

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

**EKSTRAKORPORAL DOLAŞIMDAKİ
S100 β PROTEİNİN TOTAL ANTİOKSİDAN
DURUM, TOTAL OKSİDATİF DURUM, OKSİDATİF
STRES İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KAHRAMAN KOYUN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdussemed HAZAR

ŞANLIURFA

2013

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

**EKSTRAKORPORAL DOLAŞIMDAKİ
S100 β PROTEİNİN TOTAL ANTİOKSİDAN
DURUM, TOTAL OKSİDATİF DURUM, OKSİDATİF
STRES İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KAHRAMAN KOYUN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdussemed HAZAR

Bu tez, Harran Ü. Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 12133 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2013

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Kahraman KOYUN' nun hazırladığı "Ekstrakorporal Dolaşımdaki S100 β Proteinin Total Antioksidan Durum, Total Oksidatif Durum, Oksidatif Stres İndeksi üzerine etkisi." konulu çalışma, 20.06.2013 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Perfüzyonist Yetiştirme Programı **YÜKSEKLİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Mustafa GÖZ
Harran Üniversitesi
BAŞKAN

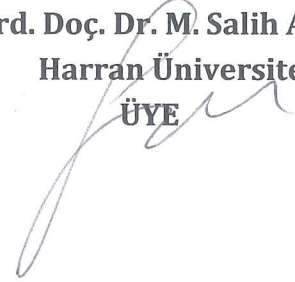
Doç. Dr. Abdussemmed HAZAR (Danışman)
Harran Üniversitesi

ÜYE



Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN
Harran Üniversitesi

ÜYE



ONAY

Prof. Dr. Nurten AKSOY
Enstitü Müdür



20 / 06 / 2013

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen başta bölüm başkanımız Doç. Dr. Mustafa GÖZ, danışmanım Yrd. Doç. Dr. Abdussemed HAZAR, Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN ve Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN'a ayrıca Prof. Dr. Nurten AKSOY ve öğretim görevlileri Reşat DİKME ve Abdullah TAŞKIN'a, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Op. Dr. Yıldray DADÜK, Op. Dr. Kadir ÇEVİKER, perfüzyonist Vedat ARĞIÇ ve Mahmut PADAK'a ayrıca perfüzyonistlik yükseklikliktan arkadaşım Esin AKÇA'ya, ekonomik destekte bulunan HÜBAK'A ve Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Kahraman KOYUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalbin Anatomisi	3
2.2. Kalbin Büyüklüğü	5
2.3. Kalp zarı.....	5
2.4. Kalbin duvarları	6
2.5 Kalbin bölümleri (kalp odacıkları).....	6
2.5.1.Sağ kulakçık (Atrium dextrum)	6
2.5.2. Sol kulakçık (Atrium sinistrum)	7
2.5.3.Sağ karıncık (Ventriculus dexter)	7
2.5.4. Sol karıncık (Ventriculus sinister)	7
2.6. Kardiyopulmoner Bypass (KPB)	7
2.6.1.Total ve Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass	8
2.6.2 Kardiyopulmoner Bypasssta Tarihçe.....	8
2.7.Kardiyopulmoner Bypass Sistemine Genel Bakış	9
2.7.1 Kardiyopulmoner Bypass Devreleri.....	10
2.7.1.1 Venöz ve Arterial Hatlar(Devre Elemanları)	11
2.7.1.2.Venöz Rezervuar.....	12
2.7.1.3.Pompa.....	12
2.7.1.4. Oksijenatörler	13
2.2.1.5. Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger)	15
2.7.1.6. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı.....	15
2.7.1.7 Aspirasyon Sistemleri	15
2.7.1.8 Filtreler	15
2.7.1.9 Ultrafiltratörler.....	16
2.7.1.10 Kardiyopleji Sistemi.....	16
2.8. Hazırlık Safhası.....	16
2.8.1. Hemodilüsyon	18
2.8.2. Heparinizasyon (antikoagülasyon).....	19
2.8.3. Kanülasyon	19
2.8.4. İdeal perfüzyon akım oranı.....	20
2.8.4.1. Aortik kanülde yüksek basıncın sebepleri.....	20
2.8.4.2. Venözde kötü dönüşün sebepleri	20
2.8.5. Hipotermi.....	20
2.8.6. Hemoliz	21
2.9. İnflamatuvar sırasında çıkan kaskadlar	21

2.10. Kardiyopulmoner Bypass' ın Sonlandırılması	22
3. KALSİYUM	22
3.1 Kalsiyum bağlayıcı proteinler	22
3.1.1.Ef-el yapısına sahip olan kalsiyum bağlayıcı proteinler	23
3.1.2.Kalmodulin	24
3.1.3. Kalretisulin ve Kalsekstrin.....	24
3.1.4. S100 protein ailesi.....	24
3.1.5. EF-el yapısına sahip diğer kalsiyum bağlayıcı proteinler	25
3.2. Ef-El yapısına sahip olmayan kalsiyum bağlayıcı proteinler	25
3.2.1. Anneksinler	25
3.2.2. C2-bölgesi bulunduran kalsiyum bağlayıcı proteinler	26
3.3. Kalsiyum bağlayıcı proteinler ve apoptozis	26
4.S100 Dimerleri.....	27
5. KLİNİK ÖNEMİ.....	30
6. MATERYAL ve METOD.....	30
6.1 Çalışma gruplarının oluşturulması	30
6.2. Kan örneklerinin alınması.....	31
6.3 Perioperatif Protokol	31
7. TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS).....	32
8. TOTAK OKSİDAN SEVİYE (TOS).....	32
9. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ).....	33
10. S100 β ÖLÇÜMÜ.....	33
10.1. İstatiksel Analiz.....	33
11. BULGULAR.....	34
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	46

EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIMDAKİ S100 β PROTEİNİN TOTAL ANTİOKSİDAN DURUM, TOTAL OKSİDATİF DURUM, OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Kahraman KOYUN

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında ihtiyaç duyulan ekstrakorporeal dolaşım devreleri (EKDD) birçok önlenemez ve istenmeyen yan etkileride beraberinde getirmektedir. Fizyolojik olmayan ortamdan geçen kan ve bu sistemin uygulama teknikleri, kanama pıhtılaşma bozuklukları, inflamatuvar kaskadların birçok aşamasını aktive eden vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımı, kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinlerinin mekanik hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı, partikül ve gaz embolileri gibi komplikasyonlara sebep olur. Bu komplikasyonlar çeşitli seviyelerde tüm sistemleri etkileyebildiği gibi özellikle merkezi sinir sistemi hasarı sonuçları açısından önem taşır

S100 β proteini vertebralarda bulunan ve kalsiyum bağlarının bağlanmasından sorumlu olan, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Nörolojik hasarın gösterilmesinde S100- β protein önemli bir belirteçtir.

Bu çalışmanın amacı, S100 β protein seviyesi ile TAS, TOS ve OSİ seviyelerinin ilişkisini değerlendirmektir. KPB altında elektif şartlarda koroner bypass cerrahisi geçiren toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan KPB'ye girmeden önce, giriş esnasında, kros klempin konulması sırasında ve kros klempin çıkarılması sırasında gerekli kan numuneleri alındı. S100 β proteini ELİSA ile TAS, TOS değerleri kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçüldü. S100- β protein KPB ile birlikte artmakta ve bu artış ameliyat sonrası da devam etmekteydi ($p<0,001$). S100 β proteinin KPB ile tedrici artışı TOS değeri ile de pozitif yönde ilişkili bulundu ($p<0,001$, $r = 1$).

Sonuç olarak inflamatuvar yanıt klinik olarak belirgin ya da sessiz olarak multisistemik hasara sebep olmaktadır. Nörolojik hasar ise KPB ile ilişkili olarak oksidan sistem nedeniyle belirgin olarak artıyor olabilir.

Anahtar kelime: Kardiyopulmoner bypass, S100 β proteini, Kalp-Akciğer makinesi

ABSTRACT

THE EFFECT OF S100 β IN EXTRACORPOREAL CIRCULATION ON TOTAL ANTIOXIDANT STATUS, TOTAL OXIDATIVE STATUS AND OXIDATIVE STRESS INDEX

Kahraman KOYUN

Master Thesis of Cardiovascular Surgery Department

The extracorporeal circulation circuits (ECCC) that are needed during cardiopulmonary bypass (CPB) brings up many unwanted and unavoidable side effects. The blood passing through a non-biological environment and the application of this technique causes complications such as bleeding, coagulopathy, releasing of vaso- and bioactive substances that activate different steps of inflammatory cascades, mechanical damage of red blood cells and plasma proteins, ischemia-perfusion damage, particle and gase embolies. This complications may effect all systems at differet levels but it is especially important for central nervous system damage.

S100 β protein is a low molecular weight molecule that is responsable of calcium binding in vertebrates. It is an important marker of neurological damage.

The aim of this study is to evaluate the correlation of S100 β protein and TAS, TOS and oxidative stress index (OSI). We studied with 30 patients, that had a coronary bypass treatment under CPB, in elective conditions. The blood samples were taken before CPB, during both implantation and removal of the cross-clamp. S100 β protein, TAS and TOS levels were evaluated using an colorimetric method in an otoanalyser.

The results showed that S100- β protein level increases with CPB and these increase continues after the surgical process ($p < 0,001$). It is concluded that the gradual increase in the S100 β protein is correlated with the TOS ($p < 0,001$, r value =1).

As a result inflammatory response causes multisystemic damage that may be clinically significant or silent. It can also be concluded that neurological damage might be increasing due to the oxidant system in concert with CPB.

Keyword: Cardiopulmonary Bypass, S100 β , Heart-Lung Pump.

SİMGELER VE KISALTMALAR

KPB	:Kardiyopulmoner Bypass
TAS	:Total Antioksidan Seviye
TOS	:Total Oksidatif Stres
OSİ	:Oksidatif Stres İndeksi
LAD	:Sol İnen Ön Arter
CO ₂	:Karbondioksit
O ₂	:Oksijen
°C	:Santigrad derece
CABG	:Kardiyopulmoner Arter Bypass Grefti
ASD	:Atrial Septal Defekt
M ²	:Metrekare
Hct	: Hematokrit
KCL	:Potasyum Klorür
MgSO ₄	:Magnezyum Sülfat
ACT	:Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı
DNA	:DeoksiriboNükleikAsit
LİMA	:Sol İnteryal Mamaryan Arter
EKDD	:Ekstrakorporal Dolaşım Devreleri
B	:Beta
α	:Alfa
NSE	:Nöron Spesifik Enolaz

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

1-Kalbin yapısı	4
-----------------------	---

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

1- S100 Proteinlerinin sekonder yapısı ve kalsiyum bağlama bölgeleri.....	27
2- S100 proteini ile interaksiyona girmiş olan hedef proteinler.....	28
3- Bypass geçiren hastaların serum TOS düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları	36
4- Bypass geçiren hastaların serum TAS düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları.....	37
5- Bypass geçiren hastaların serum OSİ düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları.....	38
6- Bypass geçiren hastaların serum S100β düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları.....	39
7- CPB sırasındaki serum Ca ⁺² seviyeleri	40
8- S100β proteinin TAS korelasyonu.....	41
9- S100β proteinin TOS korelasyonu.....	41
10- S100β proteinin OSİ korelasyonu.....	42

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
1.S100 β proteinin hedef proteini ve fonksiyonel ilişkileri	28
2. S100 proteinlerinin düzenlediği enzim aktiviteleri	29
3.S100 β proteinin genel etkileri.....	29
4.Çalışma gruplarının demografik verileri	35
5. Çalışma gruplarının TAS, TOS, OSI ve S100 β Protein Seviyeleri	35
6. Çalışma gruplarının Kalsiyum Seviyeleri	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyopulmoner bypass (KPB) altında kalp cerrahisinin uygulanması sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Bu ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında kalp-akciğer makinesi olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Kardiyopulmoner bypass, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerin gaz değişim fonksiyonunun geçici olarak hastanın damar sistemine bağlanan bir pompa oksijenatörle sağlandığı sistemdir. Ekstrakorporeal dolaşım da denilen bu sistemde kalpten gelen venöz kandan karbondioksit alınıp oksijen ilave edilerek geniş bir artere geri gönderilmektedir. Ekstrakorporeal dolaşım devresi; arteriyel ve venöz hatlar, venöz rezervuar, pompa, oksijenatör, ısı değiştirici, vent ve kardiyotomi rezervuarı, aspirasyon sistemleri, filtreler, ultrafiltrasyon filtresi ve kardiyopleji sistemi parçalarından meydana gelmektedir. KPB tam olarak sağlandığında, ekstrakorporeal donanım hem sürkülasyonu hem de ventilasyonu sağlar. Ancak bu yöntem, kan akımı sıklıkla nonpulsatil ve normale göre düşük basınçlı olduğundan nonfizyolojiktir. Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinesine drene olur. Burada yapay bir akciğer boyunca hareket eder ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla asendan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner. KPB sırasında pek çok fizyolojik değişken (tüm sistemik kan akımı (kalp debisi), arteriyel basınç dalgası, sistemik venöz basınç, pulmoner venöz basınç, ilk perfüzyonun hematokriti ve kimyasal birleşimi, arteriyel oksijen ve karbondioksit düzeyleri ve hasta santral ısı) dışarıdan kontrol altındadır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında çeşitli organ ve dokularda farklı boyutlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelebilmesine rağmen bu teknik günümüzde kardiyak patolojilerin cerrahisini olanaklı kılan ve çoğu zaman alternatifi olmayan bir yöntemdir. KPB kan pıhtılaşma bozuklukları, kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımı sonucu birçok yan etkiye sebep olmaktadır. KPB sonrası başlayan inflamasyon ve immün yanıt, organ disfonksiyonu ile birlikte postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. Bu yanıtın başlaması ve/veya sürmesinde; katekolaminler, nötrofil, kompleman sistemi, sitokinler, iskemi reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı ve endotoksinler etkilidir.

KPB’de inflamasyona bağlı hücre hasarına ait teorilerin pek çoğunun temelini nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanmaktadır. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin, hücre içi proteazların ve ara ıdonik asit metabolitlerinin salınmasına neden olur. Genel olarak bu inflamatuvar yanıt 4 kaskattan oluşmaktadır. Bunlar koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-bradikinin kaskadıdır (1).

Açık kalp cerrahisi tekniği gereği ameliyat süresince tüm vücut organları vücut dışındaki bir pompa yardımıyla perfüze edilirken sadece miyokardın kendisi bu süre içinde perfüze edilememekte, dolayısıyla global iskemik hasara maruz kalmaktadır. Teknik açıdan başarılı olarak gerçekleşen kalp ameliyatlarını takiben görülen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi miyokardiyal, özellikle de subendokardiyal hasardır. Bu hasara temelde reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres neden olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında uygulanan nonpulsatil akım fizyolojik olmadığından birçok organın perfüzyon oranı ve miktarı bu işlemden etkilenmektedir. Gerek heparinizasyon ve heparin nötralizasyonu, gerekse kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle şekilli kan elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür ve oksidatif stres oluşur. Bu hasar sonucu kanama, hemoliz, hatta dissemine intravasküler koagülasyon gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte ve birçok organda mikroembolik olaylara sebep olmaktadır. Serebral sistemde olan iskemik ya da embolik olaylar nörolojik hasarlara yol açmaktadır (2).

Kardiyopulmoner bypass sırasında median sternotomi yapılarak hastanın sternumu açılmakta ve antikoag lasyondan sonra kanülasyon yapılarak kalbe gelen kan hatlar vasıtasıyla vuc d dışına yönlendirilmekte ve ekstrakorporal dolaşım sağlandıktan sonra hastaya tekrar verilmektedir (1).

S100 proteinleri, ilk kez 1965 yılında sığır beyninden izole edilmiş ve nötral pH’de %100 satüre amonyum sülfatta çözündüğü için ‘S100’ diye adlandırılmıştır (3). Kalsiyum bağlayan asidik bir protein olan S100, (molekül ağırlığı 21 kDa) alfa ya da beta biriminin konfigürasyonuna bağlı farklı şekillerde bulunur ve beta altbirimi beyne  zg ld r.[4] S100 protein ailesinde, benzer yapısal özelliğe sahip yaklaşık 16 protein bulunmaktadır(5). Bu protein 21. kromozomun (21q22.3) uzun kolunda kodlanmaktadır(4).

