



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS YAPILAN
HASTALARDA SİSTEMİK REDOKS HOMEOSTAZİSİ BİYOBELİRTEÇLERİ ve
TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Jamila TAHMAZLI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
(danışman imzalı olacaktır)

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Biyokimya, Tezli Yüksek Lisans Programı

Aralık, 2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Jamila TAHMAZLI tarafından, **Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY** danışmanlığında hazırlanan "**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS YAPILAN HASTALARDA SİSTEMİK REDOKS HOMEOSTAZİSİ BİYOBELİRTEÇLERİ ve TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **25/12/2023** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

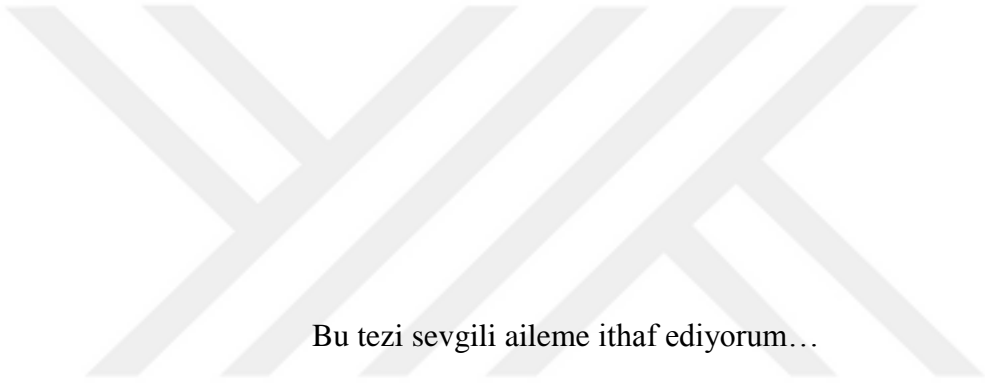
	Tez Jürisi	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı		<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zeynep Gülnur ANDİCAN İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı		<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
ÜYE	Prof. Dr. Mustafa Erinç SİTAR Maltepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı		<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Jamila TAHMAZLI

(İmza)



Bu tezi sevgili aileme ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS YAPILAN HASTALARDA SİSTEMİK REDOKS HOMEOSTAZİSİ BİYOBELİRTEÇLERİ ve TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TYL-2023-36884.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana bölümün tüm imkânlarını sunan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin Avni Sönmez'e,

Yüksek lisans eğitimimde gerek akademik gerek sosyokültürel gerek entelektüel anlamda tarzı ve kişiliğiyle bana örnek olan, her ihtiyacım olduğunda ulaşabildiğim, öğretme heyecanıyla saat fark etmeksizin büyük fedakarlıklarla desteğini esirgemeyen, tez projemin mimarı çok kıymetli danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Ufuk Çakatay'a gösterdiği sonsuz sabrı ve emekleri için,

Ders dönemimde derslerinden büyük keyif aldığım, bilgi birikimi, tecrübesi, duruşu ve karakteriyle ilham olan ve bilimsel alanda desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Zeynep Gülnur Andican'a ve eğitimimde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma,

Çalışmamın klinik ayağında, veri toplama sürecinde yardımcı olan değerli Op. Dr. Tamer Cebe'ye,

Aynı ekipte çalışmaktan zevk aldığım sevgili arkadaşlarım Dok. Öğr. Ayhan Üğüden ve Uzm. Öğr. Dr. Erdem Atasever'e hem laboratuvar çalışmalarında hem de tez boyunca olan manevi desteklerinden dolayı,

Yüksek lisans tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile katkılarını esirgemeyen, bir abla gibi her zaman yardımına koşan sevgili Dok. Öğr. Şeydanur Turgut'a çok değerli emeklerinden dolayı,

Her türlü evrak işlerinde yardımlarını asla esirgemeyen çok sevgili sekreterimiz Gülsevrim Kuru'ya,

Hayatımın her anında olduğu gibi yüksek lisans sürecim boyunca da hem maddi hem manevi destekleri ile yanımda olan, yoluma ışık tutan canım aileme,

Yürüdüğüm bu yolda beni motive eden, varlığını hep yanımda hissettiğim canım arkadaşlarım Sariyya Feyzullayeva, Fidan Gakhiyeva ve sevgili Oğuzhan Akdoğan'a

Çok teşekkür ederim.

Aralık 2023

Jamila TAHMAZLI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI	ii
BEYAN	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	5
2.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE KAPAK HASTALIKLARI	5
2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi.....	6
2.1.2. Redoks Sinyal İleti Mekanizmaları, Kardiyovasküler Sistem ve Ateroskleroz	8
2.1.3. Protein Oksidasyonu ve Ateroskleroz	9
2.1.4. Antioksidan Sistemler ve Ateroskleroz.....	12
2.1.5. Antioksidan Sistem Transkripsiyon Faktörleri ve Ateroskleroz	14
2.1.6. Koroner Bypass'ın Redoks Sistemlerine Etkisi	16
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1.HASTA GRUPLARI ve ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME-DIŞLANMA KRİTERLERİ	18
3.2. ETİK SÜREÇ ve PROJE DESTEĞİ	18
3.3. ÖRNEKLERİN ve DEMOGRAFİK VERİLERİN TOPLANMASI.....	19
3.4. ANALİZLERDE KULLANILAN CİHAZLAR	19
3.5. REDOKS BİYOBELİRTEÇLERİ ve İLGİLİ SİNYAL YOLAĞI AKTİVASYON FAKTÖRLERİ.....	19
3.5.1. Protein Oksidasyon Biyobelirteçleri	21
3.5.2. Lipit Peroksidasyon Biyobelirteci	21

3.5.3. Antioksidan Kapasite Biyobelirteçleri	22
3.5.4. Transkripsiyon Faktörleri	24
3.6. RUTİN BİYOKİMYA PARAMETRELERİ	25
3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	25
4. BULGULAR	27
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	27
4.2. REDOKS VE ANTİOKSİDAN SİSTEM BİYOBELİRTEÇLERİ ile İLGİLİ BULGULAR	27
4.2.1. Protein Oksidasyon Biyobelirteçleri	27
4.2.2. Lipit Peroksidasyon Biyobelirteci	28
4.2.3 Antioksidan Kapasite Biyobelirteçleri	29
4.2.4 Transkripsiyon Faktörleri	30
4.3. KORELASYON BULGULARI	31
4.4. ROC ANALİZİ	36
4.4.1. Oksidan Sistem Biyobelirteçleri'nin ROC Analizi	36
4.4.2. Antioksidan Sistem Biyobelirteçleri'nin ROC Analizi	37
4.5. RUTİN BİYOKİMYA PARAMETRELERİ	39
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2. 1: Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi.....	7
Şekil 2. 2: İleri oksidasyon protein (AOPP) ürünleri ve endotelle ilişkili redoks sinyal yolları.....	11
Şekil 2. 3: Protein tiyol gruplarının aterosklerozdaki oksidasyon mekanizmaları.....	12
Şekil 2. 4: Vasküler dokulardaki peroksizom proliferatör reseptör gama koaktivatör 1α'nın (PGC-1α) yolağının mitokondri, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerindeki aterogenez patogenizine etkisi.....	16
Şekil 2. 5: Kardiyopulmoner bypass sırasında enflamatuvar yanıtını tetikleyen faktörler.....	17
Şekil 4. 1: Protein karbonil (PCO) gruplarının ROC analiz grafiği.....	37
Şekil 4. 2: Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivite, non-protein tiyol (Np-SH) grupları ve peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 alfa (PGC-1α) düzeylerinin ROC analiz grafiği.....	38
Şekil 4. 3: Glutasyon peroksidaz (GPx) ekspresyon düzeyleri ve katalaz (CAT) aktivitesinin ROC analiz grafiği.....	39

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3.1: Redoks biyobelirteçleri ve ilgili sinyal yolağı aktivasyon faktörleri.	20
Tablo 4. 1: Demografik veriler.....	27
Tablo 4. 2: Protein oksidasyon biyobelirteçleri'nin verileri.....	27
Tablo 4. 3: Lipit peroksidasyon biyobelirteci'nin verileri.....	28
Tablo 4. 4: Antioksidan kapasite biyobelirteçleri'nin verileri.....	29
Tablo 4. 5:Transkripsiyon faktörlerinin verileri.....	30
Tablo 4. 6: Protein karbonil gruplarının ROC analiz verileri.....	36
Tablo 4. 7:Glutasyon peroksidaz aktivite, non-protein tiyol grupları ve peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 alfa düzeylerinin ROC analiz verileri.	37
Tablo 4. 8:Glutasyon peroksidaz ekspresyon düzeyleri ve katalaz aktivitesinin ROC analiz verileri.....	38
Tablo 4. 9: Rutin biyokimya parametreleri	39

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
AOPP	: İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
CAT	: Katalaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DNPH	: 2,4-Dinitrofenilhidrazin
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
KBP	: Kardiyopulmoner Bypass
Keap1	: Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1
LOOH	: Lipid Hidroperoksit Grupları
MnSOD	: Mitokondriyal/Mangan Süperoksit Dismutaz
NOX	: NADPH Oksidaz
Np-SH	: Non-protein Tiyol Grupları
Nrf2	: Nükleer Faktör-Eritroid (NF-E) 2-İlişkili Faktör 2
OxLDL	: Oksitlenmiş LDL
PCO	: Protein Karbonil Grupları
PGC-1α	: Peroksizom Prolifatorle Aktiflenmiş Reseptör-Gama Koaktivatör-1 alfa
P-SH	: Protein Tiyol Grupları
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
T-SH	: Total Tiyol Grupları

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KARDİYOPULMONER BYPASS YAPILAN HASTALARDA SİSTEMİK REDOKS HOMEOSTAZİSİ BİYOBELİRTEÇLERİ ve TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Jamila TAHMAZLI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Biyokimya, Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman : Prof. Dr.Ufuk ÇAKATAY

Koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan hastalar ile izole kapak hastalığı cerrahisi yapılan hastalarda kardiyopulmoner bypass (KBP) ile ilişkili olarak iskemi ve reperfüzyon hasarı görülebilmektedir. Güncel literatürde, kardiyopulmoner bypass'ın sistemik dolaşımdaki redoks homeostazisi üzerine olan etkilerini inceleyen karşılaştırmalı bir araştırma bulunmamaktadır. Kardiyopulmoner bypass'ın sistemik redoks homeostazisi üzerine olan etkilerini pre-operatif ve post-operatif dönemde redoks biyobelirteçleri ve antioksidan sistem transkripsiyon faktörleri düzeyinde spektrofotometrik ve immünokimyasal yöntemlerle araştırarak, benzer patogeneze sahip koroner arter hastalığı olmayan, elektif izole kapak replasmanı yapılan hastalarla karşılaştırdık. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle kardiyopulmoner bypass'ın redoks homeostazisi üzerine olumsuz etkilerini en aza indirgenebilmesine yönelik olası etkin stratejilerin geliştirilebilmesine katkıda bulunabilmeyi amaçladık.

Çalışmamız sonucunda KBP sonrası protein oksidasyon biyobelirteçleri, antioksidan kapasite biyobelirteçleri ve transkripsiyon kofaktörü olan peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 α (PGC-1 α) düzeylerinde sistemik redoks homeostazisini düzenlemeye yönelik istatistiksel bakımdan anlamlı değişimler görülmüştür. Oksidan sisteme ait ROC analizi sonuçları, protein karbonil (PCO) gruplarının KBP öncesi ile sonrasında değerli bir redoks biyobelirteci olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum kardiyopulmoner bypass'ın sistemik dolaşımdaki oksidan yük üzerine olan etkisini değerlendirmede PCO gruplarının tanılabilirliğinin tek başına üst düzeyde olduğunu göstermektedir. Sistemik redoks homeostazisinin antioksidan yönünü incelediğimizde glutatyon peroksidazın hem aktivite hem de ekspresyon düzeyleri olarak KBP sonrasında çok değerli bir redoks biyobelirteci olduğu sonucuna ulaştık. Glutatyon peroksidaz aktivitesi, istatistiksel bakımdan anlamlı değişim gösteren tüm antioksidan biyobelirteçler içerisinde, PCO gruplarının ROC analiz sonucuna benzer olarak üst düzeyde bir tanılabilir performans göstermiştir. Büyük oranda indirgenmiş glutatyondan oluşan

non-protein tiyol fraksiyonun KBP sonrasında glutatyon peroksidaza yakın cut-off değerlerinde yüksek performans gösterdiği belirlendi. Bu sonuç bizlere mevcut glutatyonun substrat olarak glutatyon peroksidaz tarafından kullanılması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. KBP ncesi katalaz aktivitesindeki ROC grafiği değerlendirildiğinde; katalazın sistemik dolaşımdaki artmış hidroperoksit yükünü elimine etme görevini büyük ölçüde üstlenmesinin yanında antioksidan sistem enzim belirteci olarakta önemini ortaya koymaktadır. Katalaz, kardiyovasküler sistem dokularında PGC-1 α tarafından ekspresyonu veya farklı metabolik yolaklar aracılığı ile aktivitesi uyarılan enzimler arasında yer almaktadır. İlgili ROC grafiklerini değerlendirdiğimizde PGC-1 α 'nın KBP öncesinde katalaza benzer bir yönelim göstermesinin biyobelirteç olarak değerini kuvvetlendirdiği sonucuna ulaştık.

Geçmiş dönemlerde reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilgili olarak genel kabul gören “*artmış oksidatif stres, makromoleküllerde oksidatif hasar, metabolik yolakların fonksiyonlarda azalma ya da bozulma*” paradigması günümüzde fizyolojik düzeydeki ROS oluşumunun ROS ile uyarılan redoks sinyal yolaklarının optimum düzeydeki regülasyonunun fizyolojik ve patofizyolojik öneminin araştırılmasına bırakmıştır. Kardiyopulmoner bypassın sistemik dolaşımdaki redoks regülasyon süreçleri üzerine olan etkilerinin redoks sinyal mekanizmaları üzerinden ilerideki çalıŐmalarla araştırılmasının yeni biyobelirteçlerin değerlendirmeye alınması yönünden literatüre önemli katkılar getireceği görüŐünde yiz. |

Aralık 2023 , [77] sayfa.

Anahtar kelimeler: [Açık kalp cerrahisi, Kardiyopulmoner bypass, Sistemik redoks homeostazisi, Redoks biyobelirteçleri, Redoks transkripsiyon faktörleri]

ABSTRACT

[M.Sc. THESIS]

**[COMPARISON OF SYSTEMIC REDOX HOMEOSTASIS BIOMARKERS AND
TRANSCRIPTION FACTORS IN PATIENTS UNDERGOING OPEN HEART
SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS]**

[Jamila TAHMAZLI]

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Biochemistry

Medical Biochemistry

[Supervisor : Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY]

Patients undergoing coronary artery bypass graft surgery and those with isolated valve disease surgery, may experience ischemia and reperfusion injury associated with cardiopulmonary bypass (CPB). Currently, there is no comparative research in the literature examining the effects of cardiopulmonary bypass on the redox homeostasis in the systemic circulation. In our study, we aimed to investigate the effects of cardiopulmonary bypass on systemic redox homeostasis by examining redox biomarkers and antioxidant system transcription factors using spectrophotometric and immunochemical methods in the preoperative and postoperative periods. We compared these effects in patients undergoing elective isolated valve replacement surgery without coronary artery disease, who share a similar pathogenesis. We aimed to contribute to the development of effective strategies, to minimize the negative effects of CPB on redox homeostasis based on the data obtained from our study.

Our study revealed statistically significant changes in protein oxidation biomarkers, antioxidant capacity biomarkers, and the transcription coactivator peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α (PGC-1 α) levels related to systemic redox homeostasis after CPB. The ROC analysis of oxidant system biomarkers indicated that protein carbonyl (PCO) groups were a valuable redox biomarker before and after CPB, highlighting the diagnostic value of PCO groups in evaluating the impact of CPB on the oxidant load in the systemic circulation. When examining the antioxidant aspect of systemic redox homeostasis, we found that

glutathione peroxidase, in terms of both activity and expression levels, was a valuable redox biomarker after CPB. Glutathione peroxidase activity demonstrated high diagnostic performance among all statistically significant changes in antioxidant biomarkers, similar to the ROC analysis of protein carbonyl groups. The nonprotein thiol fraction largely consist of reduced glutathione showed high performance at CPB postoperatively, suggesting a potential relationship between the substrate role of existing glutathione and its utilization by glutathione peroxidase. ROC analysis of catalase activity before CPB indicated the importance of catalase as an antioxidant enzyme in eliminating the increased hydroperoxide load in the systemic circulation. Catalase is among the enzymes whose expression or activity is induced by PGC-1 α in cardiovascular system tissues through different metabolic pathways. The ROC graphs reinforced the value of PGC-1 α as a biomarker, showing a similar trend to catalase before CPB.

In previous periods, the paradigm of "increased oxidative stress, oxidative damage in cellular macromolecules, and decreased or disrupted function of metabolic pathways" widely accepted regarding reactive oxygen species (ROS) has given way to the investigation of the physiological and pathophysiological importance of optimal regulation of ROS-induced redox signaling pathways at the physiological level. We believe that future studies on the effects of CPB on systemic redox regulation processes through redox signaling mechanisms will contribute significantly to the existing body of literature in evaluating new biomarkers. |

December 2023, |77| pages.

