higher interleukin 6 levels 24 hours after operation than the others (for TT allele 316,14±22, 10 pg/ml, TG allele 318, 12±14,50pg/ml and GG 338,14±22.20pg/ml) (p<0.05). GG allele of Glycoprotein IIb/IIIa gene has a significant role in the magnitude of the inflammatory response after cardiac surgery.

Key Words: Platelet, Glycoprotein IIb/IIIa, Polymorphism, Cardiopulmonary Bypass, Inflammatory Response.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner baypas (KPB) ile yapılan kalp cerrahisi sonrası ciddi bir sistemik inflammatuvar yanıt ortaya çıkmakta ve özellikle organ fonksiyonları sınırda olan ve enerji rezervleri azalmış olan hastalarda postoperatif organ disfonksiyonu ve mortaliteyi arttırmaktadır (12,26,27). Baypas sonrası ortaya çıkan inflammatuvar yanıt temel olarak iki önemli sistem üzerinden gerçekleşmektedir:

1. Hümmoral sistem
2. Hüccresel sistem

Humoral yanıt temel olarak Kompleman sistemi, Kallikrein aktivasyonu, Koagülasyon kaskadı, Fibrinolitik kaskad ve Araşidonik asit kaskadının aktivasyonunu içerirken, Hüccresel yanıtta nötrofiller, trombositler ve endotel hücrelerinin aktivasyonu söz konusudur (12,15,56-59). Yapılan çeşitli çalışmalarda kalp cerrahisi sonrası oluşan inflammatuvar yanıtı karşı bir genetik yatkınlıktan söz edilmekte ve dolayısıyla bu hastalarda postoperatif dönemde daha şiddetli bir inflammatuvar reaksiyon ortaya çıktığı gösterilmiştir (11, 34). Preoperatif dönemde KPB sonrası şiddetli inflammatuvar yanıt açısından riskli hasta grubunun operasyon öncesinden tahmin edilememesi bu grup hastalarda gerek operasyon öncesi gerekse de intraoperatif dönemde bir takım önlemlerin alınmasını engellemektedir.

Trombositlerde yüzeyinde bulunan en önemli membran proteini Glikoprotein IIb/IIIa kompleksidir (GpIIb/IIIa). Trombositler aktive oldukları zaman GpIIb/IIIa reseptörü yapısal değişikliklere uğrayarak, ligand bağlama özelliği kazanır ve trombosit-trombosit adezyonu, GpIIb/IIIa ile fibrinojen ve von Willebrand Faktör (vWF) köprüleri yolu ile mümkün olur ve trombüs gelişimine yol açar (57). GpIIb/IIIa glikoproteinini kodlayan genlerde çeşitli polimorfizmler gösterilmiştir. Bu polimorfizmlerin bir kaçı ile koroner tromboz ve ani kardiyak ölüm riskinin artması ve inme sonrası artmış mortalite arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir (20, 55). Çalışmamız koroner arter baypas cerrahisi (KABC) yapılan hastalarda GpIIb/IIIa genetik polimorfizmi ile KPB sonrası oluşan inflammatuvar yanıt ve erken klinik sonuç arasındaki ilişkinin ortaya konulması amacıyla planlanmıştır.

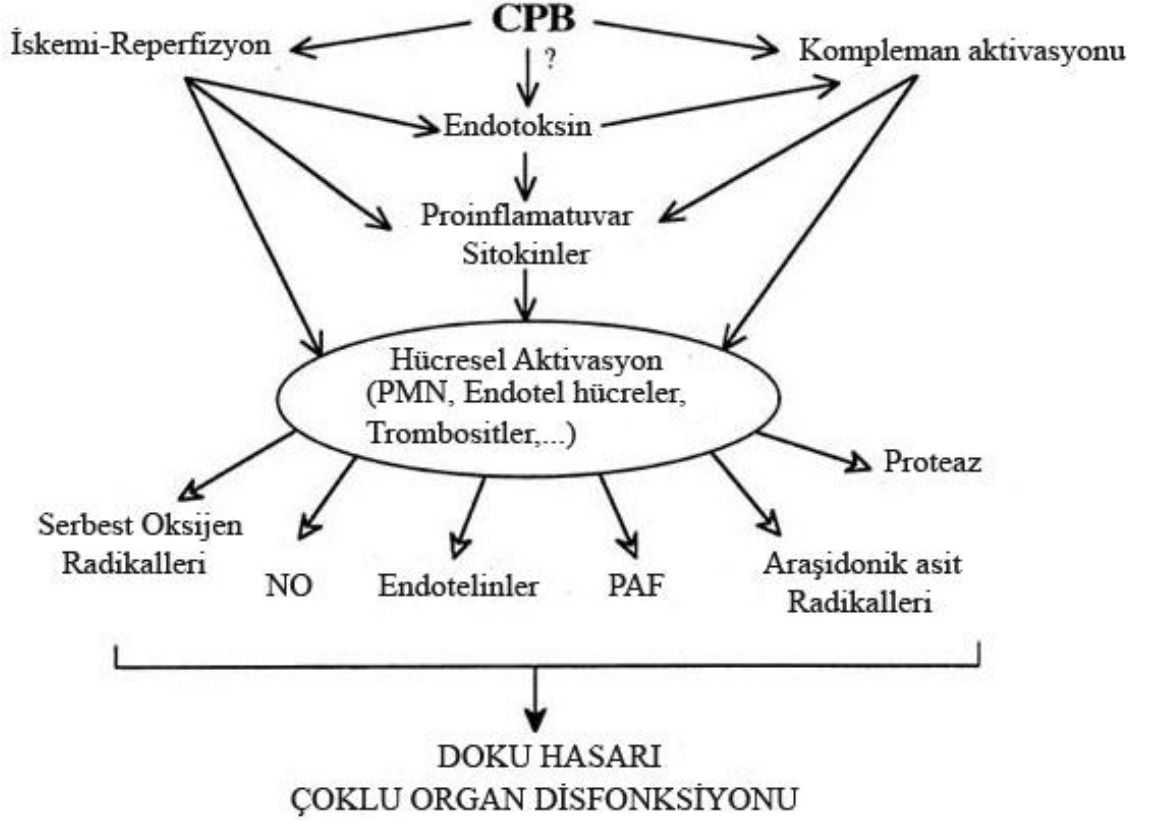
4. GENEL BİLGİLER

1953 yılında dünyada ilk olarak kalp akciğer makinasının Dr. Gibbon tarafından kullanılması kalp cerrahisinde yeni bir dönem başlatmış ve birçok kalp ameliyatının yapılabilmesine olanak sağlamıştır (66, 67). KPB kullanılarak yapılan kalp operasyonları sırasında, sistemik inflamatuvar reaksiyonun ortaya çıkması kalp cerrahisi sonrası görülen birçok komplikasyonun sebebi olarak gösterilmektedir. Bu reaksiyonların meydana gelmesinde kanın ekstrakorporeal dolaşımında suni yüzeyler ile teması, ameliyat travması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi gibi bazı faktörlerin tetikleyici rol oynadığı bilinmektedir. KPB sonrası ortaya çıkan inflamatuvar yanıt baypas sonrası gözlenen bir çok organ disfonksiyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir. Bunların başlıcaları; kalp kasılma kusuru ve düşük kalp debisi, operasyon sonrası kanama, solunum sistemi, nörolojik sistem, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sisteminde önemli doku hasarı olarak sıralanabilir (45, 47, 49, 51-53,60, 67-69).

Günümüzde KPB'ye bağlı ortaya çıkan inflamatuvar yanıtı ve organ bozukluklarını azaltmak için araştırma bazında değişik yöntemler ve farmakolojik maddeler denenmekte ancak bu yöntemlerden hiçbirisi klinik kullanım alanı bulamamıştır. Birçok farmakolojik madde, heparinle kaplı KPB hatları, KPB filtreleri, KPB akım hızları ve KPB'daki vücut ısısındaki değişimlerin sistemik cevaba olan etkileri bunlara örnektir.

4.1. KPB'a Bağlı İnflamatuvar Yanıtın Patofizyolojisi

KPB sırasında kan yabancı yüzeylerle temas etmekte ve bu temas sonucunda vucutta sistemik inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. KPB'ye bağlı gelişen inflamatuvar yanıt Şekil 4.1.'de özetlenmiştir (45, 47, 66)



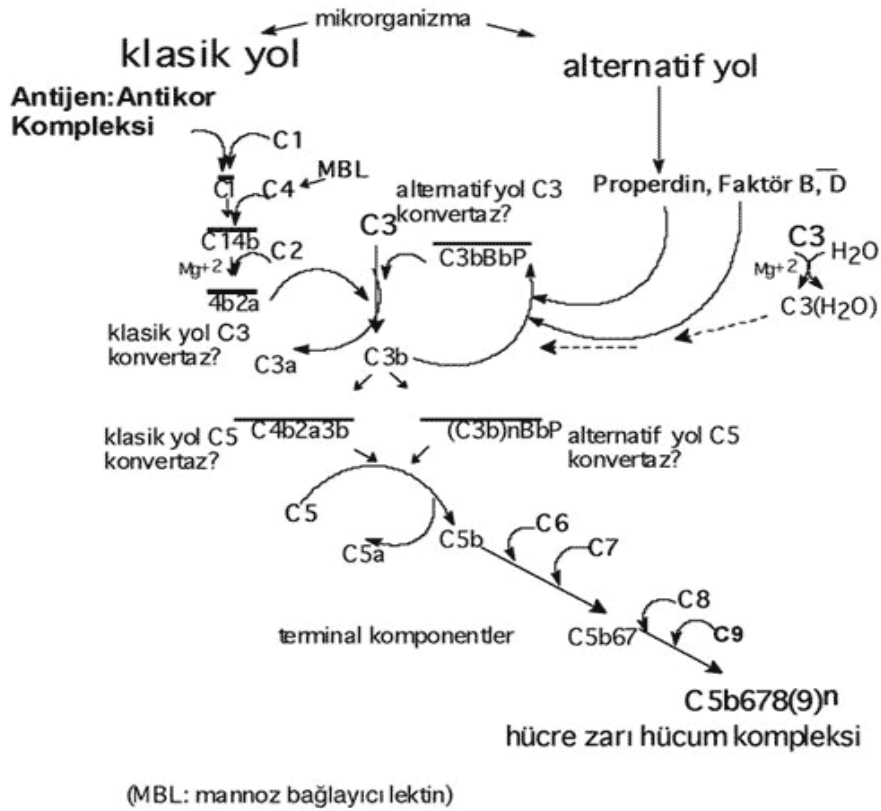
Şekil 4.1: KPB'a bağlı gelişen inflamatuvar yanıt (NO: nitrik oksid, PAF: trombosit active edici faktör, PMN: polimorf nüveli lökosit)

4.1.1 Akut faz reaksiyonları

Kalp ameliyatı sırasında ortaya çıkan akut faz reaksiyonu, kanın yabancı bir yüzey olan KPB hatlarına temasına, cerrahi travmaya, iskemi reperfüzyona ve endotoksemi gibi bir çok faktöre bağlı olarak gelişebilir.

4.1.2. Kompleman sistemi aktivasyonu

Kanın damar dışında yabancı yüzeylerle teması neticesinde intrinsik koagülasyon sistemi aktive olarak trombin oluşumunu uyarır. Kompleman sisteminin endotele bağlı olarak aktive edilmesi anafilotoksinler denilen C_{3a} ve C_{5a} 'yı aktive eder (1). Klasik yolun aktivasyonu C_4 ve C_2 üzerinden de olabilir. Bu iki faktör özellikle heparin-protamin kompleksleri ile ilişkilidir (13, 28, 61-64). Kompleman sistemine ait reaksiyonlar Şekil 4.1.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.1.2: Kompleman sistemi ve ürünleri.

KPB sırasında kompleman sistem aktivasyonu temel olarak 4 farklı zamanda olur (7, 44).

1. Kanın endotelize olmayan yüzeylerle teması sırasında,
2. Kanın yara ile yani direk olarak doku faktörü ile temas etmesine,
3. Protamine uygulamasında bağlı olarak ve
4. İskemik kalmış dokunun reperfüze olması ile

KPB sırasında klasik yolağın aktive olmasını sağlayan diğer unsurlar ise; endotoksin, apoptotik hücreler ve C-reaktif proteindir.

4.1.3. İnterlökinler

Başlıca lenfatik sistemdeki matür lenfositler tarafından üretilirler. Ayrıca trombosit ve endotel hücrelerinden de üretildikleri gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen; tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin(IL)-6 ve IL-8 bunların en bilinenleridir. Bu sitokinler kalp cerrahisi sonrası görülen bozulmuş iyileşme süreci ile ilişkilidir (2, 46). TNF-alfa ve IL-1'in eşzamanlı olarak sifingozin salınımı aracılığıyla insan miyokard kasılmasında bozulma yapabildiği gösterilmiştir. IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi diğer proinflamatuvar sitokinler KPB sırasında ve sonrasında artış gösterirler ve maksimum serum konsantrasyonlarına KPB sonrası yaklaşık olarak 12 ile 24 saatlerde ulaşırlar (4).

4.1.4. Endotoksin

Temel olarak bakterilerin (özellikle gram-negatif bakterilerin) duvarındaki lipopolisakkaridin dolaşıma karışması ile oluşur. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini ve IL-6 salınımını uyarabilir (47).

4.1.5. Nitrik oksit (NO)

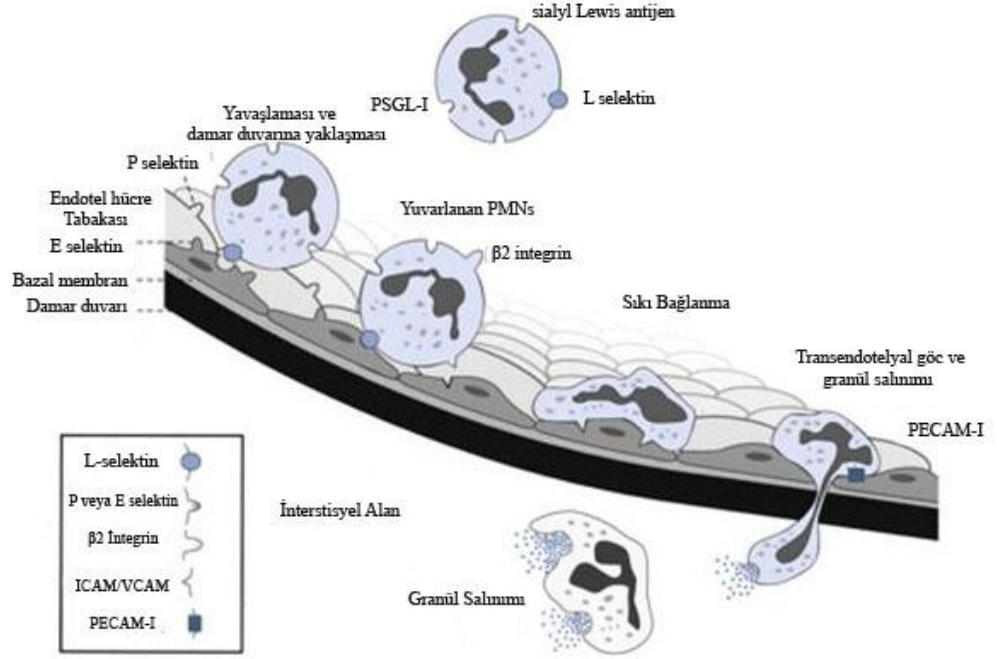
Endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından salgılanan bir moleküldür. Nitrik oksit normal şartlarda salınarak endotel için koruyucu bir rol üstlenmesine karşılık KPB sırasında uyarılan endotelden salınarak inflamatuvar süreç aktivasyonu ve artmış endotel permeabilitesine yol açabilir. Oluşan NO, KPB sonrası görülen stunning yada sersemlemiş miyokardın da sebebi olarak gösterilir (1, 12-16).

4.1.6. Nukleer faktör kB (NF-kB)

Bir çok proinflamatuvar genin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol alan bir transkriptin faktörüdür. Bu faktör aktive olmuş İL-1, TNF-alfa, lipopolisakkarid, ultraviyole radyasyon, büyüme faktörü, oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri ile artar. NF-kB'nin farklı formları vardır. İnflamatuvar yanıt transkriptin faktör NF-kB tarafından kontrol edilir (18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda NF-kB inhibisyonunun özellikle KPB sonrası ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın şiddetini azaltabileceği yönünde bir düşünce oluşmuş ancak bu konuda ortak bir fikir birliği oluşturulamamıştır (7, 39).

4.2. Akut Faz Reaksiyonu Neticesi Doku Hasarı

Adezyon molekülleri olan ICAM (hücreler arası adezyon molekülü), VCAM (vasküler hücre adezyon molekülü) ve PECAM (trombosit-endotel hücre adezyon molekülü) salınımı ve bunların integrin ile birleşmesi trombosit, endotel hücresi ve lökositleri uyarır (21). Lökositlerden lizosomal içeriklerin salınımına neden olarak hücre disfonksiyonu, ödem ve hücre ölümüne kadar giden olayları başlatır (Şekil 4.2) (7, 16, 18).



Şekil 4.2: Aktive olmuş nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmaları ve transmigrasyonları (ICAM: hücreler arası adezyon molekülü, VCAM: vasküler hücre adezyon molekülü ve PECAM: trombosit-endotel hücre adezyon molekülü)

KPB çözülebilir adezyon moleküllerinin serumdaki artmış seviyeleri ile ilişkilidir. Artan adezyon moleküllerinin postoperatif dönemde gözlenen birden fazla organ sistemlerinin disfonksiyonu ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır (3, 32, 39).

Apoptosis Deoksiribonükleik asit'in (DNA) fragmente olması ile karakterize olan programlı hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır. TNF-alfa gibi inflamatuvar mediyatörler apoptozisi uyarabildikleri ve KPB sonrası yüksek TNF-alfa'nın endotelial hücre apoptozisine sebep olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (1, 16, 17).

4.3. Kardiyopulmoner Baypas'ın Organlar Üzerine Etkileri

4.3.1. Kalp kası

KPB'ya bağı kardiyak hasar temel olarak proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunu ile gerçekleşir. Bu mediyatörler nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz ve elastaz gibi enzimleri salgılar ve miyokard hasarına sebep olurlar (18, 19, 43).