Beta-beta (S100 β) glial ve Schwann hücrelerinde, alfa-beta (S100a β) sadece glial hücrelerde ve alfaalfa (S100aa) ise çizgili kaslar, kalp ve böbrekte bulunur(6-7). S100 proteini böbrekte metabolize olup idrarla atılmaktadır(8). Yarılanma ömrü 25 dakika olan S100 proteininin eliminasyonu orta derecede renal yetmezlikten etkilenmemektedir(9).

S100 β , nöron büyümesi ve astrosit proliferasyonunu uyarır. Ancak yüksek (mikromolar) konsantrasyonlarda S100B, apoptozise bağlı olarak nöron ve astrosit ölümüne neden olur. Bu nörotoksik etki kaspaz-3'ün RAGE bağımlı sitokrom-c üzerinden aktivasyonu ile veya bcl-2 ekspresyonunun baskılanması ile oluşur [10,12,13]. S100B tümör baskılayıcı protein p53'ün fonksiyonlarını inhibe eder; mitojenik kinazların (Ndr ve Akt, protein kinazB) aktivitesini artırarak hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynar. Sinaptik esnekliği düzenler, öğrenme ve bellek oluşumunda etkin olduğu bildirilmiştir (10, 11, 12).

S100- β protein vertebrada bulunan ve kalsiyum bağlarının bağlanmasından sorumlu olan, nötral pH'ta % 100 amonyum sülfatta çözünebilen, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir(14,15).

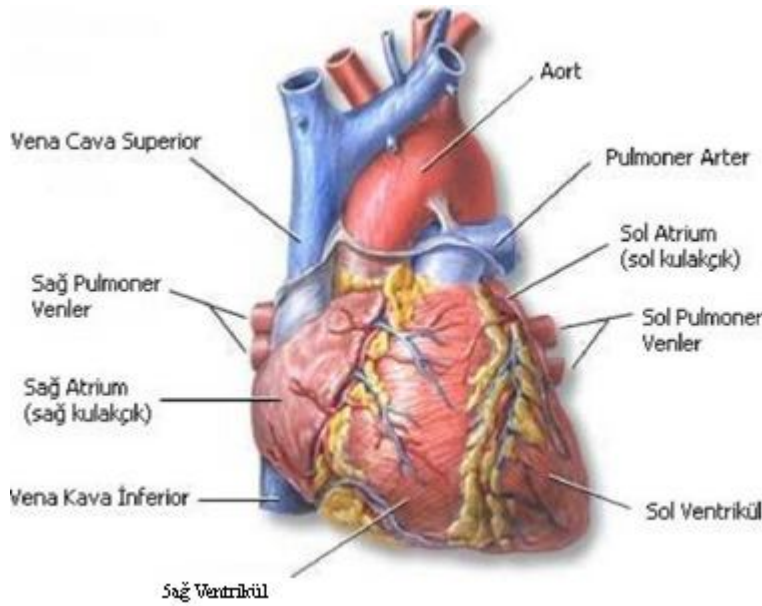
Nörolojik hasarın gösterilmesinde s-100- β protein önemli bir belirteçtir. S100 β protein nörolojik hasar sonrası serebrospinal sıvıya karışmakta ve kan plazma seviyesi yükselmektedir(16, 17).

Bu çalışmanın amacı, S100 β proteinin TAS, TOS ve OSİ seviyeleriyle olan ilişkisini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalbin Anatomisi

İçi boş, kas yapısında bir organ olan kalp göğüs boşluğu içinde her iki akciğer arasında büyük bir alanı kapsar. Etrafı, perikard adı verilen bir zar ile sarılıdır. Kalp, iki akciğer arasında tepesi aşağıda tabanı yukarıda bir koni gibidir. Üçte biri orta çizginin sağında, üçte ikisi sol yanındadır. Genel olarak sternum (iman tahtası) arkasında eğik olarak durur. Eksenı, yukardan aşağıya, arkadan öne ve sağdan sola doğrudur (18).



Şekil 1. Kalbin Yapısı

Kalp, vücudun tüm bölümlerine kanı gönderen dolaşım sisteminin pompasıdır. Dolaşım sistemi kalp, arter (atardamar), ven (toplardamar) ve kapillerlerden (kılcaldamarlar) oluşmuştur. Kalp ritmik kasılmalarla kanı arterlere pompalar. Pompa görevi ventriküllerindir. Vücuttan venler aracılığıyla toplanan kan alt ve üst kava veni (vena cava superior ve vena cava inferior) ile sağ atriuma, oradan da sağ ventriküle gelir. Sağ ventrikül kanı, ana pulmoner arter (akciğer atardamarı) aracılığı ile oksijenlenmesi için akciğerlere gönderir. Akciğerlerden sol atriuma gelen oksijenlenmiş kan hemen aşağıdaki sol ventriküle geçer. Kuvvetli kas yapısına sahip sol ventrikül kanı aort aracılığıyla tüm vücuda gönderir. Bu nedenle sol ventrikülün duvar kas kalınlığı sağ ventriküle oranla daha kalındır. Kalbin Kapakları: Mitral kapak, sol atriumu sol ventriküle bağlayan ve tek yönlü akımın oluşmasını sağlayan bir

kapaktır. Kan kalbin gevşeme peryodunda (diastolde) sol atriumdan sol ventriküle mitral kapakların açılması ile geçebilir. Kasılma peryodunda (sistolde) ise mitral kapakların kapanması ile kanın sol ventrikülden sol atriuma kaçması engellenir. Triküspit kapak, sağ atrium ile sağ ventrikül arasındaki sistem, triküspit kapak sistemidir. Kapak 3 parçadan yapılmıştır ve her bir parça üçgen şeklindedir. Bu nedenle kapağa triküspit kapak adı verilmiştir. Pulmoner kapak, sağ ventrikül ile pulmoner arter arasındaki ön, sol ve sağ olmak üzere 3 adet semilunar (yarım ay) kapakçıktan oluşur. Aort kapağın, sol ventrikülden tek yönlü kan akımına imkan sağlayan; aort ile sol ventrikülü birbirinden ayıran oluşumdur. Aort kapağı darlıkları çocukluk yaşlarda doğumsal, genç ve erişkin çağda romatizma, ileri yaşlarda da kalsifik-degenaratif tip daha sık görülür. Kalbin damarları (koroner arterler) vücudun diğer kısımlarını besleyici kanı pompalayan kalbin kendisinin de kana ihtiyacı vardır. Kalpten çıkan ana atardamar olan aortanın ilk iki dalı kalbi besleyen sağ ve sol ana koroner arterlerdir. Sol ana koroner arter iki büyük dala ayrılır. Kalbin arkasına dolanan "sirkumfleks koroner arter" ve ön yüzünde aşağı doğru ilerleyen "sol ön inen arter (LAD)" koroner arterler kalbin yüzeyine doğru ilerlerler ve daha küçük dallara ayrılırlar. Bu atardamarlardan inen kan kalbi besledikten sonra koroner toplardamar sisteminde toplanarak sağ atriuma dökülür. Kalp krizi bu damarların tıkanması sonucu olur. Damar tıkanınca; o damarın kanı ilettiği bölgelere artık besin maddeleri ve O₂ gidemeyeceği için bu bölgeler ölür ve kasılma düzeni bozulur ve kalp pompa işini iyice yapamaz. Bir damarın önemi beslediği kalp kası bölgesine bağlıdır. Tıkanan damarın önemine göre kalpte oluşan hasar az ya da çok olur(19).

2.2. Kalbin Büyüklüğü

Kalbin büyüklüğü, yetişkin bir insanın kalbinin büyüklüğü yaklaşık olarak yumruğunun büyüklüğü ile eşdeğer sayılır. Taban tepe uzaklığı 12 cm, en geniş yerinde 8-9 cm, ön-arka çapı 6 cm' dir. Erkeklerde ağırlığı 280-340 gr., Kadında 230-280 gr. arasındadır. Bu ağırlık farkı mesleğe, spor yapıp yapmamaya göre değişir. Kalbin bölümleri; sağ atrium, sol atrium, sağ ventrikül, sol ventrikül (18).

2.3. Kalp zarı

Kalp; perikard adı verilen iki tabakalı ve arasında sürtünmeyi azaltmak amaçlı az miktarda sıvı bulunan koruyucu bir tabaka ile kaplıdır. Perikard, fibröz ve seröz perikard olmak üzere ikiye ayrılır. Fibröz perikard; dış tabaka olup sağlam, beyaz bir dokudan oluşmuş ve gevşek yapıdadır. Seröz perikard; içteki tabaka olup bu da kendi içinde pariyetal ve visseral olarak ikiye ayrılır. Pariyetal tabaka, fibröz tabakayı kaplayıp, fibröz tabakanın altında büyük damarlara doğru 2 cm kadar giderek kendi üstünde geri dönmesiyle oluşturduğu tabakada visseral tabakadır (20).

2.4. Kalbin duvarları

Kalp üç duvardan meydana gelmektedir.

Endokard; En içteki tabaka olup kalp odacıklarının iç yüzeyini kaplayan, bir hücre katmanlı endotel tabakasından oluşmuş, odacıklarda düzgün bir yüzey oluşmasını sağlayan tabakadır.

Myokard; kalbin kas tabakasıdır. Buradaki kas hücreleri kasılmalara izin verecek yapıda bağlantılara sahip, kas hücreleri uzun şekillidir.

Epikard (visseral perikard); Kalbin en dış tabakasıdır. Tek katlı mezotel hücre tabakası olup fibroelastik membran üzerinde yer almaktadır (20).

2.5 Kalbin bölümleri (kalp odacıkları)

Kalbin sağ ve sol kısımları birbirinden bir duvarla (Septum) tamamen ayrılmaktadır. Kalp memelilerde 4 odacıklı ve 4 kapakçıklıdır. (Sağ atrium (Sağ Kulakçık), Sol atrium (Sol Kulakçık), Sağ Ventrikül (Sağ Karıncık), Sol Ventrikül (Sol Karıncık)). Bu odacıkları kalbin içini bölen duvarlar oluşturmuştur. Septum interatriale (Atriumlar arası bölme), septum interventriculare (Ventriküller arası bölme) ve septum atrioventriculare (Atriumlar ve ventriküller arası bölme) ile kalp bölümlere ayrılmış dört odacık oluşturmuştur. Bu odacıklardan kalbin tepe bölümündekilere Kulakçık (Atrium), taban bölümündekilere ise Karıncık (Ventrikül) adı verilir. Bu odacıklar şunlardır;

2.5.1. Sağ kulakçık (Atrium dextrum) :

Kalbin basis bölümünün sağında bulunur. Sağ atriuma yukarıdan üst ana toplardamar (Vena cava superior), aşağıdan alt ana toplardamar (Vena cava inferior) açılır. Bu damarlar ile venöz kan, kalbe döner.

2.5.2. Sol kulakçık (Atrium sinistrum) :

Sol kulakçık kalbin arkasında, sol üst yanında yer almaktadır. Bu boşluğa, akciğerlerden oksijenlenerek dönen kanı getiren dört adet akciğer veni (Vena pulmonales) açılır. Buraya gelen kan, sol karıncığa geçer.

2.5.3. Sağ karıncık (Ventriculus dexter) :

Piramit şeklinde bir boşluktur. Kalbin ön yüzünün büyük bir kısmını oluşturur. Bu boşluktan venöz kan akciğerlere pompalanmaktadır. Pompalama görevi nedeniyle duvarı kalındır. Sağ ve sol karıncıklar aynı anda kasılır. Kasılan ventrikülden (karıncıktan) kan akciğer atardamarı (Arteria pulmonalis) yolu ile akciğerlere gönderilir.

2.5.4. Sol karıncık (Ventriculus sinister) :

Kalbin diyafragma'ya bakan yüzünde yer alır. Apex cordis, sol karıncık tarafından meydana getirilmiştir. Sol kulakçıktan gelen arterial kan, bu boşluktan pompalanmakta ve Aortla (Aortae) vücudun en ince kapillerine kadar gönderilmektedir. Pompalama görevinden dolayı duvar yapısı diğer boşluklara göre oldukça gelişmiştir (21).

2.6. Kardiyopulmoner Bypass (KPB)

Her ameliyatta olduğu gibi kalp ameliyatlarında da ameliyat sahasının kansız ve hareketsiz olması gereklidir. Ancak kalbin boşluklarının kanla dolu olması ve bizzat kendisinin vücuda kanı pompalaması nedeniyle, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımı başka bir mekanizma ile sağlanamadığı sürece ameliyat edilecek kalbin durdurulması ve kandan arındırılması mümkün olmayacaktır. Çünkü kan dolaşımı durduğunda öncelikle beyin hücreleri en fazla 5 dakika gibi kısa bir zaman içinde ölmektedir.

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir Böyle ameliyatlar sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında Kalp Akciğer Makinası olarak isimlendirilen bir cihaz kullanılarak yapılır. Basit manada kalp-akciğer makinesi veya kardiyopulmoner bypass (KPB) kalp ve akciğerin normal fonksiyonu olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak yapan aygıtlardır (22,23).

Kardiyopulmoner bypassın primer fonksiyonu kalbe gelen tüm venöz kanın KPB devresinde toplanarak venöz kandan karbondioksit alınıp, oksijen verilerek kanın tekrar sistemik arteriyel dolaşıma geri verilmesidir. Kardiyopulmoner baypasta kullanılan Kalp Akciğer Makinasının; gaz değişimi için akciğerin, sirkülasyona gerekli enerjiyi sağlamak için de kalbin fonksiyonunu yerine getirmesi gerekir.

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

2.6.1.Total ve Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass

Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın tutulması ve KPB devresinde toplanarak hastaya geri dönmesi **Total KPB**; sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak KPB devresinde toplanması ise **Parsiyel KPB** adını alır.

Parsiyel KPB sırasında sistemik venöz dönüşün kalan kısmı sağ atriyumuna döner ve bu kan sağ ventriküle ve gaz değişiminin yapıldığı pulmoner yatağa gider daha sonra sol atriyumuna ve sol ventriküle dönerek sistemik dolaşıma katılır.

Parsiyel KPB'nin etkili olabilmesi için

-Kalp atıyor ve ejekte ediyor olmalıdır.

-Akciğerler ventile edilmelidir.

Total KPB en iyi şekilde ya superior vena kava ve inferior vena kavanın her ikisinin direkt kanülasyonu ya da sağ atriyumdan iki aşamalı tek bir venöz kanül kullanımı yoluyla kurulur. Parsiyel KPB bu kanülasyon teknikleriyle venöz drenaj hattının klempelenmesi ve KPB devresine dönen kanın kısmen engellenmesi yoluyla oluşturulabilir.

2.6.2 Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçe

20 Mayıs 1953 tarihinde John Gibbon tarafından mitral stenozlu genç bir kadının cerrahi tedavisinde KPB kullanılması ile ekstrakorporeal sirkülasyonun uzun zamandır başarılması güç bir hedefi gerçekleştirilmiş oldu. Uzun laboratuvar çalışmalarından sonra kalp-akciğer makinesinin yardımı ile ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirdi; vaka kısa zaman sonra infeksiyondan kaybedildi (24). Maalesef bunu diğer cerrahi grupların başarısız girişimleri takip etti (24,25).

John Kirklin, Mayo Klinikte 1955 yılında, Gibbon'un kalp-akciğer makinasının modifiye edilmiş bir modelini iki ay içinde sekiz hastalık bir seride kullanarak, geçerli bir araç olduğunu gösterdi.(24, 26). Kalp cerrahisi ve KPB'nin tarihçesi göstermektedir ki bu hayat kurtaran teknolojinin geliştirilmesi üç farklı evrede gerçekleştirilmiştir:

1950' lilerde kalp cerrahları ekstrakorporeal sirkülasyonu tedavi edilemeyen konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde kullanmışlardır. Dünyadaki çoğu cerrahi grup 1955'in sonunda kendi yapımları olan kalp-akciğer makineleri ile intrakardiyak tamirler yapmaya başladılar (26). On yılın sonlarında konjenital kalp hastalıklarındaki yığılmanın cerrahi müdahalelerle erimesi sonucunda yeni bir aşamaya ulaşılmış oldu: valvüler kalp hastalıkları. 1960'ların başlarında Dr. Starr ve Dr. Edwards prostetik valvi başarıyla tanımladılar. Son olarak, popülasyonun yaşlanmasıyla beraber koroner arter bypass cerrahisinde ekstrakorporeal desteğin önemi arttı.