Keywords: |Open heart surgery, Cardiopulmonary bypass, Systemic redox homeostasis, Redox biomarkers, Redox transcription factors |

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık, bozulan hemodinamik ve iskemik süreçler yoluyla kardiyomiyositlerde hasar oluşturur. Oluşan oksidatif hasarın nedeni, miyokardiyal doku veya vasküler sistemdeki enflamatuvar hücreler tarafından üretilen reaktif oksijen türleridir (ROS). Kalp cerrahisinde oluşan sistemik enflamatuvar yanıt, plazma proteinlerine ve kan hücrelerine de etki ederek oksidatif hasara neden olmaktadır. ROS oluşumu ve etkisizleştirilmesi arasındaki homeostatik dengenin bozulmasının oksidasyon ürünlerinin aşırı düzeyde oluşumu ve birikimine yol açarak hipertansiyon, ateroskleroz, diyabetik vasküler hastalık, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (Panth vd., 2016; Moris vd., 2017). Hem kardiyopulmoner bypass (KBP) hem de diyabetes mellitus, bozulmuş redoks homeostazisi ile ilişkili olup kalp cerrahisi sonrası gelişmesi olası ROS-aracılı doku ve organ hasarı ile sonuçlanabilir (Song vd., 2021).

Nükleer faktör-eritroid (NF-E) 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve Peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 α (PGC-1 α) gibi transkripsiyon faktörleri miyokardiyal dokuda redoks regülasyon mekanizmaları ile kontrol edilen fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Nrf2, kardiyovasküler hastalık patogenezi sırasında oluşan oksidatif strese karşı koyan enzimatik antioksidan sistemlerle ilişkili enzim proteinlerinin, transkripsiyon faktörlerinin, redoks sinyal ileti proteinlerinin, protein kofaktörlerinin ve sitoprotektif detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu uyarıcı önemli bir transkripsiyon faktörüdür. PGC-1 α ise farklı metabolik yollardaki transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir koaktivatördür. PGC-1 α kalp kasında mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı, neovaskülarizasyonu, yağ asidi oksidasyonunu aktive eder (Rius-Pérez vd., 2020).

Nrf2- Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1) yolağı, hücrenin oksidatif ve elektrofilik strese karşı birincil uyarılabilir hormetik cevabıdır. Nrf2 sinyal yolağı aktivasyonunun farmakolojik olarak modüle edilebilme özelliği nedeniyle, güncel çalışmalar Nrf2 fonksiyonunun modülasyonunun vasküler sağlık için büyük bir terapötik potansiyeli olduğunu göstermektedir (Calabrese & Kozumbo, 2021).

Bu bağlamda iki terapötik yaklaşım üzerinde durulmaktadır (Ulasov vd., 2021):

1) Nrf2 aktivasyonuna yol açan elektrofilik ajanlar aracılığı ile inhibitör özellikteki Keap1 modifikasyonu

2) Nrf2:Keap1 protein-protein etkileşimlerinin doğrudan kesilmesi.

Nrf2 sinyal yolağının aktivasyonu için yaygın olarak kullanılan alternatif yaklaşım ise, Nrf2:Keap1 etkileşimlerinin doğrudan kesilmesine dayanan Nrf2 sisteminin elektrofilik olmayan aktivatörlerinin kullanımınıdır (Ulasov vd., 2021). Klinik önemi güncel olarak araştırılmakta olan Nrf2 aktivatörleri arasında sentetik triterpenoidler, fumarik asit esterleri, organosülfür bileşikleri, safra asitleri, izotiyosiyanat, sülforofan, melatonin, stilben, resveratrol, yağ asidi türevleri bulunmaktadır (Robledinos-Antón vd., 2019). Fumarik asit esterleri ve sinyal mediyatör özelliğindeki hidrojen sülfür dahil olmak üzere Nrf2-aktive edici doğal ve sentetik ajanların, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilgili birçok hayvan modelinde koruyucu etkiler göstermesi Nrf2'nin ROS ile ilişkili kardiyovasküler hastalığa karşı koruma sağlayacağı hipotezimizi desteklemektedir.

Mitokondrilere zengin olan kardiyak dokudaki ROS aracılı oksidatif hasar oluşumuna karşı koruyucu etki gösteren ve redoks düzenleyici mekanizmaları üzerinden etkili olan redoks sinyal ileti yolları yer almaktadır. Nrf2 kardiyomiyositlerdeki artmış oksidatif stres durumunda DNA'daki antioksidan cevap elemanı (ARE: 5'-TGACNNNGC-3') aracılığıyla antioksidan enzimlerin, ilaç transporterlarının ve redoks durumuna duyarlı sinyal ileti proteinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Robledinos-Antón vd., 2019; Li vd., 2021; Oka vd., 2020). Nrf2, ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliğinin sağlanmasında önemlidir. Nrf2 bu yolla iskemi-reperfüzyon hasarında oksidatif strese karşı koruyucu rol oynar. Nrf2 transkripsiyon faktörü: NAD(P)H dehidrojenaz (kinon 1) (NQO1), sitozolik ve mitokondriyal/mangan süperoksit dismutaz (MnSOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimlerini şifreleyen yapısal genlerin, redoks sinyal ileti yollarındaki mediyatör proteinlerin ARE regülatör nükleotid dizisi üzerinden aktivasyonunu indükler (Howden 2013). Nrf2 ile transkripsiyonu düzenlenen antioksidan enzimler, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önem taşır. Nrf2-Keap1 ilişkisi, miyokardiyal dokudaki redoks homeostazisinin düzenlenmesi için önemlidir (Rajasekaran vd., 2011; Muthusamy vd., 2012). Nrf2 redoks durumundaki değişimlere duyarlı bir protein olan Keap1 ile etkileşime girerek aktivatör etkisi baskılanabilen bir transkripsiyon faktörüdür.

PGC-1 α kalp kasında mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı, neovaskülarizasyonu, yağ asidi oksidasyonunu aktive eder (Rowe vd., 2010). Nrf2, PGC-1 α

gen ekspresyonunu ARE antioksidan cevap elemanı üzerinden uyarır. PGC-1 α ise antioksidan genlerin ekspresyonlarını Nrf2 aktivasyonu ile entegre olarak kontrol eder (Gureev vd., 2019). Redoks modölatör özelliğindeki farmakolojik etken maddelerin kardiyopulmoner bypass sırasında intravenöz veya kardiyopleji ile uygulanmasının, ROS'un oksidatif hasar etkilerini azaltabileceği ön görülebilir.

Oksidatif stres ve bozulmuş redoks homeostazisi, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz (MS), frontotemporal demans, Friedrich ataksi, Huntigton hastalığı (Barnham vd., 2004; Johnson & Johnson 2015), kardiyovasküler hastalık (Smith vd., 2016; Alfieri vd., 2011), kapak hastalığı (Zeng vd., 2016), enflamasyon hastalıkları (ateroskleroz (Chen vd., 2018), romatoid artrit (Ferrandiz vd., 2018), enflamatuvar bağırsak hastalığı), solunum yolu hastalıkları (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Cuadrado vd., 2018) ve viral enfeksiyonlar (Paracha vd., 2013; Ivanov vd., 2016; Delgado-Roche vd., 2020) gibi birçok hastalığın ortak özelliğidir. Fizyolojik şartlar altında ROS oluşum hızı ve antioksidan savunma mekanizması homeostatik bir denge halinde bulunur. Yüksek düzeyde ROS oluşum hızı veya azaltılmış antioksidan savunma kapasitesi, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak oksidatif hasara yol açar. Kalp cerrahisi operasyonları sırasında hemen hemen tüm hastalarda belirli bir düzeyde iskemi ve reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasar meydana gelmektedir (Turer & Hill, 2010).

Biyolojik olmayan yüzeylerin kan bileşenleri üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Endotel olmayan yüzeylerin teması nedeniyle kardiyopulmoner bypass ve kapak cerrahisi sırasında kan hücrelerinde hasar oluşabilmektedir. Oksidatif stresin başlıca nedenleri pulsatil olmayan akış, kanın endotel olmayan yüzeylerle teması, kalp kan akışının cross-klemp ile kesilmesi, anestezi ilaçları, miyokardiyal hasar, kompleman sistem ve reperfüzyondur. Diğer taraftan nötrofiller, katekolaminler, kompleman sistem, aktive nötrofillerden salınan sitokinler, endotel hasarı, kallikrein kaskadı ve endotoksin salınımı da steril enflamasyon reaksiyonunun gelişmesinde rol oynar (Reed & Stafford, 1985; Weber vd., 2019).

Post-mitotik özellikteki miyokard dokusunda yaşlanmayla birlikte hücresel makromoleküllerin kümülatif oksidasyonuna bağlı olarak birtakım geri dönüşümsüz dejeneratif değişiklikler meydana gelmektedir. Aerobik metabolizmaya sahip kardiyomiyosit mitokondrileri moleküler oksijeni elektron transfer zincirinde zararsız bir ürün olan suya tetravalent olarak indirgerken aynı zamanda univalent indirgenme ile de kardiyovasküler

sistemdeki makromoleküllerde oksidatif hasara sebep olabilen ROS oluşturabilmektedir. Bu duruma Redoks Biyolojisinde “*Oksijen Paradoksu*” adı verilmektedir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarında ROS aracılı hasar oluşum hızının miyokard dokusunda ve sistemik dolaşımda arttığı bilinmektedir (Senoner & Dichtl, 2019). Kardiyovasküler yaşlanma ile ilişkili olarak miyokardiyal dokuda gözlenen histopatolojik değişiklikler, bozulmuş redoks homeostazisinden kaynaklanan makromoleküler oksidatif hasarın bir sonucudur (Cebe vd., 2014). Post-mitotik özellikteki kardiyomiyositlerin çok sınırlı rejeneratif kapasiteleri sebebiyle oksidatif hasara bağlı olarak onarım kapasiteleri sınırlıdır. Aynı zamanda ROS, miyokardiyal dokuda adaptif proteinler üzerinden iletimi sağlayan hormetik etkili hücrel redoks sinyalleri olarak kabul edilmektedir (Simsek vd., 2022). Fizyolojik düzeydeki ROS oluşumu redoks sinyal ileti mekanizmaları üzerinden hücre proliferasyonu, farklılaşması ve eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesini düzenleyerek kardiyomiyositlerin metabolik homeostazisinde rol oynar.

Literatürlerdeki çalışmalar reaktif oksijen/azot türleri (ROS/RNS) gibi serbest radikallerin oluşumunun ardından oksidatif hasarın kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde primer rol oynadığını göstermektedir (Simsek vd., 2022; Cebe vd., 2014; Panda vd., 2022; Moris vd., 2017). Aşırı ROS üretimi hücrel redoks dengesinin bozulmasına neden olduğundan, Nrf2 sinyal yolağının doğal ya da sentetik farmakolojik ajanlarla uyarılmasının, oksidatif hasara bağlı olarak gelişen dejeneratif hastalıkların tedavisinde terapötik bir strateji olabileceği görüşü son yıllarda öne sürülmektedir (Ulasov vd., 2021; Calabrese & Kozumbo, 2021).

Koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan hastalarda ve izole kapak hastalığı cerrahisi yapılan hastaların miyokardiyal dokularında iskemi ve repüfüzyon hasarı görülebilmektedir (Maeda & Ruel, 2015; Turer & Hill, 2010; Wang vd., 2022). Söz konusu hasarın sistemik dolaşımdaki redoks homeostasisine etkilerini inceleyen karşılaştırmalı bir araştırma güncel literatürde bulunmamaktadır. Projemizde koroner arter bypass greft cerrahisinin sistemik redoks homeostazisi üzerine olan etkilerini pre-operatif ve post-operatif dönemde redoks biyobelirteçleri ve antioksidan sistem transkripsiyon faktörleri düzeyinde araştırarak ve benzer patogeneze sahip koroner arter hastalığı olmayan, elektif izole kapak replasmanı yapılan hastalarla karşılaştırarak KBP ile ilişkili oksidatif hasarının en aza indirgenbilmesine yönelik olası etkin stratejilerin geliştirilebilmesine katkıda bulunabilmeyi amaçladık.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE KAPAK HASTALIKLARI

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve kan damarlarını etkileyen bir grup bozukluktan meydana gelir (Pagidipati & Gaziano, 2013). Kardiyovasküler hastalığın altında yatan ve ateroskerozu uyaran nedenler geniş bir spektrumda çeşitlilik gösterir. Dislipidemi, hipertansiyon ve tütün kullanımı bu etiyolojik faktörler arasında sayılabilir (Wong vd., 2022). Kardiyovasküler hastalıklar yaşam boyunca kademeli olarak gelişen ve uzun süre asemptomatik olarak seyreden kronik dejeneratif hastalıklardır (Francula-Zaninovic & Nola, 2018). Kardiyovasküler hastalıkların temelinde ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve arteriyel hipertansiyon gibi nedenler yatar (Cheung vd., 2000; Frak vd., 2022). Koroner arter hastalıkları sağlık alanındaki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Koroner arter bypass greft cerrahisi çoklu damar koroner arter hastalarında revaskülarizasyonun sağlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Koroner arter bypass greft cerrahisi, koroner ateroskleroz nedeniyle yeterince kan akışı sağlanamayan miyokardın arter ve ven greftler kullanılarak kanlanması ve oksijenasyonunun sağlanmasıdır. Koroner arter bypass greftleme tekniği-koroner iskemi ve miyokard enfarktüsü meydana gelme olasılığını azaltmak, sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve egzersiz toleransını arttırmak amacıyla yapılır. Majör ve kompleks olan bu cerrahi girişim mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkileyecek kalp yetmezliği, post-operatif aritmi, solunum yetmezliği, post-operatif akut renal hasar ve serebrovasküler olaylar gibi komplikasyonları içerebilir. Günümüzde olası post-operatif komplikasyonları azaltmaya yönelik tedavilerin ve revaskülarizasyon tekniklerinin gelişmesi koroner arter bypass greft cerrahisi uygulamalarının daha sorunsuz olarak gerçekleşmesini sağlamaktadır (Lafçı vd., 2014; Mavili vd., 2016).

Diğer taraftan kapak hastalıkları kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetersizliğinden sonra gelen en sık rastlanılan mortalite ve morbidite nedenlerini oluşturur. İleri yaş, tütün kullanımı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve tip II diyabet temel risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Kapaklardaki dejeneratif değişiklikler genellikle ilerleyen yaşa bağlı olarak çıksa da romatizmal ateş, doğumsal kalp bozuklukları, infektif endokardit, kardiyomiyopatiler kapak hastalığına yol açan diğer nedenlerdir. Kapak hastalığı bir veya birden fazla kapakta

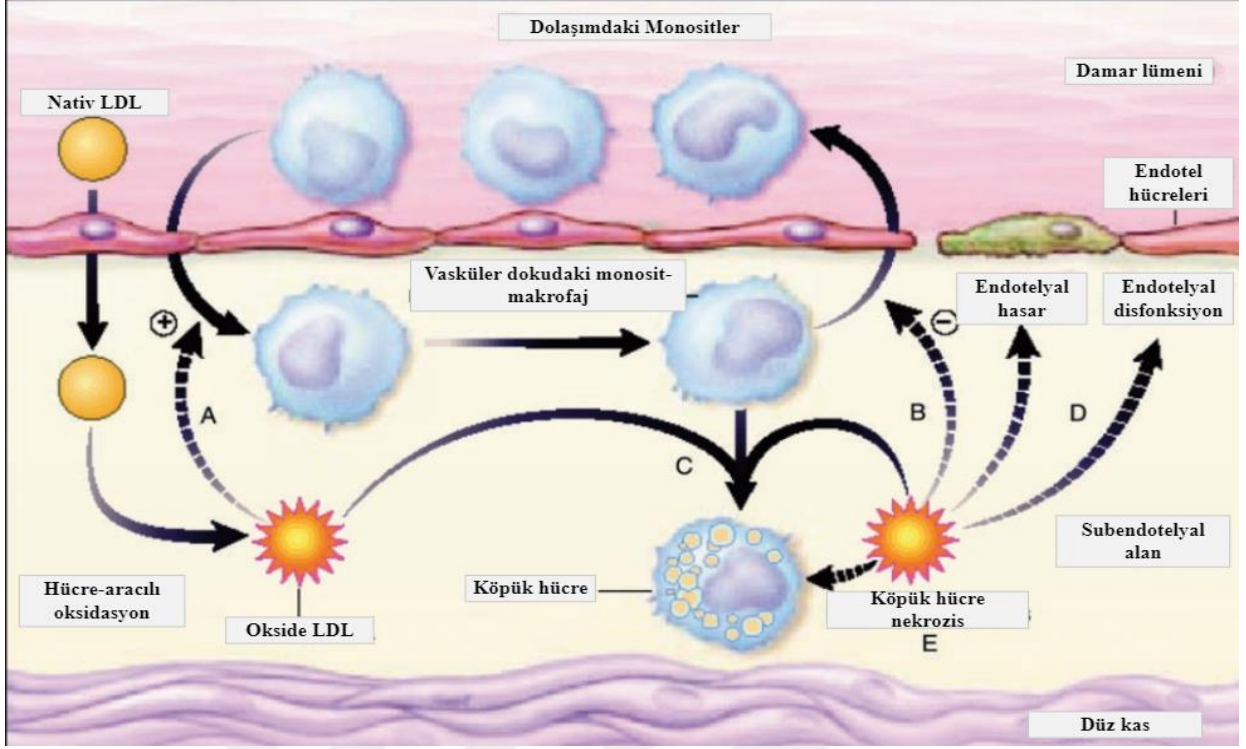
(aortik, mitrali triküspit, pulmoner) ortaya çıkabilir. Kapaklar en dışta kapak endotelial hücreleri olmak üzere üç ayrı tabakadan oluşan ekstraselüler matriksten oluşur. Ekstraselüler matriks kapağı mekanik destek ve dayanıklılık sağlayan kolajen, proteoglikanlar ve elastini içerir. Genetik, edinsel ve çevresel faktörlere bağlı olarak ekstraselüler matriksin yapısının değişime uğraması sonucu endotel ve interstisyel hücrelerle iletişiminin bozulması kapak hastalığına yol açar. Kapak hastalıkları klinik tablo olarak darlık (stenoz), yetersizlik (regürjitasyon) veya aynı kapakta darlık ve yetersizliğin birlikte gelişmesine bağlı olarak meydana gelebilir. Kapak hastalıkları cerrahisi tüm kalp damar cerrahisi vakalarının yaklaşık %10 -20'lik bir kısmını oluşturur (Maganti vd., 2010; Malarly Carter vd., 2022; Zeng vd., 2016).