4.3.2. Akciğerler

KPB'nin akciğerlerde de sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak etki eder. KPB sırasında kompleman sistemi aktivasyonu ile C_{3a} ve C_{5a} gibi anafilatoksinlerin artışı meydana gelir. Bu olay pulmoner dolaşımında aktive nötrofillerin birikimiyle sonuçlanır ve bu nötrofiller elastaz ve myeloperoksidaz gibi çeşitli enzimler salgılayarak değişen derecelerde pulmoner hasarlar gelişir. Alveolar surfaktan yapımında ve etkinliğinde azalma gelişebilir. Pulmoner interstisyel ödem oluşumlarını takiben KPB sonrasında alveolar-arteryel oksijen gradiyentlerinde artmalar, statik akciğer kompliyansında azalma ve hava yolları rezistansında yükselme görülür (21, 34, 38, 41, 59).

4.3.3. Santral sinir sistemi

KPB sonrası dönemde ortaya çıkan serebral disfonksiyon ile ileri yaş, preoperatif ventrikül fonksiyon bozukluğu ve KPB süresi arasında ciddi bir bağlantı vardır. İntraoperatif hipotansiyon yaygın nöronal dejenerasyona yol açarken, fokal serebral nekrozlar genellikle embolik etyolojiden kaynaklanır. KPB sırasında beyin kan akımını etkileyen iki ana faktörün, nazofarengeal ısı ve arteryel karbondioksit basıncı olduğu bildirilmektedir (11). KPB sırasında serebral hasar oluşmasında serebral iskemi oluşturan bir sebebe bağı olarak kan-beyin bariyerinin bozulması ve KPB'nin sistemik inflamatuvar reaksiyonu aktive etmesi gibi faktörlerde suçlanmaktadır (31).

4.3.4. Böbrekler

KPB, renal korteksin kan akımını azaltır ve böylece idrar ozmolarite, sodyum, kreatinin ve serbest su klirensini azaltır. Hemoliz sonucu kandaki konsantrasyonu artan serbest hemoglobin presipitatları böbrek fonksiyonlarını bozabilir (7, 15, 21, 34)

4.3.5. Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal organlar sistemik inflamatuvar cevabın artışına paralel olarak vazoaaktif maddelerin etkisi ve mikroembolizm sebebiyle etkilenebilir. Ancak hastalarda klinik bulgu görülmesi nadirdir. KPB uygulamasının hemen sonrasında bazı karaciğer enzimleri (alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, ve alkalin fosfataz gibi) yükselir ve %10-20 hastada hafif bir sarılık görülür (3).

4.4. KPB'ye Bağlı İnflamatuvar Yanıtın Azaltılmasında Kullanılan Yöntemler

KPB'nin sebep olduğu inflamatuvar yanıtın azaltılmasında kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

1) Farmakolojik ilaçlar

a) Proteaz inhibitörleri (Aprotinin)

b) Kortikosteroidler

c) Heparin

d) Fosfodiesteraz inhibitörleri (amrinon, milrinon ve emoximone)

e) Antioksidanlar (E ve C vitamini)

f) Sodyum Nitroprussid

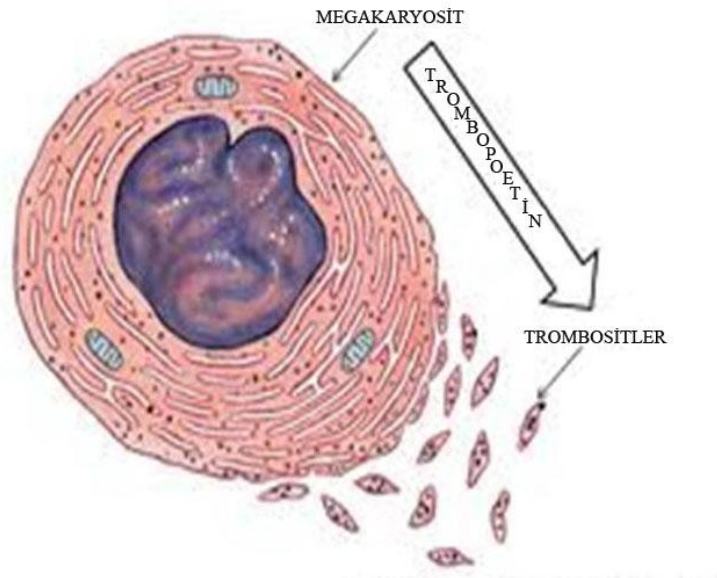
g) Kompleman inhibisyonu ve monoklonal antikolar

2) Kardiyopulmoner baypas yöntem ve uygulamasındaki değişiklikler

- a) Heparinle kaplı devreler
- b) KPB akımı ve pompalar
- c) Filtreler
- d) Vücut sıcaklığı

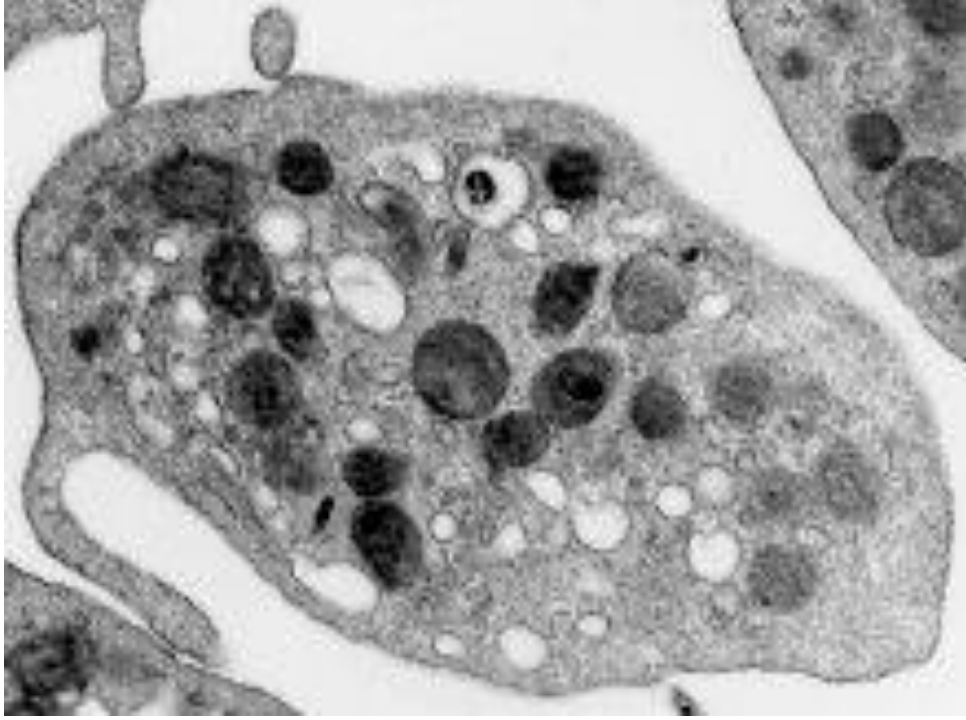
4.5. Trombosit Yapısı ve Fizyolojisi

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden sentezlenen, çekirdeksiz, yaklaşık 8-10 günlük yaşam süresine sahip ve sirkülasyonda aktif olmayan diskoid şekilli hücrelerdir (58). Megakaryositlerden gerçekleşen trombosit sentezinin NO ile uyarıldığı son dönemde bildirilmiştir (8). Megakaryositlerden trombosit oluşumunu sağlayan en önemli medyatör trombopoietin'dir (Şekil 4.5.1).



Şekil 4.5.1: Megakoaryositlerden trombositlerin sentezlenmesi
(<http://www.sciencebrainwaves.com>-Erişim tarihi: 20.04.2012)

Trombositlerin plazma membranı açık kanaliküler ve yoğun tübüler sisteme sahip internal membranlar, mikrotübül ve mikroflament içeren sitoskeleton, mitokondri, glikojen granülleri, alfa ve yoğun granüller içeren depo granülleri, lizozom ve peroksizoma sahiptirler (Şekil 4.5.2)



Şekil 4.5.2: Trombositlerin granüler yapısının taramalı elektron mikroskopisi (TEM) ile görüntülenmesi (<http://www.uni-mainz.de>-Erişim tarihi: 20.04.2012)

Trombosit membranında yüzeye bağlantılı kanaliküler sistem trombosit yüzey alanına katkı yapmaktadır. Yine trombosit membranında bulunan fosfolipidler, GpIIb/IIIa gibi trombositlerin aktivasyon ve inhibisyonuna katkıda bulunan ajanlarla bağlantılı glikoproteinler taşır. Yoğun tübüler sistem ise prostaglandin sentezine katılan enzimlerin lokalizasyonunu ve kalsiyumun büyük kısmını barındırır. Granüller ise trombosit faktör-4, beta-tromboglobulin, trombosit türevli büyüme faktörü, fibrinojen, fibronektin, trombospondin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve vWF içerir. Yoğun granüller serotonin, adozin difosfat (ADP) ve kalsiyumdan zengindir (Tablo 4.5) (24-26).

Tablo 4.5.1: Trombosit granülleri.

-
1. Elektron yoğun granüller
 - ADP (metabolik olarak inaktif depolama formu)*
 - Serotonin*
 - ATP*
 - Pirofosfat*
 - Kalsiyum*
 2. Alfa granüller
 - Fibrinojen*
 - Faktör V*
 - Trombositten köken alan büyüme faktörü (PDGF)*
 - Platelet spesifik protein*
 - Platelet faktör 4*
 - Beta trommoglobulin*
 - Albumin*
 - Fibronektin*
 - Trombospondin*
 3. Lizozom
 - Hidrolitik enzimler*
 4. Peroksizom
 - Katalaz*
-

Trombositlerin diskoid şekilleri trombosit aktivasyonuna bağlı olarak sferik hale gelir ve psödopot halini alırlar (Şekil 4.5.2). Organeller trombosit merkezine hareket ederken mikrotübül ve mikroflamentlerin toplandığı bir yapı oluşur ve organeller içerdikleri yapıları sekrete etmeye başlarlar. Sekresyon sırasında granül membranları yüzey ilişkili kanaliküler sistemle P-selektin gibi internal granül membran proteinlerinin plazma membranına difüze olmasıyla birleşirler. Granüllerin serbestleşmesi için yüksek oranda agonist konsantrasyonuna ihtiyaç olmasına karşın yoğun granül içerikleri kolayca sekresyona uğrayabilmektedir. Trombositler aktivasyon ve agregasyon sırasında sekretuar granüllerde barındırdıkları içeriklere ek olarak tromboksan-A2 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi farmakolojik olarak aktif moleküller de üretmektedir (36).

4.6. Trombosit Aktivasyonunun Mekanizması

Trombositler birçok fizyolojik (trombin, kollajen, adenozin difosfat, epinefrin, vazopresin, serotonin) ve fizyolojik olmayan (divalent katyonlar, siklik endoperoksid analogları) gibi moleküllerle aktive olabilirler. Aktivasyon bu moleküllerle üretilirken trombositlerde bir seri cevap meydana getirir

- (a) Şekil değişikliği,
- (b) Agregasyon,
- (c) Sekresyon prosesi,
- (d) Araşidonik asidin serbestleşmesi

Endotel hasarından veya plak oluşumundan sonra, trombositler von Willebrand Faktöre ve kollajene adere olurlar ve doku faktörleri tarafından sentezlenen trombine maruz kalırlar. Böylece trombosit sinyal yolları aktive olur, sitoskeletona G-proteinleri aracılığı ile ulaştırılan bilgilerle trombosit sekresyonu başlar. Fibrinojen ve diğer ligandların aktive GpIIb/IIIa reseptörüne bağlanmasıyla agregasyon başlar. Lökositlerden doku faktörünün saliverilmesinde ve inflamasyonda önemli olan mikropartiküller trombositlerden serbest bırakılırlar. Nihai olarak, koagülasyon faktörleri aktive trombositlerin yüzeyinde toplanır ve endojen antikoagulan yollar tarafından trombositler inhibe edilirler (39, 70).

4.7. Trombosit Membran Glikoproteinleri ve Diğer Yüzey Reseptörleri

Trombosit Gp reseptörleri Tablo 4.7.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7.1: Trombosit glikoprotein reseptörleri (Gp: glikoprotein, VWF: von Willebrand Faktör)

Glikoprotein(Gp) Reseptör	Yapısı	Fonksiyonu/ Ligand
GpI Ib/IIIa	İntegrin _{Ib} β_3	Fibrinojen için reseptör, VWF, fibronektin, vitronektin ve trombospondin
GpIa/IIa	İntegrin $\alpha_2\beta_1$	Kollajen için reseptör
GpIb/IX/V	Lösin-zengin reseptör	Çözünmez VWF Reseptör
GpVI	İntegrin olmayan reseptör, İmmüoglobulin, super familya reseptör	Kollajen için reseptör

Trombositlerde reseptör fonksiyonu gören çeşitli membran glikoproteinleri tanımlanmıştır. Trombosit membranı 3 ayrı majör glikoprotein ve bu glikoproteinlere ait alt birimlerden oluşmuştur.

1. GpI
 - Ia, Ib ve Ic
2. GpII
 - IIa ve IIb
3. GpIII
 - IIIa ve IIIb

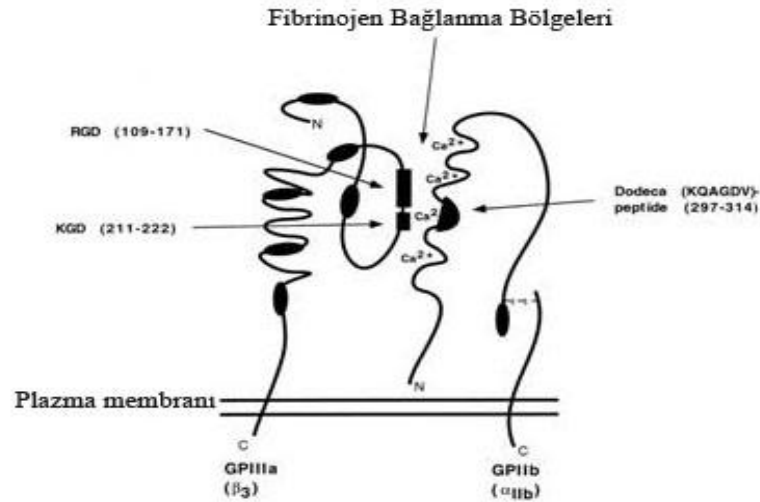
Bunların yanında membranda GpIV ve GpV'de trombosit yüzeyinde yer alır (30, 57).

GpIa, trombositlerin kollajen tarafından aktivasyonunda işlev görür. GpIb, trombosit membranında en çok bulunan siyaloglikoprotein olup, primer fonksiyonu immobilize vWF aracılığı ile trombositlerin vasküler subendotelyuma adhezyonuna aracılık etmektedir. Disülfid bağlarla bağlı α ve β subünitlerinden oluşur (25). Gp Ib, aynı zamanda trombin de bağlar. Siyalik asitten çok zengindir ve membran yüzeyindeki negatif yükün büyük kısmını oluşturur.

GpV, trombin için bir substrat görevi görür ve aynı zamanda Gp Ib ile ilişkilidir (30).

4.7.1.Gp IIb/IIIa (CD41/CD61) fibrinojen reseptörü

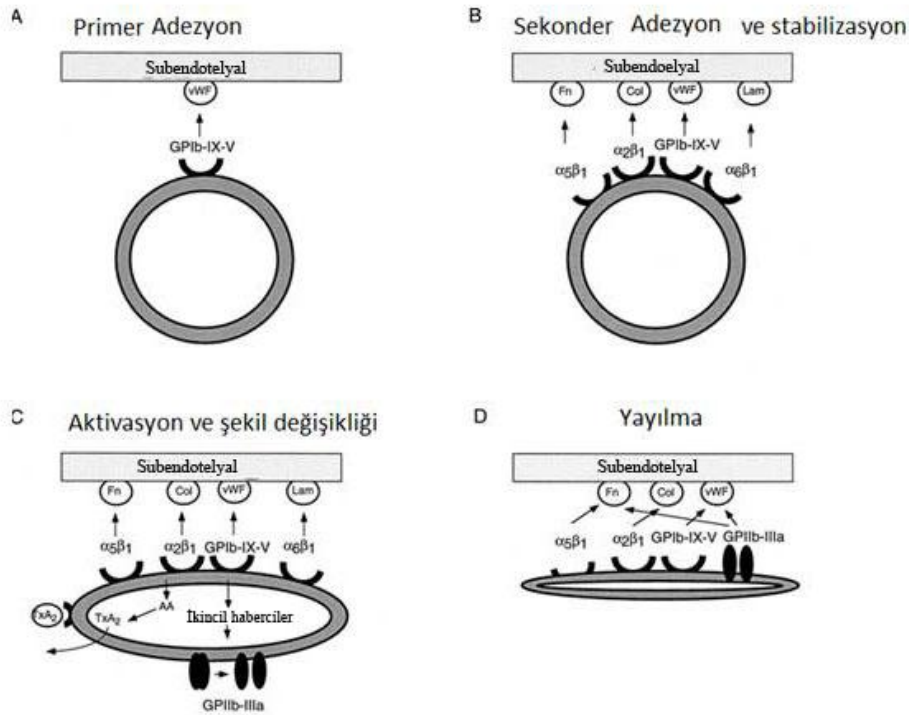
GP IIb/IIIa reseptörü, iki membran glikoproteininden oluşan ve trombosit membranı üzerinde en fazla bulunan integrindir. Total trombosit proteinlerinin % 1-3'ünü oluşturmaktadır. CD41/CD61'in α ve β subünitleri non-kovalent olarak birbirine bağlıdır (Şekil 4.7.1.1).



Şekil 4.7.1.1.: GpIIb/IIIa reseptör yapısı: GpIIb/IIIa bir α -subünit (GpIIb) ve bir β -subünitten oluşmaktadır (GpIIIa). GpIIb yapısı dört adet kalsiyum (Ca²⁺) bağlanma bölgesi içermektedir.

CD41/CD61 istirahatteki trombositlerin yüzeyinde kalsiyuma bağlı bir kompleks oluştururlar. CD41/CD61 kompleksinin yaklaşık % 70'i trombosit yüzeyinde rastgele bir dağılımda bulunurken, geri kalanı ise yüzeyle bağlantılı kanaliküler sistem membranı ve sitoplazmik α granül membranında bulunmaktadır. Tüm CD41/CD61 kompleksleri trombosit aktivasyonundan sonra membran yüzeyinde eksprese olurlar. Bu kompleks aktive trombositlerde fibrinojen, fibronektin, vitronektin ve vWF'ü bağlayabilmektedir. Plazma fibrinojeninin olmadığı durumlarda, fibrinojen yerine vWF'ün GpIIb/IIIa (CD41/CD61)'ya bağlanarak alternatif agregasyon mekanizmasını işlettiği gösterilmiştir (10).