Bugünkü düzeye gelene dek disposable bubble oksijenatörler, non-blood priming, pulsatil by-pass, sentrifugal pompalar, membran oksijenatörler, mikro filtrasyon ve kardiyopulmoner perfüzyonistler gibi ilerlemeler kaydedildi. Bu zaman aralığının uzun olmasının başlıca sebebi heparinin bulunması, kan gruplarının keşfi, modern anestezinin gelişmesi ile doğru orantılıdır (27).

2.7.Kardiyopulmoner Bypass Sistemine Genel Bakış

Kardiyopulmoner bypass Kalp Akciğer Makinası olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Bu cihaz esas itibariyle akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadan ibarettir. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri, hatta kan elektrolit değerleri sürekli olarak monitörize edilebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir.

2.7.1 Kardiyopulmoner Bypass Devreleri

- Arteriyel ve venöz hatlar (Devre Elemanları)
- Venöz rezervuar
- Pompa
- Oksijenatör
- Isı Değiştirici (Heat Exchanger)
- Vent ve Kardiyotomi rezervuarı
- Aspirasyon sistemleri
- Filtreler
- Ultrafiltrasyon Filtresi
- Kardiyopleji sistemi

Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinasına drene olur. Burada yapay bir akciğer boyunca hareket eder (bubble veya membran oksijenatör) ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla asandan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner.

Kalp akciğer makinesinin devresi kanın içinden geçmesi için bir yol oluşturan disposable hatları göstermektedir. Ana devre venöz kanül, rezervuara gelen hat, oksijenatör ve hastaya geri dönen arterial hatlardan oluşur. Devreye yardımcı olan elemanlar ise vent, aspiratörler, kardiyopleji verme aparatlarıdır. Perfüzyon devreleri merkezlere göre değişebilmekle birlikte ana elemanlar aynıdır.

Devreleri oluştururken güvenlik en önemli unsurdur. Kullanılmakta olan devreler de devamlı olarak kontrol edilmelidirler. Basitlik en önemli güvenlik tedbiridir. Devreler ne kadar basit olursa o kadar az kaza ihtimali olur. Devrelere eklenen eleman ne kadar az olursa, komplikasyon o kadar az olur. Bazı fonksiyonların yerine getirilebilmesi için belirli parçaların mutlaka devrelerde olması gerekmektedir. Bununla birlikte bu gereksinimleri komplikasyonları arttırmadan karşılamak gerekmektedir.

Güvenlik, tasarımın tüm aşamalarının karşılanmasını gerektirmektedir. Devreye eklenen bazı elemanlar korunmayı artırmak içindir. Arteriyel filtreler ve bypas öncesi filtreler güvenliği arttıran unsurlardır. Monitor imkanları da hastanın güvenliğini sağlamak için devrelere eklenebilen kritik elemanlardır. Bu monitorizasyon cihazları arteriyel basınç hattı, arter ve venöz saturasyon göstergeleri ve devamlı hematokrit göstergeleridir. Düşük seviye dedektörü ve hava kabarcığı dedektrleri de devreye eklenmesi gerekli olan güvenlik elemanlarıdır. Pompa; bubble oksijenatör kullanıldığında oksijenatörden sonra, membran oksijenatör kullanıldığında ise önce yer alır.

Kardiyopulmoner bypassta hasta kanının aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi elde etmek için ısı değiştiriciler gereklidir. Isı değiştirici bobinler oksijenatörden önce yerleştirilmiştir.

2.7.1.1 Venöz ve Arterial Hatlar(Devre Elemanları)

Venöz hat: İ apı V2" olan ve venöz kanülleri venöz rezervuara bağlayan hattır. Hastadan alınan kan yerçekimi etkisiyle hastadan daha alçakta bulunan bir rezervuara sifonaj yoluyla drene edilir.

Arterial Pompa hattı: İ apı 3/8" olan ve dönen pompada venöz rezervuar çıkışından pompa başlığı vasıtasıyla oksijenatörün venöz girişine gelen hattır.

Arterial ıkış hattı: İ apı 3/8" olan ve oksijenatörün arteriyel çıkışından arteriyel filtreden nceki Y konektöre gelen hattır.

Arterial Filtre: İ apı 3/8" olan ve parçacıklar ve hava için engel oluşturan yapıdır.

Arterial hat: İ apı 3/8" olan ve arterial filtreyi arter kanüle bağlayan yapıdır.

Aspiratrler ve vent hatları: İ apı 1/4 " olan hat olup bu hatlar pompa aspiratörleri, aort kökü venti ile sol ventrikül veya pulmoner vent için kullanılır.

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

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

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

Kardiyopleji verme sistemleri: Kalbi durdurmak için kullanılan solüsyonları kalbe enjekte etmek için kullanılan sistemlerdir.

2.7.1.2.Venöz Rezervuar

KPB (Kardiyopulmoner bypass) cihazının rezervuarı, kanı genellikle sağ atrium yoluyla konulan bir ya da iki venöz kanülden alır. Kan, venöz rezervuara yer çekiminin etkisi ile akar. Venöz basınç normalde çok düşük olduğundan kanı rezervuara iten güç hasta ve rezervuar arasındaki yükseklik ile doğru; kanül ve tüplerin direnci ile ters orantılıdır. Cihaz çalıştırıldığında bir sifon etkisi yaratır. Venöz tüplere hava girmesi bir kilit etkisi (air lock) yaratıp kan akımını engelleyebilir. Belirli bir seviyenin altına düşmesi halinde ana pompaya hava gidebileceğinden rezervuardaki seviyenin takibi kritik önem taşır.

2.7.1.3.Pompa

KPB (Kardiyopulmoner Bypass) makinalarında pulsatil olmayan akım sağlayan iki tip pompa kullanılmaktadır. Bu pompalar roller pompa ve sentrifugal kan pompasıdır.

Roller pompalar: Çift başlıdır, döner başlıkları vardır. Geniş kalın bir tüpün, ana pompa odacığında sıkıştırılması ile kanın ileri doğru atılması sağlanır. Böylece kesintisiz nonpulsatil akımı sağlar. Roller pompa güvenli, ucuz ve kullanımı kolaydır. Çıkış hattında direnç olmadıkça ileri doğru olan akım etkilenmez. (26, 28).

Sentrifugal pompa: Kinetik bir pompadır. Yapay girdap prensibi ile çalışır. Elektromanyetik alanda dönen bir koni vardır. Bunun dönmesi ile oluşan merkezkaç kuvveti kanı sirküler olarak dönmeye zorlar ve ileri doğru iter.

Pulsatil akım: Pulsatil akımda mikrodolaşıma ek enerji aktarımı söz konusudur. Vücut dışı dolaşım devresine ve hastaya bu enerjinin aktarımı asıl sorunu oluşturur. Bu ekstra kinetik enerji

- Eritrositlerin taşınmasına yardımcı olur,
- Kapiller perfüzyonu artırır,
- Lenfatik fonksiyona yardımcı olur,
- Hücrel metabolizmaya olumlu etkisi söz konusudur,
- Nöroendokrin yanıtın azalmasını sağlar.

Perivasküler interstisyel sıvıda pulsasyonların oluşturduğu küçük şokların oksijen ve diğer substratların difüzyonunu arttırdığı, lenfatik formasyonu artırırken böylece ödem gelişmesinin azaldığı söylenmektedir. Mikrovasküler etkilerin organ kan akımı ve oksijenizasyonunu arttırdığı varsayılmaktadır ancak henüz anlamlı fark saptayan çalışmalara rastlanmamıştır.

Öte yandan pulsatil akım, daha pahalıdır, daha komplikedir, daha geniş arteriyel kanül gereksinimi vardır, daha yüksek velosite hemolize neden olur, trombosit hasarı ve damar travması riski yüksektir.

2.7.1.4. Oksijenatörler

Kan, yerçekiminin etkisiyle venöz rezervuarın tepesinden oksijenatörün içine akar. KPB devresinde akciğerin gaz değişim fonksiyonunu sağlamak üzere tasarlanmışlardır. Oksijenatörler, kanın basınç altında pompalandığı bir sistemin parçası olmalarına rağmen atmosfere açıktırlar. Öylelikle tüm gaz değişimi atmosferik basınçta oluşur. Günümüzde buble oksijenatörler ve membran oksijenatörler olmak üzere iki tip kullanılmaktadır.

Bubble oksijenatörler: Bubble oksijenatörlerde oluşturulan küçük hava kabarcıkları, kan içindeki küçük hollerden geçer. Kabarcıklar ne kadar küçük, kanla temas yüzeyi ne kadar büyük olursa kan/gaz arasındaki dengelenme o kadar fazla olur. Kandaki bu kabarcıklar daha

sonra köpüklenmeyi önleyen bir ajan (yükli bir silikon polimer) tarafından temizlenir. Oksijenasyon; temas yüzeyine (kabarcık büyüklüğü ve sayısı), oksijen konsantrasyonu ve kanın oksijenasyon kolonundan geçiş süresine bağlıdır. CO₂ eliminasyonu doğrudan gaz akımı ile orantılı olup genellikle problem oluşturmaz. Arteriyel O₂ basıncı, temperatüre göre düzeltilecekse gaz karışımına CO₂ ilave edilebilir. Bubble oksijenatörler genelde membran oksijenatörlerden daha ucuzdur ve daha çok kullanılır. Gaz değişimi her bir bubble etrafında oluşan ince film tabakasında olur. Karbondioksit bubble içine diffüze olur O₂ ise kana geçer. Karbondioksit plazmaya oksijenden 20 kez daha hızlı difüze olur (29). Major dezavantajları ise özellikle uzun süren bypasslarda kanın şekilli elemanlarının travmaya maruz kalmasıdır. KPB'nin 2 saatten daha az süreceği operasyonlarda iki tip oksijenatör arasında klinik açıdan farklılık yoktur.

Membran Oksijenatör: Direkt bir kan-gaz teması olmadan ince bir membran boyunca oksijen sunumunu ve karbondioksit uzaklaştırılmasını sağlar. Membran boyunca oksijen ve karbondioksit değişiminin esas belirleyicileri oksijen ve karbondioksitin kandaki erirliği ve difüze olabilirliği ile membrandaki parsiyel basınç farklarıdır. Kan daha az travmatize olur. Oksijen ve karbondioksit değişimi birbirinden bağımsızdır. Bu nedenle gaz akımı artırılarak oksijenizasyon etkilenmeden karbondioksit eliminasyonu artırılabilir. %100 O₂ yerine oksijen-hava karışımı kullanılır. Bu da oksijenin parsiyel basıncının daha etkili kontrolünü sağlar. Akciğerin kan-gaz değişim alanına (100 m²) ne kadar yaklaşılabiliyse membran oksijenatörlerdeki kan-gaz değişiminde basınç azalabilecek ve kan travması ve diğer komplikasyonlar minimuma indirilebilecektir (30). Ekstrakorporeal sirkülasyon esnasında kanın ozonlanmasının trombosit aktivasyonu ve gaz değişim hızına etkileri hayvan deneylerinde araştırılmıştır. Yeni nesil oksijenatörlerde kullanılması araştırma aşamasındadır (31).

Gaz Transferi : Membranlarda olan gaz transferi membranın geçirgenliğine ve gazın basıncına bağlıdır. Geliş basıncı ölçülebilen bir özelliktir. Belirli bir gazın membranın iki tarafındaki basınçları farklıdır. Bu basınç sayesinde daha yüksek basınç olan bir yerden daha az basınç olan bir yere doğru gaz geçişi sağlanmaktadır.

2.2.1.5. Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger)

KPB sırasında sistemik ve özellikle de serebral oksijen tüketimini azaltmak ve aort klempı sırasında miyokard hipotermisini sürdürmeye yardımcı olmak için sistemik hipotermiden faydalanılır. KPB sırasında genellikle orta derecede (25-28 °C) hipotermi kullanılır. Isı değiştiriciler genellikle KPB devresinde oksijenatörden önce yerleştirilmişlerdir. Çünkü kan sıcaklığındaki artışla gazların kandaki eriyebilirlikleri azalmaktadır. Bu düzenleme ile tekrar ısınma sırasında oluşabilecek sistemik gaz mikroembolisi riski düşer. Kan 42 °C nin üzerinde ısıtılırsa kan proteinleri hasar görür. Kanın hastadan ayrıldığı ve girdiği yerdeki ısı farkından dolayı soğuma genelde ısınmadan hızlı olur. Yetişkinde soğuma esnasında ısı dakikada 0.7-1.5 °C azalır. Isınma esnasında ise dakikada 0.2-0.5 °C artar (32).

2.7.1.6. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı

Venting KPB sırasında miyokardın gerilip iskemiye maruz kalmaması için sol kalbin drene edilmesi amacıyla yapılır. Aynı zamanda dolaşan kanla kalbin ısınması ve elektriksel aktivitenin başlaması da engellenmiş olur. Cerrahi sahanın kandan temizlenmesi, özellikle kollateral akımı artmış konjenital olgularda sağladığı diğer bir yarardır. Sol kalpten havanın tahliyesi de bu yolla sağlanır. Venting asandan aort, sol atrium, pulmoner arter veya doğrudan ventriküle yerleştirilen bir kanül ile yapılabilir.

KPB devresinde bulunan iyi bir kan koruma kaynağıdır. Yeterli çekimi sağlamak için döner başlıklı pompa kullanılır. Toplanan kan filtreli bir kardiyotomi rezervuarının ardından venöz rezervuara ya da direkt filtre içeren bir venöz rezervuara gider. Sıklıkla KPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. KPB esnasında kanın travmatize olmasının en büyük sorumlusu olarak görülür. Kanın perikard yüzeyi ile teması, trombosit ve lökosit agregasyonunda rol oynamakla beraber, travmatize olmasının esas nedeni, hava ve kanın eş zamanlı olarak aspirasyonudur. Kardiyotomi aspiratörü, KPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. Kardiyotomi veya venöz rezervuara pıhtı gitmemesi için, kullanımı öncesinde yeterli heparinizasyon sağlanmış olmalıdır.

2.7.1.7 Aspirasyon Sistemleri

KPB sırasında kanın ventriküllerde toplanmasını engellemeye yöneliktir. Aspirasyon hattı, ventrikülden kanı toplayarak, filtre edilmiş kardiyotomi rezervuarına, oradan venöz rezervuara ya da direkt olarak filtre içeren venöz rezervuara iletir. Aspirasyon esnasında debrisler oluşacağından filtre kullanmak zorunludur (33).

2.7.1.8 Filtreler

Hava ve partiküllü (kemik, doku, yağ parçacıkları) mikroembolileri, kan elemanlarına zarar vermeden (ve akıma yüksek direnç yaratmadan) yakalamak için kullanılmaktadır. Filtreler, venöz rezervuar içinde, arteriyel hat üzerinde ve daha birçok yerde olabilir.

Tarama filtreleri, sıklıkla devrenin arteriyel kısmında kullanılarak embolilerin arteriyel dolaşıma geçmesini önlemeyi amaçlar. Polyester ağdan yapılmıştır. Hem hava ve hemde partiküllü mikroembolileri yüksek akıma direnç yaratmadan ve kan elemanlarına zarar vermeden yakalamak için uygundur. Derinlik filtreleri, paketlenmiş dakron liflerden oluşmuştur.

Zaman içinde havayı filtre etme yeteneğini kaybeder, kan elemanlarına daha fazla zarar verir. Kardiyotomi rezervuarlarının çoğunda, derinlik ve tarama filtreleri kombinasyonları kullanılır.