Kalsifikasyonla ilişkili aortik kapak hastalığında oxLDL gibi aterosklerotik risk faktörleri önem taşır. Monositler gibi enflamatuvar hücreler aterosklerozdakine benzer bir mekanizmayla kapak dokusuna infiltre olur. Bu sırada ekstraselüler matriksin remodeling sürecini başlatmak üzere interlökinler salınır. Kapak hastalıkları ile ilgili biyobelirteçler arasında asimetrik dimetilaminoarjinin (ADMA), doku plazminojen aktivatör (tPA), C-reaktif protein (CRP) sayılabilir (Zeng vd., 2016).

2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerozda birçok metabolik yolağın vasküler dokudaki ve sistemik dolaşımdaki regülasyonu bozulmaktadır. Sitokin/kemokin ekspresyonundaki artış, proenflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ve bozulmuş redoks homeostazisine bağlı olarak oksidatif stresin artışı bu yollara örnek olarak verilebilir (Kattoor vd., 2017).

Dislipidemi, hipertansiyon ve tütün kullanımı gibi ateroskleroz uyaranları endotel hücrelerinde kemotaktik moleküllerin ekspresyonunu uyararak fizyopatolojik değişikliklere yol açmaktadır. Söz konusu fizyopatolojik değişiklikler vasküler bütünlüğü ve homeostazisi bozarak damar fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partiküllerinin subendotelial alana girmesi düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından oksidatif süreçlerin başlatılmasına yol açar. Aterogenez, oksitlenmiş LDL (oxLDL) monositlerin damar duvarına kemotaksisini uyarması, monositlerin damar lümenine çıkışını engellenmesi, damar çeperinde köpük hücre oluşumunun uyarılması, köpük hücrelerinin subendotelial alanda birikip giderek nekrotik bir görünüm alması aşamalarından geçer (Diaz vd., 1997; Maiolino vd., 2013; Stocker & Keaney 2004) (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi: Endotel hasarına bağlı olarak subendotelial alana geçen nativ LDL düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi vasküler hücreler tarafından oksidatif modifikasyona uğratılır. OxLDL dolaşımdaki monositlerin subendotelial alana kemotaksisini stimüle eder (A), Monositlerin yeniden damar lümenine geçmesini engeller (B), oxLDL ile köpük hücre oluşumu uyarılır (C), oxLDL'nin subendotelial alandaki birikimine bağlı olarak oluşan köpük hücreleri endotelial disfonksiyona neden olur (D) köpük hücre nekrozu gerçekleşir (E) (Diaz vd.,1997).

Aterogenezde monositler ve T-lenfositlerinin aktivasyonu ile ilişkili olarak vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonunun yanı sıra çöpçü reseptörlerin ve toll benzeri reseptörlerin upregülasyonu da gerçekleşir (Hansson vd., 2006). Hücrel adhezyon molekülleri olan ve ateroskleroz risk faktörleri tarafından sentezi uyarılan VCAM-1, E-selektin ve P-selektin dolaşımdaki monositlerin ve T-lenfositlerinin subendotelial tabakaya geçişine izin verir. Enflamatuvar cevaptan sorumlu hücrelerdeki NADPH oksidaz (NOX) ve miyeloperoksidaz etkisiyle LDL'nin oksidasyonundan sorumlu ROS oluşumu gerçekleşir. Çöpçü reseptörler apoptotik hücre kalıntılarını, bakteriyel endotoksinleri ve oxLDL'yi bir araya getirerek süperoksit radikal anyonu oluşumundan sorumlu köpük hücrelerin meydana gelmesine yol açar (Hansson vd., 2006).

Aterosklerozun ilerleyen aşamalarında makrofajlar, ekstraselüler matriksin bütünlüğünü bozarak aterom stabilizasyonunun azalmasına, dolayısıyla aterom plakların erozyonuna veya yırtılmasına neden olur. Bu durum tıkaçıcı trombüs oluşumuna sebep olan

proenflamatuvar özellikleri nedeniyle aterogenezde kritik rol oynar (Sugiyama vd., 2001; Senoner & Dichtl, 2019).

2.1.2. Redoks Sinyal İleti Mekanizmaları, Kardiyovasküler Sistem ve Ateroskleroz

Geçmiş dönemlerde ROS ile ilgili olarak genel kabul gören “*artmış oksidatif stres, makromoleküllerde oksidatif hasar, metabolik yolların fonksiyonlarda azalma ya da bozulma*” paradigması günümüzde fizyolojik düzeydeki ROS oluşumunun ROS ile uyarılan redoks sinyal yollarının optimum düzeydeki regülasyonunun fizyolojik ve patofizyolojik önemini araştırılmasına bırakmıştır (Atayik & Çakatay, 2023; Catalgol & Kartal Ozer, 2010; Haghikia & Landmesser, 2018; Madamanchi & Runge, 2013). Mitokondriyal elektron transfer sistemi, NOX, ksantin oksidaz, lipoksijenazlar ve miyeloperoksidazlar kardiyovasküler sistemdeki ROS’un primer kaynaklarıdır. Fizyolojik düzeylerdeki hidrojen peroksit redoks sinyal ileti mekanizmalarını pek çoğunda geri dönüşümlü oksidasyon mekanizmasıyla rol oynayan önemli bir mesajcıdır (Zuo vd., 2022). Redoks sinyal yollarında görevli olan sinyal iletiden görevli mediatör proteinlerin primer yapısındaki metiyonin, sistein, tirozin gibi spesifik amino asit bakiyeleri geri dönüşümlü oksidatif modifikasyona uğrar. Söz konusu amino asit R yan zinciri modifikasyonlarına tiyol gruplarının disülfitlere ve sistein sülfonik aside oksidasyonu, S-glutasyonlanma / deglutasyonlanma ve S-nitrozillenme / denitrozillenme örnek olarak verilebilir (Madamanchi & Runge, 2013). Kardiyovasküler sistemde ROS ile dinamik olarak posttranslasyonel regülasyonu yapılan proteinler fosfatazlar, kinazlar, transkripsiyon faktörleri, taşıyıcı proteinler, hücre iskeleti ve yapısal proteinler, GTPaz’lar, metabolik ve antioksidan enzimler ve solunum proteinleri olarak sayılabilir. ROS ile uyarılan redoks sinyalleri kısa süreli düzenlemede iyon kanalları ve kontraktıl proteinler üzerine etkili olurken, uzun süreli düzenleme protein kinaz, protein fosfataz ve redoks durumuna duyarlı Nrf2 ve PGC-1 α gibi transkripsiyon faktörleri ile gerçekleşir. Söz konusu proteinlerde meydana gelen ROS aracılı geri dönüşümlü modifikasyonlar kardiyovasküler sistemde yer alan dokulardaki fibroblast, endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinin fonksiyonları açısından önem taşır. Sinyal ileti yollarındaki redoks regülasyonundaki bozukluklar ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve iskemi-reperfüzyon hasarına yol açabilmektedir (Madamanchi & Runge, 2013).

Aterogenez sırasında oluşan ROS redoks sinyal ileti mekanizmalarını çeşitli basamaklarda etkileyerek patogenezde rol oynar. Miyeloperoksidaz etkisiyle HDL’nin esas bileşenlerinden olan apoA-1 klorlanması makrofajlardaki kolesterol’ün makrofaj “ATP-

binding cassette transporter” (ABCA1) HDL’ye geçişini engeller. ApoA1’in klordanarak oksidatif modifikasyonu, ApoA1 tarafından lesitin-kolesterol açıltransferaz aktivasyonunu olanaksızlaştırır (Madamanchi & Runge, 2013). Knock-out hayvanlar kullanılarak yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar; ROS ile regüle edilen ve aterogenez patogenezinde rol oynayan sinyal yollarında p66Shc, protein kinaz C β (PKC β), c—Jun terminal kinaz2 (JNK2), NOX1,2,4 efektör olarak görev aldığını göstermektedir (Madamanchi & Runge, 2013). NOX ve mitokondri kaynaklı ROS aterogenezde önemli rol oynar (Zuo vd., 2022). Makrofajın köpük hücresine transformasyonunda NOX’tan kaynaklanan ROS oxLDL’nin reseptör aracılı transportunu kolaylaştırırken ABCA1 ve ABCG1 transkripsiyonunu inhibe eder. Diğer taraftan mitokondri kaynaklı ROS çok sayıda sinyal yolağını aktive ederek NLR pürin içeren domain ailesi 3 (NLRP3) ve Nf- κ B aracılı IL-1 β sentezini uyarır (Zuo vd., 2022). Forkhead box o (FOXO) transkripsiyon faktörleri kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. FOXO4 immün hücre homeostasis, sitokin sentezi, antioksidan savunma, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında fonksiyoneldir. FOXO proteinlerinin aktivasyonu insülin/Akt yolağı üzerinden ateroskleroza karşı koruyucu rol üstlenir (Zhu vd., 2011).

2.1.3. Protein Oksidasyonu ve Ateroskleroz

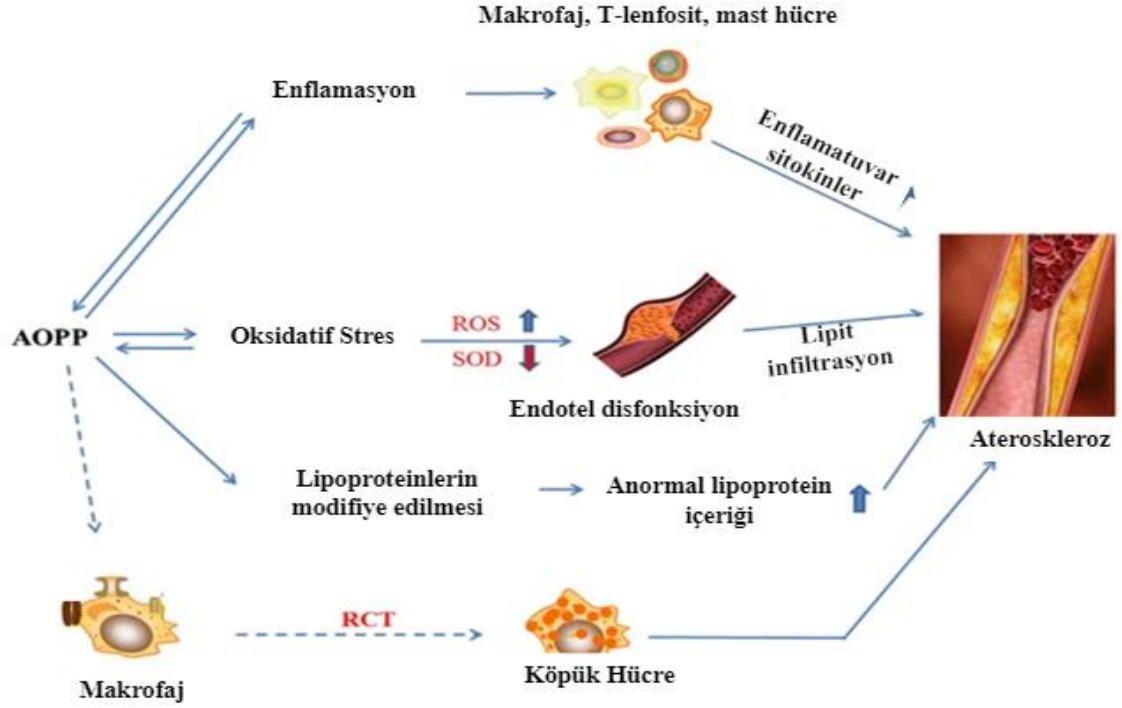
Proteinlerde oksidatif modifikasyonlara yol açan çok sayıda mekanizma bulunur (Simsek vd., 2020; Simsek & Çakatay, 2019; Yanar vd., 2020). Söz konusu mekanizmaların çeşitliliği proteinlerde farklı amino asitlerin yer almasına ve farklı ROS etkilerine bağlıdır. Sisteindeki tiyol gruplarının oksidasyonunda olduğu gibi her amino asit için özel oksidasyon ürünleri bulunmakla birlikte PCO, AOPP genel protein oksidasyon belirteçleri klinik ve deneysel çalışmalarda yaygın olarak kabul görmektedir (Cebe vd., 2014; Çakatay vd., 2008; Kayalı vd., 2007; Şimsek vd., 2019).

Protein karbonilasyon mekanizmaları genel olarak iki ana başlık altında incelenebilir (Kayalı & Çakatay, 2004). Serbest radikaller primer modifikasyon reaksiyonları ile doğrudan proteinler üzerine etki ederek ya da şeker ve lipidlerin oksidasyon ürünlerinin sekonder modifikasyon reaksiyonları ile protein yapısındaki amino asitlerin yan zincirlerini değişime uğratmasıyla geri dönüşümsüz olarak PCO gruplarını oluşturur. Metal katalizli (Cu²⁺⁺, Zn²⁺⁺) protein oksidasyonu ve peptit bağlarının ROS etkisiyle yıkımı da PCO gruplarının oluşumunda etkili olan mekanizmalardır (Kayalı & Çakatay, 2004). Plazma proteinlerinin (Mutlu-Türkoğlu vd., 2005) LDL’deki apolipoproteinlerin (Alouffi vd., 2018) vasküler dokudaki yapısal

proteinlerin (Sigala vd., 2010) karbonilasyonlarının ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Sekonder modifikasyon reaksiyonlarına yol açan lipit hidroperoksitler ve karbonil bileşikler içeren ateromun lipit fraksiyonunda yer alır. Lipoprotein partiküllerinin apoproteinleri arter duvarında oksidatif modifikasyona uğrayarak T-hücresi aracılı immün cevaba yol açar (Libby vd., 2002).

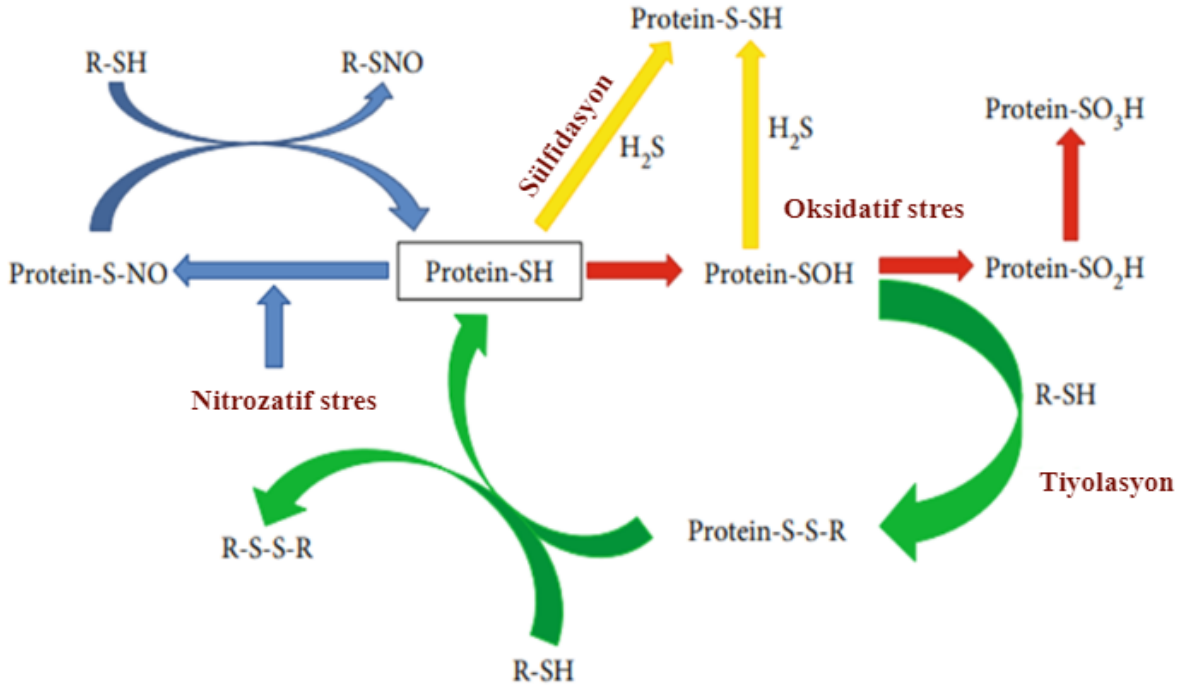
Diğer taraftan AOPP'nin de vasküler dokulardaki ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Bagyura vd., 2022; Sigala vd., 2010). AOPP, aterom plağında bulunan fagositlerdeki NOX'tan kaynaklanan ROS ve hipokloröz asit etkisine bağlı olarak meydana gelen protein oksidasyon ürünleridir. Aterom plaklarındaki fagositik hücrelerde bulunan NOX kompleksi tarafından meydana getirilen farklı özellikteki serbest radikaller (süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali) miyeloperoksidaz sistemi tarafından H₂O₂ ve Cl⁻ iyonları varlığında klor içeren oksidanlara dönüştürülür. Klor içeren oksidanlar serum albümin ile etkileşime girerek AOPP'yi oluşturur. AOPP içeriğinde ditirozin bulunan peptit çapraz bağlarını ve ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) grubundan pentozidini bulundurur (Witko-Sarsat vd., 1998). Bagyura ve ark'ları (2022) AOPP'nin aterosklerotik değişimleri saptamada erken dönem biyobelirteci olarak kullanılabileceğini belirtmektedir.