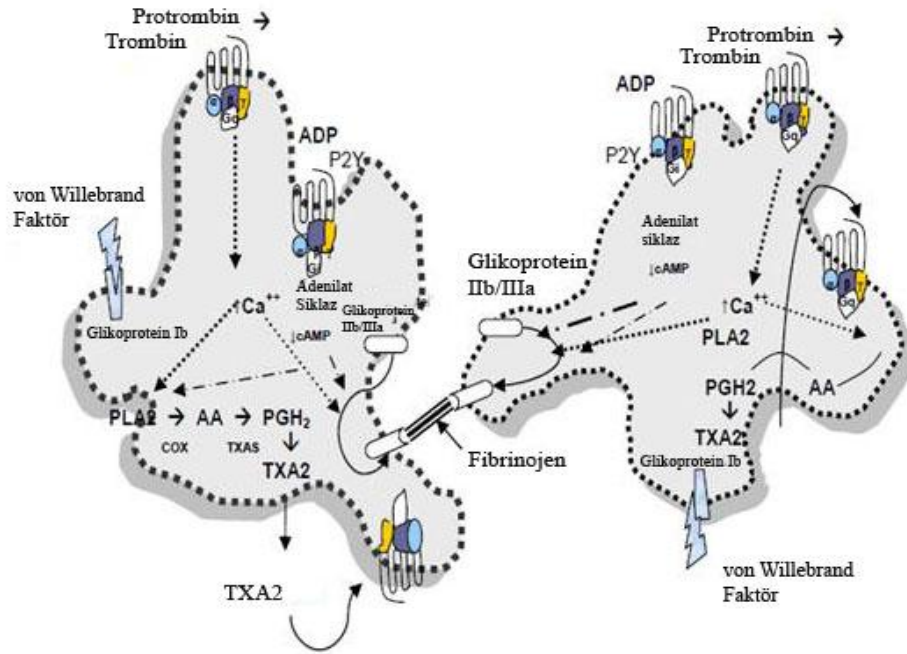
Trombosit membranında reseptör görevi gören, trombosit adhezyonu, agregasyonu, sekresyonu ve aktivasyonunda önemli rol alan çeşitli yapılar tanımlanmıştır. Bunlar arasında integrinler, selektinler ve membran yapısındaki fosfatidil serini tanıyan anneksin V sayılabilir (Şekil 4.7.1.2) (24, 26).



Şekil 4.7.1.2: Plazma membran glikoproteinleri ve primer hemostaz (vWF: von Willebrand faktör; Fn, fibronektin; Col, kollajen; Lam, laminin; and AA, araşidonik asit) (26).

4.7.2.P-Selektin (CD 62, GMP-140, PADGEM)

P-selektin; GMP-140 ya da CD 62 olarak da adlandırılmaktadır. 140 kD molekül ağırlıklı bir α granül membran proteinidir. P-selektin, ayrıca kemik iliğinde, megakaryositlerde, damar duvarını çevreleyen endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinde bulunur.P-Selektin istirahatteki trombositlerin yüzeyinde saptanmaz.Yalnızca trombosit aktivasyonu ve α granül salınım reaksiyonundan sonra trombosit membran yüzeyinde belirlediği gösterilmiştir.P-selektinin yüzeyel ekspresyonu α -granül içeriği ile orantılıdır.Bir kez salındıktan sonra tekrar içeriye alınmaz ve geri dönüşsüzdür.Böylece P-selektin sadece aktive trombositlerin yüzeyine bağlanır.Bu özellikleri nedeni ile P-selektinin trombosit aktivasyonunu gösteren güvenilir bir belirleyici olarak kullanılması önerilmektedir. Dolaşımdaki aktive olmuş degranüle trombositler yüzeylerindeki P-selektini hızla kaybederler, ancak kan dolaşımında bulunmaya ve fonksiyonel özelliklerine devam ederler. Bu özellikleri nedeni ile P-Selektinin herhangi bir uyarı sonrası ölçülmesi in vitro aktivasyon potansiyelini göstermektedir (30, 32, 36). P-selektinin uyarılmış trombositlerde ve endotel hücrelerinde hızlı bir şekilde salgı granül membranından yüzey membranına göçü nedeniyle, P-selektinin inflamasyon ya da vasküler hasar gibi hücrelerin büyük çoğunluğunun aktive olduğu bölgelerde önemli bir reseptör olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir (14). P-selektin, aktive olmuş trombositler ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan, lökosit migrasyonunda, lökosit ve trombosit ilişkilerinin düzenlenmesinde ve lökositlerin pıhtı bölgesinde toplanmasında görev yapan bir adhezyon molekülüdür. Çalışmalar P-selektinin, lökositlerin gerek aktive trombositlere ve gerekse aktive endotel hücrelerine hızlı bir şekilde bağlanarak doku zedelenmesine karşı hemostatik ve inflamatuvar yanıt arasındaki iletişimi kolaylaştırmada önemli rol oynadığını göstermektedir. Trombosit aktivasyonunda rol oynayan biyokimyasal ve mekanik faktörler oldukça karmaşık yollar üzerinden gerçekleşmektedir (Şekil 4.7.2).



Şekil 4.7.2: Trombosit aktivasyonunda rol oynayan biyokimyasal ve mekanik faktörler (thromboxane A2 (TXA2), adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA), cyclooxygenase (COX), G-proteins (Gq and G12 or G13), phospholipase C (PLC), phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate [PIP2]), inositoltriphosphate (IP3), diacylglycerol (DAG), protein kinase C (PKC), cyclic AMP (cAMP))

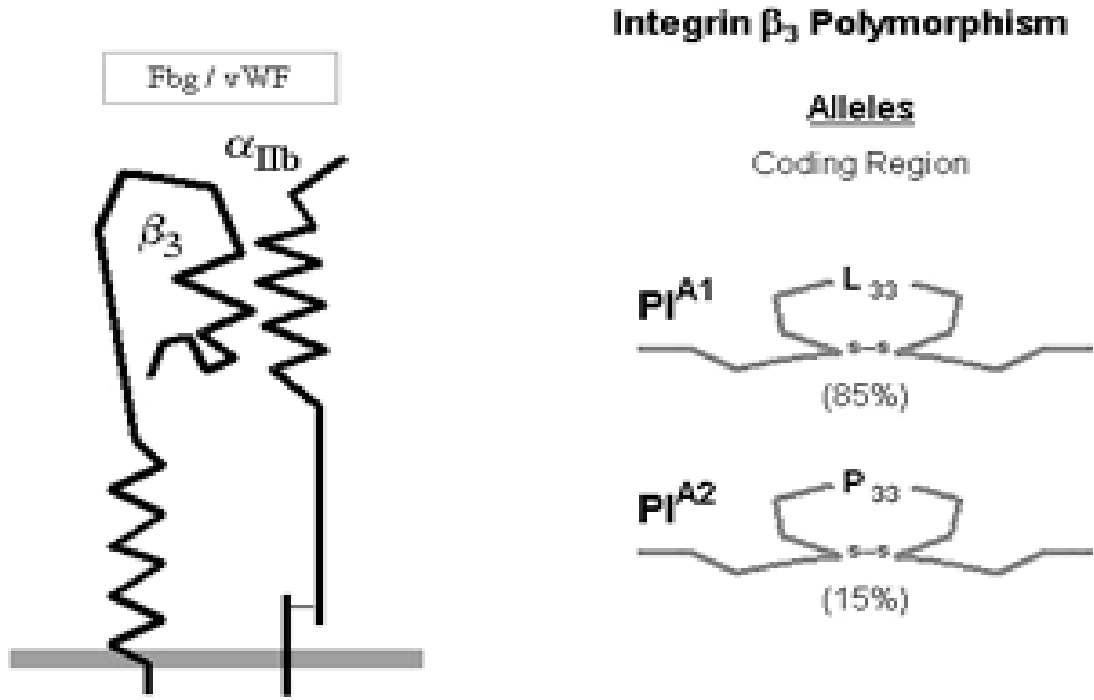
4.8. Glikoprotein Reseptör Polimorfizmi

4.8.1. GpIb kompleksi

Bu reseptör 4 proteinden oluşur ve bu proteinler farklı genlerin ürünleridir: GpIb α (143 kDa), GpIb β (22 kDa), GPIX (20 kDa) and GpV (83 kDa). Bu dört protein arasındaki en önemli benzerlik tekrarlayan leucine den zengin glikoprotein (LRG) tekrarlarıdır. The GPIb kompleksi bir heptamer yapısıdır. GpIb proteini için beş alel bulunmaktadır (Tablo 3). Alleller arasındaki iki önemli fark tek bir amino asid yer değişikliği (Thr/Met, 14512) ve dört farklı polimorfizm olarak belirtilmektedir (54).

4.8.2.GpIIb/IIIa (İntegrin α IIb β 3)

α IIb subuniti için üç farklı alel gösterilmiştir. Bu aleller ya 837 (Val or Met)veya 843 (Ser or Ile) pozisyonlardaki amino asitlerdeki değişikliklerden kaynaklanır. β 3 subuniti için sekiz farklı alel gösterilmiştir (Tablo 4.7.1) (Şekil 4.8.2).



Şekil 4.8.2.: GpIIb/IIIa yapısı (Gp: glikoprotein)

4.8.3.GpIa/IIa (İntegrin α IIb β I)

GpIa/IIa alel sıklığı Tablo 4.8.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8.3: Trombosit glikoprotein alelleri

Glycoprotein	Alleles	Gene Frequency	HPA-Determinants
Integrin Subunit α_2	Allele 2: Glu ₅₀₅ , Thr ₇₉₉ **	0.53	5a, 12aw
	Allele 1: Glu ₅₀₅ , Thr ₇₉₉	0.39	5a, 12aw
	Allele 3: Lys ₅₀₅ , Thr ₇₉₉	0.076	5b, 12aw
	Allele 4: Glu ₅₀₅ , Met ₇₉₉	<0.01	5a, 12bw
GPIb α	Thr ₁₄₅ , VNTR C isoform	0.82 (0.539)	2a
	Thr ₁₄₅ , VNTR D isoform	0.11 (0.296)	2a
	Met ₁₄₅ , VNTR B isoform	0.07 (0.01)	2b
	Met ₁₄₅ , VNTR C isoform	<0.01 (<0.01)	2b
	Met ₁₄₅ , VNTR A isoform	<0.01 (0.155)	2b
GPIb β	Gly ₁₅	0.99	11aw
	Glu ₁₅	<0.01	11bw
Integrin Subunit α_{IIb}	Val ₈₃₇ , Ile ₈₄₃	0.61	3a, 9a
	Val ₈₃₇ , Ser ₈₄₃	0.36	3b, 9a
	Met ₈₃₇ , Ser ₈₄₃	0.03	3b, 9b
Integrin Subunit β_3	Leu ₃₃ , Leu ₄₀ , Arg ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	0.85	1a, 10a, 4a, 7a, 6a, 8a
	Pro ₃₃ , Leu ₄₀ , Arg ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	0.15	1b, 10a, 4a, 7a, 6a, 8a
	Pro ₃₃ , Arg ₄₀ , Arg ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	0.005	1b, 10a, 4a, 7a, 6a, 8a
	Leu ₃₃ , Leu ₄₀ , Gln ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	<0.001	1a, 10b, 4a, 7a, 6a, 8a
	Leu ₃₃ , Leu ₄₀ , Arg ₆₂ , Gln ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	<0.01	1a, 10a, 4b, 7a, 6a, 8a
	Leu ₃₃ , Leu ₄₀ , Arg ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Ala ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	<0.001	1a, 10a, 4a, 7b, 6a, 8a
	Leu ₃₃ , Leu ₄₀ , Arg ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Gln ₄₈₉ , Arg ₆₃₆	<0.001	1a, 10a, 4a, 7a, 6b, 8a
	Leu ₃₃ , Leu ₄₀ , Arg ₆₂ , Arg ₁₄₃ , Pro ₄₀₇ , Arg ₄₈₉ , Cys ₆₃₆	<0.001	1a, 10a, 4a, 7a, 6a, 8b

5.GEREÇ VE YÖNTEM

5.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan kitler

- Invitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit (Katalog no: K 1820-00)
- Invitrogen human IL-10 Elisa kit
- Invitrogen human IL-6 Elisa kit
- Invitrogen human NFκB Elisa kit

Kullanılan diğer kimyasal maddeler

- PCR:
 - iTaq DNA polymerase
 - iTaq dNTP mixture
 - iTaq 10x PCR buffer
 - Primerler
 - Invitrogen S6218 (A01) ITGA2B F1
 - Invitrogen S6218 (A02) ITGA2B R2
 - RFLP
 - BccI Biolabs R0704S
 - NE Buffer1 Biolabs B7001 S
 - Purified BSA 100x Biolabs B9001 S
- Agaroz jel elektroforez
 - DNA ladder
 - DNA marker
 - iTaq 6x loading dye solution

5.2.Kullanılan cihazlar

- Klinik santrifüj (Hettich Universal /32R),
- Eppendorf santrifüj (Centrifuge 5415 R),
- Vortex (LMS mixer UZUS10 VTX-3000L),
- Magnetik karıştırıcı-ısıtıcı (FALC),

- Kantitatif terazi (Scaltec SPB 42)
- Elektroforez güç kaynağı (EC250-90),
- Etüv (Memmert),
- Otomatik pipetler (Eppendorf),
- ELISA Rayto RT-2100 C microplate reader,
- ELISA Rayto RT-2600 C microplate washer,
- PCR (Mygene series Peltier Thermal Cyclers Model MG96G),
- UV görüntüleme kabini (DNR Bioimaging systems Mini Bis Pro)
- -20 ve +4 soğutucu.
- Çeker ocak.
- Steril eldiven
- Sony fotoğraf makinesi

5.3.Çalışma Grupları ve Klinik Verilerin Toplanması

Bu doktora tezi için M.Ü. Tıp Fakültesi Yerel Etik Komitesine başvuruldu ve onay alındı (MARYÇ2009-0007).

Çalışmamıza M.Ü. Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalına müracaat eden klinik olarak ciddi koroner arter hastalığı bulunan ve elektif KABC yapılan 20 hasta dahil edildi (Çalışma grubu, n=20). Hastaların tamamında ciddi koroner arter hastalığının varlığı koroner angiografi ile gösterilmiştir. Popülasyondaki GpIIb/IIIa polimorfizminin geninin dağılımının ve alel sıklığının tespiti amacıyla sağlıklı yetişkinlerden (35 ile 60 yaşları arasında) kan örnekleme yapıldı (kontrol grubu, n=27). Kontrol grubu bireylerinin sağlıklı olup olmadıkları hikaye ve fizik muayene ile belirlendi.

Tüm hastalara ait demografik veriler, preoperatif risk faktörleri, intraoperatif ve erken postoperatif veriler Kalp ve Damar Cerrahisi AD.da rutin olarak kullanılan standart bir bilgi bankası sistemine girilmiştir. Tüm hastalar standart olarak aynı cerrah tarafından opere edilecektir ve hastaların tümünde aynı anestezi maddelerinde genel anestezi uygulandı (premedikasyon için midazolam, anestetik olarak fentanyl, midazolam ve pancuronium kombinasyonu ve anestezi devamı midazolam, vecuronium ve inhale sevoflurane ile). Medyan sternotomi sonrası aortokaval

kanülasyon ile KPB sağlandı. Tüm hastalarda revaskülarizasyon için bir arteriyal greft olan sol internal mamarian arter ve vena safena manga greftleri kullanıldı. Sistemik heparinizasyon 300 IU/kg Standart heparin ile yapıldı. Baypas sırasında activated clotting time (ACT) değeri >480 saniye olarak tutuldu. KPB sırasında hastaların tamamında orta dereceli hipotermi tercih edildi (28-32 C). Rutin olarak KPB sırasında hollow fiber oksijenatör kullanıldı. Arteriyal filtre standart olarak hastaların tamamında kullanıldı. Operasyonun diğer kısımları rutin olarak tamamlandı. Çalışma grubundaki tüm hastalardan hem GPIIb/IIIa ile 874Ser tek nükleotid polimorfizmi için operasyondan bir gün kuru tüp içerisine kan alındı.

Kontrollerden bir kez alınan kan örneklerinden IL-6 ve IL-10 sitokinleri ile NFκB çalışıldı. Çalışma grubundaki hastalarda ise operasyon öncesi (t1), operasyon sırasında (aort kros klemp kaldırıldıktan 10 dakika sonra) (t2) ve operasyondan sonra 24.saatte (t3) alınan kan örneklerinden IL-6, IL-10 ve NFκB seviyeleri çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar operasyon sonrası ilk bir ay postoperatif komplikasyon (aritmi ve miyokardiyal enfarktüs gibi) ve mortalite (ölüm) açısından poliklinik şartlarında takip edildi.

5.4. Kan Alımı ve Saklama Tekniği

- Kan örnekleri 5'er ml %3,2 sodyum sitrat içeren ve EDTA (mor kapaklı) içeren tüplere alınmıştır.
- Sodyum sitrat içeren tüplere alınan kanlar oda ısısında tutulup ilk bir saat içinde 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları elde edilmiş ve plazma 3-5 alikota bölünerek ELISA kitleri ile çalışılmak üzere -20 derecede saklanmıştır.
- Olgu ve kontrol gruplarının plazmaları tamamlanınca IL-6, IL-10 ve NFκB düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.
- Aynı şekilde EDTA içeren tüplere alınan kanlar ise oda sıcaklığında tutularak 3-4 saat içinde High Pure PCR template preparation Kit kullanılarak DNA izolasyonu yapılmış ve elde edilen DNA'lar -20 derecede GpIIb/IIIa Gen polimorfizminin araştırılması amacıyla, PCR-

RFLP (polimerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism) çalışılmak üzere saklanmıştır.

- Olgu ve kontrol sayısı tamamlandı PCR yapılmış örnekler RFLP uygulanmış ve agaroz jel elektroforez yöntemi ile ultraviyole (UV) altında görüntülenmiş ve polimorfizm varlığı araştırılmıştır.

5.5.ELISA Tekniği

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) bilinen antijen ya da antikorların varlığını belirlemek için sık kullanılan bir serolojik testtir. Direk ve indirek olmak üzere iki çeşit uygulama tekniği vardır. Direk ELISA monoklonal antikorlar kullanılarak örnekteki antijen varlığını belirlerken, indirek ELISA spesifik antikor (örneğin human immunodeficiency virus (HIV) antikoru) varlığını belirlemek için kullanılır. Bunlar için PVC bir mikrofiber plate kullanılır.