2.7.1.9 Ultrafiltratörler

KPB devresindeki fazla sıvıyı uzaklaştırıp hemokonsantrasyon oluşturmak amacıyla kullanılırlar. Bu yöntem, kontrollü bir sıvı ve elektrolit çekişi sağlarken, özellikle pediatrik yaş grubunda hastanın hematokrit değerinin yükseltilmesinde ultrafiltrasyon yöntemi yeterli olamayabileceğinden, modifiye ultrafiltrasyondan faydalanılır. Bu yöntem, enflamatuvar mediyatörleri uzaklaştırarak, klinik prognozu etkileyebilir. Modifiye ultrafiltrasyon KPB'tan ayrıldıktan sonra gerçekleştirilen bir yöntemdir.

2.7.1.10 Kardiyopleji Sistemi

Antegrad (aortik kanül) ve Retrograd (koroner sinus kanülasyonu) olmak üzere iki yolla verilebilir. Çoğunlukla pompadan soğuk (+4 °C) olarak verilir. Ayrıca ılık ve normotermik olarak verilebilir. Amaç kardiyak aktiviteyi durdururken iskemik dönemde, miyokarda yeterli substratların sağlanmasıdır.

2.7.1.11. Hazırlık Safhası

- Hastanın ameliyat için hazırlandığı aşamadır. Bu aşamada aynı zamanda;
- Monitörizasyon,
- Arteriyel ve venöz yolların takılması,
- Pulmoner arter kateterizasyonu,
- Arter ve ven greftlerinin hazırlanması,
- Otolog kan toplanması,
- Pompanın hazırlanması gibi hazırlıklarda yapılır (34).

Vakanın hazırlanması için yapılacak işlemlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekir. Operasyonun koroner arter bypass (CABG) ya da ASD mi olduğu bilinmelidir. Çünkü operasyonun şekli kullanılacak devre ve cihazları belirlemektedir.

Hastanın;

- Hastanın boyu, kilosu,
- Vücut alanı (m²),
- Akım hızı (flow),
- Elektrolit düzeyleri,
- Hemotokrit değeri,
- Trombosit sayısı,

Fibrinojen düzeyi g.b. değerlerinin incelenmesi gerekir

Kardiyopulmoner bypass (KPB)' in oksijenatör ve devrelerinde kullanılacak prime solüsyonu ile oluşacak dilüsyona bağlı olarak ortaya çıkacak hemotokritin (hct) hesaplanması gerekir. Genelde pompada istenilen hct % 25' tir. Buna göre kullanılacak olan prime volümünü hesaplamak için şu formül kullanılır;

$$V_1.C_1 = V_2.C_2 \text{ şeklindedir.}$$

$V \rightarrow$ Hastanın ameliyat öncesi kan volümü,

$C \rightarrow$ Hastanın hct değeri,

$V_2 \rightarrow$ Bypass' ta ki total volüm,

$C_2 \rightarrow$ İstenilen hct değeri.

KPB öncesinde kontrol listesinde bulunması gerekenler;

- Hasta bilgisinin pompa bilgisayarına girilmesi,
- Oksijenatör tutucusunun doğru yerde ve güvenilir olması,
- Pompa devresi hatlarının kıvrım yapmamış olmasına dikkat edilmesi,
- Gaz hatlarının bağlantıları,
- Gaz hatlarında ve kaynağında tıkanma olmaması,
- Gaz çıkış kapağının kapalı olmaması,
- Güç kaynağının olması,
- Elle çevirme kranklarının olması,
- Işık kaynağının olması,
- Işık bağlantılarının olması,
- Roller pompada oklüzyon ayarının olması,
- Isıtıcı-soğutucunun çalışıyor olması,
- Pompada aspiratör ve ventlerin doğru takılmış olması,
- Prime için gerekli ilaçların verilmiş olması,
- Isı problemlerinin bağlantıları (35).

Prime solüsyonu çeşitli mayi ve ilaçlardan oluşmaktadır. yetişkin bir hasta için prime' ın içeriği;

- Isolayt → 1000 ml,
- Laktatlı Ringer → 200-400 ml,
- Sodyum bikarbonat (NaCO_3) → 1.5 ampul (15 ml),
- Mannitol → 100 ml + 100 ml, giriş ve çıkış,
- KCI → 3 ml
- MgSO_4 → VV ampul (5 ml).
- Heparin (nevparin) → 1.2-1.5 ml

şeklindedir. Bu dozlar vakanın şekline, uzunluğuna, hastanın yaşına, kilosuna göre değişir.

2.8.1. Hemodilüsyon

Hemodilüsyon üzerindeki ilk çalışmaları 1959' da Neptune ve Panicoya yapmıştır (36, 37, 38, 39). Hemodilüsyonun amacı, operasyon öncesi geceden itibaren sıvı almayan hastanın günlük sıvı ihtiyacının 1/3 ünü kansız solüsyon olarak oksijenatöre koyup pompaya girmek, operasyon sonunda da oksijenatörde bulunan bütün kanı hastaya geri vermektir. Pompada hipotermi de beraberinde uygulandığı için anoksi tehlikesi içermez (40), hatta viskoziteyi azalttığı için kapiller dolaşım daha iyi gerçekleşmiş olur.

Hemodilüsyonun genel olarak faydaları (41,42);

- Hepatit riski en aza indirilmiş olur,
- Viskozite azalarak kapiller dolaşım düzelir, buna bağlı olarakta perfüzyon kolaylaşır,
- Kan uyuşmazlığı problemi olmaz,
- Hemoliz riski azalır,
- Ciddi asidozlar görülmez,
- Renal komplikasyonlar azalır.

Günümüzde bizde dahil olmak üzere hemodilüsyonun yararları pek çok yerde (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 42) kabul edilip bazı değişiklikler yapılarak kullanılmaktadır (56).

2.8.2. Heparinizasyon (antikoagölasyon)

Heparin KPB' de kullanılan bir antikoagölüdür. KPB' de pıhtı oluşumu istenmez. Bu yüzden hastaya pompa öncesi 300-400 ünite/kg uygulanır. Bu dozu ya cerrah sağ atriüma direkt olarak uygular ya da anesteziist IV olarak yapar. Bu uygulamadan 3-5 dakika (dk) sonra yeterli antikoagölasyonu belirlemek için aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) bakılır. ACT 480 saniye (sn) ve üzerinde olması istenir. Pompadan çıkıldıktan sonra 1 mg heparin ~ 1.3 mg protamin, karşılık gelecek şekilde protamin uygulanır (57).

2.8.3. Kanülasyon

ACT 480 sn ve üzeri olduğu zaman kanülasyona geçilir. Kanüller kese dikişleri yapılarak yerleştirilir. Kanülasyon iki şekilde yapılır;

- Arteriyel kanülasyon,
- Venöz kanülasyon.

Öncelikle aort ya da femoral arter kullanılarak arterial kanülasyon gerçekleştirilir. Daha sonra sağ atriüma venöz kanülasyonun yapılmasıyla kanülasyon işlemi bitmiş olur.

2.8.4. İdeal perfüzyon akım oranı

Kardiyopulmoner bypass (KPB)' ta akım hızının hesaplanması sonucunda iyi bir akım hızı 3-4 L/m²/dk şeklindedir. Uygulama esnasında bu seviyeye ulaşmanın zor olmasından dolayı yetişkinlerde 2.2 L/m²/dk akım olduğu zaman yeterli kabul edilmektedir (56, 58, 59, 60, 61). Ama kendi çalışmalarımızda biz 2.4 L/m²/dk akım sağladık.

2.8.4.1. Aortik kanülde yüksek basıncın sebepleri

Arteryel kanülün çalışmasını ve tıkanıklığın olup olmadığını gözlemlemek için pompa akımı yavaş yavaş attırılır. Eğer kanülde basınç çok artıyorsa bunun nedenlerini;

- Arteryel hatta veya kanülde kıvrım oluşması,
- Aortik diseksiyon,
- Kanülün küçük olması,
- Kanülün uygun yerleştirilmemiş olması,
- Kros klempin kanüle çok yakın konulmuş olması şeklinde sıralamak mümkündür (57).

2.8.4.2. Venözde kötü dönüşün sebepleri

Venöz dönüş kötü olduğu zaman bypassın gerektiği g.b. yapılması engellenmiş olur. Venöz dönüşün kötü olma sebepleri arasında;

- Venöz kanül ya da hatta hava olması,
- Venöz kanül ya da hatta kıvrım olması,
- Kalpte herhangi bir nedenden dolayı kanama olması,
- Venöz kanülün normalden aşağıya ya da yukarıya konulmuş olması,
- Oksijenatörün veya rezervuarın yeterli düzeyde aşağıya yerleştirilmemiş olması gibi nedenler bulunur (57).

2.8.5. Hipotermi

Operasyon uzun sürmeyecekse ısı 32-35 arasında tutulmalıdır. Ama vaka uzadıkça beraberinde soğumada daha fazla olacaktır.

Hipotermi;

- Hafif hipotermi → 37-35 °C,
- Orta hipotermi → 32-28 °C,
- Derin hipotermi → 28-20 °C,
- Çok derin hipotermi → < 18 °C, şeklindedir.

Her 7°C soğumada O₂ tüketimi %50 azalmaktadır ve mikro kabarcık oluşumunda engellenmiş olur (57).

2.8.6. Hemoliz

Kırmızı kan hücrelerinin parçalanması olayına hemoliz denir. Eritrositlerin parçalanması sonucu hemoglobin (hg) serbest kalır ve serbest plazma hg miktarı artar.

- Serbest hg hücre içi K⁺ miktarını artırır,
- Perikard bölgesindeki parçalayıcı enzim olan plazminojenin aspire edilmesi hemolizi artırır,
- Kanın pompa hatlarından pompalanma gücü,
- Pompadaki oklüzyon ayarlanması hemolizi artırır (57).

2.8. İnflamasyon Sırasında Çıkan Kaskadlar

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda az ya da çok yan etkiler oluşmaktadır. Bu yan etkiler 4 kaskad sonucunda oluşmaktadır.

- 1.Fibrinolitik kaskad
- 2.Koagülasyon kaskad.
- 3.Kompleman kaskad
- 4.Kinin-Bradikinin, kallikrein gibi vazoaaktif ürünlerin salınımı ile gerçekleşen kaskad.

Bu yan etkiler kan pıhtılaşma bozuklukları, kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımı sayılabilir (Fibrinolitik kaskad, Kompleman kaskad).

2.10. Kardiyopulmoner Bypass' ın Sonlandırılması

Bypass sonlandırılırken dikkat edilmesi gereken nokta tüm faktörlerin uygun olmasıdır. Eğer EKG, hct ve K⁺ gibi değerler kabul edilebilir durumdaysa sonlandırma

işlemine geçilebilir. Sonlandırma; hasta tekrar ısıtılır, hastanın uyanmamasına dikkat edilir, akımı yavaş yavaş azaltırken venöz hatta da kademeli olarak klemp konulmasıyla başlar. Bu şekilde hasta doldurulmaya başlanır. Anestezist ventiltörü açar. arterial sistolik basınç 90/100 mmHg ' ye çıkarılmalıdır. Daha sonra venöz hat tamamen klemlenerek pompadan çıkılır (57).

3. KALSİYUM

Kalsiyum vücudumuzda en çok bulunan mineraldir. Yüzde 99'u kemik ve dişlerde, geri kalanı kaslar ve kanda depolanır. Kalsiyumun kemik yapımı dışında, kas hareketleri, sinir sisteminin düzenli çalışması, pıhtılaşma mejanizması ve hormonların salgılanmasında da rolü vardır. Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) üremeden apoptosise kadar birçok hücrel fonksiyonun kontrolünden sorumlu ikincil haberci moleküldür. Kalsiyum iyonu kas kasılması, adezyon, sekresyon, hareket, büyüme, farklılaşma, gen ekspresyonu ve hücre ölümü gibi çeşitli hücrel fonksiyonların düzenli işlevi için gerekli esansiyel bir mineraldir.

3.1.Kalsiyum bağlayıcı proteinler

Kalsiyum bağlayıcı proteinler sinyal iletiminde aracı bir rol üstlenerek, hücrel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Kalsiyum bağlayıcı proteinler ayrıca protein sentezi ve salınımı sırasında gerek duyulan önemli şaperon moleküllerdir. Bu proteinler başlıca kalsiyumun tamponlanması, taşınımı ve çeşitli enzim aktivitelerinin kontrolünde rol oynarlar. Kalsiyum bağlayıcı proteinler belirgin bir dizi ve yapısal benzerlik gösterir, ancak fonksiyonları geniş biyolojik çeşitliliğe sahiptir. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin hücre içi dağılımındaki dengesizlikler hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabet, manik depresyon ve Alzhemier gibi çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Birçok kalsiyum bağlayıcı proteinin hücre canlılığı, apoptozis ve kanserin ilerlemesinde önemli rolleri bulunmuştur. Kanser farklı tip ve evrelerinde kalsiyum bağlayıcı protein ekspresyon düzeyinin değişmesi bu proteinlerin kanser belirteci olarak kullanılabileceğini gösterir.

Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) üremeden apoptosise kadar birçok hücrel fonksiyonun kontrolünden sorumlu ikincil haberci moleküldür (62). Hücre içi depolardan yada hücre

dışından Ca^{+2} salınımıyla sitozolik serbest Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişim kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (CaBP) aktivasyonuna ve buna bağlı olarak spesifik protein kinazların fosforilasyonuna neden olur (63). Ca^{+2} bağımlı sinyal iletim sistemi, kas kasılması, sekresyon yada enzim aktivasyonu gibi fonksiyonlar için önemli bir mekanizmadır (64). Bu sinyalin birçok büyüme faktörü ve mitojeni DNA transkripsiyonu düzeyinde aktive etmesiyle hücre farklılaşması sağlanır (63). Kalsiyum bağlayıcı proteinler hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak enzim, kanal ve yapısal proteinlerin aktivitelerini düzenler (65). CaBP'ler spesifik gelişim ve dağılım örnekleri göstererek yapısal olarak farklı alt sınıflara ayrılırlar (66).

Bu proteinlerin büyük bir bölümü EF-el adı verilen ortak kalsiyum bağlayıcı motife sahiptir. CaBP ailesinin önemli bir üyesi de anneksinlerdir. Bu proteinler fosfolipitler ve hücre membranı ile etkileşim halindedirler (67). C2- bölgesi bulunan CaBP'ler ise başka bir sınıfı oluşturmaktadır(68).

En önemli görevi değişen sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonunu kontrol etmek olmasına rağmen, CaBP'lerin tüm fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. CaBP'ler hücrede Ca^{+2} taşınımı ve tamponlanmasında rol oynar, ayrıca iyon kanallarının aktivitesini düzenleyerek Ca^{+2} girişinin kontrolünü sağlarlar. Bu proteinlerin eksikliği birçok patolojik duruma yol açar (66).

3.1.1.Ef-el yapısına sahip olan kalsiyum bağlayıcı proteinler

EF-el yapısına sahip CaBP belirgin dizi homolojisi ve yapısal benzerliğe sahip olmalarına rağmen fonksiyonları çeşitlilik gösterir (69). Bu proteinler kalsiyumun taşınmasında, sinyalizasyonda görev alır ve şaperon protein olarak fonksiyon görürler. Genellikle EF-el, heliks- dönüş-heliks yapısına sahiptir ve bu yapı ilk kez “parvalbumin”de gösterilmiştir (70).

3.1.2.Kalmodulin

Kalmodulin, hemem hemen tüm ökaryotik hücrelerde bulunan EF-el yapısına sahip 17 kDa luk bir proteindir ve dört Ca^{+2} bağlama bölgesi bulunur (71,72). Ca^{+2} iyonunun başlıca hücre içi reseptörü olan kalmodulin (72) çeşitli protein kinazların aktivitesini kontrol etmektedir.(73,74). Ryanodin reseptörü ile inozitol 1,4,5-trifosfat reseptörü hücre içi kalsiyum salan kanallardır. Her ikisi de kalsiyum/ kalmodulin aracılı sinyal sistemi ile düzenlenir (75).