AOPP, makrofaj, T-lenfosit ve mast hücrelerinin de yer aldığı sitokin aracılı (IL-6, IL-1) enflamatuvar mekanizmaları tetikleyerek ateroskleroz sürecini başlatır. AOPP ayrıca, Stromal Hücre Kaynaklı Faktör-1 α (SDF-1 α) ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin ekspresyonunu artırarak hücrel adezyon sürecini başlatır. Diğer taraftan AOPP ters kolesterol transportunu çöpçü reseptör sınıf B tip 1(SR-B1) bağlanarak ve makrofajlardaki ATP-bağlayan kaset transporter A1 (ABCA1), ATP-bağlayan kaset transporter G1(ABCG1) ekspresyonunu downregüle ederek inhibe eder, köpük hücre oluşumunu ve aterosklerozu uyarır (Ou vd., 2017) (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2: İleri oksidasyon protein (AOPP) ürünleri ve endotelle ilişkili redoks sinyal yolları (Ou vd., 2017).

Protein tiyol (P-SH) gruplarının redoks regülasyonu sistemik (Sitar vd., 2013) ve hücrel (Lepedda vd., 2020) redoks homeostazisinin sağlanmasında önem taşır. Yaşlanmayla birlikte plazma total (T-SH) ve P-SH düzeylerinin azaldığı ortaya konulmuştur (Çakatay vd., 2008). Glutasyon ve tiyol-disülfid gruplarının redoks homeostazisindeki bozuklukların ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (Kızıltunç vd., 2016; Kondo vd., 2009). Plazma disülfid düzeylerinin koroner hastalıkta artmaktadır (Kızıltunç vd., 2016).



Şekil 2. 3: Protein tiyol (P-SH) gruplarının aterosklerozdaki oksidasyon mekanizmaları (Lepedda vd., 2020) .

Protein tiyol (P-SH) grupları aterogenezde farklı oksidasyon ürünleri oluşturur. Bu ürünler genellikle oksidatif ya da nitrozatif strese bağlı olarak meydana gelir (Lepedda vd., 2020) (Şekil 2.3).

2.1.4. Antioksidan Sistemler ve Ateroskleroz

Sistemik dolaşım ve vasküler dokuda çok sayıda enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemler bulunur. Enzimatik antioksidan sistemlere Cu, Zn-SOD, MnSOD, GPx ve CAT, non-enzimatik antioksidan sistemlere ise plazmada redoks tamponu olarak iş gören sistein ve diğer tiyol grubu içeren düşük molekül ağırlıklı bileşikler olan homosistein, glutatyon ve koenzim (Hansen vd., 2009) örnek olarak verilebilir. Sistemik dolaşım enzimatik antioksidan sistemlerden büyük ölçüde yoksun olduğundan enzimatik antioksidan sistemler vasküler duvar hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste bulunur (Hamilton vd., 2004).

Süperoksit dismutazlar tüm vasküler dokularda ve damar lümeninde süperoksit radikallerine karşı önemli bir antioksidan savunma sistemi oluşturur. Dismutazlar süperoksit radikallerini H₂O₂ ve suya indirir. Süperoksit dismutazın sitozolik (Cu, Zn-SOD ‘SOD1) ve mitokondriyal (MnSOD, SOD2) olmak üzere başlıca iki izoenzimi bulunur (Hamilton vd., 2004; Wassmann vd., 2004).

Glutasyon vasküler hücrelerdeki metabolik yollarda hücre içi redoks homeostazisini sağlayan önemli bir indirgen faktördür. Selenyum içeren bir antioksidan enzim olan GPx serbest radikal özelliğinde olmayan reaktif oksijen türevleri kapmasındaki H_2O_2 ve lipit hidroperoksitleri reaksiyon ürünü olarak H_2O ve lipit türevi olan alkol bileşiklerini indirger. Bu sırada co-substrat olarak kullandığı glutasyonu indirgenmiş formdan (GSH) oksitlenmiş forma dönüştürür. GPx ekspresyonunda ya da aktivitesindeki azalma sonucunda lipit hidroperoksitleri ve H_2O_2 yeterince detoksifiye edilemez. Bu durumda peroksit bileşikleri geçiş metalleri (Cu^{2+} , Fe^{2+}) ile reaktivitesi yüksek düzeyde olan hidroksil (OH^{\cdot}) radikallerini oluşturur (Wassmann vd., 2004). Hidroksil radikalleri PCO oluşumdan sorumlu başlıca serbest radikal olarak kabul edilir (Kayalı & Çakatay, 2004).

İntraselüler bir antioksidan enzim olan CAT esas olarak peroksizomlarda bulunmakla birlikte sitozolde de yer alır. Katalaz (CAT) süperoksit dismutaz etkisiyle ve elektron transfer zinciri gibi diğer metabolik yollarda oluşan H_2O_2 'i su ve moleküler oksijene yıkar. CAT aynı zamanda peroksidaz etkisine de sahip olduğundan organik peroksitlerle de reaksiyona girerek su ve organik alkollerini oluşturur. CAT aktivitesinin optimum düzeyde tutulması sınırlı GSH düzeylerinde ve azalmış GPx aktivitesinde hücrelerin oksidatif hasara karşı savunmasında önem taşır (Wassmann vd., 2004).

Enzimatik antioksidan sistemler aterosklerotik hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar (Wassmann vd., 2004). Aterosklerotik hastalığın gelişimini ya da ilerlemesini engellemeye yönelik antioksidan vitamin kullanımının etkisiz, çoğu kez zararlı olduğuna yönelik çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle antioksidan enzim sistemlerinin aktivitelerini modüle etmeye yönelik terapötik yaklaşımlar önem kazanmaktadır (Antoniades vd., 2020; Kang & Kang, 2013). NOX, ksantin oksidaz ve endotelial nitrik oksit sentaz gibi pro-oksidan enzimler normal koşullar altında fizyolojik düzeyde ROS oluştururlar. Pro-oksidan aktivite ile oluşan fizyolojik düzeydeki ROS hücrel redoks sinyal ileti yollarında kullanılır. Fizyolojik düzeyleri SOD, GPx ve CAT aktiviteleri ile kontrol edilir (Antoniades vd., 2020). SOD, GPx, CAT'dan oluşan antioksidan savunma mekanizmaları yüksek düzeyde ROS ile etkileşime girdiklerinde aktivite kaybına uğrarlar. Yüksek düzeydeki ROS söz konusu antioksidan enzimlerin DNA'daki cevap elemanı (ARE: 5'-TGACNNNGC-3') aracılığıyla ekspresyonunu uyarır. Azalmış antioksidan enzim aktivitesi ya yüksek düzeyde oksidatif stresi ya da yetersiz düzeydeki antioksidan savunmayı ifade eder. Durumu stabil olan koroner arter hastalarında dahi yüksek düzeyde oksidatif stres görülebilmektedir (Covas vd., 2009). Flores-

Mateo ve ark. (2009) yılında yayınladıkları metaanaliz çalışmasında koroner arter hastalarında SOD, GPx, CAT aktiviteleri arasında ters yönlü güçlü bir ilişki görüldüğü sonucuna ulaşmışlardır.

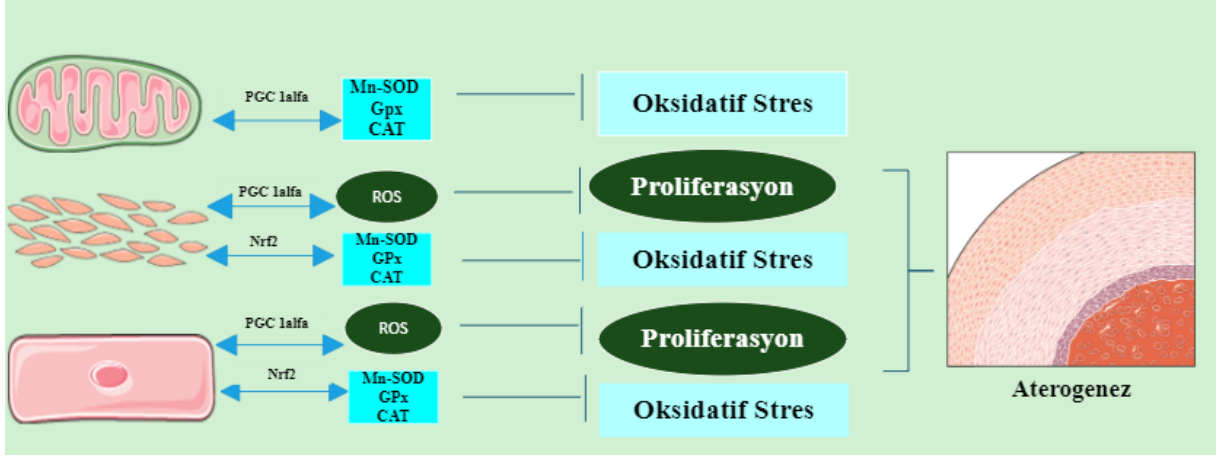
2.1.5. Antioksidan Sistem Transkripsiyon Faktörleri ve Ateroskleroz

Nrf2-Keap1 sinyal yolağının aktivasyonu oksidatif stres ve elektrofilik bileşikler tarafından uyarılır. Nrf2, NFE2L2 geni tarafından kodlanan, ateroskleroz patogenezi ile doğrudan ilişkili antioksidan sistem transkripsiyon faktörüdür. Hedef genleri arasında antioksidan enzimleri şifreleyen genlerin yanı sıra glutatyon sentezinden sorumlu enzimler, hem oksijenaz-1 (HO-1), NQO1 ve glutatyon-S-transferaz da (GSTs) yer alır. Mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak görülen ROS oluşumundaki artış aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi ile yakından ilgilidir (Suárez-Rivero vd., 2021). Nrf2 miyokardiyal dokuda hasarlı mitokondrilerin mitofaji yoluyla ortadan kaldırılmasında fonksiyoneldir. Nrf2 ayrıca PGC-1 α ekspresyonunu arttırarak mitokondriyal biyogenezi uyarır (Chen, 2022). Nrf2 sinyali lipit homeostazisi gibi pek çok fizyolojik süreçte rol oynadığı gibi, aynı zamanda köpük hücrelerinin oluşumu, makrofajların kemotaksisi, vasküler redoks regülasyonu ve enflamasyon gibi patofizyolojik süreçlerde de yer alır. Nrf2 anti-aterojenik özelliklerinin yanı sıra pro-aterojenik özelliklere de sahiptir (Hosoya vd., 2005; Mimura & Itoh, 2015). Nrf2 pro-aterojenik etkileri kapsamında aynı zamanda *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), hücre yüzey ölüm reseptörü (Fas), stearoil-KoA desaturaz (Scd1), sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c (Srebp-1c) ve küçük heterodimer partner (SHP) genlerini şifreler. Lipojenik genler sistemik lipit metabolizmasını etkileyerek aterogenezde etkili olur (Karasawa vd., 2011; Mimura & Itoh, 2015). Nrf2 farklı metabolik yollar üzerinden aterogenezi uyarabilir (Araujo vd., 2012). Köpük hücrelerinin oluşumu (Ooi vd., 2017) veya makrofajlarda IL-1 α 'nın ekspresyonunu artırarak aterogenezin başladığı lezyon bölgelerine monosit migrasyonunu başlatır (Freigang vd., 2011). Nrf2 CD36 çöpçü reseptörlerinin ekspresyonunu da modüle eder. Çöpçü reseptörler, makrofajlarda oxLDL'nin hücre içine alımı birikimi ve dolayısıyla köpük hücrelerinin oluşumundan sorumludur (Ishii vd., 2004). Nrf2 ayrıca vasküler düz kas hücrelerini oksidatif hasara karşı korumaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılayan anti-aterojenik özellikteki HO-1 ve NQO1 enzimlerinin ekspresyonlarının uyarır. (Cheng vd., 2012; Kim vd., 2009; Alonso-piñeiro vd., 2021).

Keap1 sitozolik yerleşim gösteren endojen Nrf2 inhibitörüdür (Canning vd., 2015). Nrf2 N-terminali (Neh2 alanı) aracılığıyla Keap1 ile bağlanmaktadır (Bellezza vd., 2018). Keap1

yapısında Nrf2 ile etkileşime girebilen çok sayıda tiyol grubu içermektedir. Tiyol gruplarının oksidasyonu konformasyonel değişimlere yol açar (Holland vd., 2008). Oksidatif stres durumunda sitoplazmik Keap1 proteozomal degradasyon yolağına yönlendirilir ve Nrf2'nin hedef genlerin ekspresyonunu sağlamak üzere nükleusa translokasyonu gerçekleşir (Bellezza vd., 2018). Nrf2'nin ubikuitin proteozom yolağına yönlendirilmesi Keap1'dan bağımlı ya da bağımsız olarak gerçekleşebilmektedir. Keap1 yapısında bulunan sistein bakiyelerine ait tiyol grupları Nrf2'ye bağlanma da fonksiyoneldir. Söz konusu tiyol gruplarının oksidasyonu Keap1'de konformasyonel değişime yol açar. Bu nedenle Keap1 aynı zamanda redoks durumuna duyarlı bir reseptör olarak iş görür (Kobayashi vd., 2004). Keap1'daki sistein bakiyelerinin oksidasyonu Nrf2'nin Keap1'e bağımlı degradasyonunu uyarır (Zhang & Hannink, 2003). Yukarıdaki nedenlere bağılı olarak redoks dengesinin sağlanmasında Keap1'nin önemli bir farmakolojik hedef olabileceği görüşü öne sürülmüştür (Dayalan Naidu & Dinkova-Kostova, 2020).

Diğer bir transkripsiyon faktörü olan PGC-1 α ise uzun dönemli metabolik regülasyon gerektiren çok sayıda metabolik yolağı ile ROS homeostazisini kontrol eden ve aterogenezde rol oynayan bir koaktivatördür (Şekil 2.4): PGC-1 α koaktivatör olarak kalp kasında neovaskülarizasyonu, mitokondriyal biyogenez, oksidatif metabolizmayı ve glukoz/yağ asidi metabolizmasını uyaran çok sayıda transkripsiyon faktörünü aktive eder (Liang & Ward, 2006; Rius-Pérez vd., 2020). PGC-1 α vasküler homeostazisin sağlanmasında önemli fonksiyonlara sahiptir. PGC-1 α kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili anti-enflamatuvar, antioksidan sinyal yolaklarının regülasyonunda rol oynamaktadır (Shapiro vd.,2016; Kadlec vd., 2016). PGC-1 α vasküler düz kas hücrelerine serbest yağ asitleri ile uyarılan proliferasyon, migrasyon ve enflamasyona karşı korur (Chong vd., 2020). Aterosklerotik hastalardan elde edilen dokularda PGC-1 α ekspresyon düzeylerinin miRNA'larla ilişkili olarak azaldığı bildirilmektedir (Wei vd., 2021; Xue vd., 2015).



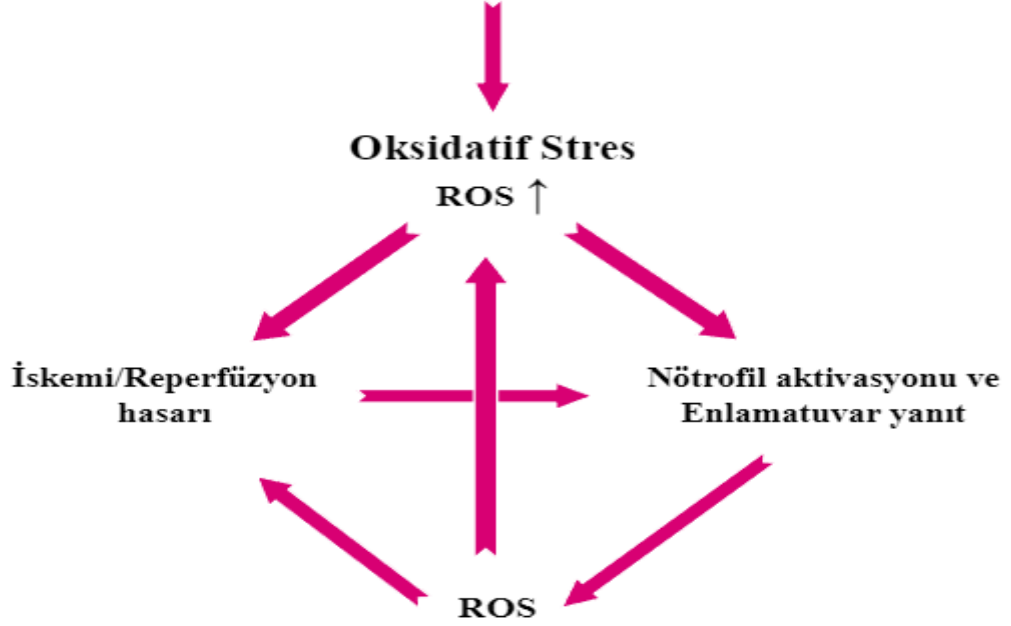
Şekil 2. 4 Vasküler dokulardaki peroksizom proliferatör reseptör gama koaktivatör 1α'nın (PGC-1α) yolunun mitokondri, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerindeki aterogenez patogenezine etkisi.