5.5.1.Direk ELISA

Mikrotiter PVC plateine özel bir monoklonal antikor öncelikle absorbe edilmiştir. Serum ya da başka bir sıvı kuyucuklara antikoru tamamlayıcı antijen varlığının araştırılması için konur. Ortamda antijen varsa kuyucuk duvarına yapışmış durumdaki antikorlara bağlanacaktır. Bu antijen-antikor bağlanması bağlanmamış antijenleri ve test sıvısını ortamdan uzaklaştıran ELISA yıkama işlemine dayanıklıdır.Yıkama işleminden sonra bir başka antikor alikotu kuyucuğa eklenir.Bu antikorlar reporter enzim taşımak üzere modifiye edilmişlerdir. Reporter enzim substratı ile karşılaşınca renk değişimine sebep olan bir enzimdir. Örnek ikinci bir kez bağlanmamış antikorların uzaklaştırılması için yıkanır. Antijen varlığında kuyucuğa bağlı antikor, antijen ve enzim-bağlı antikor üçlüsünden oluşan bir kompleks meydana gelir. Antijen yoksa enzim bağlı antikorlar yıkamayla uzaklaştırılmıştır. Enzim substratı eklenir. Oluşan renk değişikliği enzime işaretlenmiş antikor ve buna bağlı antijen varlığını gösterir. Renk değişikliği olmaması ortamda antijenin olmadığını gösterir.

5.5.2.İndirek ELISA

Öncelikle bilinen antijen microtiter plate duvarına absorbe edilir. Antijene karşı antikor içermesi muhtemel serum kuyucuklara eklenir. Örnekte antikor varsa kuyucuk duvarındaki antijenlerle bağlanır.Yıkama ile spesifik olarak antijene bağlanmamış antikorlar uzaklaştırılır. Antikor antijene bağlanmışsa bu durum antikor-enzim konjugesi tarafından belirlenir. Bu reporter antikorlar daha önceki basamakta kullanılan immunglobulinlere (Ig) (genellikle Ig G) bağlanır. Enzim konjuge anti human Ig G antikorları genellikle reporter olarak kullanılır. Eğer ortamda antikor varsa, absorbe antijene bağlanmış olacaktır ve enzim-bağlı antikor bu komplekse bağlanacaktır. İkinci yıkama sonrası bağlanmamış tüm antikorlar uzaklaştırılır. Enzim substratı eklenir ve renk değişikliği orjinal antijenle reaksiyona giren antikor içerdiğini gösterir.

5.6.IL-10 Tayini

50 µL Serum- Plazma örneği içerisine 50 µL inkübasyon tamponu eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. Oda sıcaklığında 2 saat 100 µL Biotin Konjugat ile inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. Oda sıcaklığında 30 dakika 100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. Oda sıcaklığında 30 dakika 100 µL Stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi. 100 µL stop solüsyonu ekleyip, 450 nm'de okundu. Bu işlem için toplam süre 5 saat idi.

5.7.IL-6 Tayini

100 µL standart, kontrol veya örnek eklendi.50 µL Biotin Konjugat eklendi. 37°Cde 1 saat inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı.37°C'de 15

100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. 37°C'de 15 dakika 100 µL stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi. 100 µL stop solüsyonu eklenip, 450 nm'de okundu. Bu işlem için toplam süre 1,5 saat idi.

5.8. NF-kB Tayini

50 µL inkübasyon tamponu eklendi. Örnek tipi: Serum/ Plazma/ Standart 100 µL örnek eklendi. 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. 37°C'de 30 dakika 100 µL Biotin Konjugat ile inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. 37°C'de 15 dakika 100 µL Streptavidin-HRP çalışma solüsyonuyla inkübe edildi. Aspirasyon yapıp, 4 defa yıkama yapıldı. 37°C'de 15 dakika 100 µL stabilize edilmiş kromojen ile inkübe edildi. 100 µL stop solüsyonu ekleyip, 450 nm'de okundu. Bu işlem için toplam süre 2 saat idi.

5.9. DNA Saflaştırma Tekniği

İnvitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit (Katalog no: K 1820-00) kullanılarak kan örneklerinden DNA saflaştırılmıştır. Bu saflaştırmanın temelinde DNA'nın kaotropik silika membrana bağlanması yatar. Elde edilen DNA 20-50 kb boyutundadır. Steril mikrosentrifuj tüpü içine 20 µL proteinaz K, 200 µL tam kan (EDTA'lı tüpe alınmış) ve 20 µL RNase A eklenir. Vorteksle 1 dakika karıştırıldı, 2 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Karışıma 200 µL Genomic lysis binding buffer eklendi, yine vortekslendi ve önceden hazırlanmış 55 °C sıcak su banyosunda 10 dakika tutuldu. 10 dakika sonunda örneğin koyu renge dönüştüğü gözlemlendi. 200 µL %96-100 etanol eklendi ve yine vortekslendi. Ortalama 640 µL olan lizat bir spin kolona aktarıldı. Oda ısısında 10.000 g'de 1 dakika santrifuj edildi. Alttaki toplama tüpü atıldı. Spin kolon yeni bir temiz toplama tüpüne kondu. 500 µL yıkama tamponu 1 (önceden %96-100 etanol ile hazırlanmış) ile tekrar

10.000 g'de 1 dakika santrifuj edildi.Alttaki toplam tüpü atıldı.Üstteki spin kolon yeni temiz bir toplama tüpüne konarak 500 µL yıkama tamponu 2 (önceden %96-100 etanol ile hazırlanmış) ile oda ısısında maksimum hızda 3 dakika santrifuj edildi.Alttaki toplama tüpü atılarak yeni temiz bir toplama tüpüne konan spin kolon üzerine 100 µL elusyon tamponu kondu. Oda ısısında 1 dakika inkübe edildi.Ardından 1,5 dakika maksimum hızda santrifuj edildi.Spin kolon atıldı, toplama tüpündeki saflaştırılmış DNA -20 °C'de saklandı.

5.10.PCR Tekniği

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) moleküler biyolojide uygulanan bir teknik olup, basitçe tüpte hedeflenen gen bölgesini uygun koşullarda çoğaltılması olarak tanımlanabilir. PCR, bir çeşit "in vitro klonlama" olarak adlandırılabilir. PCR reaksiyonu DNA'nın iki zincirinin yüksek ısı ile birbirinden ayrılmasına (denatürasyon); daha sonra sentetik oligonükleotidlerin (primer) hedef DNA'ya bağlanmasına (annealing); ardından primerlerin 5' → 3' yönünde, kalıp (template) DNA zincirinden çift iplikçikli DNA sentezi (elongation) gerçekleşmesine ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanan bir yöntemdir. Bu üç adım (denatürasyon / primer bağlanması / DNA sentezi) bir PCR siklusunu oluşturur. Her adım farklı ısılarda gerçekleştirilir. Denatürasyon 94-95 °C, primer bağlanması baz içeriğine göre hesaplanan erime ısısında (T_m), zincir sentezi ise kullanılan Taq polimeraz enziminin optimum işlev sıcaklığında (68-72 °C) gerçekleşir. Elongasyon süresi, amplifiye edilecek bandın büyüklüğüne ve kullanılan enzimin aktivitesine göre, süreyle doğru orantılı olarak artış gösterir. Örneğin <1 Kb lik bantlar 1 dakikadan daha kısa sürede amplifiye olabilirken, 1 kb yi aşan bantlarda, her bir kb için yaklaşık 1 dakika sentez süresine ihtiyaç duyulur. Bu süreler için tedarikçi üreticinin önerileri de yönlendirici olur. Yöntemin temeli, çoğaltılmak istenen bölgenin iki ucuna özgü, bu bölgedeki baz dizilerini tamlayıcı nitelikte bir çift sentetik oligonükleotid primer (~17-26 baz uzunluğunda) kullanılarak; bu iki primer ile sınırlandırılan genin enzimatik olarak sentezlenmesine dayanır. PCR tekniği, çok az miktarda genomik DNA ile çalışmaya olanak sağlamaktadır (~50 ng). PCR

tekniki ile laboratuvar tanısında çok büyük bir hız ve kesinlik kazanılmış; bir çok durumda radyoaktivite kullanımı gereksiz hale gelmiştir. PCR Teknolojisi için:

- 1) DNA örneği,
- 2) Çoğaltılacak olan bölgeyi sağdan ve soldan çevreleyen bir çift, “ileri” ve “geri” sentetik primer,
- 3) dNTP'ler (A,T,C,G),
- 4) Isıya dayanıklı Taq-Polimeraz enzimi,
- 5) Uygun pH ve iyon koşullarını (Mg²⁺) sağlayan tampon karışımı gereklidir.

PCR, tek bir molekül DNA'yı dahi çoğaltabileceğinden; reaksiyon karışımlarının DNA molekülleri ile kontamine olmasının engellenmesi gerekmektedir. Bu kontaminasyon; daha önceki PCR reaksiyonu (product carryover), eksojen DNA veya diğer hücrel materyelden kaynaklanabilir. Mümkünse, PCR reaksiyonu, bir "laminar flow hood" içinde yapılmalıdır. Otomatik pipetler çok sık kontaminasyon kaynağı olduklarından; positive-displacement pipetleri ve tıkaçlı pipet uçları kullanılmalıdır.. PCR reaksiyonuna başlarken, temiz bir eldiven giyilmelidir: Mümkünse eldivenler sık sık değiştirilmelidir.. Sarf malzemesi küçük hacimlerde saklanmalıdır. Reaksiyon tüpüne en son DNA eklenmelidir. Reaksiyon tüpüne DNA eklenirken; hava kabarcıkları oluşturmamaya dikkat edilmeli ve gerekirse çok kısa süreli santrifüj uygulanmalıdır (pull down).

Wipe-testi: PCR yapılan bölgeden, kontaminasyon kaynağı olabilecek tüm alet, cisim, yer v.b. yerlerden küçük bir kurutma kağıdı ile silinme ile elde edilecek örnekler PCR'a tabii tutulur.Bu işlem kontaminasyonun dışlanması için önemlidir..

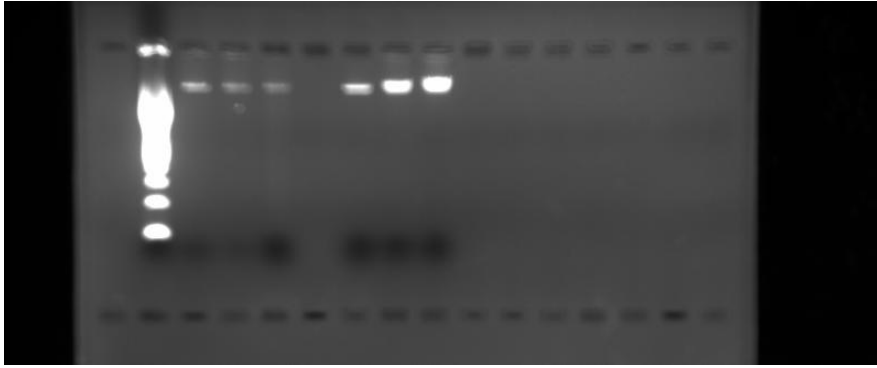
Genomik DNA örneklerinden alınan küçük miktarlar (2-4 µl) agaroz jelde yürütülerek incelendiğinde, tek ve düzgün bir bantın varlığı, DNA'nın iyi koşulda saklandığına işaret ederken, tek bantın altına doğru yayılan puslu görüntünün (smear) olması durumu ise degradasyon olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle DNA izolasyon sonrasında, genomik DNA'nın agaroz jel görüntüleri elde edilmiş ve degradasyon olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, PCR tekniği de, istenen boyda spesifik bir bantın oluşup oluşmadığını belirleyebilmek ve primer dimeri oluşmadığını gösterebilmek için, markör eşliğinde yürütülmüş, ve spesifik bant elde edilinceye

kadar, farklı Tm ısılarında bir çok PCR koşulu denerek, reaksiyon optimize edilmiştir.

DNA örnekleri, çalışılmadan hemen önce PCR karışımı buz üzerinde aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır. Ardından PCR protokolü uygulanmış ve sonuçta elde edilen örneklerin 6 µl si agaroz jel elektroforezinde (% 2 jel) yürütülmüş ve bantlar görülmüştür.

PCR uygulaması sırasında kuyucuklardan birine template yerine su konularak kontaminasyon kontrolü de yapılmıştır.

PCR protokolü uygulanmış örneklerin geri kalanına ise RFLP protokolü uygulanmış ve tekrar agaroz jel elektroforezinde (% 2,75 lik jel) yürütülmüş ve UV kabin altında bantlar görülmüştür.



Şekil 5.10.1: PCR tekniği oluşturulduktan sonra DNA örneklerinin agaroz jel üzerinde yürütülmesi

Tablo 5.10.1: PCR karışımın hazırlanması (+4°C’da hazırlanmalıdır).

PCR reaksiyonu		
Stok reaktif	Bir PCR reaksiyonu için kullanılan hacim, µl	Bir PCR reaksiyonundaki son konsantrasyon
10X PCR tamponu	2,0	1 X
2.5 mM dNTP	1,6	0.2 mM
10 µM İleri primer	1,0	0,5 µM
10 µM Geri primer	1,0	0,5 µM
5 U/µl Taq Polimeraz Enzimi	0,25	0,06 U/µl
dH ₂ O	13,15	
Toplam	19,0	



Şekil 5.10.2: Tüm PCR solüsyonları her an +4°C’de olmalı ve bu derecede karışım hazırlanmalı

Karışım hazırlanırken DNA taq polimerazın en son konulması önerilmektedir. Bu karışımdan 19 µL alınıp önceden numaralandırılmış ependorfların içine dağıtıldı (Not: Karışım hazırlanırken örnek sayısından ortalama 2 fazla miktar

ile çarpılır-hata payı için). Üzerine 1 µL DNA örneği alınıp toplam 20 µL olacak şekilde aşağıdaki PCR protokolü başlatıldı (Tablo 5.10.2).

Tablo 5.10.2: PCR protokolü

<i>PCR PROTOKOLÜ</i>		
<i>Segment 1 (Hold)</i>	<i>95 °C</i>	<i>10 dk</i>
<i>Segment 2(Cycle)</i>	<i>94 °C</i>	<i>20 sn</i>
	<i>62 °C</i>	<i>30 sn</i>
	<i>72 °C</i>	<i>40 sn</i>
<i>Segment 3 (Hold)</i>	<i>72 °C</i>	<i>5 dk</i>
<i>Segment 4 (Hold)</i>	<i>4 °C</i>	<i>Sonsuz (99m00s)</i>

Tablo 5.10.3: RFLP protokolü (RFLP: Restriksiyon Fragment Length Polymorphism).

Restriksiyon Enzim Kesim Reaksiyonu		
Stok reaktif	Bir tüpte kullanılan hacim, µl	Bir tüpteki son konsantrasyon
10 X NE Tamponu	5,0	1X
100X BSA	0,5	1X
10 U/µl BccI enzimi	0,25	0,05 U/µl
dH2O	34,25	
Toplam	40,0	

RFLP (Restriksiyon Fragment Length Polymorphism) için restriksiyon enzimi (BccI) mikrolitrede 2,5 ünite olacak şekilde hesaplanmıştır. 10x NE tamponu, kesim reaksiyonunun gerçekleşeceği toplam 50 mikrolitre de 1X olacak biçimde kullanılmıştır. Öncelikle, 40 µL reaksiyon karışımı hazırlanıp üzerine 10 µl PCR örneği ilave edilerek, toplam 50 µl lik hacimde kesim işlemi gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyon gece boyu 37°C’da bekletilmiş, ardından 65°Cda 20 dakika tutularak restriksiyon enzimi dezaktive edilmiştir.. Elde edilen ürün 100 bp merdiven markör eşliğinde agaroz jelde yürütülmüş ve UV ışığı altında görüntülenen bantlar değerlendirilmiştir..

5.11. GpIIb/IIIa Polimorfizmi

GpIIb için ITGA2B F1ve ITGA2B R2 olmak üzere iki primer (Invitrogen custom primers- order number 028853 51) kullanıldı.

1. ITGA2B-F1 5’- GCT GGG TGG AAG AAA GAC CT-3’ (primer number S6218A01)
2. ITGA2B- R2 5’- CTG CTC ACT ACG AGA ACT GGA-3’ (primer number S6218A02) .

Çalışılan *ITGA2B* geninin NCBI veri bankasına göre 344 adet tek nükleotidlik polimorfizmi bulunmaktadır. Çalışmamızda rs5911 referans numaralı polimorfizm incelenmiştir.

Bu polimorfizmin nükleik asit olarak nomenklatürü c.2621T>G (NM_000419.3), amino asit düzeyindeki nomenklatürü p.Ile874Ser (NP_000410.2) olarak adlandırılmaktadır. Bu polimorfizm 30 eksonlu *ITGA2B* geninin 26 ıncı eksonunda ve integrin alfa-IIb ağır zincir formunun üzerinde yer almaktadır.

ITGA2B-F1 ve ITGA2B-R2 primer çifti 244 baz çiftlik bir bölgeyi çoğaltmaktadır. BccI enzimi ise bu bandı genotipe göre farklı noktalardan kesmektedir.Kesim sonrasında 31, 78, 135 baz çiftlik bantların elde edilmesinormal homozigot T/T genotipini, 78,166 baz çiftlik bantların elde edilmesipolimorfik homozigot G/G genotipini, 31, 78, 135, 166 baz çiftlik bantların elde edilmesi ise polimorfik heterozigot T/G genotipini göstermektedir.

5.12. Agaroz Jel Elektroforezi

5.12.1. Agaroz jel çözeltisinin hazırlanması

% 2'lik çözelti için, 1,2 gr Agaroz, 60 ml 0.5xTEB içinde kaynatılarak üzerine çeker ocak altında 3 µl Etidyum Bromür (10 mg/ml) (DNA görüntülenmesi için) ilave edilmiştir. Donması için (şeffaf rengini kaybetmesi) birkaç dakika çeker ocak altında bekletilmiştir.. %2,75'lik çözelti için ise 1,65 gr Agaroz ile diğer tüm basamaklar gerçekleştirilmiştir.

5.12.2. Yürütme tamponunun hazırlanması

22,5 mL 10x EDTA'dan alınıp 450 mL'ye distile su ile tamamlanmıştır. Bu biçimde 0,5X lik bir karışım hazırlanmıştır.. Agaroz jeli içeren elektroforez tankına dökülmüştür.

5.12.3. Kuyucukların doldurulması

Parafin film üzerine otomatik pipet ile yaklaşık 1 cm aralarla damla damla yükleme tamponu konmuştur. Önce 6 µL PCR örneği alınıp aynı pipet ucuna yükleme tamponu damlalarından biri alınıp karıştırılarak ikinci kuyucuktan başlanılarak konmuştur. Öndeki ilk iki kuyucuğa 0,5'er µL 100 bp DNA merdiven markörü yine birer yükleme tamponu damlası ile karıştırılarak konmuştur. Tüm örnekler ayrı ayrı yükleme tamponu ile karıştırılıp kuyucuklara konduktan sonra 30 dakika 150 volt ile elektroforez cihazında yürütülmüştür. Elde edilen bantlar UV altında incelenmiştir.