3.1.3. Kalretisulin ve Kalsekstrin

Kalretisulin eritrositler dışında her hücre tipinde bulunur. ve molekül ağırlığı yaklaşık 46 kDa'dur. Başlıca görevi hücre içi ve endoplazmik retikulum (ER) Ca^{+2} konsantrasyonunu düzenlenmektir. ER'den salınacak proteinlerin kalite kontrolünde görev alan bir şaperondur (76). Kalretisulin, ayrıca gen ekspresyonunun düzenlenmesi, hücre adezyonu, angiogenesis ve tümoral gelişimin inhibisyonu, T ve NK hücrelerinde perforin por oluşumunun inhibisyonu gibi çeşitli fonksiyonlara sahiptir (77).

Kalsekstrin, iskelet ve kalp kası sarkoplazmik retikulumunda en sık rastlanan CaBP'dir.

Bu protein elli kalsiyum bağlama bölgesi içerir. Kalsekstrinin yüksek depolama kapasitesi kasılma için gereken Ca^{+2} 'nın 20mM'a kadar depolanmasını sağlar (78).

3.1.4. S100 protein ailesi:

S100 protein ailesi ortak kalsiyum bağlayıcı EF-el motifine sahip en az yirmi bir farklı proteinden oluşur ve molekül ağırlıkları 9–13 kDa arasında değişir (79). Hücre içi

S100 proteinleri bulunduğu dokuya göre homolog dimerler yada farklı altbirimler (alfa-beta) halinde bulunabilir (80). S100 proteinleri farklı hedef proteinlerle etkileşimlere girerek, protein fosforilasyonu, immun cevap, büyüme, farklılaşma, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{+2} homeostazisi gibi çeşitli fonksiyonlarda önemli rol oynar (81,82). Hücre dışında yer alan S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerin aktivitesini uyararak nöronal farklılaşma, astrosit proliferasyonunda rol alır (82).

3.1.5. EF-el yapısına sahip diğer kalsiyum sahip diğer kalsiyum bağlayıcı proteinler:

“Calmyrin”, dört EF-el yapısı içeren membrana bağlı bir proteindir. Birçok çalışmada calmyrin iki C-terminal EF-el yapısının iki kalsiyum iyonunu bağlayabildiği saptanmıştır (83). “Calbindin”, Ca^{+2} ’ya yüksek afinitesi olan EF-el motifine sahip, nöronal fonksiyonlar ve böbrek ile ince bağırsak epitel hücrelerinde Ca^{+2} taşınımı için gerekli önemli bir proteindir (84). “Aralar 1” ve “citrin” mitokondride kalsiyum bağlayan aspartat/glutamate taşıyıcısıdır. Kalsiyum bağlayıcı bu proteinlerin ekstramitokondriyel matriksde bulunması organelle Ca^{2+} girişi olmadan mitokondriyel Ca^{+2} sinyal iletimini sağlamaktadır (85). Kalneksin, protein sentezi, katlanma ve posttranslasyonel modifikasyonlar sırasında proteinlerin kalite kontrolünde önemli rol oynar (86). Kalneksin membran ve sitozolik birçok proteinle etkileşimde olan yeni bir tip moleküler şaperondur. İntegral membran proteini olduğu için Hsp60, Hsp70 ve Hsp90 moleküler şaperon ailelerinden farklıdır (87). “Centrin” EF-el yapısı içeren kalmodulinin prototipi olarak kabul edilebilen CaBP’dır. İnsandan algilere kadar uzanan birçok çeşit canlıda bulunur (88). İnsan “centrin-2” sentrozom ve bazal cisimcik ile ilişkilidir (89).

3.2. Ef-El Yapısına Sahip Olmayan Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler

3.2.1. Anneksinler:

Anneksinler, yalnız ökaryotik hücrelerde bulunan kalsiyum bağlayıcı membran proteinleridir. Hücrede kalsiyum sinyalizasyonu, vezikül hareketi, hücre bölünmesi, apoptozis, büyümenin düzenlenmesi gibi fonksiyonları vardır (90,91). Anneksin proteini çekirdek altbirimi yetmiş aminoasit uzunluğunda, tip 2 motif olarak bilinen kalsiyum bağlayıcı dört tekrarlı diziden oluşmaktadır. Anneksinlerin homolog olmayan amino-ucu bölgesi, proteinin lokalizasyonunu, spesifik fonksiyonunu ve bağlanacağı hedef proteinlerinin neler olduğunu belirlemektedir (91).

3.2.2. C2-bölgesi Bulunduran Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler:

C2-bölgesi yüz otuz aminoasit uzunluğunda kalsiyum bağlayıcı bir yapıdır. C2 bölgesi, GTPazların aktivasyonu, membran trafiği, lipid-ikincil habercilerin üretimi, protein

fosforilasyonunun kontrolü gibi önemli hücresel fonksiyonlarda rol oynar. Grup olarak, C2-bölgesi bulunan proteinler Ca^{+2} , fosfolipitler, inozitol polifosfatlar gibi hücreiçi farklı birçok liganda bağlanabilme özelliği gösterirler. Bazı proteinlerde ise C2-bölgesi bağlanabilme özelliğini kaybetmiştir, sadece yapısal olarak bulunur (68). EF-el yapısının bulunduğu bir proteine Ca^{+2} bağlanması, hidrofobik grupları yüzeye çıkaran büyük konformasyonel değişikliklere neden olur. Buna karşın, C2-yapısı kendine özgü bir plakalı yapıya sahiptir ve C2 bölgesine Ca^{+2} 'nin bağlanması büyük konformasyonel değişimlere gerek olmadan hızlı bir şekilde olmaktadır. Bu bağlanma biçimi nörotransmitter salınması gibi hızlı reaksiyonlarda etkili olabilir(92).

3.3. Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler ve Apoptozis:

Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu apoptozisde çok önemli bir rol oynar. Hücre ölümü ile ilişkili kalsiyum bağımlı moleküller hakkında yapısal bilginin sınırlı olması, Ca^{+2} ve apoptozis arasındaki ilişkinin detaylı olarak bilinmemesine neden olmaktadır (93). Hücreiçi Ca^{+2} 'nin geçici olarak yükselmesi kasılma, sekresyon, fertilizasyon, proliferasyon, metabolizma, kalp atışı ve hafıza gibi birçok durumda sinyal rolü oynamaktadır. Ancak, Ca^{+2} konsantrasyonunun uzun süreli yükselmesi ($10\mu M$ 'ın üzerine çıkması) apoptozisi uyarır ve hücre için tehlikelidir (94).

“Calpain” merkezi sinir sistemi ile ilgili hastalıklarla ilişkili Ca^{+2} bağımlı proteolitik bir enzimdir. Hücreiçi Ca^{+2} düzeyinin artışı “calpain” in aşırı aktivasyonuna neden olur. Böylece hücre iskeleti ve membran proteinlerinin parçalanması artar ve sinir hücrelerinin bütünlüğünün bozulması ile hücre ölümü gerçekleşir (95). “Calpain” aktivitesinin hücrede hangi mekanizmalarla düzenlendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, membran kaynaşması, sinyal iletim mekanizmaları ve apoptosis ile ilgili çeşitli fonksiyonlarda görev alır (96). ALG-2 (apoptosis-linked gene 2 product) apoptosis ile doğrudan ilişkisi ortaya çıkarılmış ilk CaBP'dir ve T hücresi reseptörü uyarılması, Fas ve glukokortikoid bağımlı hücre ölümünde etkilidir (93). ALG-2 geni 5 EF-el yapısı içeren 22 kDa luk CaBP kodlar (97). ALG-2, kanserli dokularda yüksek aktiviteye sahiptir ve bu özelliği ile klinikte kanser belirteci olarak kullanılabilir (98).

“Calbindin-D28k” sinir hücrelerinde bulunan CaBP’dir ve kalsiyum tamponlama özelliği ile sinir hücrelerini artmış kalsiyumun zararlı etkilerinden korur. “Calbindin” in Ca^{+2} tamponlama özelliği, mitokondriye Ca^{+2} girişinin ve depolarizasyonun sınırlandırılmasını sağlar, bu şekilde hücrenin apoptozise girmesini engeller (99). Aynı şekilde ER’nin lümenindeki kalretisulin ile sitoplazmadaki “calcineurin” arasındaki sinyalizasyon, kalsiyum bağımlı apoptotik yolun uyarılmasında önemli bir rol oynamaktadır (100).

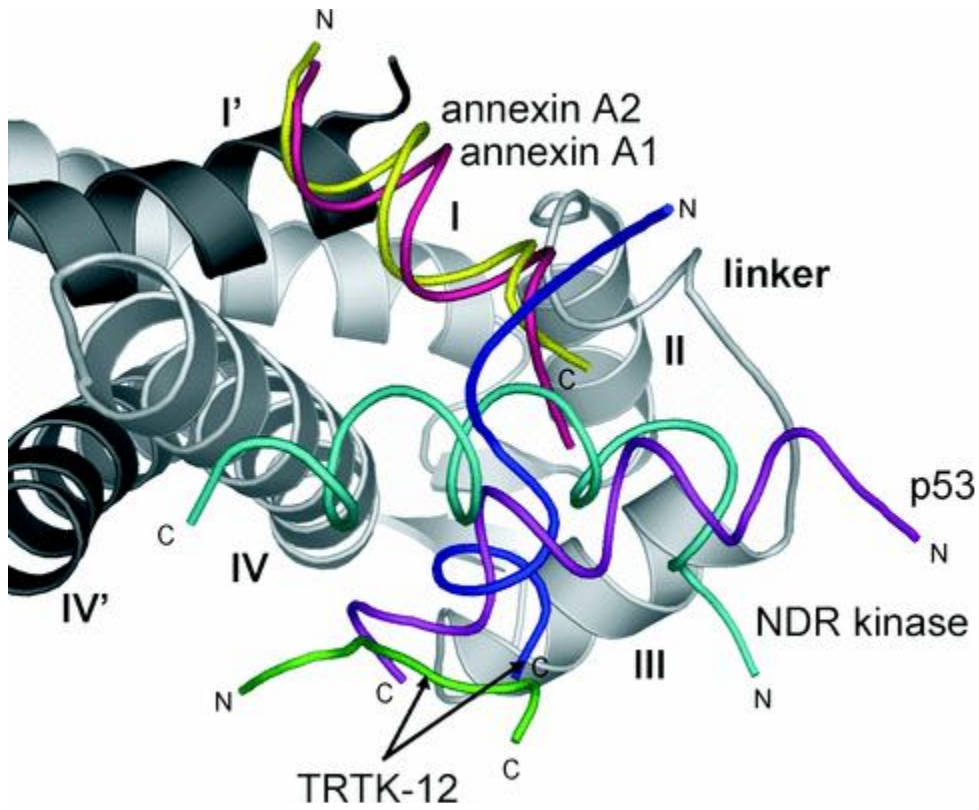
4-S100 Dimerleri

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar, ki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır. (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır.) (4)



Grafik 1. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler.

Ayrıca TRTK-12’nin S100B nin Anneksin bölgelerine Kalsiyum bağlanmasını inhibe ettiği ispatlanmıştır. (101) Buda hedef proteinlerinin tanınmasında farklı S100 proteinlerinin fonksiyonel rollerinin belirlenmesinde önemli olabilir. Ayrıca Kalsiyum bağlanmasına bağlı, açığa çıkan hidrofobik bölgeler S100 proteinin , hedef proteini sabitlemesinde önemli olabilirken, hedef proteinlerin stabilizasyonunda rol oynayabilir (100).



Grafik 2.S100 proteini ile interaksiyona girmiş olan hedef proteinler

S100 protein	Hedef protein	Fonksiyonel ilişkiler
S100β	AnneksinII GAP-43(Nöromodilin) Kaldesmon GFAP,Vimentin P53 Nörogranin	Bilinmiyor Bilinmiyor Aktomyozin, ATPaz Aktivitesinin inhibisyonu Bilinmiyor P53 hücre büyümesinde durma Bilinmiyor

Tablo 1: S100 β proteinlerinin fonksiyonel ilişkiler

	ENZİM	ETKİ	FONKSİYON
S100β	Fruktoz-1,6bifosfat	Stimülasyon	Enerji metabolizmasının düzenlenmesi
	Fosfoglukamatoz	Stimülasyon	Enerji metabolizmasının düzenlenmesi
	Ndr	Stimülasyon	Hücre siklusunun düzenlenmesi
	Membrana bağlı guanilat siklaz	Stimülasyon	Fotoreseptörlerin karanlığa adaptasyonu

Tablo 2. S100 proteinlerinin düzenlediği enzim aktiviteleri

	GENEL ETKİ
S100β	Nörit büyümesinin aktiflenmesi, nöron için yaşam uzatıcı etki Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglialardan NO sekresyonunun stimüle

Tablo3. S100β proteinin genel etkileri

5. KLİNİK ÖNEMİ

Organizmanın gelişimi sırasında hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ölümü çok sayıda düzenleyici molekül ile kontrol edilir (98). Özellikle kasta, Ca^{2+} dengesinin bozukluğu birçok hastalığa neden olur (94). İnguinal hernia, hidrosel ve inmemiş testis dokularında farklı kalsiyum konsantrasyonları saptanmıştır (102). Çeşitli patolojik durumlarla ilgili keselerdeki Ca^{+2} oranları, çocukluğun farklı evrelerinde çeşitli nedenlere bağlı olarak inguinal hernia veya hidrosel oluşmasına neden olur (103).

Miyokardiyal enfaktüs, felç ve beyin travması gibi birçok hastalık, “calpain” aktivitesinde meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar (96). Kalp hastalıkları, nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıklar, sedef hastalığı, yara iyileşmesi ve özellikle melanoma gibi kanser hastalıklarında, S100 proteinlerinin aşırı ekspresyonu gözlenmektedir (79, 104).

S100A4 klinikte metastatik tümörlerle ilişkili moleküler belirteç olarak kullanılmaktadır (57). S100A8 ve S100A9’un aşırı ekspresyonu prostat kanserlerinin erken dönemlerinde gözlenir.

Serumda S100A9 prostat kanserlerinin belirlenmesinde belirteç olarak kullanılmaktadır (105). S100B konsantrasyonu tümör kütleini ve tedavinin etkisini belirlemektedir.

S100B konsantrasyonunun azalması tedaviye cevap verildiğini, artan S100B düzeyi ise tümörün geliştiğini gösterir.

Dolaşımdaki S100B de melanoma gibi kanserlerde tedavinin yönünü tayin etmede belirleyici olmaktadır (106).

6. MATERİYAL ve METOD

6.1 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde, Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında Etik Kurul izni sonrası çalışmaya dahil edilen hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Koroner arter bypass cerrahisi yapılan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya bütün hastalar alınmıştır.

6.2. Kan Örneklerinin Alınması

1. Ameliyat öncesi,
2. Pompaya giriş sırasında,
3. Pompadan çıkış sırasında,
4. Ameliyat sonrasında kan alındı.

Alınan heparinli kan örnekleri sanrifüj edilip elde edilen serumlar daha sonra çalışılmak üzere Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında -80 derece derin dondurucuda depolandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde serumlar çözülerek biyokimya laboratuvarında s-100 beta protein, Total oksidatif stress, Total antioksidan kapasite, oksidatif stres indexi hesaplandı. Elde edilen veriler SPSS’de karşılaştırılarak değerlendirildi.

6.3. Perioperatif Protokol

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu için 0,1 mg/kg midazolan, 10-15 µg/kg fentanyl, 0,1 mg/kg vecuronyum kullanıldı. Anestezi idamesi ise 100 µg/kg fentanyl infüzyonu, kardiyopulmoner baypasa girişte ve çıkışta 0,05 mg/kg pancuronyum bromid ile sağlandı. Göğüs median sternotomi ile açıldı. Sağ bacadan safen ven tüm yan dalları 2.0 ipek ile bağlanarak çıkarılırken, sol internal mamaryan arter (LİMA) tek taraflı çift askılı mammarya ekartörü kullanılarak pedikülü ile birlikte, subklavian arter çıkışından, muskulofrenik ve süperfisiyal epigastrik dallarına ayrıldığı bifürkasyon noktasına kadar, düşük yoğunlukta

elektrokoter yardımıyla ve yan dalları hemoklip ile kapatılarak prepare edildi. 4 mg/kg ilk sistemik heparinizasyonun ardından ACT 400 üzerinde ise aortik ve two stage sağ atriyal kanülasyon ile kardiyopulmoner baypasa (KPB) geçildi. 1 saat sonra 2 mg/kg ve gerek olması halinde saatlik 1 mg/kg ek doz heparin ile KPB'de sistemik heparinizasyon sağlandı.