2.1.6. Koroner Bypass'ın Redoks Sistemlerine Etkisi

Kalp ve akciğerleri bypass ederek kanı oksijenlendiren KBP tekniğinin geliştirilmesi ve klinik uygulamaya konulması kalp cerrahisinde devrim niteliğinde bir gelişmedir. Kardiyopulmoner bypass getirdiği avantajlarının yanında bazı dezavantajları da taşımaktadır. Kanın endotel dışı sentetik yüzeylerle cerrahi sırasındaki teması söz konusu dezavantajları beraberinde getirir (Laffey vd., 2002; S vd., 1997; Planinc vd., 2022). Kardiyopulmoner bypass sırasındaki oksidatif stresin kaynakları (Şekil 2.5): pulsatil olmayan kan akışı, kanın endotelial olmayan yüzeylerle teması, cross-klemp, anestezi ilaçları, miyokardiyal hasar, kompleman sistemi ve reperfüzyon olarak sıralanabilir. Diğer taraftan katekolaminler, kompleman sistemi, aktive nötrofillerden salınan sitokinler, endotel hasarı, kallikrein kaskadı da steril enflamasyon ilişkili ROS oluşumuna yol açar (Weber vd., 2019).

Kalp kardiyopleji solüsyonuyla kontrollü arrest durumuna getirildiğinde iskemi meydana gelebilir. İskemiye takip eden reperfüzyon olayı da ROS oluşumunu tetikler (Milei vd., 2007; Leong vd., 2010; Planinc vd., 2022). Kardiyopulmoner bypass sırasında, miyokardiyal dokuya kan akışının yetersiz olmasına bağlı olarak ATP'nin hipoksantine yıkılması hızlanmakta ve bu yolaktaki ksantin oksidaz aktivitesi ile oluşan süperoksit radikalleri iskemik hasara neden olmaktadır (Suleiman vd., 2001, 2008; Zakkar vd., 2015). Süperoksit dismutazla katalizlenen reaksiyonla süperoksit radikal anyonu hidrojen peroksite dönüşür. Hidrojen peroksit Fenton reaksiyonu ile Fe^{2+} Cu^{2+} Mn^{2+} gibi geçiş metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalini oluşturur. Hidroksil radikali çeşitli moleküllerden elektron alma özelliğindedir ve bu reaktif özelliği nedeni ile farklı serbest radikallerin oluşumuna neden olur (Haga vd., 1993; Kawahito vd., 2000; Zakkar vd., 2015).

Kardiyopulmoner Bypass



Şekil 2. 5:Kardiyopulmoner bypass sırasında enflamatuvar yanıtını tetikleyen faktörler.

Miyokardiyal iskemi sırasında, oksijen sağlanmasında azalma görülmesine bağlı olarak elektron transfer sisteminin devre dışı kalması nedeniyle ATP sağlanmasının daha az olduğu anaerobik glikolize geçiş olur. Anaerobik glikoliz sonucu oluşan laktat hücresel pH'nın azalmasına ve doku nekrozuna yol açar (Sanada vd., 2011; Lillo-Moya vd., 2021). Kardiyomiyositlerin redoks homeostazisinden sorumlu non-enzimatik antioksidanlar koenzim Q10, askorbik asit ve tokoferollerdir. Enzimatik antioksidan sistemleri olan SOD, GPx, CAT iskemiye bağlı olarak oluşan ROS'un etkisizleştirilmesinde fonksiyoneldir (Kevin vd., 2005).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.HASTA GRUPLARI ve ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME-DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza dâhil edilen vakalar Ocak 2023 ve Temmuz 2023 tarihlerinde Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde elektif koroner arter bypass greftleme (n=28) ve koroner arter hastalığı olmayan, elektif izole kapak replasmanı operasyonu yapılan (n=26) hastalar arasından seçildi.

Çalışmaya Dâhil Edilme Ölçütleri:

- I. 18-75 yaş arası hastalar
- II. Koroner arter hastalığı nedeniyle elektif koroner arter bypass cerrahisi yapılması
- III. Koroner arter hastalığı olmayan, elektif kapak operasyonu planlanan hastalar
- IV. Vücut kitle indeksi 18.5-30 kg/m² arası olması

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

- I. 18 yaştan küçük olmak, 75 yaşından büyük hastalar
- II. Koroner arter bypass ile birlikte kapak cerrahisi (kombine cerrahi prosedür) gerektiren hastalar.
- III. Vücut kitle indeksi > 30 kg/m² obez hastalar
- IV. Acil koroner bypass uygulanan hastalar

3.2. ETİK SÜREÇ ve PROJE DESTEĞİ

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından (06.09.2022 tarihli ve 307 No kararlar) uygun görülmüştür.

İstanbul Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü (17.10.2022 tarihli ve 71211201-511058 sayılı) kararıyla çalışmamızın Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde yürütülmesi uygun görülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar ameliyat öncesinde çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formları imzalatılmıştır.

Projemiz İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlanan bütçeyle desteklenmiştir (Proje No: TYL-2023-36884).

3.3. ÖRNEKLERİN ve DEMOGRAFİK VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda kardiyopulmoner bypass'ın etkilerini araştırmak için, cerrahinin hemen yarım saat öncesinde ve cerrahi sonrası ilk yarım saat içinde sistemik dolaşımdan, sarı kapaklı jeli tüplere venöz kan örnekleri alındı. Toplanan kan örneklerinin serum fraksiyonuna ayrılması amacıyla 20 dakika dik pozisyonda bekletildikten sonra 3000 g'de 10 dakika santrifüjlendi. Elde edilen serumlar ependorflarda 250'şer mikrolitrelik porsiyonlara ayrılarak her hasta için ayrı ayrı etiketlendi. Örnekler analizlerin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Redoks sistem biyobelirteçleri ve antioksidan sistem transkripsiyon faktörleri ile ilgili biyobelirteçler İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

3.4. ANALİZLERDE KULLANILAN CİHAZLAR

Optik okuyucu; Biotek Hybrid Reader, Freidrichshall, Almanya, ELISA yıkama; Biotek Instruments, Winooski, ABD, Hassas terazi; Keern und Sohn GmbH, Balingen, Almanya, pH metre; Ohaus Starter 3100, New Jersey, ABD, Girdap karıştırıcı; Elektro-mag, İstanbul, Türkiye, Sıcak su banyosu; Lab Companion, Palm Bay, ABD

3.5. REDOKS BİYOBELİRTEÇLERİ ve İLGİLİ SİNYAL YOLAĞI AKTİVASYON FAKTÖRLERİ

Redoks biyobelirteçleri ve ilgili sinyal yolağı aktivasyon faktörlerinin düzeyleri venöz kan örneklerinde spektrofotometrik ve ELISA yöntemleriyle çalışıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3. 1: Redoks biyobelirteçleri ve ilgili sinyal yolağı aktivasyon faktörleri.

Redoks Biyobelirteç grubu	Parametre	Biyokimyasal özelliği ve oluşum mekanizması	Analitik yöntem
Protein oksidasyon biyobelirteçleri	PCO	Erken ve stabil protein oksidasyon belirteci(Bulut vd., 2017) Doğrudan: Metal iyon katalizli reaksiyon sonucu oluşan hidroksil radikallerinin Pro ve Lys bakiyelerini oksidasyona uğratması sonucu karbonillenmiş proteinler oluşur. (Wong vd., 2010) Dolaylı: Reaktif karbonil türleri (RCS) olarak adlandırılan şeker (Glioksal, Metilglioksal) ve lipit (Akrolein, 4-Hidroksinonenal) oksidasyon ürünlerinin protein yapısındaki Cys, His, Arg ve Lys amino asitlerindeki nükleofilik bakiyelere protein karbonilasyon reaksiyonları ile kovalent olarak bağlanmasıyla İleri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve ileri lipoksidasyon son ürünleri (ALEs) içeren karbonillenmiş proteinler oluşur.(Vistoli vd., 2017)	Kolorimetrik manuel (Reznick & Packer, 1994; Weber vd., 2015) ELISA HPLC (Weber vd., 2015)
	AOPP	Fagositik hücrelerdeki NADPH oksidaz aktivitesinden kaynaklanan serbest radikallere ve hipokloröz asit (HOCl) etkisine bağlı olarak oluşan plazma protein oksidasyon türleri. Aortik ateromlardaki fagositik hücrelerdeki NADPH oksidaz kompleksi tarafından üretilen ROS (süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali) miyeloperoksidaz sistemi tarafından H ₂ O ₂ ve Cl ⁻ iyonları varlığında klor içeren oksidanlara dönüştürülür. Serum albümin klor içeren oksidanlarla etkileşime girerek AOPP'yi oluşturur. AOPP yapısında ditirozin içeren peptit çapraz bağları ve AGEs grubundan pentozidin içerir. (Witko-Sarsat vd., 1996)	Kolorimetrik manuel (Witko-Sarsat vd., 1996) ELISA (Liu vd., 2019) HPLC
	P-SH	Plazma proteinlerindeki ROS etkisine duyarlı sistein tiyol (-SH) grubu. ROS fizyolojik oksidasyon koşullarında -SH gruplarını nitrozotiyol ve sülfenik aside, yüksek oksidasyon düzeyinde ise geri dönüşümsüz olarak sülfenik ve sülfonik asitlere oksitler (Hansen vd., 2009).	Kolorimetrik manuel (Hu, 1994)(Cebe vd., 2014) HPLC
Lipid peroksidasyon biyobelirteçleri	LOOH	Doymuş yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşimi sonucu oluşan erken dönem lipid peroksidasyon ürünü. Metal iyonlarının varlığında LOOH yıkılarak, peroksil (LOO*) ve alkoksil (LO*) radikallerini oluşturur. LOO* sonraki şamalarda reaktif aldehitler olan malondialdehit ve 4-hidroksinonenali verir (Ayala vd., 2014).	Kolorimetrik manuel. (Wolff, 1994) (Cebe vd., 2014) HPLC (Miyazawa, 2021)
Antioksidan kapasite biyobelirteçleri	MnSOD düzeyi	Mitokondri kaynaklı enzim proteininin eksprese edilen miktarı	ELISA
	GPx aktivitesi	Reaktif oksijen türevi olan hidrojen peroksidin ve lipid hidroperoksidlerin glutatyonun indirgen olarak kullanılmasıyla su ve ilgi alkol türevine yıkılması. Peroksidatif hasarın önlenmesi. (Ayala vd., 2014)	Kolorimetrik kit
	GPx düzeyi	GPx enzim proteininin eksprese edilen miktarı.	ELISA
	CAT aktivitesi	Reaktif oksijen türevi olan hidrojen peroksidin enzimatik olarak su ve moleküler oksijene yıkılarak uzaklaştırılması	Spektrofotometrik manuel. (Aebi, 1984)
	CAT düzeyi	CAT enzim proteininin eksprese edilen miktarı	ELISA
	Np-SH	Plazmada redoks tamponu olarak iş gören sistein ve diğer tiyol grubu içeren düşük molekül ağırlıklı bileşikler olan homosistein, glutatyon ve koenzim. (Hansen vd., 2009)	Kolorimetrik manuel. (Hu, 1994)
T-SH	Protein ve nonprotein tiyol gruplarının toplamı. (Hansen vd., 2009)	Kolorimetrik manuel. (Hu, 1994)	
Transkripsiyon faktörleri	Nrf2	Artmış oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin ilaç transporterlarının ve redoks duyarlı proteinlerin ekspresyonunu DNA'daki antioksidan cevap elemanı (ARE: 5'-TGACNNNGC-3') aracılığıyla aktive eden protein faktör	ELISA
	Keap1	Keap1 allosterik olarak Nrf2 aktivitesini inhibe eden faktör	ELISA
	PGC-1α	Kalp kasında mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı, neovaskülarizasyonu, yağ asidi oksidasyonunu ve ARE yi aktive eden faktör.	ELISA

PCO: Protein karbonil grupları, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, P-SH: Protein tiyol, LOOH: Lipit hidroperoksit, MnSOD: Mitokondriyal süperoksit dismutaz, GPx: Glutatyon peroksidaz, CAT: Katalaz, Np-SH: Non-protein tiyol, T-SH: Total tiyol, Nrf2: Nükleer faktör-eritroid (NF-E) 2-ilişkili faktör 2, Keap1: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1, PGC-1α: Peroksidom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1α

3.5.1. Protein Oksidasyon Biyobelirteçleri

3.5.1.1. Protein Karbonil Grupları

Reznick ve ark.'nın spektrofotometrik yöntemiyle tayin edildi, yöntemin esası Protein karbonil gruplarının (PCO) 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile oluşturduğu karbonil türevi olan kromoforik hidrazonların 360 nm dalga boyunda verdiği absorpsiyonun ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Yöntem sırasıyla I DNPH ile karbonil gruplarının reaksiyonu ve dinitrofenilhidrozon türevlerin oluşumunu, II Triklorasetik asit (TCA) ile proteinlerin çöktürülmesini, III Takip eden santrifüjleme işlemleri sonucunda pelettteki karbonil gruplarına bağlı olmayan fazla DNPH reaktifinin TCA ile yıkanarak uzaklaştırılmasını, IV Lipidler ve diğer karbonil grubu içeren spesifik olmayan DNPH-türevlerinin etanol-etilasetat karışımı ile yıkanıp santrifüjlenerek uzaklaştırılması aşamalarını içerir. Son aşamada PCO-dinitrofenilhidrozon türevlerini içeren peletin 6M Guanidin'de çözülmesi sağlanarak, örneğin absorpsiyon değeri 360 nm dalga boyunda reaktif köre karşı okundu. İlgili konsantrasyonlar DNPH'nin molar ekstinksiyon katsayısı $\epsilon=22000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ kullanılarak nmol PCO/ mg protein olarak hesaplandı. (Reznick & Packer, 1994)

3.5.1.2. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri

Hanasand ve ark.'nın (2012) yöntemi ile spektrofotometrik olarak 340 nm dalga boyunda tayin edildi. Örnekler 0.20 M sitrik asit ile 1/5 oranında dilüe edildi. Dilüsyonu gerçekleştiren örnekler ve kloramin-T standartlarına (0-100 $\mu\text{mol/L}$) 10 μL 1.16 M KI eklendi. Potasyum iyodür ilavesini takiben hızlı renklenme oluşan plaktaki kuyucukların absorpsiyon değerleri köre (190 μL 0.20 M sitrik asit ve 10 μL KI) karşı 340 nm'de iki dakika içinde okundu. Örneklerin İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) konsantrasyonları standart eğriden μmol kloramin- T eşdeğeri /L olarak hesaplandı.

3.5.1.3. Protein Tiyol Grupları

Protein tiyol grupları (P-SH) ve diğer tiyol fraksiyonları Miao-Lin Hu'nun kolorimetrik yöntemine göre çalışıldı (Hu, 1994).

3.5.2. Lipit Peroksidasyon Biyobelirteci

3.5.2.1. Lipit Hidroperoksit

Doymamış yağ asitlerinin ROS ile etkileşimi sonucu oluşan erken dönem (lipid peroksidasyonunun yayılarak ilerleme dönemi) primer oksidasyon ürünü olarak kabul edilen lipid hidroperoksit (LOOH) düzeyleri çalışıldı. LOOH düzeyleri Wolff ve ark.'larının kolorimetrik yöntemine göre 560 nm dalga boyunda ölçüldü (Wolff vd., 1994). FOX2 yöntemi

iki basamaklıdır: İlk basamakta LOOH'ler asidik ortamda Fe^{2+} değerli demiri Fe^{3+} okside etti. İkinci basamakta Ksilenol Oranj ferrik demiri (Fe^{3+}) bağlandı 560 nm'de maksimum absorbands yapan mavi-menekşe renkli bir kompleks oluşturdu. FOX2 reaktifi 100 μ mol/L ksilenol oranj, 250 μ mol/L amonyum ferrosülfat, %90 metanol, 4 mmol/L bütillenmiş hidroksitolüen ve 25 mmol/L H_2SO_4 içerir. Oluşan renkli kompleksin 560 nm'deki molar ekstinksiyon katsayısı $4.46 \times 10^4 M^{-1} cm^{-1}$ 'dir. 50 μ L test örneği üzerine 950 μ L FOX1 reaktifi eklenerek karışması sağlandı. Örneklerin absorbandsı 30 dakikalık karanlıkta inkübasyonun ardından 560 nm'de reaktif körüne karşı okundu. Sonuçlar molar ekstinksiyon katsayısı kullanılarak μ mol/L olarak hesaplandı.

3.5.3. Antioksidan Kapasite Biyobelirteçleri

Bu grup altında Kolorimetrik kit, ELISA kit, manuel spektrofotometrik yöntemler kullanarak antioksidan sistem enzim aktiviteleri, antioksidan enzim proteinlerinin ekspresyon düzeyleri ve plazmada redoks tamponu olarak iş gören non-protein ve total tiyol grupları değerlendirildi.