5.13. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 16.0 (Chicago, IL) programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm Standart Sapma (SD) olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler yüzde dilimi (%) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler “chi-square” testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda; t1, t2ve t3 zamanları arasında sitokin seviyelerindeki değişiklikler (IL-6, IL-10 ve NF-kB) parametrik olmayan (nonparametrik) Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. P değeri 0.05’in üzerinde ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6.BULGULAR

6.1. Klinik Değerlendirme ve IL-6, IL-10 ve NF-kB Değerleri

Çalışmaya 27 kontrol vakası edilmiştir. Kontrol olgularının sağlıklı oldukları öykü alma ve fizik muayene ile belirlendi. Kontrol hastalarının ortalama yaşları 51,38±7,03 yıl iken %62.96'sı erkek cinsiyet oluşturmakta idi. Çalışmaya dahil edilen hastalara ve kontrol bireyelerine ait demografik özeelikler Tablo 6.1.1'de verilmiştir. Kastaların yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu ($p<0.05$).

Tablo 6.1.1: Kontrol ve çalışma grubuna ait demografik ve peroperatif veriler (AKK: aort kros klemp EF: ejeksiyon fraksiyonu, EuroSCORE: Avrupa kardiyak cerrahi risk değerlendirme sistemi, Htc: hematokrit, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KPB: kardiyopulmoner baypas, YBÜ: yoğun bakım ünitesi)

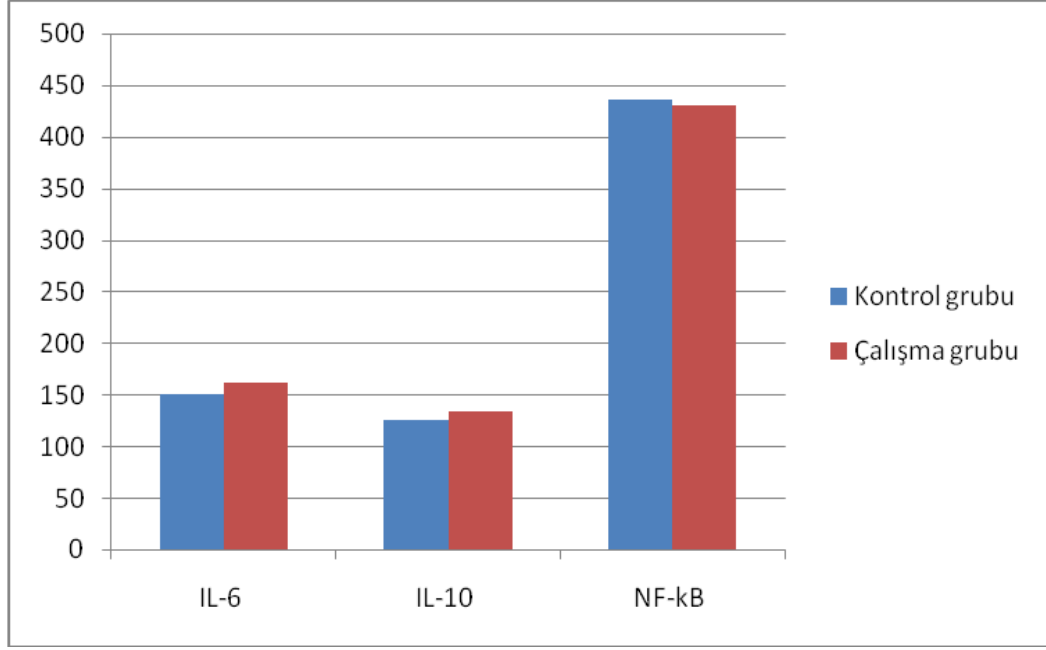
	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=27)	p değeri
Yaş (yıl)	67.45±12.30	51,38±7,03	>0,05
Erkek cinsiyet	14 (%70)	17 (%62.96)	>0,05
Diabetes Mellitus	5 (%25)		
Hipertansiyon	10 (%50)		
KOAH	12 (%60)		
Preoperatif EF (%)	59.80±22.5		
Hiperlipidemi	5 (%25)		
MI öyküsü	2 (%10)		
Preoperatif aspirin	20 (%100)		
EuroSCORE	5.31±1.23		
Htc (%)			
Preoperatif	38.93±5.89		
Taburcu olurken	30.51±3.62		
AKK zamanı (dak)	36.72±7.68		
KPB zamanı (dak)	58.78±3.81		
Baypas greft sayısı	2.93±1.30		
Ventilasyon zamanı (saat)	7.49±4.73		
24 saatli kanama miktarı (ml)	621.9±371.1		
Kanama için re-eksplorasyon	2 (%10)		
YBÜ kalış zamanı (saat)	25.34±11.28		
Hastanede kalış zamanı (gün)	6.34±1.46		

Hastaların operasyon sonrası bir aylık takiplerinde erken dönemde mortalite ve operasyona bağılı komplikasyon görülmemiştir.

Kontrollere ve operasyon öncesi (t1) dönemde hastalara ait örneklerden çalışılan IL-6, IL-10 ve NF-kB değerleri Tablo 6.1.2’de verilmiştir. Operasyon öncesi alınan kan örneklerinde kontrol grubu ile çalışma grubu arasında IL-6, IL-10 ve NF-kB değerlerinde herhangi bir farklılık tespit edilememiştir (Şekil 6.1.1) (Tablo 6.1.2).

Tablo 6.1.2: Kontrol ve hasta grubuna ait (operasyon öncesi, t1) IL-6, IL-10 ve NF-kB değerleri.

	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=27)	p değeri
IL-6 pg/ml	161,25±28,31	150,41±23,26	>0.05
IL-10 pg/ml	134,64±14,30	126,28 ± 17,77	>0.05
NF-kB pg/ml	461,17±51,40	436,55±37,43	>0.05

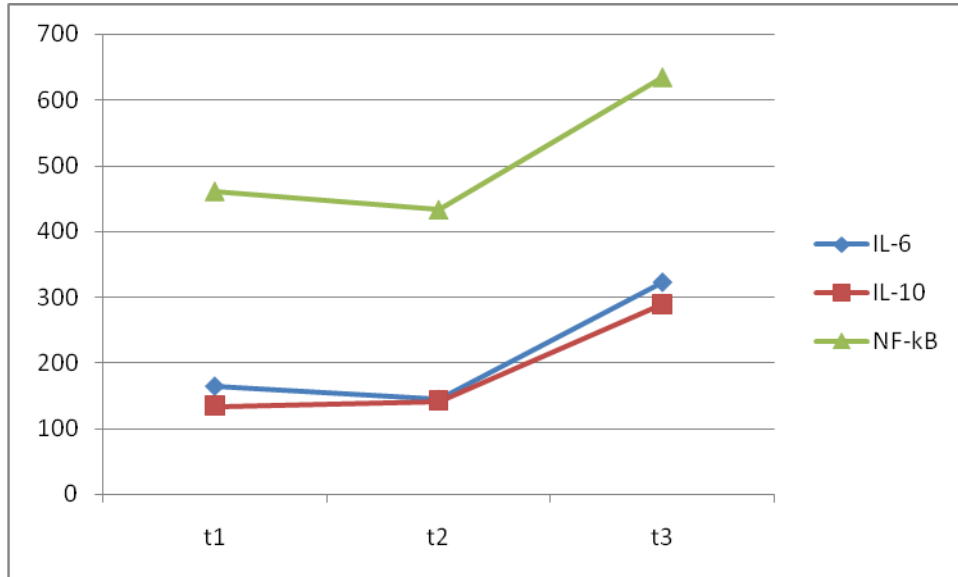


Şekil 6.1.1: Kontrol grubu ile çalışma grubunun operasyon öncesi (t1) IL-6, IL-8 ve NF-kB değerlerinin grafiksel olarak gösterilmesi.

Çalışma grubundaki hastalarda operasyon sırasında (t2) ve operasyon sonrası 24.saatte (t3) alınan kan örneklerinde de IL-6, IL-10 ve NF-kB çalışılmıştır. Bu hastalara ait “t2” ve “t3” zamanlarına ait IL-6, IL-10 ve NF-kB değerleri Tablo 6.1.3’de verilmiştir.

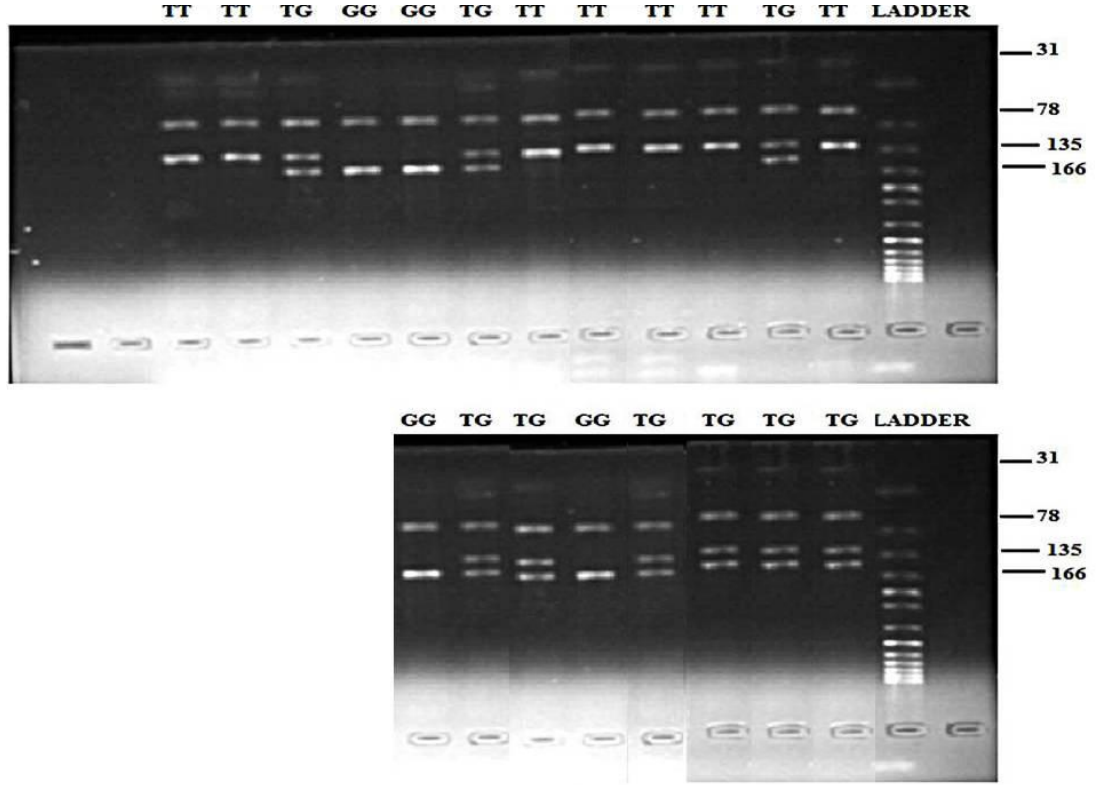
Tablo 6.1.3: Çalışma grubundaki hastalara ait hastalara ait “t1”, “t2” ve “t3” zamanlarına ait IL-6, IL-10 ve NF-kB değerlerinin karşılaştırılması(*t1 ile t2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok, **t2 ile t3 arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark var)

(pg/ml)	t1	t2	t3	p değeri
IL-6	161,25±28,31*	144,22±12±30**	322,34±42±23	<0.05
IL-10	134,64±14,30*	142,52±18±44**	289,20±32±30	<0.05
NF-kB	461,17±51,40*	433,27±22,51**	634,34±13,23	<0.05



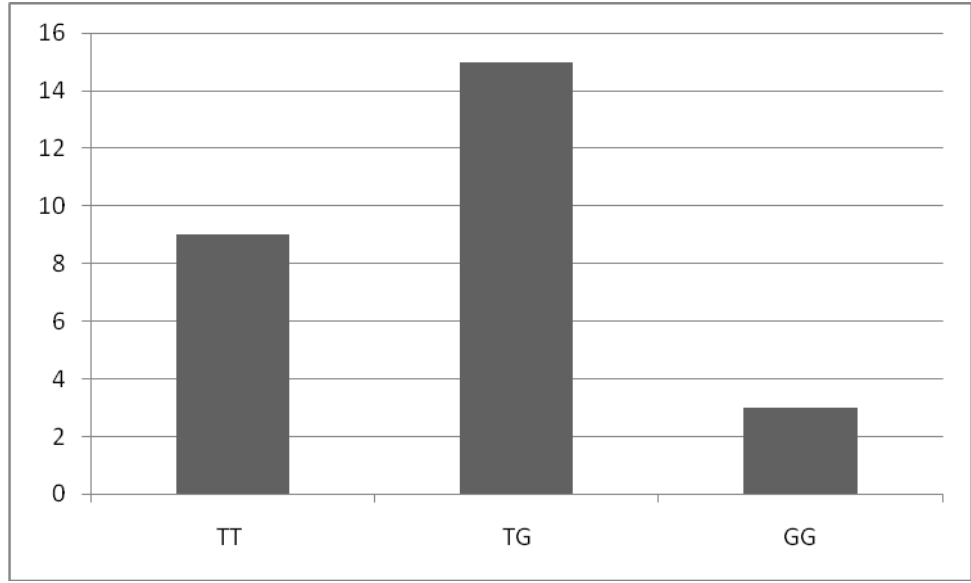
Şekil 6.1.3: Hastalara ait “t1”, “t2” ve “t3” zamanlarına ait IL-6, IL-8 ve NF-kB değerlerinin grafik olarak ifade edilmesi.

6.2.GpIIb-IIIa Polimorfizm Sonuçları



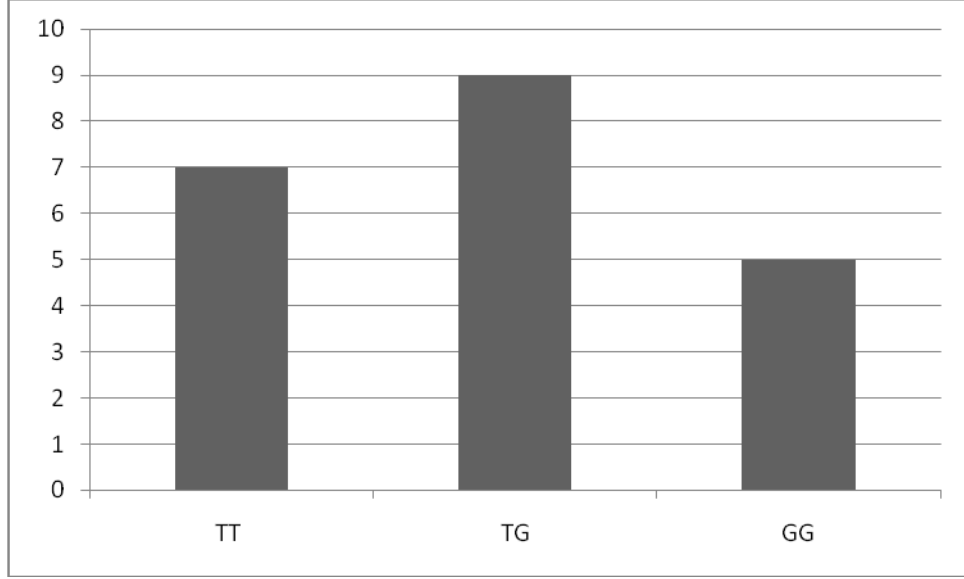
Şekil 6.2.1: Çalışma grubuna ait hastalarda (n=20) RFLP sonrası DNA bandlarının değerlendirilmesi (DNA ladder 100 bp) (RFLP: Restriksiyon Fragment Length Polymorphism)

Kontrol olgularından alınan kan örneklerinden GpIIb/IIIa polimorfizmi çalışılmış ve dağılımları Şekil 6.2.2’de gösterilmiştir. Bu gruptaki olgularda %33,3 (n=9) oranında TT, %55,5 (n=15) oranında TG,%11,3 (n=3) oranında GG polimorfizmine rastlanmıştır.



Şekil 6.2.2: Kontrol grubuna ait GpIIb/IIIa polimorfizminin dağılımı (y eksenini hasta sayısını, x eksenini polimorfizmi göstermektedir).

Çalışma grubundaki olgular incelendiğinde; hastaların %35'i (n=7) TT, %45'i (n=9) TG ve %20'si (n=4) GG polimorfizmi göstermiştir (Şekil 6.2.3).



Şekil 6.2.3: Çalışma grubuna ait GpIIb/IIIa polimorfizminin dağılımı (y eksenini hasta sayısını, x eksenini polimorfizmi göstermektedir).

GpIIb/IIIa polimorfizminin dağılımı açısından kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$) (Tablo 6.2.1).

Tablo 6.2.1: Kontrol ve çalışma grubunun GpIIb/IIIa polimorfizminin dağılımı açısından karşılaştırılması

	TT	TG	GG
Kontrol grubu (n=27)	9(%33,3)	15 (%55,5)	3 (%11,2)
Çalışma grubu (n=20)	7 (%35)	9 (%45)	5 (%20)

6.3.GpIIb-IIIa polimorfizmi ile sitokin seviyeleri arasındaki ilişki

Kontrol grubundaki olgularda TT, TG ve GG polimorfizmleri ile IL-6, IL-10 ve NF-kB arasındaki ilişki Tablo 6.3.1’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda GpIIb-IIIa polimorfizmi ile IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 6.3.1: GpIIb/IIIa polimorfizmi ile IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki.