Çalışma grubundaki hastalarda kaplamasız EKD (Maquet, Hirlingen, Germany) sistemleri kullanıldı. Tüm hastalarda roller pompa (Stockert 2, Münih, Germany) kullanıldı. Nazofaringeal ısı 32° C arasında olacak şekilde sistemik hipotermi uygulandı. Hematokrit seviyesi % 25 - 26 olacak şekilde hemodilüsyon sağlandı. Total debi 2,2 – 2,4 L/dk düzeyinde ve perfüzyon basıncı ise 50 mmHg ve üzerinde tutuldu. Myokard korunması kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Kardiyopleji, aort kökünden antegrad yolla veya ciddi proksimal koroner arter stenozu olan hastalar ile ciddi sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda antegrad + koroner sinüsten retrograd olarak verildi. Buzlu serumla topikal soğutma ile birlikte her 20 - 25 dakikada bir kardiyopleji tekrar edildi. Distal anastomozlardan önce safen ven anastomozları, sonra İTA anastomozu 7/0 prolene dikiş materyali kullanılarak yapıldı. Distal anastomozların bitiminde aortik krosklemp kaldırıldı ve hasta ısıtılırken proksimal anastomozlar aortaya 6/0 prolene dikiş materyali ile side-klemp altında yapıldı. Pompa çıkışında hastalara nitrogliserin ve / veya diltizem gibi bir vazodilatör yanında yeterli hemodinamiyi sağlamak amacıyla ihtiyacına göre inotropik ilaç (dopamin, dobutamin, adrenalin) perfüzyonları başlandı. Heparin etkisi, 100 Ü'ye 1 mg olacak şekilde protaminle nötralize edildi. Standart kanama kontrolünden sonra göğüs tüpleri ve geçici pacemaker elektrotları yerleştirildi. Sternum çelik teller yardımıyla yaklaştırıldı. Cilt altı ve cilt usulüne uygun olarak kapatıldı.

7.Total Antioksidan Seviye (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, TAS ticari kitleri (Rel Assay, Adana, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi. (108)

8.Total Oksidant Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi. (109)

9.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olan Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (110). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, mmol trolox Equiv. / L.} \times 10}$$

10.S100 β Ölçümü

Serum/plazma örneklerinin içerdiği S100 β proteini düzeyi DiaMetra marka ticari kitlerle ELİSA yöntemiyle ölçülmüştür (DiaMetra S.r.l., İtalya, REF no:DKO074, Lot no: 2537C) Sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

10.1.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gruplardaki verilerin dağılımı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılım gösterdiği bulunmuştur. Grupların ortalamaları

arasındaki farkın önemi Student's t testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel ilişki One-Way ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

11. BULGULAR

Demografik verilerin istatistik analizinde anlamlı fark yoktu (Tablo 4). Belirlenen zamanlarda alınan serum örneklerinde TAS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 2). TAS açısından KPB giriş serum örnekleri ile KPB kros öncesi serum örnekleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,01$). Yine KPB giriş serum örnekleri ile KPB kros sonrası serum örneklerinde TAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). KPB giriş serum örnekleri ile KPB çıkış serum örnekleri karşılaştırıldığında TAS yönünden anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur (Şekil 5). KPB giriş serum örnekleri ile KPB çıkış serum örnekleri karşılaştırıldığında TOS düzeyleri açısından ileri düzeyde bir fark bulunmuştur. KPB giriş ile KPB kros sonrası örnekleri karşılaştırıldığında TOS düzeyleri açısından ileri düzeyde fark bulunmuştur. KPB kros öncesi ile KPB çıkış arasında TOS düzeyleri açısından ileri düzeyde fark bulunmuştur. KPB kros sonrası ile KPB çıkış arasında TOS düzeyleri açısından ileri düzeyde fark bulunmuştur (Şekil 4). KPB giriş ile KPB kros öncesi arasında OSİ düzeyleri açısından anlamlı düzeyde bir fark vardır. KPB giriş ile KPB kros sonrası arasında OSİ düzeyleri açısından anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. KPB giriş ile KPB çıkış arasında OSİ düzeyleri açısından az anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. KPB kros öncesiyle KPB çıkış arasında OSİ düzeyleri açısından ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 6). KPB kros öncesi ve KPB kros sonrası arasında S100 β protein açısından anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. KPB kros öncesiyle KPB çıkış arasında S100 β protein açısından ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. KPB kros sonrasıyla KPB çıkış arasında S100 β protein açısından ileri düzeyde fark bulunmuştur (Şekil 7).

Tablo 4. Çalışma gruplarının Demografik Özellikler

	K	E
Cinsiyet	16	14
Yaş	58.75	68.14

Yukarıdaki tablo da total 30 hastanın kontrol ve çalışma grubunda ki yaş-cinsiyet oranları ve grup içindeki yüzdelik dağılımı verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma gruplarının TAS, TOS, OSİ ve S100 β Protein Seviyeleri

Parametreler	KPB giriş (n=30)	KPB cross öncesi (n=30)	KPB cross sonrası (n=30)	KPB çıkış (n=30)	P
TAS, mmol trolox Equiv. / L	1.23 ± 0.26 ^{a**b*c*}	1.03 ± 0.26	1.05 ± 0.25	1.07 ± 0.26	0,022
TOS, μmol H ₂ O ₂ Equiv. / L	30.65 ± 8.19 ^{a***b***}	18.46 ± 5.00 ^{c***}	20.29 ± 5.90 ^{f***}	31.76 ± 6.49	< 0,001
OSİ, Abutrary Units	2.55 ± 0.78 ^{a**b**c*}	1.90 ± 0.83 ^{e***}	1.97 ± 0.55	3.06 ± 0.86	< 0,001
S100 β Protein, pg/mL	156,25±35,22	178.28 ±57.60 ^{d**e***}	267.20 ±98.64 ^{f***}	417.69 ±132.80	< 0,001

Ortalama ± Standart sapma

a: KPB giriş ile KPB cros öncesi arasında fark vardır

b: KPB giriş ile KPB cros sonrası arasında fark vardır

c: KPB giriş ile KPB çıkış arasında fark vardır

d: KPB cross öncesi ile KPB cros sonrası arasında fark vardır

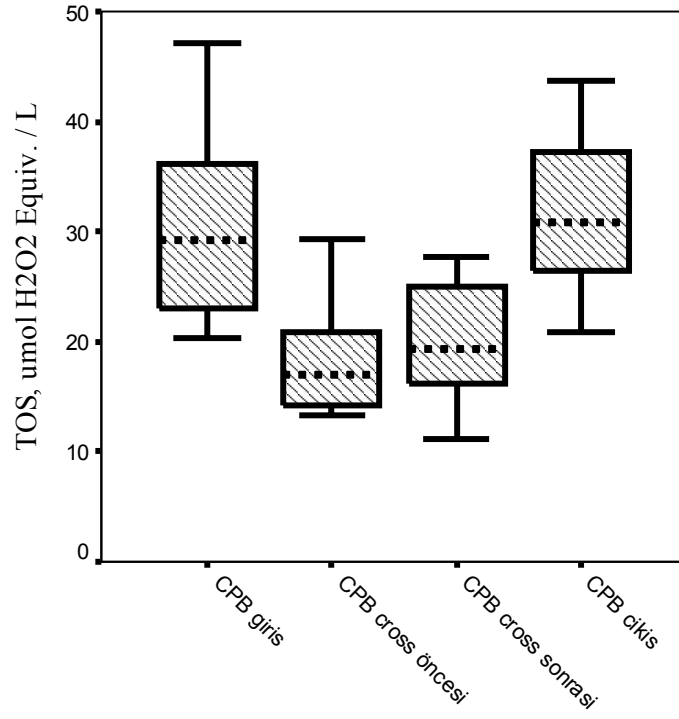
e: KPB cross öncesi ile KPB çıkış arasında fark vardır

f: KPB cross sonrası ile KPB çıkış arasında fark vardır

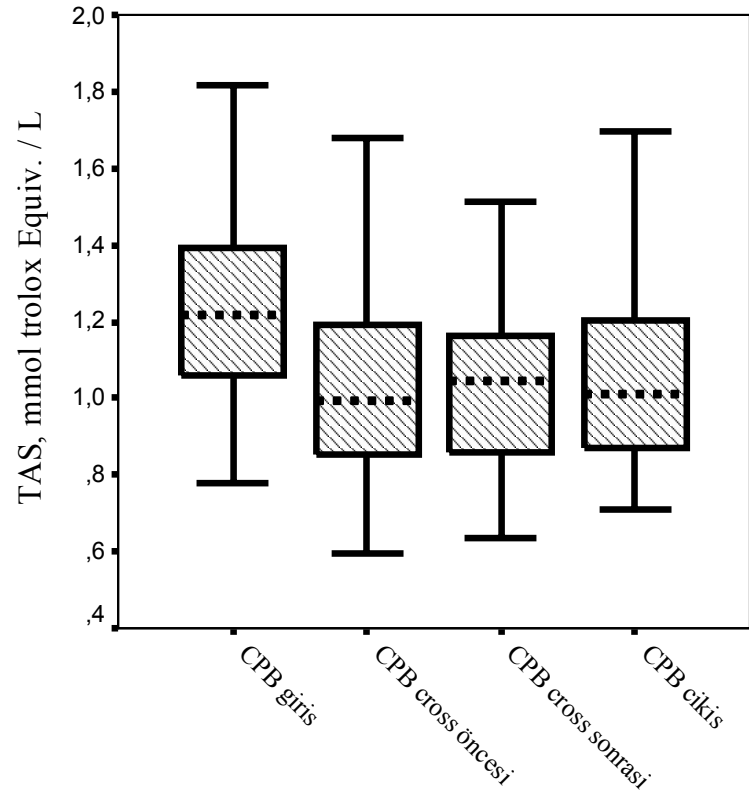
* : p < 0,05

** : p < 0,01

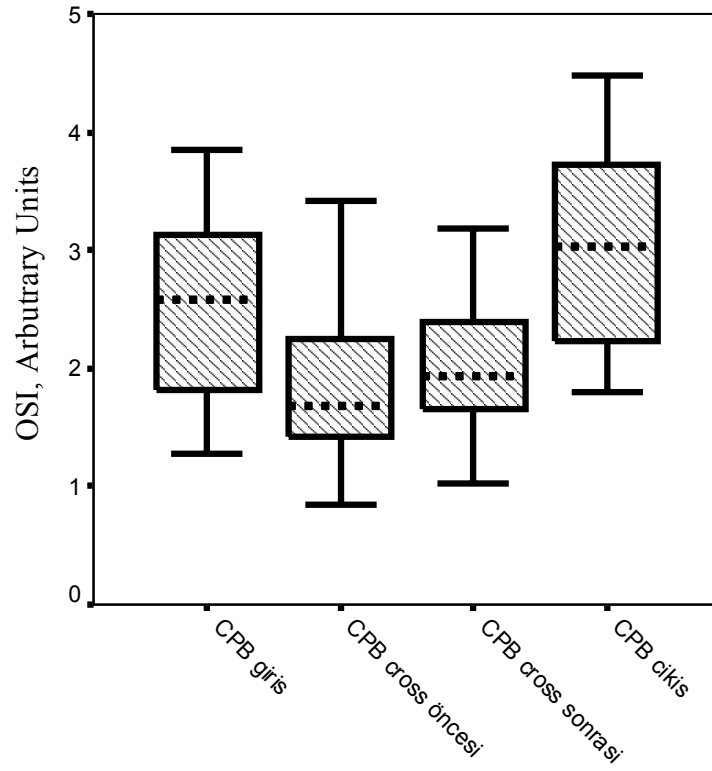
*** : p < 0,001



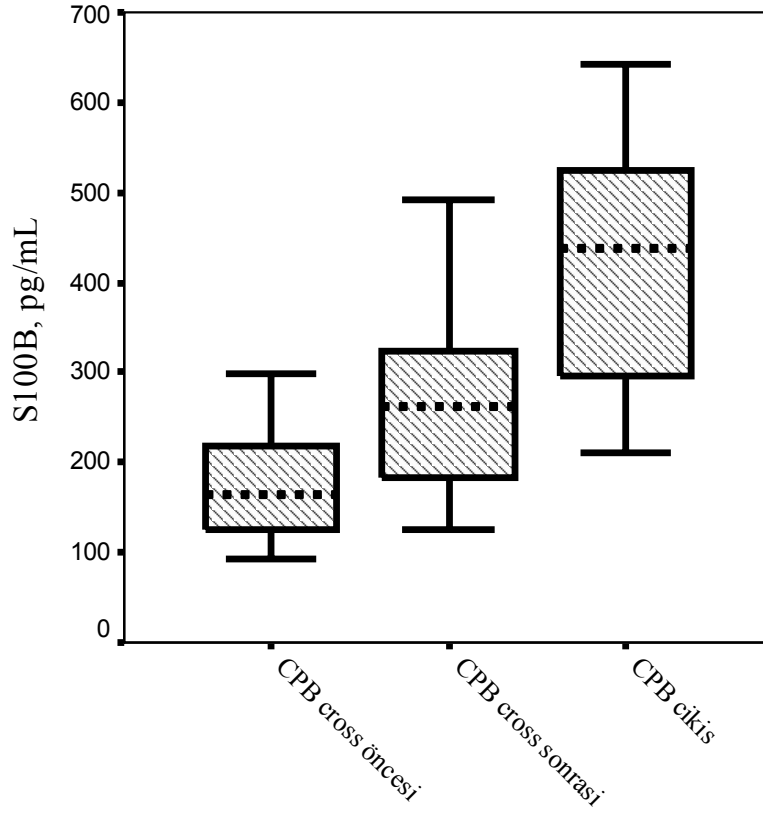
Grafik 3. Kardiyopulmuner bypass ameliyatı geçiren hastaların serum TOS düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



Grafik 4. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların serum TAS düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



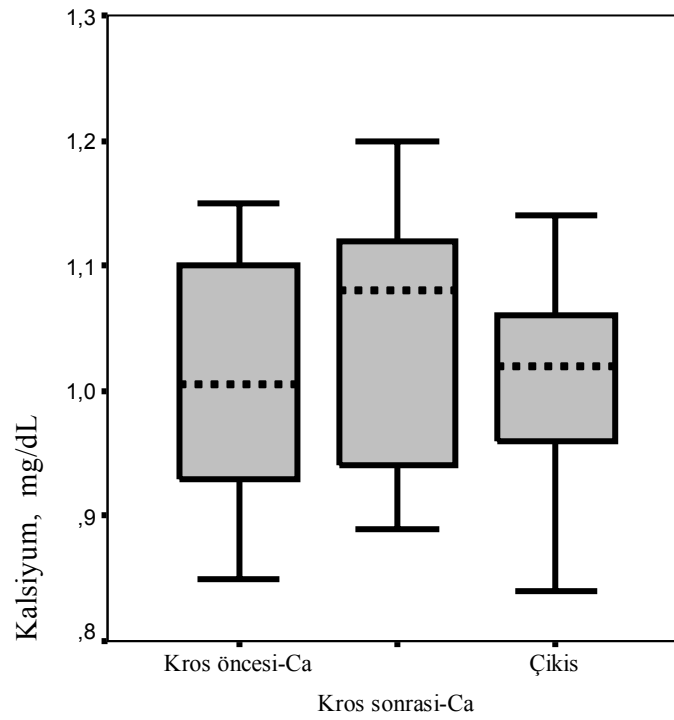
Grafik 5. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların serum OSI düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