3.5.3.1. Mitokondriyal Süperoksit Dismutaz

Mitokondriyal süperoksit dismutaz (MnSOD) miktar tayini Bioassay Technology Laboratory (BT-LAB) (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile Sandwich-ELISA yöntemine göre çalışıldı. Sonuçlar standart eğri grafiğinden ng/mL olarak hesaplandı. Intra-Assay: CV<8%, Inter-Assay: CV<10%. İnsan MnSOD antikoru ile önceden kaplanmış plate'ler kullanıldı. Numunede bulunan MnSOD eklenerek kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş insan MnSOD antikoru eklendi ve numunedeki MnSOD'a bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinlenmiş MnSOD antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkandı. Daha sonra substrat solüsyonu eklendi ve insan MnSOD miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırıldı ve absorbands 450 nm'de ölçüldü. Enzim aktivitesinin regülasyonundaki değişimlere bağlı olarak, deneysel olarak ölçülen enzim aktivitesi, genel olarak ortamdaki enzim proteini miktarı ile korelasyon göstermemektedir. Diğer taraftan hücresel ortamdaki enzim proteininin miktarı, ilgili enzimi şifreleyen genin ekspresyonundan ve enzim proteinin yarı ömrü gibi faktörlerden etkilenmektedir. Enzim aktivitesinin regülasyonundaki değişimlere bağlı olarak, deneysel olarak ölçülen enzim aktivitesi, genel olarak ortamdaki enzim proteini miktarı ile korelasyon göstermemektedir.

3.5.3.2 *Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi*

BT-LAB (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile çalışıldı. Aktiviteler standart eğri grafiğinden U/mg protein olarak hesaplandı. Glutasyon peroksidaz (GPx), H₂O ve okside glutasyon (GSSG) üretmek için hidrojen peroksidi ve indirgenmiş glutasyonu (GSH) katalize edebilmektedir. GPx aktivitesi, enzimatik reaksiyon hızı ile temsil edilebilir. Bu enzimatik reaksiyonda GSH tüketimi ölçülerek enzim aktivitesi hesaplanabilmektedir. GPx aktivitesi, katalize edilmiş GSH reaksiyon hızı ile temsil edilmektedir. Bu iki substrat enzim olmaksızın redoks reaksiyonunu gerçekleştirebilmekte (non-enzimatik reaksiyon), dolayısıyla enzim aktivitesi hesaplanırken enzimatik olmayan reaksiyondan kaynaklanan GSH tüketimi düşülmelidir. GSH ditio-dinitrobenzoik asit ile reaksiyona girerek nispeten kararlı sarı renge sahip 5-tio-dinitrobenzoik asit anyonları üretti. Absorbans 412 nm'de ölçüldü.

3.5.3.3. *Glutasyon Peroksidaz Ekspresyon Düzeyi*

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim proteini ekspresyon düzeyi BT-LAB (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile Sandwich-ELISA yöntemine göre çalışıldı. Ekspresyon düzeyleri standart eğri grafiğinden µU/mL olarak hesaplandı.

3.5.3.4. *Katalaz Aktivitesi*

Katalaz (CAT) aktivitesi Aebi'nin yöntemine göre, hidrojen peroksit substratının dakikadaki yıkımının 240 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanarak belirlendi. (Aebi H., 1984). Yöntemin prensibi H₂O₂'in katalaz etkisiyle H₂O ve O₂ yıkımı sonucu azalan absorbans değerlerinin spektrumun ultraviyole bölgesinde (240 nm) belirlenmesine dayandı. Absorbans değişimi beş dakika süreyle izlenip kaydedilerek ΔA₂₄₀ değişiminden ve H₂O₂ molar ekstinksiyon katsayısından ($\epsilon_{240}=43.6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) faydalanılarak katalaz aktivitesi hesaplandı. Aktivite ölçümünde reaktif olarak pH=7.0'da 50 mM fosfat tamponu ve substrat olarak 30 mM H₂O₂ kullanıldı.

3.5.3.5. *Katalaz Ekspresyon Düzeyi*

BT-LAB (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile Sandwich-ELISA yöntemine göre çalışıldı. Katalaz (CAT) ekspresyon düzeyi standart eğri grafiğinden KU/L olarak hesaplandı. Inter-Assay: CV<10% Plate, insan CAT antikoru ile önceden kaplandı. Numunede bulunan CAT eklenerek kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş insan CAT Antikoru eklendi ve numunedeki CAT'a bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş CAT antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkandı. Daha sonra

substrat solüsyonu eklendi ve insan CAT miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.

3.5.3.6. Nonprotein Tiyol

Miau-Lin Hu'nun kolorimetrik yöntemine göre manuel olarak çalışıldı. (Hu, 1994c) Nonprotein tiyol(Np-SH) gruplarının analizi: 500 µL örneğin üzerine, 500 µL TCA ilave edilerek girdap karıştırıcıda karıştırıldı. Örnek 10 dakika süreyle buz içinde inkübe edildi sonra 3000 g'de 15 dakika süreyle santrifüjlendi. 50 µL süpernatant pipetle ayrılarak T-SH yönteminde olduğu gibi çalışıldı. P-SH düzeyi aşağıdaki eşitlikten mmol/L olarak hesaplandı

- $P-SH = T-SH - Np-SH$

3.5.3.7. Total Tiyol

Total tiyol (T-SH) gruplarının analizi: 50 µL örnek, 1 mL Tris-EDTA tamponu ile karıştırıldı absorbansı reaktif körüne karşı 412 nm'de okundu (A1). Örneğin üzerine 20 µL, 10 mmol/L konsantrasyonunda mutlak metanolde hazırlanmış Ellman reaktifi: 5-5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) eklenerek oda sıcaklığında 15 dakika süreyle karanlıkta bekletildi. Örneğin absorbansı (A2) inkübasyon süresinin sonunda 412 nm dalga boyunda, reaktif körüne karşı (B) okundu. Total tiyol (T-SH) gruplarının konsantrasyonu aşağıdaki eşitlikten (i) mmol/L olarak hesaplandı.

- $(A2 - A1 - B) \times (1.07 / 0.5) / 13.6 = (A2 - A1 - B) \times 1.57 \text{ mmol/L}$

3.5.4. Transkripsiyon Faktörleri

Bu başlık altında redoks metabolizmasındaki antioksidan enzim, sinyal yolağı proteinlerinin gen ekspresyonlarını düzenleyen koaktivatör proteinlerin düzeyleri ticari ELISA kitleri ile çalışıldı.

3.5.4.1. Nükleer Faktör-Eritroid (NF-E) 2-İlişkili Faktör 2

BT-LAB (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile Sandwich-ELISA yöntemine göre çalışıldı. Transkripsiyon faktörünün düzeyi standart eğri grafiğinden ng/mL olarak hesaplandı. Plate, insan nükleer faktör-eritroid (NF-E) 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) antikoru ile önceden kaplanmıştı. Numunede bulunan Nrf2 eklenerek kuyucuklarda kaplanmış antikora bağlanmaktadır. Daha sonra biyotinlenmiş insan Nrf2 antikoru eklenir ve numunedeki Nrf2'ye bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinlenmiş Nrf2 antikoru bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkandı. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve insan Nrf2 miktarı ile orantılı olarak

renk gelişti. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.

3.5.4.2. Kelch Benzeri ECH ile İlişkili Protein 1

BT-LAB (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile Sandwich-ELISA yöntemine göre çalışıldı. Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1(Keap 1) düzeyi standart eğri grafiğinden ng/L olarak hesaplandı. Numunede bulunan Keap1 eklenerek kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanmaktadır. Daha sonra biyotinlenmiş insan Keap1 antikoruna eklenir ve numunedeki KEAP1'a bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve biyotinlenmiş Keap1 antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkandı. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve insan Keap1 miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.

3.5.4.3. Peroksizom Prolifatorle Aktiflenmiş Reseptör-Gama Koaktivatör-1 α

BT-LAB (Shanghai Korain Biotech Co, Shanghai, China) ticari kiti ile Sandwich-ELISA yöntemine göre çalışıldı. Peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 α (PGC-1 α) düzeyleri standart eğri grafiğinden ng/mL olarak hesaplandı. Plate, insan PGC-1 α antikoruna ile önceden kaplanmıştı. Numunede bulunan PGC-1 α eklenerek kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş insan PGC-1 α Antikoruna eklenir ve numunedeki PGC-1 α 'ya bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş PGC-1 α antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra, bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama aşaması sırasında yıkandı. Daha sonra substrat solüsyonu eklendi ve insan PGC-1 α miktarı ile orantılı olarak renk gelişti. Reaksiyon, asidik stop solüsyonu eklenerek sonlandı ve absorbans 450 nm'de ölçüldü.

3.6. RUTİN BİYOKİMYA PARAMETRELERİ

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri rutin olarak Cobas Integra (Roche Diagnostics, İsviçre) seçimli otoanalizöründe çalışıldı.

3.7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Örnekleme genişliğı iki gruba ait ortalamaların karşılaştırılması amacıyla G-Power 3.1.9 programı ile hesaplandı (Faul F. vd., 2007).

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 29.0 programı ile gerçekleştirildi. Çalışmamızdaki tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (ORT \pm SD) olarak belirtildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogrov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelere ait veriler non-parametrik Mann-Whitney U testi ile, normal dağılım gösteren veriler ise parametrik independent-samples t test ile analiz edildi. Korelasyon analizleri normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyonu ile normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman korelasyonu ile gerçekleştirildi. Sonuçlardaki istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ ve %95 güven aralığında değerlendirildi. Redoks biyobelirteçlerine ait duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specifity) verileri receiver operating characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanılarak incelendi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan 28 hasta ve izole kapak cerrahisi yapılan 26 hastaya ait demografik özelliklere ilişkin bulgular Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4. 1: Demografik veriler.

	Koroner Hasta Grubu (n=28)	Kapak Hasta Grubu (n=26)	p
Cinsiyet			0.146
Erkek	24 (85.7%)	18 (69.2%)	
Kadın	4 (14.3%)	8 (30.8%)	
Yaş	61.43±6.292	58.15±11.712	0.275

4.2. REDOKS VE ANTIOKSİDAN SİSTEM BİYOBELİRTEÇLERİ ile İLGİLİ BULGULAR

4.2.1. Protein Oksidasyon Biyobelirteçleri

Koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan 28 hasta ve izole kapak cerrahisi yapılan 26 hastanın KBP öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde protein oksidasyon biyobelirteçlerine ait düzeylerin ortalama ± SD değerleri Tablo 4.2’de verildi.

Tablo 4. 2: Protein oksidasyon biyobelirteçleri’nin verileri.

Biyobelirteç Grubu	Parametre	KBP öncesi venöz kan		KBP sonrası venöz kan	
		Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)	Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)
Protein oksidasyon biyobelirteçleri	PCO (nmol/mg protein)	2.24±0.65*	2.46±0.96	1.93±0.26*	2.12±0.56
	AOPP (µmol kloramin-T eşdeğeri/L)	36.46±6.94	36.1±6.70	36.94±5.49	37.41±7.25
	P-SH (mmol/L)	0.12±0.09	0.08±0.07	0.12±0.09*	0.19±0.14

***Kapak hasta grubuna göre**

PCO: Protein karbonil grupları, AOPP: İleri oksidasyon protein ürünleri, P-SH: Protein tiyol grupları

PCO (nmol/mg protein), Koroner hasta grubunda KBP öncesi (2.24 ± 0.65) ve sonrası (1.93 ± 0.26) venöz kan örneklerinde anlamlı düzeyde azalma saptandı ($p=0.016$). Kapak hasta grubunda KBP öncesi (2.46 ± 0.96) ve sonrası (2.12 ± 0.56) venöz kan örneklerinde anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p=0.022$). KBP öncesi venöz kan örneklerinin PCO düzeylerinin koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu belirlendi ($p=0.012$). KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı düşük düzeyde olduğu saptandı ($p=0.019$).

AOPP (μmol kloramin- T eşdeğeri /L), Her iki hasta grubunda da KBP öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinde gruplar arasında anlamlılık saptanmadı.

P-SH (mmol/L), KBP sonrası venöz kan örneklerindeki P-SH düzeyleri koroner hasta grubunda (0.12 ± 0.09) kapak hasta grubuna (0.19 ± 0.14) göre anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu belirlendi ($p=0.035$).

4.2.2. Lipit Peroksidasyon Biyobelirteci

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 28 hasta ve izole kapak cerrahisi yapılan 26 hastanın KBP öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde lipit peroksidasyon biyobelirteci olan LOOH'a ait düzeylerin ortalama \pm SD değerleri Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4. 3: Lipit peroksidasyon biyobelirteci'nin verileri.

Biyobelirteç Grubu	Parametre	KBP öncesi venöz kan		KBP sonrası venöz kan	
		Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)	Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)
Lipit Peroksidasyon Biyobelirteci	LOOH ($\mu\text{mol/L}$)	0.54 ± 0.21	0.61 ± 0.18	0.49 ± 0.17	0.55 ± 0.19

LOOH: Lipit hidroperoksit grupları

LOOH ($\mu\text{mol/L}$), KBP öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinde gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlılık belirlenmedi.

4.2.3 Antioksidan Kapasite Biyobelirteçleri

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 28 hasta ve izole kapak cerrahisi yapılan 26 hastanın KBP öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde antioksidan kapasite biyobelirteçlerine ait düzeylerin ortalama \pm SD değerleri Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4. 4: Antioksidan kapasite biyobelirteçleri'nin verileri.

Biyobelirteç Grubu	Parametre	KBP öncesi venöz kan		KBP sonrası venöz kan	
		Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)	Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)
Antioksidan kapasite biyobelirteçleri	MnSOD düzeyleri (ng/mL)	26.78 \pm 6.92*	22.01 \pm 11.57	25.97 \pm 6.51	24.44 \pm 8.89
	GPx aktivite (U/mg protein)	0.40 \pm 0.07	0.36 \pm 0.11	0.39 \pm 0.07*	0.29 \pm 0.09
	GPx düzeyleri (μ U/mL)	139.89 \pm 42.52	159.16 \pm 50.02	131.66 \pm 30.77*	162.03 \pm 31.98
	CAT aktivite (kU/mg protein)	276562.99 \pm 315148.68*	377846.01 \pm 287072	264182.64 \pm 280712.73	274658.03 \pm 148332.42
	CAT düzeyleri (KU/L)	179.62 \pm 58.68	195.59 \pm 113.64	191.87 \pm 62.49	196.23 \pm 77.17
	Np-SH (mmol/L)	0.21 \pm 0.03	0.20 \pm 0.03	0.21 \pm 0.03*	0.19 \pm 0.02
	T-SH (mmol/L)	0.33 \pm 0.17	0.27 \pm 0.07	0.33 \pm 0.14	0.37 \pm 0.15

*Kapak hasta grubuna göre

MnSOD: Mitokondriyal süperoksit dismutaz, GPx: Glutasyon peroksidaz, CAT: Katalaz, Np-SH: Non-protein tiyol grupları, T-SH: Total tiyol grupları

MnSOD düzeyleri (ng/mL), KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.035$).

GPx aktivite (U/mg protein), KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx aktivitesi koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$).

GPx düzeyleri (μ U/mL), KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.001$).

CAT aktivite (kU/mg protein), KBP öncesi venöz kan örneklerinde CAT aktivitesi koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.023$).

CAT düzeyleri (KU/L), KBP öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinde gruplar arasında anlamlılık belirlenmedi.

Np-SH (mmol/L), KBP sonrası venöz kan örneklerinde Np-SH koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.010$).

T-SH (mmol/L), KBP öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinde gruplar arasında anlamlılık belirlenmedi.

4.2.4 Transkripsiyon Faktörleri

Koroner arter bypass cerrahisi yapılan 28 hasta ve izole kapak cerrahisi yapılan 26 hastanın KBP öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde transkripsiyon faktörlerine ait düzeylerin ortalama \pm SD değerleri Tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4. 5:Transkripsiyon faktörlerinin verileri.

Biyobelirteç Grubu	Parametre	KBP öncesi venöz kan		KBP sonrası venöz kan	
		Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)	Koroner hasta grubu (n=28)	Kapak hasta grubu (n=26)
Transkripsiyon faktörleri	Nrf2 (ng/mL)	9.64 \pm 2.97	9.53 \pm 2.05	10.44 \pm 2.49	11.50 \pm 2.28
	Keap1 (ng/L)	433.86 \pm 165.54	469.66 \pm 148.09	515.33 \pm 128.62	529.61 \pm 186.89
	PGC-1 α (ng/mL)	5.85 \pm 2.04*	4.88 \pm 2.45	6.17 \pm 2.29	6.09 \pm 3.08

*Kapak hasta grubuna göre

Nrf2: Nükleer faktör-eritroid (NF-E) 2-ilişkili faktör 2, Keap1: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1, PGC-1 α : Peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 alfa

Nrf2 (ng/mL), KBP öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinde gruplar arasında anlamlılık saptanmadı.

Keap1 (ng/L), KBP öncesi ve sonrası venöz kan örneklerinde gruplar arasında anlamlılık saptanmadı.

PGC-1 α (ng/mL), KBP öncesi venöz kan örneklerinde koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p=0.035$).

4.3. KORELASYON BULGULARI

Koroner hasta grubunda;

- PCO düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.714$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile GPx aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.385$, $p=0.043$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.415$, $p=0.028$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde AOPP düzeyleri ile Np-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.401$, $p=0.034$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde AOPP düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.433$, $p=0.021$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde P-SH düzeyleri ile T-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.487$, $p=0.009$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde P-SH düzeyleri ile T-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.814$, $p=0.000$).
- LOOH düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.426$, $p=0.024$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde LOOH düzeyleri ile GPx aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.558$, $p=0.002$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde LOOH düzeyleri ile CAT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.462$, $p=0.013$).
- GPx düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.408$, $p=0.031$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile CAT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.579$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile MnSOD düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.573$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.478$, $p=0.010$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.568$, $p=0.002$).

- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.735$, $p=0.000$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile CAT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.473$, $p=0.011$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.557$, $p=0.002$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.380$, $p=0.046$).
- CAT düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.383$, $p=0.044$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.620$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.584$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.579$, $p=0.001$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.424$, $p=0.024$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.602$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.376$, $p=0.049$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.435$, $p=0.021$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.469$, $p=0.012$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.418$, $p=0.027$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.409$, $p=0.030$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.460$, $p=0.014$).

- Nrf2 düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.572$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde Nrf2 düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.552$, $p=0.002$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde Nrf2 düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.472$, $p=0.011$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde Nrf2 düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.685$, $p=0.000$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde Nrf2 düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.456$, $p=0.015$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde Keap1 düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.528$, $p=0.004$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde Keap1 düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.519$, $p=0.005$).
- PGC-1 α düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.745$, $p=0.000$).

Kapak hasta grubunda;

- PCO düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.718$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile LOOH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.469$, $p=0.016$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile GPx aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.495$, $p=0.010$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile CAT aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.400$, $p=0.043$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile AOPP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.569$, $p=0.002$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile Np-SH düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.517$, $p=0.007$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile T-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.439$, $p=0.025$).

- KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.561$, $p=0.003$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.436$, $p=0.026$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde PCO düzeyleri ile TK düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.392$, $p=0.048$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde AOPP düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.417$, $p=0.034$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde AOPP düzeyleri ile P-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.440$, $p=0.024$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde AOPP düzeyleri ile Np-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=-0.394$, $p=0.047$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde P-SH düzeyleri ile GPx aktivitesi arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.478$, $p=0.013$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde P-SH düzeyleri ile T-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=-0.625$, $p=0.001$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde P-SH düzeyleri ile T-SH düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.820$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde LOOH düzeyleri ile CAT aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.447$, $p=0.022$).
- GPx aktiviteleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.517$, $p=0.007$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx aktiviteleri ile CAT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.393$, $p=0.047$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx aktiviteleri ile MnSOD düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.594$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx aktiviteleri ile T-SH düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.416$, $p=0.035$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx aktiviteleri ile Keap1 düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.478$, $p=0.014$).
- GPx düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.819$, $p=0.000$).

- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile CAT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.481$, $p=0.013$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.536$, $p=0.005$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.544$, $p=0.004$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile CAT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.485$, $p=0.012$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.759$, $p=0.000$).
- CAT düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.692$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile MnSOD düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.654$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.688$, $p=0.000$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile MnSOD düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.610$, $p=0.001$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.718$, $p=0.000$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.414$, $p=0.036$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.429$, $p=0.029$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde CAT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.435$, $p=0.026$).
- MnSOD düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.712$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.751$, $p=0.000$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.403$, $p=0.041$).

- KBP sonrası venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.472$, $p=0.015$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.485$, $p=0.012$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde Np-SH düzeyleri ile Keap1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.504$, $p=0.009$).
- Nrf2 düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.633$, $p=0.001$).
- KBP öncesi venöz kan örneklerinde Nrf2 düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.424$, $p=0.031$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde Nrf2 düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.522$, $p=0.006$).
- Keap1 düzeyleri, KBP öncesi venöz kan örnekleri ile KBP sonrası venöz kan örnekleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu ($r=0.845$, $p=0.000$).
- KBP sonrası venöz kan örneklerinde Keap1 düzeyleri ile PGC-1 α düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.582$, $p=0.002$).

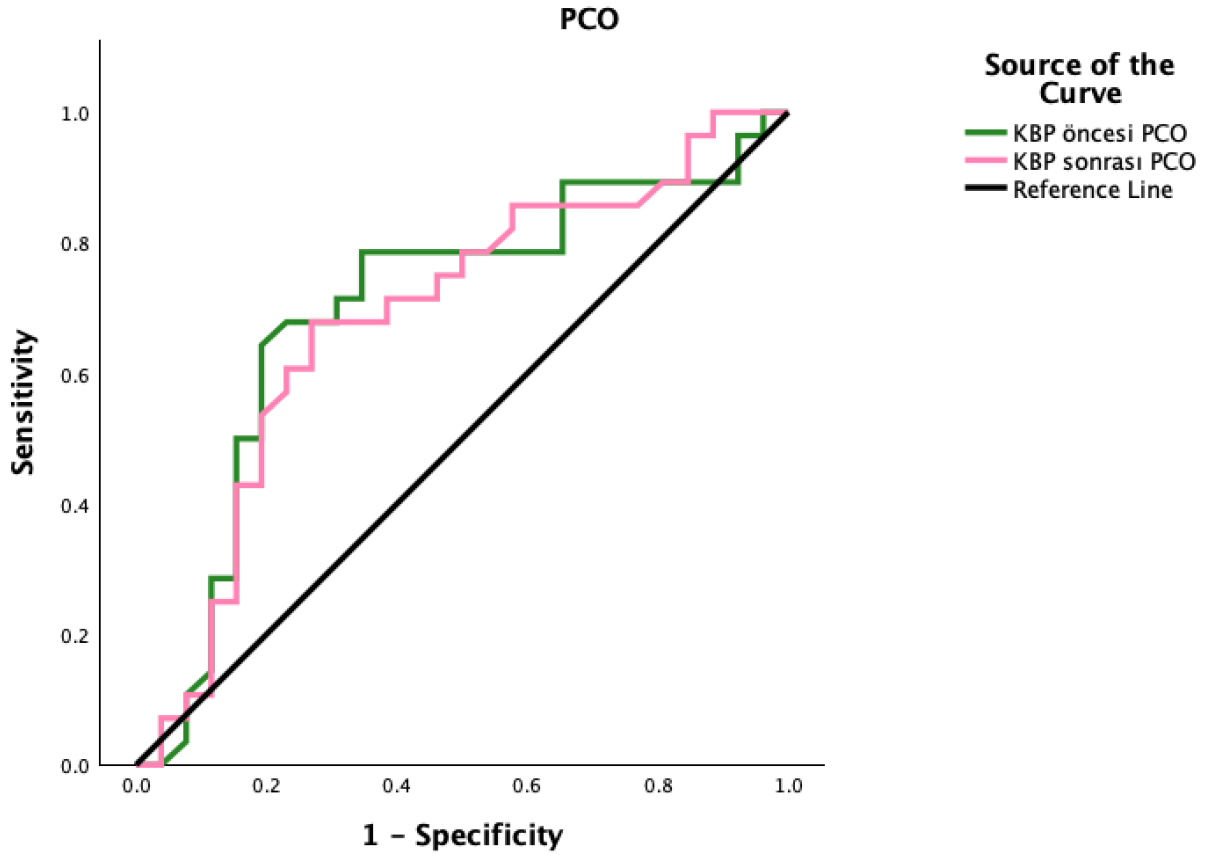
4.4. ROC ANALİZİ

4.4.1. Oksidan Sistem Biyobelirteçleri'nin ROC Analizi

Tablo 4. 6: Protein karbonil gruplarının ROC analiz verileri.

Risk faktörü	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
KBP öncesi PCO	0.698 (0.550-0.847)	2.145	0.009	67.9	30.8
KBP sonrası PCO	0.686 (0.540-0.832)	1.995	0.013	67.9	30.8

KBP: Kardiyopulmoner bypass, PCO: Protein karbonil grupları



Şekil 4. 1: Protein karbonil (PCO) gruplarının ROC analiz grafiği.

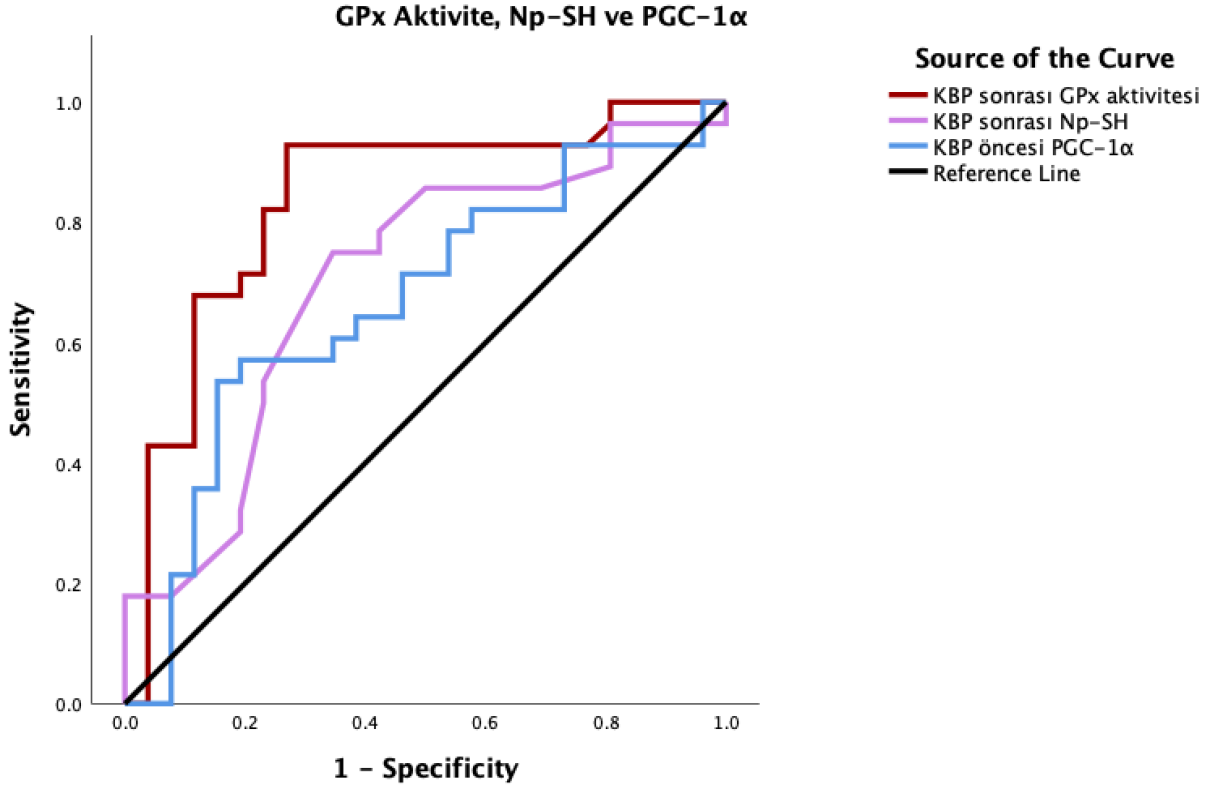
4.4.2. Antioksidan Sistem Biyobelirteçleri'nin ROC Analizi

Tablo 4. 7: Glutasyon peroksidaz aktivite, non-protein tiyol grupları ve peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 alfa düzeylerinin ROC analiz verileri.

Risk faktörü	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
KBP sonrası GPx aktivite	0.837 (0.723-0.952)	0.349	0.000	75.0	23.1
KBP sonrası Np-SH	0.703 (0.560-0.845)	0.201	0.005	75.0	34.6
KBP öncesi PGC-1α	0.668 (0.520-0.816)	5.065	0.026	60.7	38.5

KBP: Kardiyopulmoner bypass, GPx: Glutasyon peroksidaz, Np-SH: Non-protein tiyol grupları, PGC-1 α :

Peroksizom proliferatörle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 alfa

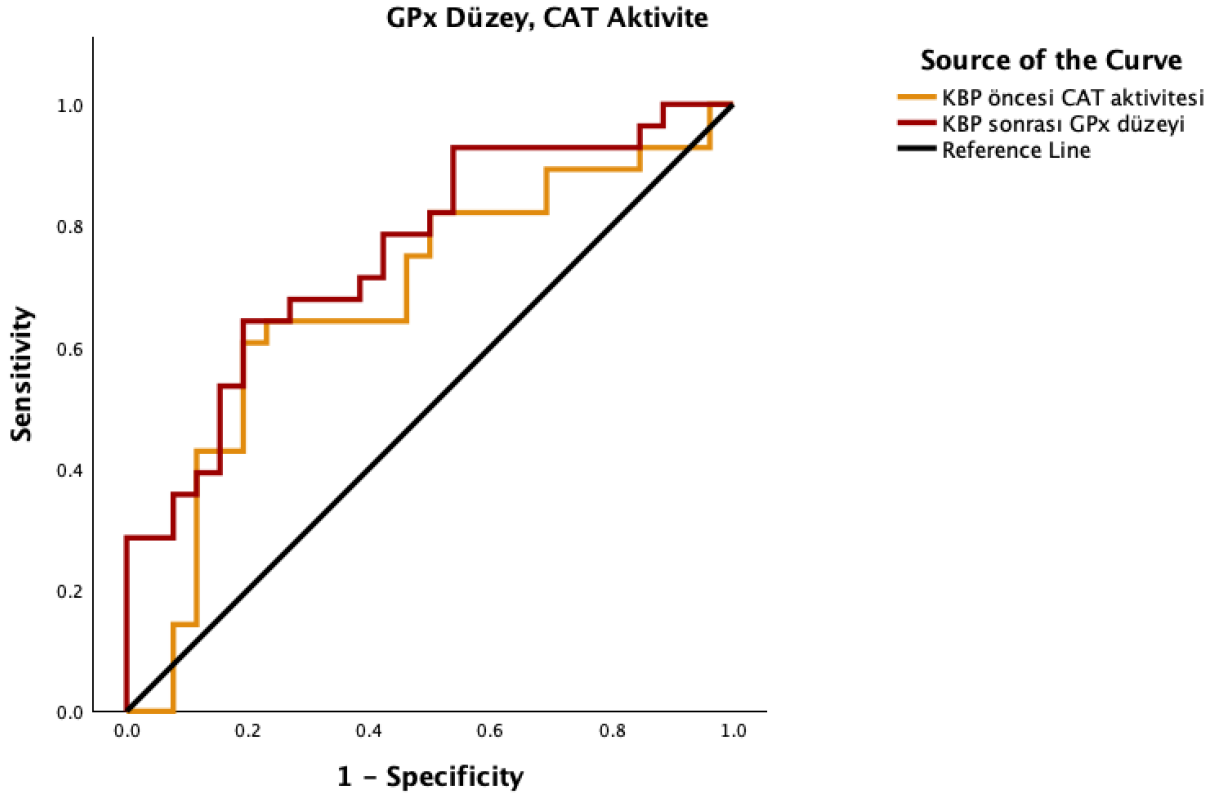


Şekil 4. 2:Glutasyon peroksidaz (GPx) aktivite, non-protein tiyol (Np-SH) grupları ve peroksizom prolifatorle aktiflenmiş reseptör-gama koaktivatör-1 alfa (PGC-1 α) düzeylerinin ROC analiz grafiği.

Tablo 4. 8:Glutasyon peroksidaz ekspresyon düzeyleri ve katalaz aktivitesinin ROC analiz verileri.

Risk faktörü	AUC (95%)	Cut off	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
KBP öncesi CAT aktivite	0.680 (0.532-0.828)	242796.742	0.017	64.3	30.8
KBP sonrası GPx miktar	0.757 (0.629-0.885)	151.327	0.000	67.9	69.2

KBP: Kardiyopulmoner bypass, CAT: Katalaz, GPx: Glutasyon peroksidaz



Şekil 4. 3: Glutasyon peroksidaz (GPx) ekspresyon düzeyleri ve katalaz (CAT) aktivitesinin ROC analiz grafiği.

4.5. RUTİN BİYOKİMYA PARAMETRELERİ

Koroner arter bypass cerrahisi yapılan 28 hasta ve izole kapak cerrahisi yapılan 26 hastanın KBP sonrası alınan venöz kan örneklerinde rutin biyokimya parametrelerine ait düzeylerin ortalama \pm SD değerleri Tablo 4.9'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 9: Rutin biyokimya parametreleri (ORT \pm SD).

	Koroner Hasta Grubu (n=28)	Kapak Hasta Grubu (n=26)	p
Total Kolesterol (mg/dL)	191.14 \pm 44.51	192.00 \pm 36.58	0.938
HDL-Kolesterol (mg/dL)	38.29 \pm 9.14	47.23 \pm 12.39	0.004*
LDL-Kolesterol (mg/dL)	119.32 \pm 40.35	109.12 \pm 35.64	0.416
CRP (mg/L)	128.36 \pm 50.98	88.88 \pm 33.40	<0.001*

5. TARTIŞMA

Aterogenezin redoks metabolizması ile ilişkisi, kardiyomiyositleri ve vasküler hücreleri etkileyen redoks sinyal ileti mekanizmalarındaki bozukluklar (Bagyura vd., 2022; Madamanchi & Runge, 2013; Ou vd., 2017; Sigala vd., 2010; Zuo vd., 2022) ile plazma protein (Kızıltunç vd., 2016; Mutlu-Türkoğlu vd., 2005) ve lipoproteinlerinde (Alouffi vd., 2018; Madamanchi & Runge, 2013; Zhu vd., 2011) farklı mekanizmalarla oluşabilen geri dönüşümsüz oksidasyon süreçleri olarak değerlendirilmektedir. Kalsifikasyonla ilişkili aortik kapak hastalığının patogenezinde endotel hasarına yol açan ROS, enflamasyon, hiperlipidemi ve oxLDL gibi aterosklerozda de rol oynayan ortak risk faktörleri önem taşır. ROS ve OxLDL etkisiyle T-lenfositleri ve makrofajlar aterogenez sürecindeki benzer bir mekanizmayla kapak subendotelyal dokusuna infiltre olur. Ox-LDL monositlerden köpük hücre oluşumuna yol açar. Subendotelyal tabakada bulunan kapak interstisyel hücrelerinde ROS ile aktiviteleri düzenlenen sinyal ileti yollarından olan notch homolog 1 (NOTCH1), WNT/ β -catenin, RANK fonksiyonlarında fizyopatolojik değişimler meydana gelir. T hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonu ekstraselüler alandaki kapak interstisyel hücrelerinin myoblastik veya osteoblastik olarak farklılaşmasına, apoptotik cisimlerin ve kalsifiye olmuş mikrocisimlerin birikimine ve fibrozise yol açar (Greenberg vd., 2022; Shu vd., 2023; Zeng vd., 2016).