	TT (N=9)	TG (N=15)	GG (N=3)	P
IL-6 pg/ml	164,13±18,12	159,42±23,21	160,12±9.12	>0.05
IL-10 pg/ml	129,32±24,14	135,18 ± 77,32	136,27±57,3	>0.05
NF-kB pg/ml	458,54±31,14	462,15±13,20	460,52±22,12	>0.05

Çalışma grubundaki hastalara ait GpIIb/IIIa polimorfizmi ile operasyon öncesi (t1) IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 6.3.2’de gösterilmiştir. Operasyon öncesi sitokin seviyesi ile GpIIb/IIIa polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 6.3.2: GpIIb/IIIa polimorfizmi ile operasyon öncesi (t1) IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki

	TT (N=7)	TG (N=9)	GG (N=4)	P
IL-6 pg/ml	160,12±22,10	160,22±13,30	161,04±21,14	>0.05
IL-10 pg/ml	131,16±24,36	135,32± 41,32	136,27±57,3	>0.05
NF-kB pg/ml	460,14±23,20	463,25±28,12	459,12±34,20	>0.05

Çalışma grubundaki hastalara ait GpIIb/IIIa polimorfizmi ile operasyon sırasında (t2) alınan kan örneklerindeki IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 6.3.3’de gösterilmiştir. Operasyon sırasında (t2) sitokin seviyesi ile GpIIb/IIIa polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 6.3.3: GpIIb/IIIa polimorfizmi ile operasyon sırasında alınan kan örneklerindeki (t2) IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki

	TT (N=7)	TG (N=9)	GG (N=4)	P
IL-6 pg/ml	146,16±23,18	142,20±41,10	140,41±12,24	>0.05
IL-10 pg/ml	140,26±11,26	145,20± 11,20	141,12±17,30	>0.05
NF-kB pg/ml	426,42±13,20	432,16±38,12	436,22±14,24	>0.05

Çalışma grubundaki hastalara ait GpIIb/IIIa polimorfizmi ile operasyon sonrası 24.saatte (t3) alınan kan örneklerindeki IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 6.3.4’de gösterilmiştir. Operasyon sonrası 24. saatte alınan örneklerde (t3) GpIIb/IIIa G/G polimorfizmi olan hastalarda IL-6 seviyesi TT ve TG polimorfizmlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. IL-10 ve NF-kB seviyeleri ile GpIIb/IIIa TT ve TG polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 6.3.4: Çalışma grubundaki hastalara aitGlikoprotein IIb/IIIa polimorfizmi ile operasyon sırası 24. saatte (t3) alınan kan örneklerindeki IL-6, IL-10 ve NF-kB seviyeleri arasındaki ilişki

	TT (N=7)	TG (N=9)	GG (N=4)	P
IL-6 pg/ml	316,14±22,10	318,12±14,50	338,14±22.20*	<0.05
IL-10 pg/ml	288,12±22±10	284,18±42±30	289,20±32±30	>0.05
NF-kB pg/ml	631,14±23,14	635,16±33,14	633,13±42,20	>0.05

7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde hem kalp kapak cerrahisi hem de KABC vakalarında KPB gereksinimi devam etmektedir (57). Kardiyopulmoner baypas sırasında heparinize kanın yabancı yüzeylerle temas etmesi sistemik enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Kardiyak cerrahi sırasında kanın mediastinal dokularla teması ve KPB sırasında dolaşımın endotelize olmayan bir sistemde devam etmesi (tubing sistemi ve oksijenatör gibi) enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasının en önemli sebepleridir (7, 16, 50, 66). Ayrıca cerrahi travma, KPB ve kardiyak areste bağlı iskemi-reperfüzyon olayı ve baypas'a bağlı endotoksin salınımının artması KPB sonrası ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynayan diğer etkenlerdir (16, 18, 39). KPB sonrası önemli derecede kompleman sistemi aktivasyonu ortaya çıkmakta ve başta nötrofiller olmak üzere monosit, lenfosit, endotel hücresi ve trombositler gibi birçok hücrenin uyarılmasına sebep olmaktadır (12, 13, 27). KPB kullanılarak yapılan kalp cerrahisi sonrası görülen inflammatuvar yanıt özellikle organ fonksiyonları sınırda olan ve enerji rezervleri azalmış olan hastalarda postoperatif organ disfonksiyonu ve mortaliteyi arttırmaktadır.

İnflamatuvar yanıtı engelleyici etkili tedavi stratejilerinin geliştirilememesi bu problemin kalp operasyonu yapılmış hastalarda hasta iyileşmesini etkileyen en önemli etken olduğunu göstermektedir (7). Yapılan çeşitli çalışmalarda kalp cerrahisi sonrası oluşan inflammatuvar yanıtı karşı bir genetik yatkınlıktan söz edilmektedir (2). Dolayısıyla bu hastalarda postoperatif dönemde daha şiddetli bir inflammatuvar reaksiyon ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ak ve arkadaşlarının (2) yapmış oldukları bir çalışmada Lipoprotein lipase S447X stop kodan mutasyonu taşıyan bireylerde KPB sonrası daha şiddetli bir inflammatuvar yanıt oluştuğu ve bu yanıtın postoperatif ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir. Jouan ve arkadaşlarının (29) yapmış oldukları başka bir çalışmada da IL 6-572GC+CC ve IL10-592CC tek nükleotid polimorfizmi taşıyan bireylerde KPB sonrası daha şiddetli inflammatuvar yanıt ortaya çıktığı gösterilmiştir. Boehm ve arkadaşları (9) elektif KABC yapılan 122 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, TNF- α -863 CC genotipi olan hastalarda postoperatif TNF- α seviyesinin daha fazla yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda bu genotipi taşıyan bireylerde AA ve AC genotiplerini taşıyan hastalara kıyasla

postoperatif iyileşmenin daha kötü olduğu bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki preoperatif olarak KPB sonrası şiddetli inflammatuvar yanıt ve buna bağlı artmış organ disfonksiyonun açısından riskli hasta grubunun ortaya konulması bu hastalarda gerek operasyon öncesi gerekse de intraoperatif dönemde bir takım önlemlerin alınmasına ve postoperatif dönemde daha yakın takip edilmesine sebep olacaktır. Çalışmamızda açık kalp cerrahisi yapılan 20 hastada KPB'nin özellikle operasyondan 24 saat sonra alınan kan örneklerinde şiddetli bir inflammatuvar yanıt ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Çalışmamızda inflammatuvar yanıtın şiddeti ile klinik parametreler arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir.

Trombositlerde en fazla bulunan membran glikoproteini GpIIb/IIIa kompleksidir (4, 5). Trombositler aktive oldukları zaman GpIIb/IIIa reseptörü konformasyonel değişikliğe uğrayarak, ligand bağlama özelliği kazanır ve trombosit-trombosit adezyonu, GpIIb/IIIa'ya fibrinojen ve vWF köprüleri yolu ile mümkün olur ve trombüs gelişimine yol açar (30, 40, 58).

GPIIb/IIIa glikoproteinlerini kodlayan genlerde çeşitli polimorfizmler gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Glikoprotein IIb/IIIa genindeki polimorfizmler ile başta kalp krizi (miyokard enfarktüsü) ve inme gibi aterosklerotik hastalıklar ile tromboembolik hastalıklar arasında bağlantı kurulmaktadır (20).

Kucharska-Newton ve arkadaşları (35) GPIIIa Leu33Pro tek nükleotid polimorfizmine (SNP) sahip bireylerinde karotis arterlerdeki plak morfolojisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, Leu33Pro mutasyonu açısından homozigot olan bireylerde karotis arter aterosklerotik plakların daha ince bir fibröz şapka ile çevrelendiği ve böylece rüptüre ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Leu33Propolimorfizmi taşıyıcılarında homozigotlara göre trombositlerin daha fazla P-selekin ekspresyon ettikleri bulunmuştur.

Santiago-Germán ve arkadaşlarının (51) yapmış oldukları bir çalışmada 45 yaş altı ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü geçiren Meksikalı bireylerde Gp IIIa PIA2 polimorfizmi çalışılmıştır. Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizminin 45 yaş altı bireylerde ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Benzer şekilde Walter ve arkadaşları (65) Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmini perkütan olarak koroner arterlere girişim yapılacak aterosklerotik

hastalarda çalışmışlardır. Bu çalışmada PIA2 alelinin varlığı belirtilen hasta popülasyonunda kardiyak ölüm, miyokard enfarktüsü ve tekrar girişim riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu polimorfizminin koroner arterlerdeki stent trombozu riskini arttırdığı aynı çalışmada ortaya konulmuştur.

Buna karşın yapılan çeşitli çalmalarda miyokard enfarktüsü, inme ve venöz tromboz tanıları olan hastalarda Glikoprotein IIIaPIA2 alel sıklığı 14.8% olarak tespit edilmiş ve bu polimorfizmin varlığı ile miyokard enfarktüsü, inme ve venöz tromboz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (37, 72).

Trombosit glikoprotein reseptörlerindeki farklı genetik polimorfizmlerinin klinik olarak etkili olduğu diğer bir konuda farklı polimorfizmlerin sebep olduğu farklı trombosit fonksiyonlarıdır. Motovska ve arkadaşlarının (42) yapmış oldukları bir alışmada perkütan koroner girişim yapılacak olan hastalarda bir trombosit ADP reseptör inhibitörü olan clopidogrel yüklemesi yapılmış ve sonrasında flow sitometri ile ilaç etkinliği kontrol edilmiştir. Bu hastalarda trombosit glikoprotein (GP) Ia (807C/T), GPVI (13254C/T), GPIIIa (PIA1/PIA2), PAR-1 (IVSn-14A/T), P2Y12 (32C/T), P2Y12 (H1/H2) haplotip polimorfizmleri çalışılmıştır. Sonuç olarak PIA2 alel taşıyıcılarında 600 mg clopidogrel yükleme dozuna rağmen antiagregan etki ortaya çıkmamıştır.

Angiolillo ve arkadaşlarının (6) yapmış oldukları başka bir çalışmada da koroner arterlere stent implantasyonu yapılacak 38 hastada trombosit Glikoprotein PIA (Leu33Pro) polimorfizminin clopidogrel cevabına etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada homozygous PIA1/A1 homozigot ve and PIA1/A2 heterozigot genotiplerin insidansı sırasıyla %74 and %26 olarak bulunmuştur. PIA2 taşıyıcılarında daha yüksek oranda GPIIb/IIIa aktivasyonu ve P-selektin ekspresyonu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalar operasyon öncesinde ve operasyondan sonra erken dönemden itibaren aspirin kullanmakta idi. Çalışmamızda GPIIb/IIIaTT, TG ve GG polimorfizmleri ile operasyon sonrası tromboembolik olaylar ve bu olayların sebep olabileceği komplikasyonlar (postoperatif miyokard enfarktüsü, inme, derin ven trombozu gibi) arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olması çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmaktadır. Bu bağlamda daha fazla hasta içerikli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Literatürde trombosit Gp polimorfizmi ile KPB'ya bağılı inflamatuvar yanıt arasındaki ilgileşimi sorgulayan çalışma bulunmamaktadır. Faraday ve arkadaşları (23) infrainguinal, abdominal aort veya torakoabdominal aort cerrahisi yapılan hasta grubunda GPIIIa Leu33Pro ve GPIbalpha Thr145Met polimorfizmleri ile operasyon sonrası miyokard enfarktüsü riski arasında bağılantı olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada GPIIIa Leu33Pro ve GPIb-alpha Thr145Met polimorfizmlerinin postoperatif miyokard enfarktüsü riskini belirleyen faktörler olduğu gösterilmiştir. Mikkelsson ve arkadaşları (41) GP PI(A1/A1) homozigot olan bireylerin erken yaşlarda aterosleroza eğilimlerinin olduğunu, PIA2 alel taşıyıcılarının ise daha çok trombotik olaylara yatkın olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda GP IIB/IIIa GG polimorfizmi taşıyan hastalarda operasyon sonrası 24. saatte diğere polimorfizmlere kıyasla anlamlı derecede yüksek IL-6 seviyesi tespit edilmiştir. Bu sonuç GG polimorfizmi olan bireylerde KPB'ye bağılı inflamasyonun daha şiddetli olduğunu dolayısıyla da bu hastaşlarda KPB'nin istenmeyen etkilerinin daha şiddetli olması beklenebilir. Dolayısıyla operasyon öncesi bu hasta alt grubunun belirlenmesi önceden bu hastalara anti-inflamatuvar tedavinin başlanması ya da KPB kullanmadan atan kalpte kalp cerrahisi yapılması olasılıklarını gündeme etirmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız KPB kullanılarak yapılan kalp operasyonlarından sonra ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta genetik yatkınlığın önemli olduğunu göstermektedir. Glycoprotein IIB/IIIa geni GG genotipi olan bireylerde KPB sonrası IL-6 artışı daha şiddetli olmaktadır. Bu artışın kardiyak operasyon sonrası morbiditeyi ve mortaliteyi arttıracıecek önemli bir unsur olduğunu düşünmekteyiz.

8.KAYNAKLAR

1. Aebert H, Kirchner S, Birnbaum DE, Holler E, Andreesen R, Eissner G.(2000). Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*, 18: 589-93.
2. Ak K, Isbir S, Tekeli A, Ergen A, Atalan N, Dogan S, Civelek A, Arsan S. (2007). Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 134(2):477-83.
3. Allardyce D, Yoshida S, Ashmore P.(1966). The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 52:706.
4. Andrews RK, Berndt MC.(2004). Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res*, 114 (5-6):447-53.
5. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT.(2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 91: 4-15.
6. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabaté M, Fernández C, Stranieri C, Trabetti E, Pignatti PF, Macaya C. (2004). PLA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 15(1):89-93.
7. Asimakopoulos G.(1999). Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion*, 1999;14(4):269–277.
8. Battinelli E, Willoughby SR, Foxall T, Valeri CR, Loscalzo J.(2001). Induction of platelet formation from megakaryocytoid cells by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci*, 98: 14458-63.
9. Boehm J, Hauner K, Grammer J, Dietrich W, Wagenpfeil S, Braun S, Lange R, Bauernschmitt R (2011). Tumor necrosis factor- α -863 C/A promoter polymorphism affects the inflammatory response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40:e50-4.

10. Bussel JB, Kunicki TJ, Michelson AD. (2000). Platelets: New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 222-240.
11. Börgermann J, Scheubel RJ, Simm A, Silber RE, Friedrich I. (2007). Inflammatory response in on- versus off-pump myocardial revascularization: is ECC really the culprit? *Thorac Cardiovasc Surg*, 55:473-80.
12. Chello M, Mastroroberto P, Quirino A, Cuda G, Peticone F, Cirillo F, Covino E (2002). Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 73:123.
13. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, , Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW (1981). Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*, 304:497-503.
14. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS.(1998). Nuclear factor kB: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med*, 24: 1131-8.
15. Conger J. (1995). Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis*, 26: 565-76.
16. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. (1996). Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 61:1714-20.
17. DePalma L, Yu M, McIntosh CL, Swain JA, Davey RJ. (1991). Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101:240-4.
18. Downing SW, Edmunds LH Jr (1992). Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 54:1236-43.
19. Downing SW, Savage EB, Streicher JS, Bogen DK, Tyson GS, Edmunds LH Jr. (1992). The stretched ventricle: myocardial creep and contractile dysfunction after acute nonischemic ventricular distention. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104:996-1005.

20. Duan H, Cai Y, Sun X.(2012). Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism HPA-3 b/b is associated with increased risk of ischemic stroke in patients under 60 years of age. *Med Sci Monit*,18:19-24.
21. Dreyer WJ, Burns AR, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Kukielka GL. (1998). Intercellular adhesion molecule-1 regulation in the canine lung after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 115:689-98.
22. Elgebaly SA, Hashmi FH, Houser SL, Allam ME, Doyle K. (1992). Cardiac-derived neutrophil chemotactic factors: detection in coronary sinus effluents of patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103:952-9.
23. Faraday N, Martinez EA, Scharpf RB, Kasch-Semenza L, Dorman T, Pronovost PJ, Perler B, Gerstenblith G, Bray PF, Fleisher LA. (2004). Platelet gene polymorphisms and cardiac risk assessment in vascular surgical patients. *Anesthesiology*, 101:1291-7.
24. Fukami MH, Holmsen H, Kowalska A, Niewiarowski S. (2001). Platelet secretion.In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Eds: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ,4nd ed, Lippincott Williams & Wilkins , Philadelphia., p. 559
25. Funk CD. (2001). Platelet eicosanoids. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Eds: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ,4nd ed, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia,p:300.
26. Gawaz M, Neumann FJ, Schomig A. (1999). Evaluation of platelet membrane glycoproteins in coronary artery disease: consequences for diagnosis and therapy. *Circulation*, 5;99: E1-E11
27. Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Overen W. (1999). Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. *Chest*, 116: 892-8.
28. Hergenç G. (2004). Kompleman Sisteminin Aterosklerozdaki Rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 32: 28-37.
29. Jouan J, Golmard L, Benhamouda N, Durrleman N, Golmard JL, Ceccaldi R, Trinquart L, Fabiani JN, Tartour E, Jeunemaitre X, Menasché P. (2012). Gene polymorphisms and cytokine plasma levels as predictive factors of

- complications after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 18. [Epub ahead of print].
30. Kamath S, Blann AD, Lip GY. (2001). Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*, 22: 1561-71.
 31. Kayaaltı B, Büket S. (1992). Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası*, 20: 68-72.
 32. Kawahito K, Kawahami M, Fujiwara T, Adachi H, Ino T. (1995). Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 110:99-102.
 33. Klempner MS, Dinarello CA, Gallin JJ. (1978). Human leukocyte pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. *J Clin Invest*, 61:1330-6.
 34. Koch A, Zacharowski P, Boehm O, Zacharowski K. (2009). Innate immunity, coagulation and surgery. *Front Biosci*, 14:2970-82.
 35. Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, Bradshaw PT, Wagenknecht LE, Boerwinkle E, Wasserman BA, Heiss G. (2011). Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*, 216: 151-6.
 36. Kunicki TJ, Nugent DJ. (2010). The genetics of normal platelet reactivity. *Blood*, 116: 2627-34.
 37. Lasne D, Krenn M, Pingault V, Arnaud E, Fiessinger JN, Aiach M, Rendu F. (1997). Interdonor variability of platelet response to thrombin receptor activation: influence of PLA2 polymorphism. *Br J Haematol*, 99:801-807.
 38. Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW. (1961). Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery*, 1961; 50:29-39.
 39. Levy JH, Tanaka KA. (2003). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 75:S715-S7.
 40. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. (1997). Platelets and inflammation: Role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflamm Res*, 46: 4-18.

41. Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, Goldschmidt-Clermont PJ, Karhunen PJ. (2001). The GPIIIa (beta3 integrin) P1A polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 15;154: 721-7.
42. Motovska Z, Kvasnicka J, Hajkova J, Kala P, Simek S, Bobcikova P, Petr R, Bilkova D, Poloczek M, Miklik R, Fischerova M, Maly M, Widimsky P. (2010). Platelet gene polymorphisms and risk of bleeding in patients undergoing elective coronary angiography: a genetic substudy of the PRAGUE-8 trial. *Atherosclerosis*. 212: 548-52.
43. Oyama J, Shimokawa H, Momii H. (1998). Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *J Clin Invest*, 101: 2207-14.
44. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. (2004). Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med*, 30: 1873-81.
45. Penttilä HJ, Lepojärvi MVK, Kiviluoma KT, Kaukoranta PK, Hassinen IE, Peuhkurinen KJ. (2001). Myocardial preservation during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Annals Thorac Surg*, 71: 565–70.
46. Reiner AP, Kumar PN, Schwartz SM, Longstreth WT Jr, Pearce RM, Rosendaal FR, Psaty BM, Siscovick DS. (2000). Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. *Stroke*, 31: 1628-33.
47. Roche DA, Gaffin SL, Wells MT. (1987). Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 93:832.
48. Rosenkranz-Weiss P, Sessa WC, Milstien S, Kaufman S, Watson CA, Pober JS. (1994). Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells: elevations in tetrahydrobiopterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity. *J Clin Invest*, 93: 2236-43.
49. Roth J, Golub S, Cuckingnan R, Brazier J, Morton DL. (1981). Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 31:350-6.