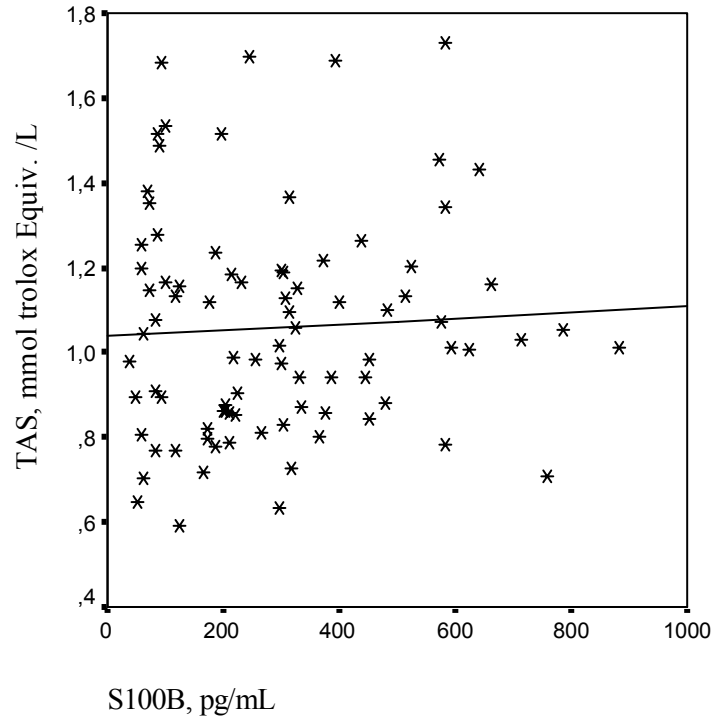
Grafik 6. Kardiyopulmuner bypass ameliyatı geçiren hastaların serum S100B düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları

Tablo 6. Çalışma gruplarının Kalsiyum Seviyeleri

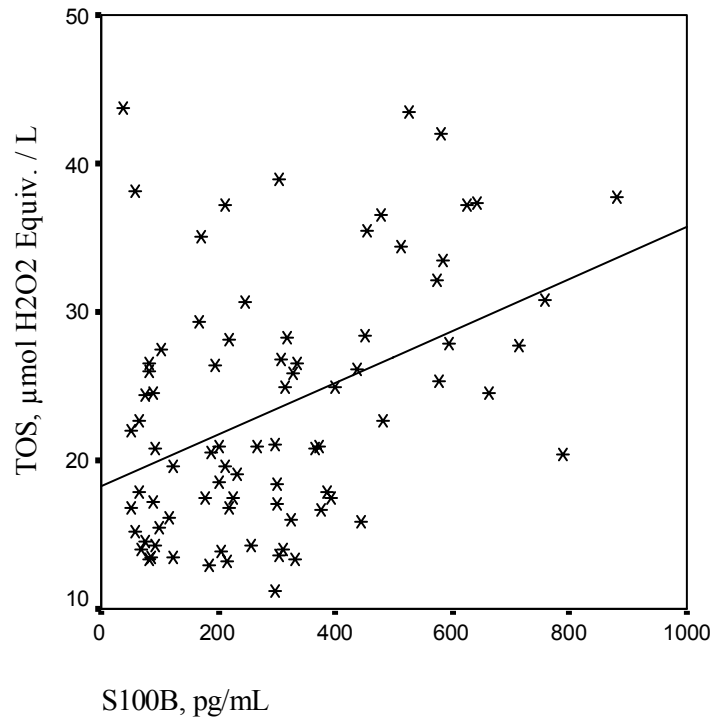
	<i>KROS ÖNCESİ-CA</i>	<i>KROS SONRASI-CA</i>	<i>ÇIKIŞ</i>	p
<i>KALSIYUM, MG/DL</i>	<i>1,01 ± 0,10</i>	<i>1,05 ± 0,11</i>	<i>1,00 ± 0,09</i>	<i>0,534</i>



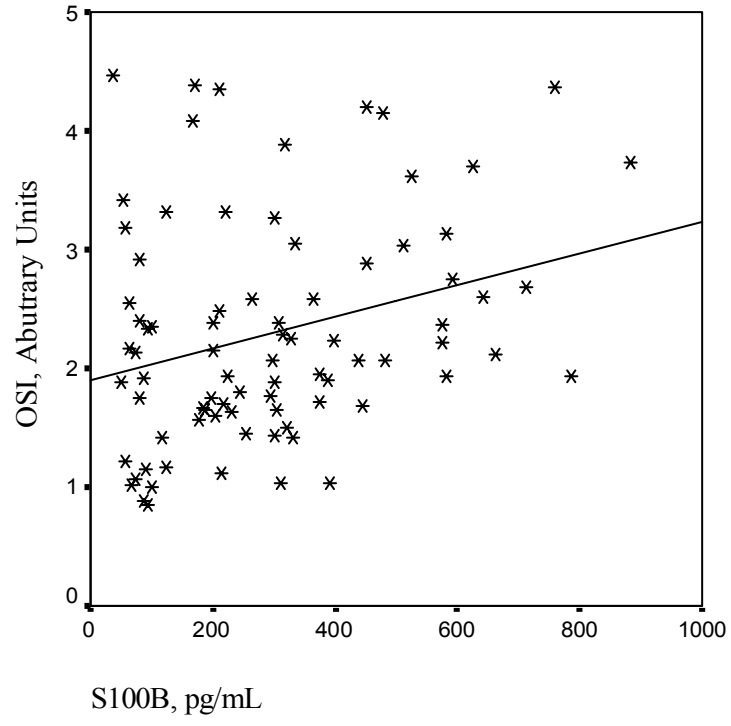
Grafik 7. CPB sırasındaki serum Ca^{+2} seviyeleri



Grafik 8. S100 β proteinin TAS korelasyonu



Grafik 9. S100 β proteinin TOS korelasyonu



Grafik 10. S100β proteinin OSİ korelasyonu

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada S100 β proteinin TAS-TOS-OSi ile ilişkili olmadığı izlenmiştir. Ameliyat stresine bağlı olarak S-100 β sürekli olarak yükseldiği görülmüştür.

Kalp ve damar cerrahisinin uygulanabilmesi günümüzde atan kalpte cerrahi vakalarının artmasına rağmen halen sıklıkla kardiyopulmoner bypass ile mümkün olmaktadır. Bizim hasta grubumuzda ise bütün hastalar kardiyopulmoner bypass altında opere edilmiştir. Bu teknik günümüzde kardiyak patolojilerin cerrahisini olanaklı kılmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında bazı organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon olmakla birlikte, KPB kalp cerrahisinde vazgeçilmez bir teknik olarak yerini korumaktadır.

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda az ya da çok yan etkiler oluşmaktadır. Bu yan etkiler kan pıhtılaşma bozuklukları, kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımı sayılabilir. S100 β protein, nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında off pump bypass cerrahisinde S-100 β proteinin daha az yükseldiği ve off pump cerrahide daha az etkilendiğini göstermişlerdir (113).

Koide ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise pediyatrik kardiyak cerrahi geçiren hastaların CPB ayrılma anında S100 β proteinin arttığı fakat bunun sonunda herhangi bir nörolojik hasar izlenmediğini gözlemlemişlerdir (114). Bizim çalışmamızda ise S100 β proteinin ameliyat boyunca sürekli arttığı tesbit edilmiştir.

Birçok çalışmada S100 β proteinin kardiyak cerrahide nörolojik hasar belirteci olarak sunulduğu literatürde mevcuttur. (115-116).

Literatürde CABG cerrahi sonrasında nöropsikolojik komplikasyonlar birçok hastada rapor edilmekte ve bu durum hastaların ameliyat sonrası yaşam kalitelerini etkilemektedir. Kalp cerrahisini takiben meydana gelen beyin hasarı; açık bir nörolojik komplikasyon veya normal şartlarda fark edilmeyecek düzeyde nöropsikolojik disfonksiyon olarak ortaya çıkar. Son zamanlarda beyinden kaynaklanan spesifik proteinler olan; S100 β protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nörobiyokimyasal belirteç olarak oldukça dikkat çekmiştir (119).

Kilminster ve Jonsson'un yaptığı çalışmalarda CPB sırasında ve sonrasında S-100 β salınması, perfüzyon süresi ve hastanın yaşı ile pozitif korelasyon gösterir sonucuna varılmıştır. CPB'nin serebral etkileri üzerine yapılan tüm çalışmalarda perfüzyon süresinin ve

hasta yaşının etkin olduğu gösterilmiştir, bu nedenle S-100 β protein salınmasının beyin hasarını gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Nöropsikolojik test performansındaki değişme ile serum S-100 β protein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olması, S-100 β salınması ile bilişsel bozukluk arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (123,124).

Murkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilişsel kayıp olan olgularda ameliyat sonrası 1. ve 6. saatte serum S100 β değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda perfüzyon süresi ve hastaların yaş ortalaması da anlamlı derecede yüksektir. CABG prosedüründe serebral hasara neden olan iki önemli etiyolojik faktör vardır; birincisi CPB sırasında uygun olmayan serebral perfüzyondur (125,126).

Hermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inmeden sonra beyin hasarında, travmatik beyin hasarında, kardiyopulmoner bypass eşliğindeki kardiyak ameliyatlarda ya da kardiyak arrestten sonra S100 β proteinin artışı spesifik bulunmuştur (119).

S100 β proteini dejenere olmuş astrositler tarafından salınır. Molekül bütünlüğünü kaybeden kan-beyin bariyerini aştıktan sonra periferik dolaşımda saptanabilir. Akut inmeden sonra serumda veya periferik kanda protein S100 β 'nin salınımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve bu proteinin lezyon volümü, klinik durum, fonksiyonel sonuç ile ilişkisi gösterilmiştir. Hermann ve Bersteh'in yaptığı çalışmalarda inmeden sonraki serum S100 β protein konsantrasyonlarının beyindeki enfarkt alanı boyutuyla belirgin korelasyonu rapor edilmiş ve beyin kaynaklı proteinlerin salınım paterninin akut inme veya travmatik beyin hasarındaki patofizyolojiyi yansıtabileceği tahmin edilmiştir. Birçok klinik çalışmada, inme sonrası erken serum S100 β konsantrasyonu ile klinik ve/veya fonksiyonel sonucun bağlantısı gösterilmiştir (120,121).

CABG hastalarının çoğunda hipertansiyon hikayesi vardır, CPB sırasında ortalama arteriyel basınç 50 mm Hg veya altında olduğu için hastalarda geçici veya devamlı hipotansiyon görülür. İkinci neden ise CPB sırasında meydana gelen mikroembolidir (125). Moody ve ark. CABG sonrası beyin mikrodamarlarında emboli göstermişlerdir (127).

Bayram ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise non pulsatil ve pulsatil CPB de pulsasyonun daha fizyolojik olduğu bulunmuştur (114).

Abraha ve arkadaşları, hasarlı beyin dokusu tarafından salınan S100 β proteininin akut iskemik ya da hemorajik inme hastalarında ve eşleşmiş kontrol grubunda klinik önemini araştırmışlardır. İstatistiksel olarak belirgin olmasa da hemorajik inme olan hastaların serum S100 β konsantrasyonlarının daha fazla arttığı görülmüştür (128).

Küçük laküner enfarktı olanların S100 β konsantrasyon ortalama değerleri 0.12 μ g/L sınır değerini hiç geçememiştir. Parsiyel anterior dolaşım enfarktı olanlarda S-100 β , düşük bir artış göstermiş ve referans aralığının üst limit değerini yalnızca 2 kat aşmıştır. Tam anterior dolaşım enfarktılarında S100 β tavan değerine sınır değerinin 18 katına ulaşmıştır. S100 β salınımı, enfarkt olan beyin dokusunun boyutlarıyla korele bulunmuştur. Akut inme sonrası her iki astroglia kaynaklı proteinin morfolojik ve klinik sonuçlarla ilişkilendirildiği bu çalışmada, inme sonrası GFAP ve S100 β 'nin salınım kinetiğinin karşılaştırılması akut serebral enfarktın altındaki patofizyolojiyi ve potansiyel beyin onarım mekanizmalarını aydınlatılabileceği ve iskemi sonrası GFAP ve S-100 β salınımının nöron koruyucu tedavi girişimlerini değerlendirmede ve monitörize etmede kullanılabileceği ve bu tedavilerin ileride inme tedavisinde etkin olabileceği sonucuna varmışlardır (119).

Protein S100 β astrositlerde ve Schwann hücrelerinde bulunan kalsiyuma bağlı protein grubunun bir üyesidir. Proteinin biyolojik özellikleri tam aydınlatılmasa da S100 β 'nin komplike nöroglial etkileşimleri modüle ettiği ortadadır. Çeşitli deneylerde beyin hasarından sonra geçen zamana ve S100 β konsantrasyonlarına bağlı olarak hem yıkıcı (nöronal hücre ölümü indüksiyonu), hem de faydalı (reaktif sinaptogenez ve plastisite oluşumunun indüksiyonu) etkisi gösterilmiştir. Protein S100 β yalnızca beyin dokusunda bulunmamaktadır. Birçok dokuda hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda bulunabilmektedir(115, 116, 117, 118).

Sonuç olarak inflamatuvar yanıt klinik olarak belirgin ya da sessiz olarak multisistemik hasara sebep olmaktadır. Nörolojik hasar ise KPB ile ilişkili olarak oksidan sistem nedeniyle belirgin olarak artıyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Grocott HP, Laskowitz DT, Newman MF. Markers of cerebral injury. In: Newman SP, Harrison MJG, eds. The brain and cardiac surgery. Amsterdam, NL: Harwood Academic Publishers, (2001):113–42.
2. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* (1996);61:88–92.
- 3 -Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* (2000);85:287-98.
- 4- Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth* (2011);107:844-58.
- 5- Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* (1995);37:417-29.
- 6- Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* (1991);22:1254-8.
- 7- Kato K, Kimura S. S100 α (alpha alpha) protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochim Biophys Acta* (1985);842:146-50.
- 8- Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100 α protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem* (1989);35:1942-4.
- 9 -Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (2000);14:698-701.
- 10- Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* (2001); 33:637-68.
- 11- Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* (2003); 60:540-51.
- 12- Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta* (2009); 1793:1008-22.

- 13- Huttunen, HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem* (2000); 275:40096-105.
14. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2004); 322 (4): 1111–22.
15. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc. Res. Tech.* (2003); 60 (6): 540–51.
16. Abdul-Khaliq H, Schubert S, Stoltenburg-Didinger G, et al. Protein S-100beta in brain, and serum after deep hypothermic circulatory arrest in rabbits. relationship to perivascular astrocytic swelling. *Clin Chem Lab Med* (2000);38:1169–72.
17. Johnsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* (1998);65:1639–44.
18. Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen consumption during cardiopulmonary bypass with large volume hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (1968); 56: 197.
19. Zhang J, Duan ZQ, Wang CJ, Song QB, Luo YW, Xin SJ. Acute aortic occlusion as an unusual embolic complication of cardiac myxoma. *Chin Med J (Engl)* (2006);119:342-4.
- 20- Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen consumption during cardiopulmonary bypass with large volume hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (1968); 56: 197-8
- 21- Edmunds LH, Jr: Cardiac Surgery in Adult. New York: McGraw Hill; (1997);80: 116-20
- 22- Edmunds LH, Jr: Cardiac Surgery in Adult. New York: McGraw Hill; (1997);255:186-9
- 23- Edmunds LH. Jr. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, editors. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Appleton and Lange; (1996). 1631-53
- 24- Gibbon JH. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* (1954); 37: 171-2
- 25- Lillehei, C. W. Cohen, M. Warden, H. E., and Varco, R. L.: The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. *Surgery.* (1955); 38: 11-2
- 26- Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* (1955); 30: 201-2