50. Royston D. (1997). The inflammatory response and extracorporeal circulation. *Journal of Cardiothorac Vasc Anesth.*11: 341–54.
51. Santiago-Germán D, Leños-Miranda A, García-Latorre E, Borrayo-Sánchez G, Majluf-Cruz A, Isordia-Salas I. (2012). Platelet glycoprotein IIIA PIA2 polymorphism is associated with ST elevation acute myocardial infarction in young Mexican population. *J Thromb Thrombolysis*, 33: 389-96.
52. Sato H, Zhao ZQ, Todd JC. (1997). Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 113: 399-409.
53. Sethi SK, Goyal D, Yadav DK, Shukla U, Kajala PL, Gupta VK, Grover V, Kapoor P, Juneja A.(2011). Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clin Exp Nephrol*, 15(4):529-34.
54. Springer TA. (1994). Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte migration: the multistep paradigm. *Cell*, 76:301.
55. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. (1993): Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 106:1008.
56. Stępień E, Krawczyk S, Kapelak B, Sobczyński R, Stoliński J, Wypasek E, Undas A, Sadowski J. (2011). Effect of the E-selectin gene polymorphism (S149R) on platelet activation and adverse events after coronary artery surgery. *Arch Med Res*, 42: 375-81.
57. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. (2009). *Circulation*, 119: 2844-53.
58. Tetik Ş, Ak K, Yardımcı T. (2010). Trombosit fonksiyon testlerini etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Tıp Derg*, 32: 264-74.
59. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK. (1995). Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest*, 108:1551.
60. Volcik KA, Ballantyne CM, Coresh J, Folsom AR, Boerwinkle E. (2007). Specific P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand-1 genotypes/haplotypes are associated with risk of incident CHD and

ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*, 195: e76-82.

61. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF. (1999). Acute cardiac inflammatory response to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*; 41: 722-30.
62. Wachtfogel YT, Harpel PC, Edmunds LH Jr, Colman RW. (1989). Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor and plasmin-alpha 2-plasmin inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood*, 73:468
63. Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J. (1987). Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood*, 69:324.
64. Wachtfogel YT, Pixley RA, Kucich U. (1986). Purified plasma factor XIIIa aggregates human neutrophils and causes degranulation. *Blood*, 67:1731
65. Walter DH, Schächinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM. (1997). Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet*. 25;350: 1217-9.
66. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. (1997). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 112: 676-92.
67. Warltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. (2002). The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 97: 215–52.
68. Warren JS, Ward PA. (2001). The inflammatory response. In: *Hematology*. Eds: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA., 6th ed, , McGraw-Hill, New York, p. 67.
69. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Boyle MP, Marsh HC Jr, Carson GR, Roux KH, Weisfeldt ML, Fearon DT. (1990). Recombinant soluble CR1 suppressed complement activation, inflammation, and necrosis associated with reperfusion of ischemic myocardium. *Trans Assoc Am Physicians*, 103:64-72.

70. Wewers MD. (1997). Cytokines and macrophages. In: *Cytokines in Health and Disease*. Eds: Remick DG, Friedland JS.; 2nd ed, Marcel Dekker, New York, p. 339.
71. Willoughby S, Holmes A, Loscalzo J.(2002). Platelets and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 1: 273-88.
72. Wiwanitkit V. (2006). PIA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa and its correlation with myocardial infarction: an appraisal. *Clin Appl Thromb Hemost*, 12: 93-5.

9. ÖZGEÇMİŞ:

Adı Soyadı: KORAY AK

Doğum Tarihi: 23 Şubat 1975

Adres: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pendik İstanbul

Tel: (0216) 625 46 01, (0506) 599 07 81

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Marmara Üniversitesi	Temmuz 1998
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Kalp ve Damar Cerrahisi	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD.	Ocak 2005

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışman(lar)ı:

Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı: Koroner Arter Baypas Cerrahisi Sonrası Görülen Atriyal Fibrilasyonun Etiyolojisinde Histolojik ve Apoptotik Mekanizmaların Araştırılması

Tez Danışmanı: Doç Dr. C. Selim İSBİR

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Ar.Gör./Asistan Doktor	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD.	1998-2005
Öğretim Görevlisi/Uzman Doktor	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD.	2005-
Klinik araştırmacı	Johann Wolfgang Goethe Üniversitesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Frankfurt Almanya	2006-2007
Doçent Dr.	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD.	Ocak 2011-

Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri: -

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Türk Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği

European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS)

Toraks Cerrahisi Derneği

Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Derneği

Ödüller:

1. Marmara Üniversitesi Araştırma Teşvik Ödülü (2001): Marmara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2001 yılı öncesi yapılan yurtdışı yayınlar için

2. Marmara Üniversitesi Araştırma Teşvik Ödülü (2004): Marmara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2004 yılı öncesi yapılan yurtdışı yayınlar için

3. Genç Araştırmacı Ödülü (Young Investigator Award)(2004): 12th meeting of Asian Cardiovascular Society (18-22 April 2004, Istanbul). *Çalışma başlığı: "Determination of Histopathological Risk Factors for Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery."*

4. Klinik Araştırma Bursu Ödülü (2006): Alman Akademik Değişim Programı tarafından (DAAD, Deutscher Akademischer Austausch Dienst) Johann Wolfgang Goethe Üniversitesi (Frankfurt) Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Bölümünde çalışmak üzere

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

A1. Isbir CS, Akgun S, Yılmaz H, Civelek A, **Ak K**, Tekeli A, Agachan B and Cobanoglu A. Is there a role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in the failure of arteriovenous femoral shunts for hemodialysis? Ann Vasc Surg. 15: 443-6 (2001)

A2. Isbir CS, **Ak K**, Kurtkaya O, Zeybek U, Akgun S, Scheitauer BW, Sav A, Cobanoglu A. Ischemic Preconditioning and Nicotinamide in Spinal Cord Protection in an Experimental Model of Transient Aortic Occlusion. Eur J of Cardiothorac Surg. 23: 1028-1033 (2003)

A3. Akgun S, Tekeli A, Kurtkaya O, Civelek A, Isbir CS, **Ak K**, Arsan S, and Sav A. Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. Eur J Cardiothorac Surg. 25: 105-10 (2004)

A4. Arsan S, **Ak K**, Isbir SC. Clopidogrel in coronary artery surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 26: 869 (2004)

A5. Akgun S, Tekeli A, Isbir SC, Civelek A, **Ak K**, Sirvanci S, Arbak S, Yaylim I, Arsan S. FK506 to prevent lung injury after hindlimb ischemia and reperfusion in a rat model: an electron microscopic study. *Surg Today.* 34: 678-84 (2004)

A6.Ak K, Akgun S, Tecimer T, Isbir C.S, Civelek A, Tekeli A, Arsan S, Cobanoglu A. Determination of Histopathologic Risk Factors For Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 79: 1970-5 (2005)

A7. Isbir S, **Ak K**, Aksoy N. Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 28: 514 (2005)

A8.Ak K, Tekeli A, Isbir S. Apoptosis in ischemic spinal cord injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 131:1212-3 (2006)

A9. Isbir SC, **Ak K**, Tekeli A, Civelek A, Atalan N, Arsan S. Coronary artery bypass grafting in idiopathic myelofibrosis: a case report. *Heart Surg Forum.* 10:E55-6 (2007)

A10.Ak K, Wimmer-Greinecker G, Dzemali O, Moritz A, Dogan S. Totally endoscopic sequential arterial coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Can J Cardiol.* 23: 391-2 (2007)

A11. Civelek A, **Ak K**, Kurtkaya O, Tekeli A, Isbir S, Nargileci E, Arsan S, Sav A. Effect of a low molecular weight heparin molecule, dalteparin, on cellular apoptosis and inflammatory process in an incisional wound-healing model. *Surg Today.* 37: 406-11 (2007)

A12.Ak K, Dogan S. Carotid artery cannulation in aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 133:1392 (2007)

A13. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, **Ak K**, Civelek A, Zeybek U, Arsan S. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 10:E439-44 (2007)

A14.**Ak K**, Aybek T, Wimmer-Greinecker G, Ozaslan F, Bakhtiary F, Moritz A, Dogan S. Evolution of surgical techniques for atrial septal defect repair in adults: a 10-year single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 134: 757-64 (2007)

A15.**Ak K**, Isbir S, Tekeli A, Ergen A, Atalan N, Dogan S, Civelek A, Arsan S. Presence of lipoprotein lipase S447X stop codon affects the magnitude of interleukin 8 release after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 134: 477-83 (2007)

A16. Bakhtiary F, Therapidis P, Dzemali O, **Ak K**, Ackermann H, Meininger D, Kessler P, Kleine P, Moritz A, Aybek T, Dogan S. Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 134: 460-4 (2007)

A17.Papadopoulos N, Klein C, **Ak K**, Moritz A. Autologous repair of an internal carotid artery aneurysm by resection, caliber reduction, and external mesh tube reinforcement in a 9-year-old boy. *J Vasc Surg.* 46: 1280-2 (2007)

A18. Civelek A, **Ak K**, Akgün S, Isbir SC, Arsan S. Tricuspid valve replacement: analysis of risk factors and outcomes. *Thorac Cardiovasc Surg.* 56: 456-60 (2008)

A19.**Ak K**, Beşir Y. What is the ideal patch material for ASD closure? *Ann Thorac Surg.* 86: 692-3 (2008)

A20. Akgun S, **Ak K**, Tugrular S, Civelek A, Isbir C, Arsan S. Median sternotomy for an unexpected complication of permanent hemodialysis catheters: "stuck catheter". *Vasa.* 37: 293-6 (2008)

A21.Ak K, Isbir S, Arsan S. A simple maneuver on sternal saw facilitates to perform curved sternal mini-incisions like J- and C-shaped partial sternotomies. *J Card Surg.* 24: 454-6 (2009)

A22. Dumantepe M, **Ak K**, Mungan U, Alp I, Inan BK, Yilmaz AT. Blood cyst of the right ventricle presenting as recurrent high fever and chills in an adult. *Ann Thorac Surg.* 87: 638-40 (2009)

A23.Ak K, Adademir T, Isbir S, Arsan S. Right ventricular mural endocarditis presenting as an isolated apical mass in a non-addict patient with congenital deafness and aphasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 8: 498-500 (2009)

A24.Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, Civelek A, Arsan S. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg.* 24: 404-10 (2009)

A25. Tetik S, **Ak K**, Isbir S, Eksioglu-Demiralp E, Arsan S, Iqbal O, Yardimci T. Clopidogrel Provides Significantly Greater Inhibition of Platelet Activity Than Aspirin When Combined With Atorvastatin After Coronary Artery Bypass Grafting: A Prospective Randomized Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* [Epub ahead of print] Aug 23 (2009) (Baskıda)

A26. Inan BK, Ucak A, Temizkan V, **Ak K**, Sen H, Yilmaz AT. Pulmonary Vascular Protective Mechanisms in adult patients with an isolated large ventricular septal defects. *J Card Surg.* [Epub ahead of print] Sep 30 (2009) (Baskıda)

A27. Tetik S, **Ak K**, Sahin Y, Gulsoy O, Isbir S, Arsan S, Yardimci T. Postoperative Statin Therapy Attenuates the Intensity of Systemic Inflammation and Increase Fibrinolysis After Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin Appl Thromb Hemost.* 17:):526-31 (2010)

A28. Gürsu O, Isbir S, **Ak K**, Ozben B, Türköz HK, Dal D, Arsan S. Testicular germ cell tumor metastatic to the right atrium. J Card Surg. 26: 276-9 (2011)

A29. Inan BK, Ucak A, Temizkan V, Guler A, **Ak K**, Ugur M, Alp I, Arslan G, Yilmaz AT. Heart Surg Forum. 14:E202-6(2011)

A30. Ak K, Arsan S, Akalın F, Gürsu O, Isbir S. Autologous Right Pulmonary Artery Tissue for Repair of Left Pulmonary Artery Originating from Left Patent Ductus Arteriosus in a Patient With Tetralogy of Fallot and Absent Pulmonary Valve. Pediatr Cardiol. 32:986-9 (2011)

A31. Baris S, Saricoban HE, **Ak K**, Ozdemir C. Papaverine chloride as a topical vasodilator in accidental injection of adrenaline into a digital finger. Allergy 66:1495-6. (2011)

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :

B1. Aydın M, Ozturk O, Zeybek U, Yaylım I, Ergen A, **Ak K**, Isbir CS. The late effect of ischemia-reperfusion on oxidant and anti-oxidant system. Turkish-Italian joint meeting on Hypertension and Atherosclerosis Book. O10: 76, Antalya, Turkey, 2000.

B2. Akgun S, Tekeli A, Civelek A, Isbir S, **Ak K**, Cobanoğlu A. Prevention of lung injury by FK 506 following hind limb ischemia and reperfusion model in rats. 50th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery Book. VP: 51, Budapest, Hungary, 2001.

B3. Isbir S, **Ak K**, Zeybek U, Akgün S, Diren S, Civelek A, Tekeli A, Sav A, Cobanoğlu A. Ischemic Preconditioning and Nicotinamide in Spinal Cord Protection in an Experimental Model of Transient Aortic Occlusion. Cardiovascular

Engineering.12th World Congress World Society of Cardiac-Thoracic Surgeons Book. P34: 114, Luzern, Switzerland, 2002.

B4. Tekeli A, Akgün S, Isbir S, Civelek A, **Ak K**, Kurtkaya O, Sav A, Arsan S, Cobanoğlu A. Neuroprotective Effect of FK506 and L-Carnitine on spinal cord ischemia reperfusion injury in a rat model. 52nd International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery Book. DS5: 127, İstanbul, Turkey, 2003.

B5. **Ak K**, Akgun S, Tecimer T, Isbir S, Civelek A, Tekeli A, Aksoy N, Arsan S. Determination of Histopathological Risk Factors For Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery. The 12th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery Book.10: 80, İstanbul, Turkey, 2004.

B6. Arsan S, **Ak K**, Akgun S, Civelek A, Isbir S, Aksoy N, Tekeli A, Yıldırım T. Reduction Aortoplasty and External Wrapping for Moderately Sized Tubular Ascending Aortic Aneurysm with Concomitant Operations. The 12th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery Book. 42: 112, İstanbul, Turkey, 2004

B7. Tekeli A, Zeybek U, Agachan B, Ergen A, **Ak K**, Isbir S, Arsan S. Interleukin 6 and interleukin 8 Polymorphisms: Are they associated with an Increase in Inflammatory Cytokines Following Coronary Artery Bypass Grafting? 16th World Congress of the World Society of Cardiothoracic Surgeons A Multidisciplinary Congress in Cardio-thoracic Healthcare Book. 634: 217, Ottawa, Canada, 2006

B8. Tekeli A, Isbir S, **Ak K**, Atalan N, Adademir T, Civelek A, Arsan S. Does Euroscore Predict Postoperative Major Adverse Events In Cardiac Surgical Patients Based On a New Cardiac Surgery Scoring System. 16th World Congress of the World Society of Cardiothoracic Surgeons A Multidisciplinary Congress in Cardio-thoracic Healthcare Book. P329: 130-1, Ottawa, Canada, 2006.

B9. Isbir S, Tekeli A, **Ak K**, Ergen A, Yılmaz H, Adademir T, Civelek A, Atalan N, Arsan S. Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and Acute Renal Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting.16th World Congress of the World Society of Cardithoracic Surgeons A Multidisciplinary Congress in Cardiothoracic Healthcare Book. P294: 122, Ottawa, Canada, 2006

B10. Tetik S, **Ak K**, Isbir S, Eksioglu-Demiralp E, Arsan S, Yardımcı T. Effect of Atorvastatin with Clopidogrel Treatment on Platelets of Postoperative Coronary Artery Bypass Patients. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. Preceedings And Abstracts from the 19th International Congress on Thrombosis Book. 1151: A9, Tel-Aviv, İsrail, 2006.

B11. Tetik S, Yucel S, **Ak K**, Isbir S, Ozkan G, Selim A, Yardımcı T. Preoperative Statin Therapy attenuates the intensity of systemic inflammation and increases fibrinolysis after coronary artery grafting. 34th FEBS Congress Book, P8-295-L: 129, Prague, Czech Republic, 2009.

B12. C.S. Isbir, F. Baltacıoglu, **K.Ak**, D. Dal, A. Tekeli, N. Atalan, O. Gursu, A. Guler, S. ARSAN. Hybrid endovascular treatment of abdominal and thoracic aortic aneurysms.59th ESCVS International Congress in conjunction with the 6th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey, Interact Cardiovasc Thorac Surg, 10, Suppl 1, 30, 2010.

B13. Isbir S, Yıldızeli B, **Ak K**, Dal D, Aljoudi M, Mutlu B, Gürsu Ö, Yüksel M, S.ARSAN. Surgical treatment of pulmonary hypertension related to chronic pulmonary thromboembolism: marmara university experience. 59th International Congress of The European Association for Cardiovascular Surgery and the 6th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery. April 15-18, 2010 Izmir Turkey.

B14. Isbir S, Baltacıoğlu F, **Ak K**, Dal D, Gürsu Ö, Aljodi M, Adademir T, S.ARSAN. Sequential Hybrid Caotid and Coronary Revascularization.

59thInternational Congress of The European Association for Cardiovascular Surgery and the 6th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery. April 15-18, 2010 Izmir Turkey.

B15. Cemil Selim İsbir, Feyyaz Baltacıoğlu, **Koray Ak**, Didem Dal, Özgür Gürsu, Maher Aljodi, Mehmet Emre Elçi, Okan Dericioğlu, Gözde Kırca, Sinan Arsan Thoracic Aort Aneurysm Repair With Median Sternotomi.The 7th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery.March 24-27, 2011 Antalya Turkey.

B16. Selim İsbir, Bedrettin Yıldızeli, **Koray Ak**, Didem Dal, Ismail Cinel, Bülent Mutlu, Özgür Gürsu, Barkın Eldem, Mustafa Yüksel, Sinan Arsan Surgical Treatment of Pulmonary Hypertension Related to Chronic Pulmonary Thromboembolism: Early Results. The 7th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery.March 24-27, 2011 Antalya Turkey.

B18. Cemil Selim İsbir, Feyyaz Baltacıoğlu, **Koray Ak**, Didem Dal, Özgür Gürsu, Maher Aljodi, Mehmet Emre Elçi, Okan Dericioğlu, Sinan Arsan. Endovascular treatment of abdominal and thoracic aortic aneurysms.The 7th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery.March 24-27, 2011 Antalya Turkey.

C. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :-

D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

D1. Akgun S, Civelek A, Isbir S, **Ak K**, Cobanoğlu A. Femoral bölgede hemodializ için kullanılan 4-7 ve 6 mm PTFE greftlerin erken dönem sonuçları. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 7: 402-4 (1999)

D2. Akgun S, Civelek A, Isbir S, **Ak K**, Demiralp E. Effect of Fetal Calf Serum on the Fibroblast Viability of Fresh Aortic Heterografts. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 7: 170-4 (1999)

- D3.** Isbir S, Akgun S, **Ak K**, Zeybek U, Aydın M, Civelek A, Tekeli A, Cobanoğlu A. Akut Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyon Hasarının Akciğer Serbest Oksijen Radikalleri Üzerine Olan Etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 8: 632-4 (2000)
- D4.** Tekeli A, Akgun S, Isbir A, Civelek A, **Ak K**, Baltacıoğlu F. Axillocephalic Arteriovenous Graft: A new alternative for Hemodialysis. *Marmara Medical Journal.* 13: 153-155 (2000)
- D5.** Tekeli A, Akgun S, Isbir A, Civelek A, **Ak K**, Baltacıoğlu F. A Classical vascular dilemma: Limb salvage or amputation. *Marmara Medical Journal* 14; 110-2 (2001)
- D6.** **Ak K**, Ozyurtkan O, Akgun S, Yıldızeli B, Yüsel M. Cardiac Penetrating Injuries: Propos of a Case. *Marmara Medical Journal.* 15: 264-266 (2002)
- D7.** Civelek A, Akgun S, Isbir S, **Ak K**, Tekeli A, Çobanoğlu A. Kronik Venöz Yetmezlikte Yeni Bir External Vasküler Destek Uygulaması. *Fleboloji.* 4: 39-42 (2002)
- D8.** Civelek A, Akgun S, **Ak K**, Arsan S. Torakal ve Torakoabdominal Aorta Cerrahisinde Spinal Kordun Korunması. *İstanbul Üniversitesi Kardiyol Enst Derg.* 1: 18-24 (2002)
- D9.** Isbir S, **Ak K**, Zeybek U, Akgun S, Yaylım İ, Civelek A, Tekeli A, Aydın M, Çobanoğlu A. Kronik Hipoksida Enalapril ve Nifedipinin Akciğer ve Miyokard Doku Hasarı Üzerine Etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 30: 229-232 (2002)
- D10.** Civelek A, Akgun S, **Ak K**, Arsan S. Aspirin ve Klopidoğrel'in Koroner Arter Baypas Greftlemesi sonrası Kanama Üzerine Etkisi. *İstanbul Üniversitesi Kardiyol Enst Derg* 2: 26-30 (2003)

D11. Ak K, Civelek A, İsbir S, Arsan S. A living witness of the history: a cardiac shrapnel fragment. *Marmara Medical Journal* 18; 101-2 (2005)

D12. Ak K, Civelek A, İsbir S, Arsan S. Two-stage surgical treatment of infected pacemaker leads and tricuspid valve endocarditis occurring 20 years after implantation. *Türk Kardiyol Dern Arş* 35: 373-377 (2007)

D13. Tekeli A, İsbir S, **Ak K,** Civelek A, Birkan Y, Adademir T, Atalan N, Arsan S. Aneurysm of the popliteal artery: Case report. *Marmara Medical Journal* 20: 114-7 (2007)

D14. Ak K, Atalan N, Tekeli A, İşbir S, Civelek A, Emekli N, Arsan S. Tromboelastografi ve Kalp Cerrahisinde Kullanımı (Derleme Makala). *Anadolu Kardiyol Derg.* 8: 154-62 (2008)

D15. Dumantepe M, **Ak K,** Mungan U, Uğur M, Inan BK, Yılmaz AT. Preductal Coarctation of the Aorta in Adulthood: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci.* 20: 192-6 (2008)

D16. Ak K, İsbir S, Gursu O, Arsan S. Tam cerrahi revaskülarizasyon yapılamayan hastalarda transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon işleminin anjinal semptomlar ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 37: 1-8 (2009)

D17. Ak K, İsbir S, Bayramiçli M, Tekeli A, Bozkurt S, Arsan S. Aneurysm of Extracranial Internal Carotid Artery: A Case Report. *Marmara Medical Journal* 22; 52-55 (2009)

D18. Dumantepe M, **AkK,** ArslanY, Mungan U, Yurdakul I. The Treatment of Iatrogenic Femoral Artery Pseudoaneurysms Seen After Coronary Angiography With Ultrasound Guided Mechanic Compression. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci.* 21: 216-20 (2009)

D19. Ak K, Guler A, Isbir S, Arsan S. Hipopituitarizmli Bir Olguda Koroner Arter Baypas Cerrahisi: Vaka Sunumu. *Gazi Tıp Dergisi.* 20: 90-92 (2009)

D20. Ak K, Isbir S, Bozkurt S, Civelek A, Arsan S. Eosinophilic periarteritis of the left internal thoracic artery graft. *Anadolu Kardiyol Derg.* 9: 425-426 (2009)

D21. Civelek A, Ak K, Isbir S, Yeğen C, Arsan S. Simultaneous Gastrectomy and off-pump coronary artery bypass grafting. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.*(2009) (Baskıda).

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. İsbir S, Ak K, Akgün S, Zeybek U, Yaylım İ, Aydın M, Cobanoğlu A. Kronik Hipoksidede Enalapril ve Nifedipinin Akciğer ve Miyokardiyal Doku hasarı Üzerindeki Etkileri. *Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VI. Ulusal Kongresi 21-25 Ekim 2000 Antalya*

E2. Akgun S, Ak K, Isbir S, Civelek A, Tekeli A, Akpınar İ, Cobanoğlu A. Kronik Venöz Yetmezlikte External Vasküler Destek Uygulaması. *10. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi Kitapçığı.* 42, Antalya, 2000.

E3. Ak K, Isbir S, Akgün S, Civelek A, Tekeli A, Zeybek U, Çobanoğlu A. Medulla Spinalis Hasarının Engellenmesinde İskemik Preconditioning (IPC) Modeli. *10. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi Kitapçığı.* 31, Antalya, 2000.

E4. İsbir S, Akgün S, Yılmaz H, Civelek A, Ak K, Tekeli A, Ağaçhan B, Çobanoğlu A. Hemodializ Akselerlerinde Görülen Stenozlarda Genetik Faktörlerin Araştırılması. *10. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi Kitapçığı.* 30, Antalya, 2000.

E5. Akgün S, İsbir S, Civelek A, **Ak K**, Tekeli A, Çobanoğlu A. Değişik Marka ve Çaptaki 41 PTFE Femoral Arteriyovenöz Greftin Sonuçlarının Değerlendirilmesi. 10. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi Kitapçığı. 25, Antalya, 2000.

E6. İsbir S, Akgün S, **Ak K**, Zeybek U, Aydın M, Civelek A, Tekeli A, Çobanoğlu A. Akut Alt Ekstremitte İskemi- Reperfüzyon Hasarının Akciğer Serbest Oksijen Radikalleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. 10. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi Kitapçığı. 12, Antalya, 2000.

E7. İsbir S, **Ak K**, Yaylım İ, Zeybek Ü, Civelek A, Tekeli A, Çobanoğlu A. Nitrik Oksit İlave Edilmiş Euro-Collins Solüsyonunun Kalp Prezervasyonu Üzerine olan Etkisi. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VI. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 31: 23, Antalya, 2000.

E8. Tekeli A, Kınıklıoğlu H, **Ak K**, Yıldırım T, Akgün S, Arsan S. Ciddi Pulmoner Hipertansiyonu Bulunan Hastalarda Kapak Cerrahisi Sonuçlarımız. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 380: 419-20, Antalya, 2002.

E9. Kınıklıoğlu H, **Ak K**, Akgün S, Yıldırım T, İsbir S, Civelek A, Öz M, Aksoy N, Fındık O, Arsan S. Koroner Endarterektomi Yapılan 245 Olgunun Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 144: 284, Antalya, 2002

E10. **Ak K**, İsbir S, Akgün S, Tekeli A, Civelek A, Arsan S. Sıçan Medulla Spinalis İskemi Modelinde İskemik Preconditioning (IPC) Yönteminin Apoptotik Hücre Ölümü Üzerindeki Etkisinin Araştırılması. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 149: 286, Antalya, 2002.

E11. Ak K, Kınıklıoğlu H, Akgün S, Yıldırım T, İsbir S, Civelek A, Fındık O, Öz M, Aksoy N, Arsan S. Atak Kalpte Koroner Endarterektomi: 20 olgunun analizi. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 394: 429, Antalya, 2002.

E12. Kınıklıoğlu H, Yıldırım T, Akgün S, İsbir S, Civelek A, **Ak K,** Tekeli A. Koroner Baypas Cerrahisinde İhmal Edilen Mitral Yetmezliğin Postoperatif Dönemde Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 308: 329, Antalya, 2002.

E13. Ak K, İsbir S, Akgün S, Civelek A, Arsan S. Kardiyopulmoner Baypas Sonrası Görülen Nörolojik Olaylarda Değerşik Genetik Polimorfizmlerin Etkisi: Preliminer Sonuçlar. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 17: 207, Antalya, 2002.

E14. Tekeli A, Akgün S, **Ak K,** İsbir S, Arsan S. Sıçan Medulla Spinalis İskemi Modelinde FK506, Azothioprine ve L-Carnitinin Nöroprotektif Etkilerinin Araştırılması. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi Kitapçığı. 21: 209-10, Antalya, 2002.

E15. İsbir S, **Ak K,** Aksoy N, Tekeli A, Civelek A, Tetik Ş, Birkan Y, Adademir T, Arsan S. Acetylsalicylic Acid Resistance in Coronary Artery Bypass Surgery. I. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. D29: S10, Bodrum, 2005.

E16. Adademir T, Tekeli A, **Ak K,** Birkan Y, Atalan N, Civelek A, İsbir S, Arsan S. Effect of Acute Renal Dysfunction On Early Mortality After Cardiac Surgery. II. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. O36: S9, Bodrum, 2006.

E17. Ak K, Aksoy N, Tekeli A, Adademir T, Civelek A, İsbir S, Arsan S. The Use of Thromboelastogram Based Transfusion Algorithm in Cardiac Surgery. II. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. O33: S8, Bodrum, 2006.

E18. Ak K, Şengül T, Alturfan E, isbir S, Emekli N. Koroner Arter Baypas Cerrahisi Yapılan Hastaların Enflamasyon-Koagulasyon ve Lipid Parametreleri Yönünden Değerlendirilmesi. 6. Ulusal Tromboz, Hemostaz Ve Anjiyoloji Kongresi Kitapçığı. 396-400, İzmir, 2006.

E19. Şengül T, Ak K, Alturfan E, isbir S, Emekli N. Aterosklerotik Lezyonlardaki Doku Faktörünün Kandaki Bazı Koagulasyon ve Lipid Parametreleri ile Değerlendirilmesi. 6. Ulusal Tromboz, Hemostaz Ve Anjiyoloji Kongresi Kitapçığı. 401-5, İzmir, 2006.

E20. Tetik Ş, Ak K, İsbir S, Ekşioğlu-Demiralp E, Arsan S, Yardımcı T. Postoperatif Koroner Arter Baypas Hastalarında Clopidogrel ile Atorvastatinin Etkisi. 6. Ulusal Tromboz, Hemostaz Ve Anjiyoloji Kongresi Kitapçığı. 406, İzmir, 2006.

E21. Arsan S, Ak K, Adademir T, Akgün S, Güler A, Aljodi M, Atalan N, İsbir S. Asendan Aort Anevrizmalarının Cerrahi Tedavilerinde External Wrapping Tekniği: Uzun Dönem Sonuçlarımız. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 10. Ulusal Kongresi Kitapçığı. S-014: 89, Çeşme, 2008

E22. Akgün S, AkK, Adademir T, Tekeli A, Atalan N, İsbir S, Arsan S. Eş Zamanlı Asendan Aort ve Aort Kapak Replasmanı: Klinik Deneyimimiz. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 10. Ulusal Kongresi Kitapçığı. TP-082: 187, Çeşme, 2008.

E23. Ak K, Adademir T, İsbir S, Gursu Ö, Arsan S. Kronik Venöz Yetmezlik Tedavisinde Kalsiyum Dobesilat Tedavisinin Venöz Reflü Zamanı ve Hayat Kalitesi Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 10. Ulusal Kongresi Kitapçığı. TP-197: 236, Çeşme, 2008.

E24. İsbir S, Baltacıoğlu F, Türkeri L, Tekeli A, Akbal C, **Ak K**, Adademir T, Arsan S. Endovasküler Abdomiinal Aort Anevrizma Onarımında İliyorenal Baypas Uygulaması: Vaka sunumu. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 10. Ulusal Kongresi Kitapçığı. EP-032: 274, Çeşme, 2008.

E25. **Ak K**, Adademir T, Akgün S, Güler A, Atalan N, İsbir S, Arsan S. Yetmiş beş Yaş Üstü Hastalarda Koroner Arter Baypas Cerrahisi Deneyimimiz. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 10. Ulusal Kongresi Kitapçığı. TP-172: 226, Çeşme, 2008.

E26. **Ak K**, İsbir S, Adademir T, Gursu Ö, Tekeli A, Atalan N, Arsan S. Impact of Preoperative Anemia on Clinical Outcome and Mortality in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. IV. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. OP078: S52, Antalya, 2008.

E27. **Ak K**, Adademir T, Gursu Ö, Tekeli A, Atalan N, Tetik Ş, İsbir S, Arsan S. Thromboelastogram Based Transfusion Algorhythm Reduces Blood Product Usage In Patients At Low Risk For Requiring Blood Transfusion After Cardiac Surgery. IV. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. OP001: S11, Antalya, 2008.

E28. **AkK**, İsbir S, Tekeli A, Adademir T, Gursu Ö, Güler A, Arsan S. Preoperative Intraaortic Balloon Pump (IABP) Support in High Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. IV. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. OP-103: S60, Antalya, 2008.

E29. Erdem B, Yıldızeli B, Bostancı K, Evman RS, **Ak K**, Demirçay Z, Çimşit NÇ, Yüksel M. Paraneoplastik Pemfigusun Eşlik Ettiği Mediastinal Castleman Hastalığında Cerrahi. 5. Türk Göğüs Cerrahisi Kongresi Kitapçığı. P124: 191, Kuşadası, 2009.

E30.Ak K, Tetik Ş, Adademir T, Gursu Ö, Güler A, İsbir S, Yardımcı T, Arsan S. Impact of early postoperative statin therapy on serum levels of tissue plasminogen activator and tissue factor pathway inhibitor after coronary artery bypass grafting. V. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. OP061: S21, Antalya, 2009.

E31. Arsan S, **Ak K,** Adademir T, Güler A, İsbir S. Autologous right pulmonary artery wall for the repair of absent left proximal left pulmonary artery in a patient with tetralogy of fallot and absent pulmonary wall. V. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. P136: S91-2, Antalya, 2009.

E32. Dumantepe M, Güllü AÜ, İnan BK, Kömürcü G, **Ak K,** Yılmaz AT. Key-lock type mini-sternotomy: an alternative approach for minimal invasive cardiac operations. V. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi Kitapçığı. PP152: S94-5, Antalya, 2009

E33.Ak K. Postkardiyotomi kardiyojenik şok görülen bir hastanın Levitronix destek sistemi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesi. Hayatımdaki en ilginç olgu oturumu. V. Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde Yenilikler Kongresi, Preliminary Program Kitapçığı. Antalya 2009.

E34.Adademir T, **Ak K,** S.Arsan, İsbir S. Pulsatil akımlı kardiyopulmoner baypasın akut böbrek hasarı üzerine etkisi.27-31 Ekim 2010 Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 11.Ulusal kongresi WOW Otel, Antalya.

E35.Ak K, İsbir S, Aljodi M, Adademir T, Gursu Ö, Güler A, Elçi E, Dal D, Baltacıoğlu F, S.Arsan. The impact of routine cerebrovascular MRI-angiography-based scoring system to determine the risk of stroke after CABG.27-31 Ekim 2010 Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 11.Ulusal kongresi WOW Otel, Antalya.

E36. Isbir S, Yıldızeli B, **Ak K**, Dal D, Mutlu B, Güler A, Gürsu Ö, Eldem B, Aljoudi M, Yüksel M, S.Arsan. Surgical treatment of pulmonary hypertension related to chronic pulmonary thromboembolism: marmara university experience. 27-31 Ekim 2010 Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 11.Ulusal kongresi WOW Otel, Antalya.

E37. Gürsu Ö, Güler A, **Ak K**, Aljoudi M, Dal D, Isbir S, S.Arsan. Pankreas adenokarsinom'un intrakardiyak metastazi.27-31 Ekim 2010 Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 11.Ulusal kongresi WOW Otel, Antalya.

E38. **Ak K**, Gürsu Ö, Adademir T, Güler A, Aljodi M, Dal D, S.Arsan, Baltacıoğlu F, Isbir S. Endovascular treatment of abdominal and thoracic aortic aneurysms: marmara university experience. 27-31 Ekim 2010 Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 11. Ulusal kongresi WOW Otel, Antalya

E39. Selim Isbir, *Feyyaz Baltacıoğlu, **Koray Ak**, Maher Aljodi, Gözde Kırca, Sinan Arsan. Karotis ve koroner arter hastalığının tedavisinde hibrid revaskülarizasyon; Erken Sonuçlarımız.15. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi 27-30 Ekim Antalya Türkiye.

E40. Selim Isbir, *Feyyaz Baltacıoğlu, Koray Ak, Maher Aljodi, Gözde Kırca, Sinan Arsan. ABDOMİNAL VE TORASİK AORT ANEVİZMALARININ ENDOVASKÜLER TAMİRİ.15. Ulusal Vasküler Cerrahi Kongresi 27-30 Ekim Antalya Türkiye.



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 240
Konu :

Sayın : Doç.Dr. Şermin TETİK

MAR-YÇ-2009-0007 protokol nolu “ Trombosit Glikoprotein IIb/ IIIa (GpIIb/IIIa) reseptör polimorfizminin kardiyopulmoner baypas sonrası görülen enflamatuvar yanıt ve erken klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin araştırılması” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma
Kurul Başkanı