- 27- Yüksel BA. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Ayyıldız Matbaası; (1985).p.103-23.
- 28- Davies LK. Hypothermia: physiology and clinical use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams & Wilkins; (1993);34: 140-2
- 29- Pearson DT. Gas Exchange: Bubble and membran oxygenators. Semin Thorac Cardiovas Surg.(1990); 2: 313
- 30- Edmunds LH Jr, Ellison N, Colman RW, et al. Platelet function during open heart surgery: Comparison of the membrane and bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg (1982); 83: 805-12.
- 31- Bacci V,Di Paolo N,Borrelli E at al. Ozonation of blood during extracorporeal circulation. Comparative analysis of several oxygenator-ozonators and selection of one type. Int J Artif Organs (2001); 24: 890-7.
- 33- Edmunds LH Jr, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiomy suction return. Ann Thorac Surg (1978); 25: 306-10.
- 34- Kirklin, J. K. Kirklin, J. W., Pacifico, A. D: Deep hypothermia and total circulatory arrest. In Arcinegas, E. (ed): Pediatric Cardiac Surgery. Chicago. Year Book Medical Publishers.(1986); 34: 201-6
- 36- Neptune WB, Bougas JA., Panico FG. Open-heart surgery without the need for donor-blood priming in the pump oxygenator. New Eng. J. Med. (1960); 263: 111
- 37- Neptune WB, Panico FG, Bougas JA. Clinical use of pump-oxygenator without donor blood for priming or support during extracorporeal perfusion. Circulation, (1959); 20: 745.
- 38- Nissen R, Wilson RHL. Pages in the History of Chets Surgery. Springfield, III., C. C. Thomas Pub. (1960); 78-109
- 39- Perkins RC. Disc thermal exchanger. Surg. Gynec. Obstet. (1961); 113: 375.
- 40- Zuhdi N, Carey J, Cutter J, Rader L, Greer A. İntentional hemodilution. Arch. Surg. (1963); 87: 554-5
- 41- Roe BB. Whole-body perfusion with heart-lung machines. Cardiac Surgery. Edited byJ. C. Norman, New York, Appleton-CenturyCrofts, Div. ofMeredith pub. Co. (1967); 1-32.
- 42- Zuhdi N, Carey J, Greer A. Hemodilution for body perfusion. J. Oklahoma State Med. Association, March (1963); 88-9
- 43- Ablaza SS, Raber GT, Blanco G, Morse DP, Ada A, Nichols HT. İntentional hemodilution. Arch. Sutg. (1963); 87: 548-9

- 44- Blanco G, Ablaza SS, Raber GT, Shemanski T, Nichols HT. İntentional hemodilution. Arch. Surg. (1965); 91: 893-4
- 45- Chang CB, Shoemaker WC. Effect of hypothermia on red cell volumes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. (1963); 46: 117-8
- 46- Cooley DA, Beall AC, Jr, Groudin P. Open-heart operations with disposable oxygenators. 5 per cent dextrose prime, and notmothermia. Surgery, (1962); 52: 713-4
- 47- Cooper T, Willman VL, Zafiracopoulos P, Hanlon CR. Myocardial function after elective cardiac arrest during hypothermia. Sutg Gynec Obstet. (1959); 109: 423-4
- 48- Cruz AB, Jr. Callaghan JC. Hemodulition in extracorporeal circulation: Large or small non-blood prime. J. Thorac. Cardiovasc. Syrg. (1966); 52: 690-1
- 49- DeWall RA, Lillehei CW. Simplified total body perfusion. J. A. M. A. (1962); 179:430-1
- 50- Gross RE. Shattuck Lecture. Open heart surgery for repair of congenital defects. New Eng. J. Med. (1959); 260: 1047-8
- 51- Kalman JM, Munawar M, Howes LG et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. Ann Thorac Surg. (1995); 60: 1709-15.
- 52- Long DM, Jr, Sanchez L, Varco RL, Lillehei CW. The use of low molecular weight dextran and serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation. Surgery, (1961); 50: 12-3
- 53- Mehmetoğlu İ, Gürbilek M, Çağlayan O ve Koçyiğit A, Klinik Biyokimya laboratuvarı El Kitabı. Konya, (2002); 84: 34-7
- 54- Perkins RC. Disc thermal exchanger. Surg. Gynec. Obstet. (1961); 113: 375-6
- 55- Satur CMR, Anderson JR, Jennings A. Et al. Magnesium flux caused by coronary artery Bypass operation; Three patterns of deficiency. Ann Thorac Surg. (1994); 58;1674-78.
- 56- Bozer AY. Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, (1973); 28: 83-7
- 57-Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen consumption during cardiopulmonary bypass with large volume hemodilution. J Thorac Cardiovasc Surg. (1968); 56: 197.
- 58- Clark LC, Jr. Optimal flow for perfusion. Extracorporeal Circulation. Edited by J. G. Allen, Springfield, III. C. C. Thomas Pub. (1958); 150.

- 59- Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH, Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* (1974); 36: 86-90.
- 60- Kohno H, Koyonagi T, Kasegawa T, Miyazaki M. Three day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* (2005) Jan; 79(1): 117-26.
- 61- Ungerleider RM. Effects of cardiopulmoner bypas anduse of modified ultrafiltration. *Ann ThoracSurg.* (1998);65(6 Suppl):35-8
- 62- Bouschet T, Henley JM Calcium as an extracellular signalling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor inthe brain. *C R Biol.* (2005); 328 (8), 691–700.
- 63- Munaron L, Antoniotti S, Fiorio Pla A, Lovisolo D Blocking Ca^{2+} entry: a way to control cell proliferation. *Curr Med Chem.* (2004);11 (12), 1533–43.
- 64- Endocrinology An Integrated Approach Stephen Nussey Saffron Whitehead BIOS Scientific Publishers Ltd, 2001.
- 65- Haeseleer F, Palczewski K (2002) Calmodulin and Ca^{+2} -binding proteins (CaBPs): variations on a theme. *Adv Exp Med Biol.* 514, 303–17.
- 66- Bastianelli E (2003) Distribution of calcium-binding proteins in the cerebellum. *Cerebellum.* 2 (4), 242–62.
- 67 -Heizmann, CW. (1992) Calcium-binding proteins: basic concepts and clinical implications. *Gen. Physiol. Biophys.* 11, 411–425.
- 68- Nalefski EA Falke JJ. (1996) The C2 domain calcium-binding motif: structural and functional diversity. *Protein Sci.* 5 (12), 2375–90.
- 69- Bhattacharya S, Bunick CG, Chazin WJ (2004) Target selectivity in EF-hand calcium binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1742 (1–3), 69–79.
- 70- Stryer L, Biochemistry, 5th ed. New York: W. H. Freemanand Co. (2002); 41:54-8
- 71- Rashid A, Khurshid R, Begum M, Gul-e-Raana, Latif M, Salim A (2004) Modeling the mutational effects on calmodulin structure: prediction of alteration in the amino acid interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 317 (2), 363–9.
- 72- Kahl CR, Means AR (2003) Regulation of cell cycle progression by calcium/calmodulin-dependent pathways. *Endocr Rev.* 24 (6), 719–36.
- 73- Yang C, Jas GS, Kuczera K (2004) Structure, dynamics and interaction with kinase targets: computer simulations of calmodulin. *Biochim Biophys Acta.* 1697 (1–2), 289–300.

- 74- Yamniuk AP, Vogel HJ Calmodulin's flexibility allows for promiscuity in its interactions with target proteins and peptides. *Mol Biotechnol.* (2004); 27 (1), 33–57.
- 75- Nadif Kasri N, Bultynck G, Sienaert I, Callewaert G, Erneux C, Missiaen L, Parys JB, De Smedt H The role of calmodulin for inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function. *Biochim Biophys Acta.* (2002);1600 (1–2), 19–31.
- 76- Gelebart P, Opas M, Michalak M Calreticulin, a Ca^{2+} binding chaperone of the endoplasmic reticulum. *Int J Biochem Cell Biol.*(2005); 37 (2), 260–6
- 77- Ferreira V, Molina MC, Valck C, Rojas A, Aguilar L, Ramirez G, Schwaeble W Role of calreticulin from parasites in its interaction with vertebrate hosts. *Mol Immunol.* (2004); 40 (17), 1279–91.
- 78- Beard NA, Laver DR, Dulhunty AF; Calsequestrin and the calcium release channel of skeletal and cardiac muscle. *Prog Biophys Mol Biol.* (2004); 85 (1), 33–69.
- 79- Eckert RL, Broome AM, Ruse M, Robinson N, Ryan D, Lee K S100 proteins in the epidermis. *J Invest Dermatol.* (2004);123 (1), 23–33.
- 80- Fano G, Biocca S, Fulle S, Mariggio MA, Belia S, Calissano P The S-100: a protein family in search of a function. *Prog Neurobiol.* (1995);46 (1), 71–82.
- 81- Emberley ED, Murphy LC, Watson PH S100 proteins and their influence on pro-survival pathways in cancer. *Biochem Cell Biol.* (2004); 82 (4), 508–15.
- 82- Donato R S100:a multigenic family calcium modulated proteins of the EF hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol.* (2001); 33 (7), 637–68.
- 83- Zhu J, Stabler SM, Ames JB, Baskakov I, Monteiro MJ Calcium binding sequences in calmyrin regulates interaction with presenilin-2. *Exp Cell Res.* (2004); 300 (2), 440–54.
- 84- Venyaminov SY, Klimtchuk ES, Bajzer Z, Craig TA Changes in structure and stability of calbindin-D (28K) upon calcium binding. *Anal Biochem.* (2004); 334 (1), 97–105.
- 85- del Arco A, Satrustegui J Identification of a novel human subfamily of mitochondrial carriers with calcium-binding domains. *J Biol Chem.* (2004);279 (23), 24701–13.
- 86- Michalak M, Mariani P, Opas M Calreticulin, a multifunctional Ca^{2+} binding chaperone of the endoplasmic reticulum. *BiochemCell Biol.* (1998) ;76 (5), 779
- 87- Bergeron JJ, Brenner MB, Thomas DY, Williams DB Calnexin: a membrane-bound chaperone of the endoplasmic reticulum. *Trends Biochem Sci.* (1994) ; 19 (3), 124–8

- 88- Hu H, Sheehan JH, Chazin WJ The mode of action of centrin. Binding of Ca^{2+} and a peptide fragment of Karlp to the C-terminal domain. *J Biol Chem.* (2004) ; 279 (49), 50895–903.
- 89- Tourbez M, Firanescu C, Yang A, Unipan L, Duchambon P, Blouquit Y, Craescu CT Calcium-dependent self-assembly of human centrin 2. *J Biol Chem.* (2004);279 (46), 47672–80.
- 90- Hayes MJ, Moss SE Annexins and disease. *Biochem Biophys Res Commun.* (2004) 322 (4), 1166–70.
- 91- Moss SE, Morgan RO The annexins. *Genome Biol.* (2004); 5 (4),219.
- 92- Rizo J, Sudhof TC C2-domains, structure and function of a universal Ca^{2+} -binding domain. *J Biol Chem.* (1998) ; 273 (26), 15879– 82.
- 93- Wu F, Zhang M, Gong W Crystallization preliminary crystallographic studies apoptosis-linked CaBP ALG-2. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* (2001) ; 57, 1162–3.
- 94- MacLennan DH Ca^{+2} signalling muscle disease. *Eur J Biochem.* (2000);267 (17), 5291–7.
- 95- Ray SK, Banik NL Calpain and its involvement in the pathophysiology of CNS injuries and diseases: therapeutic potential of calpain inhibitors for prevention of neurodegeneration. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* (2003) ; 2 (3), 173–89.
- 96- Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J The calpain system. *Physiol Rev.* (2003); 83 (3), 731–801.
- 97- Subramanian L, Crabb JW, Cox J, Durussel I, Walker TM, van Ginkel PR, Bhattacharya S, Dellaria JM, Palczewski K, Polans AS Ca^{2+} binding to EF hands 1 and 3 is essential for the interaction of apoptosis-linked gene-2 with Alix/AIP1 in ocular melanoma. *Biochemistry.* (2004) ; 43 (35), 11175–86.
- 98- Krebs J, Saremaslani P, Caduff R ALG-2: a Ca^{2+} -binding modulator protein involved in cell proliferation and in cell death. *Biochim Biophys Acta.* (2002) ;1600 (1–2), 68–73
- 99- Rintoul GL, Raymond LA, Baimbridge KG Calcium buffering and protection from excitotoxic cell death by exogenous calbindin-D28k in HEK 293 cells. *Cell Calcium.* (2001) ; 29 (4), 277–87.
- 100- Groenendyk J, Lynch J, Michalak M Calreticulin, Ca^{2+} , and calcineurin–signaling from the endoplasmic reticulum. *Mol Cells.* (2004) ;17 (3), 383–9.

- 101- Feher, JJ; Fullmer, CS, Wasserman, RH. "Role of facilitated diffusion of calcium by calbindin in intestinal calcium absorption". *The American journal of physiology* (1992);262 (2 Pt 1): 517–26.
- 102- Tanyel FC, Uluşu NN, Tezcan EF, Büyükpamukcu N. Less calcium in cremaster muscles of boys with undescended testis supports a deficiency in sympathetic innervation. *Urol Int.* (2002) ; 69 (2), 111–5.
- 103- Tezcan EF, Büyükpamukcu N, Uluşu NN, Tanyel FC. Total calcium content of sacs associated with inguinal hernia, hydrocele or undescended testis reflects differences dictated by programmed cell death. *Urol Int.* (2003) ; 70 (3), 211–5.
- 104- Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) *Biochem Biophys Res Commun.* (2004) ; 322 (4), 1111–22.
- 105- Hermani A, Hess J, De Servi B, Medunjanin S, Grobholz R, Trojan L, Angel P, Mayer D. Calcium-binding proteins S100A8 and S100A9 as novel diagnostic markers in human prostate cancer. *Clin Cancer Res.* (2005) ; 11 (14), 5146–52.
- 106 -Harpio R, Einarsson R S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem.* (2004) ;37 (7), 512–8.
- 107- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 37 (2004) 277–285
- 108- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* (2005). 38(12):1103-11.
- 109- Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res.* (2005) May 2;583(1):49-54. Epub 2005 Mar 26.
110. Wang KJ, Wu HH, Fang SY, Yang YR, Tseng AC. Serum S-100 beta protein during coronary artery bypass graft surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* (2005) Oct;80(4):1371-4.
111. Koide M, Kunii Y, Moriki N, Ayusawa Y, Sakai A. Clinical significance of serum S-100 beta protein level after pediatric cardiac surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* (2002) Jul;50(7):280-3.
112. Bayram H, Hidiroglu M, Cetin L, Kucuker A, Iriz E, Uguz E, Saglam F, Sener E. Comparing S-100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients

undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res.* (2013) Jun 15;182(2):198-202.

113. Lazibat I, Sutlić Z, Brkić K, Nevajda B, Sikić J, Mestrović AH. Predictors of short-term neurocognitive outcome following coronary revascularisation (CABG) depending on the use of cardiopulmonary bypass. *Coll Antropol.* (2012) Sep;36(3):827-33.

114. Bayram H, Erer D, Iriz E, Zor MH, Gulbahar O, Ozdogan ME. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100 β protein. *Perfusion.* (2012) Jan;27(1):56-64.

115. Shafer BW, Heinzmann CW, The S100 Family of EF-hand calcium-binding proteins, functions and pathology. *Trends Biochem Sci* (1996); 21: 134-40

116. Zimmer DM, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family; history, function and expression, *Brain Res. Bull* (1995); 37: 417-29

117. Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100 beta induces neuronal death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem* (1997); 69: 2294-301.

118. McAdory BS, Van Eldik LJ, Norden JJ. S100B a neurotrophic protein that modulates neuronal protein phosphorylation is upregulated during lesion-induced collateral sprouting and reactive synaptogenesis. *Brain Res* (1998); 813: 211-17.

119. Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn DHMM, Lamers KJB. Release of glial tissue – specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* (2000); 31: 2670-77.

120. Bertsch T, Cassarin W, Kretechmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhuser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Pohlmann-Eden B, Nassabi C, Nichterlein T, Faßbender K. Protein S100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab. (2001) Med*; 39: 319-23.

121. Herrmann M, Ebert AD, Tober D, et al. A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* (1999); 16:513-518.

122. Ebert AD, Hermann M, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* (2000); 31: 645-50.

123. Kilminster S, Treasure T, McMillan T, et al. Neuropsychological change and S100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* (1999); 30: 1869-74.
124. Jonsson H, Johnsson P, Backstrom M, et al. Controversial significance of early S100B levels after cardiac surgery. *BMC Neurol*(2004); 4:24.
125. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* (2001); 72: 1838-44.
126. Murkin JM. Pathophysiological basis of CNS injury in cardiac surgical patients: detection and prevention. *Perfusion*(2006); 21: 203-8.
127. Moody DM, Bell MA, Jonston WE, et al. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol* (1990); 28: 477-86.
128. Abraha HD, Butterworth J. Both PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem*(1997); 34: 546-50