Çalışmamızda yer alan ve literatürde genel kabul gören protein oksidasyon biyobelirteçleri'nin (PCO, AOPP ve P-SH) sistemik dolaşımdaki düzeylerini KBP öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde istatistiksel olarak değerlendirildi: Kapak hasta grubunda PCO düzeyleri, koroner hasta grubuna göre daha yüksek olarak bulunurken, AOPP de ise gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi. AOPP, makrofaj, T-lenfosit ve mast hücrelerinin de yer aldığı sitokin aracılı (IL-6, IL-1) enflamatuvar mekanizmaları tetikleyerek ateroskleroz sürecini başlattığı ve aterogenezini saptamada erken dönem biyobelirteci olarak kullanılabileceğini bildirilmektedir (Bagyura vd., 2022; Ou vd., 2017). Koroner hasta grubunda, kapak hastalarından farklı olarak post-op dönemde AOPP ile CRP arasında görülen pozitif yöndeki korelasyon AOPP'nin bu grup hastada enflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir. Majör plazma proteini olan albümin sistemik dolaşımda AOPP oluşumunda rol oynayan hipokloriti ve diğer serbest radikalleri tiyol (-SH)

grubu ile elimine eden antioksidan etkili bir redoks tamponudur (Sitar vd., 2013). Koroner hasta grubunda KBP sonrası venöz kanlarda, kapak hastalarına göre P-SH düzeylerinin anlamlı olarak azalmış olmasını albümindeki tiyol gruplarının redoks tampon özelliğini etkin olarak göstermesine bağlamaktayız. Bu durum PCO gruplarının KBP sonrası kanlarda kapak hastalarına göre daha düşük düzeyde kalmasını sağlayan ve AOPP düzeylerindeki olası bir artışı engelleyen redoks regülatör bir mekanizma olarak görülebilir.

GPx ve CAT tüm vasküler dokularda ve damar lümeninde lipit LOOH'e karşı önemli bir antioksidan savunma sistemi oluşturur. Söz konusu enzimler LOOH H₂O₂ ve suya indirger (Simsek & Afzal, 2022) Lipid hidroperoksit (LOOH) gruplarının düzeylerini istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde her iki hasta grubunda da ortalama değerlerde KBP etkisiyle azalma olduğu görülmekle birlikte bu azalmanın istatistiksel yönden anlamlı olmadığı sonucuna varıldı. Her iki hasta grubunda da KBP öncesinde ve sonrasında söz konusu enzimlerin göstermiş olduğu pozitif yöndeki korelasyonlar LOOH'lerin düzeyindeki artışa paralel olarak enzim aktivitelerinin arttığını, ancak LOOH düzeylerini anlamlı derecede azaltmada yine de tek başına yetersiz kaldıklarını göstermektedir.

Süperoksidin mitokondriyal izoformu olan MnSOD mitokondriyal kaynaklı süperoksit radikallerinin H₂O₂'e dismutasyonundan sorumludur (Simsek & Afzal, 2022). Koroner hasta grubunun KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD enzim proteininin düzeyini kapak hasta grubunun KBP öncesi MnSOD değerleri ile karşılaştırdığımızda yüksek olarak belirledik. Bu durum bizlere koroner hasta grubunda miyokardiyal dokudaki mitokondriyal süperoksit radikal oluşumundaki artışa paralel olarak MnSOD ekspresyonunun arttığını göstermektedir. KBP öncesi venöz kan örneklerinde MnSOD düzeyleri ile Nrf2 düzeyleri arasında görülen pozitif yöndeki korelasyon Nrf2'nin MnSOD ekspresyonunu arttırdığını düşündürmektedir. Koroner hasta grubunda KBP sonrasında kapak hasta grubuna göre GPx'in aktivitesinin artışı hidroperoksitlerin enzimin substratı olarak ortamda yüksek düzeyde bulunmasına bağlamaktayız. Söz konusu hidroperoksitlerin düzeylerindeki artış MnSOD ekspresyonundaki artışla uyumludur. Koroner hasta grubunda KBP sonrası venöz kan örneklerinde GPx düzeyleri ile CAT düzeyleri arasında görülen pozitif korelasyon her iki enziminde organik hidroperoksitlerin elimine edilmesinde post op dönemde sinerjistik yönde çalıştıklarını göstermektedir. Koroner hasta grubunda KBP öncesinde CAT aktivitesinde görülen artış MnSOD etkisiyle oluşan hidroperoksitlerin elimine edilmesinde CAT'ın önemini göstermektedir. Plazmadaki Np-SH'in büyük bir kısmını aynı zamanda GPx'in de substratı olan

indirgenmiş haldeki glutasyon oluşturmaktadır (Cebe vd., 2014; Simsek & Afzal, 2022). KBP sonrası venöz kan örneklerinde Np-SH'ın koroner hasta grubunda kapak hasta grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptanmasını indirgenmiş glutasyonun olası yüksekliğine bağlamaktayız.

Çalışmamızda yer alan transkripsiyon faktörlerinin (Nrf2, PGC-1 α) sistemik dolaşımdaki düzeyleri KBP öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinde istatistiksel olarak değerlendirildi: PGC-1 α uzun dönemli metabolik regülasyon gerektiren çok sayıda metabolik yolağı ROS ile ilişkili olarak kontrol eden ve aterogeneizde rol oynayan bir koaktivatördür: PGC-1 α koaktivatör olarak kardiyovasküler sistemde neovaskülarizasyonu, mitokondriyal biyogenezi, oksidatif metabolizmayı ve glukoz/yağ asidi metabolizmasını uyaran çok sayıda transkripsiyon faktörünü aktive eder (Liang & Ward, 2006; Rius-Pérez vd., 2020). Çalışmamızda koroner hasta grubunda ve kapak hastalarında KBP öncesi venöz kan örneklerinde PGC-1 α düzeylerinin KBP ile yükseldiği belirledik. Bu durum PGC-1 α düzeylerin KBP'nin myokardiyal korumadaki önemini göstermektedir. Nrf-2'nin, PGC-1 α 'dan farklı olarak farmakolojik aktivasyon gerektiren bir transkripsiyon faktörü olduğu bilinmektedir (Angulo vd., 2019). Gruplar arasında Nrf2 aktivasyonunda bir fark görülmemesi KBP rutininde yer almayan farmakolojik etken madde aktivasyon eksikliğine bağlamaktayız. Bazı kaynaklarda pro-aterojenik etkileri de olduğu bildirilen Nrf2 sinyal yolağının (Araujo vd., 2012; Da Costa vd., 2019), antioksidan etkilerini uyarabilmek amacıyla, yolağın aktivasyonunu sağlayacak selektif farmakolojik etken maddelerin KBP prosedürüne eklenmesinin faydalı olabileceği görüşündeyiz.

Oksidan sisteme ait ROC analizi sonuçları, protein karbonil gruplarının KBP öncesi ile sonrasında %68'e yaklaşan duyarlılıkla ve istatistiksel olarak ileri derecedeki anlamlılıkla değerli bir redoks biyobelirteci olduğunu ortaya koymaktadır. Söz konusu değerlendirmemiz 0.6-0.8 sensitivite değerlerine karşılık gelen cut-off değerlerinde daha da belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu durum KBP'nin sistemik dolaşımdaki oksidan yük üzerine olan etkisini değerlendirmede protein karbonil gruplarının tanısal değerinin tek başına üst düzeyde olduğunu göstermektedir. Dinamik bir denge halindeki sistemik redoks homeostasisinin antioksidan tarafını incelediğimizde glutasyon peroksidazın hem aktivite hem de ekspresyon düzeyleri olarak KBP sonrasında çok değerli bir redoks biyobelirteci olduğunu görmekteyiz. Glutasyon peroksidaz aktivitesi istatistiksel bakımdan anlamlı değişim gösteren tüm antioksidan biyobelirteçler içinde, protein karbonil gruplarının ROC analiz sonucuna benzer olarak 0.6-0.9 sensitivite değerlerinde üst düzeyde bir tanısal performans göstermektedir. Diğer taraftan,

büyük oranda indirgenmiş glutatyondan oluşan non-protein tiyol fraksiyonu KBP sonrasında glutasyon peroksidaza yakın cut-off değerlerinde yüksek performans gösterdiği izlenmektedir. Bu sonuç mevcut glutasyonun substrat olarak glutasyon peroksidaz tarafından kullanılması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. KBP öncesi katalaz aktivitesindeki ROC grafiği; katalazın sistemik dolaşımdaki artmış hidroperoksit yükünü elimine etme görevini büyük ölçüde üstlenmesinin yanında antioksidan enzim belirteci olarak önemini göstermektedir. Katalaz, kardiyovasküler sistem dokularında PGC-1 α tarafından ekspresyonu veya farklı metabolik yollar aracılığı ile aktivitesi uyarılan enzimler arasında yer almaktadır (Rius-Pérez vd., 2020; Rowe vd., 2010). İlgili ROC grafiklerini değerlendirdiğimizde PGC-1 α 'nın KBP öncesinde katalaza benzer bir yönelim göstermesi biyobelirteç olarak değerini kuvvetlendirmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Geçmiş dönemlerde ROS ile ilgili olarak genel kabul gören “*artmış oksidatif stres, makromoleküllerde oksidatif hasar, metabolik yolların fonksiyonlarda azalma ya da bozulma*” paradigması günümüzde fizyolojik düzeydeki ROS oluşumunun ROS ile uyarılan redoks sinyal yollarının optimum düzeydeki regülasyonunun fizyolojik ve patofizyolojik öneminin araştırılmasına bırakmıştır (Atayik & Çakatay, 2023; Catalgol & Kartal Ozer, 2010; Haghikia & Landmesser, 2018; Madamanchi & Runge, 2013). Kardiyopulmoner bypass’ın sistemik dolaşımdaki redoks regülasyon süreçleri üzerine olan etkilerinin ilerideki çalışmalarda redoks sinyal mekanizmaları üzerinden araştırılmasının yeni redoks biyobelirteçlerin değerlendirmeye alınması yönünden literatüre önemli katkılar getireceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105(C), 121-126.
[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Alfieri, A., Srivastava, S., Siow, R. C. M., Modo, M., Fraser, P. A., & Mann, G. E. (2011). Targeting the Nrf2-Keap1 antioxidant defence pathway for neurovascular protection in stroke. *The Journal of physiology*, 589(17), 4125-4136.
<https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2011.210294>
- Alonso-piñeiro, J. A., Gonzalez-rovira, A., Sánchez-gomar, I., Moreno, J. A., & Durán-ruiz, M. C. (2021). Nrf2 and Heme Oxygenase-1 Involvement in Atherosclerosis Related Oxidative Stress. *Antioxidants* 2021, Vol. 10, 10(9), 1463-1484.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX10091463>
- Alouffi, S., Faisal, M., Alatar, A. A., & Ahmad, S. (2018). Oxidative Modification of LDL by Various Physicochemical Techniques: Its Probable Role in Diabetes Coupled with CVDs. *BioMed Research International*, 2018, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2018/7390612>
- Angulo, J., El Assar, M., Sevilleja-Ortiz, A., Fernández, A., Sánchez-Ferrer, A., Romero-Otero, J., Martínez-Salamanca, J. I., La Fuente, J. M., & Rodríguez-Mañas, L. (2019). Short-term pharmacological activation of Nrf2 ameliorates vascular dysfunction in aged rats and in pathological human vasculature. A potential target for therapeutic intervention. *Redox Biology*, 26, 101271, 1-14. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2019.101271>
- Antoniades, C., Shirodaria, C., Crabtree, M., Rinze, R., Alp, N., Cunnington, C., Diesch, J., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Leeson, P., Ratnatunga, C., Pillai, R., & Channon, K. M. (2020). Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology* 2020, Vol. 9, 9(3), 60-74. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9030060>
- Araujo, J. A., Zhang, M., & Yin, F. (2012). Heme oxygenase-1, oxidation, inflammation, and atherosclerosis. *Frontiers in pharmacology*, 119, 1-17.
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2012.00119>
- Atayik, M. C., & Çakatay, U. (2023). Redox signaling and modulation in ageing. *Biogerontology*, 24(5), 603-608. <https://doi.org/10.1007/S10522-023-10055-W>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, (6) 1-31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Bagyura, Z., Takács, A., Kiss, L., Dósa, E., Vadas, R., Nguyen, T. D., Dinya, E., Soós, P., Szelid, Z., Láng, O., Pállinger, É., Köhidai, L., & Merkely, B. (2022). Level of advanced oxidation protein products is associated with subclinical atherosclerosis. *BMC cardiovascular disorders*, 22(1), 5, 1-9. <https://doi.org/10.1186/S12872-021-02451-2>
- Barnham, K. J., Masters, C. L., & Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews. Drug discovery*, 3(3), 205-214. <https://doi.org/10.1038/NRD1330>

- Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A., & Donato, R. (2018). Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1865(5), 721-733. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2018.02.010>
- Bulut, E. A., Soysal, P., Aydin, A. E., Dokuzlar, O., Kocyigit, S. E., & Isik, A. T. (2017). Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Experimental gerontology*, 95, 136-140. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2017.05.017>
- Calabrese, E. J., & Kozumbo, W. J. (2021). The hormetic dose-response mechanism: Nrf2 activation. *Pharmacological research*, 167, 1-15. <https://doi.org/10.1016/J.PHR.2021.105526>
- Canning, P., Sorrell, F. J., & Bullock, A. N. (2015). Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2. *Free Radical Biology and Medicine*, 88(Part B), 101-107. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2015.05.034>
- Catalgol, B., & Kartal Ozer, N. (2010). Lipid rafts and redox regulation of cellular signaling in cholesterol induced atherosclerosis. *Current cardiology reviews*, 6(4), 309-324. <https://doi.org/10.2174/157340310793566181>
- Cebe, T., Atukeren, P., Yanar, K., Kuruç, A. I., Ozan, T., Kunbaz, A., Sitar, M. E., Mirmaroufizibandeh, R., Aydin, S., & Çakatay, U. (2014). Oxidation scrutiny in persuaded aging and chronological aging at systemic redox homeostasis level. *Experimental gerontology*, 57, 132-140. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2014.05.017>
- Cebe, T., Yanar, K., Atukeren, P., Ozan, T., Kuruç, A. I., Kunbaz, A., Sitar, M. E., Mengi, M., Aydın, M. Ş., Eşrefoğlu, M., Aydın, S., & Çakatay, U. (2014). A comprehensive study of myocardial redox homeostasis in naturally and mimetically aged rats. *Age*, 36(6), 1-14. <https://doi.org/10.1007/S11357-014-9728-Y/FIGURES/6>
- Chen, Q. M. (2022). Nrf2 for protection against oxidant generation and mitochondrial damage in cardiac injury. *Free radical biology & medicine*, 179, 133-143. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2021.12.001>
- Chen, Q. M., & Maltagliati, A. J. (2018). Translational Physiology: Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. *Physiological Genomics*, 50(2), 77-97. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOLGENOMICS.00041.2017>
- Cheng, C., Haasdijk, R. A., Tempel, D., Den Dekker, W. K., Chrifi, I., Blonden, L. A. J., Van De Kamp, E. H. M., De Boer, M., Bürgisser, P. E., Noorderloos, A., Rens, J. A. P., Ten Hagen, T. L. M., & Duckers, H. J. (2012). PDGF-induced migration of vascular smooth muscle cells is inhibited by heme oxygenase-1 via VEGFR2 upregulation and subsequent assembly of inactive VEGFR2/PDGFR heterodimers. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(5), 1289-1298. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.245530>
- Cheung, A. K., Sarnak, M. J., Yan, G., Dwyer, J. T., Heyka, R. J., Rocco, M. V., Teehan, B. P., & Levey, A. S. (2000). Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney international*, 58(1), 353-362. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2000.00173.X>
- Chong, H., Wei, Z., Namuhan, Sun, G., Zheng, S., Zhu, X., Xue, Y., Zhou, Q., Guo, S., Xu, J., Wang, H., Cui, L., Zhang, C. Y., Jiang, X., & Wang, D. (2020). The PGC-1α/NRF1/miR-378a axis protects vascular smooth muscle cells from FFA-induced

- proliferation, migration and inflammation in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 297, 136-145. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2020.02.001>
- Covas, M. I., Flores-Mateo, G., Carrillo-Santisteve, P., Elosua, R., Guallar, E., Marrugat, J., & Bleys, J. (2009). Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: meta-analyses of observational studies. *American journal of epidemiology*, 170(2), 135-147. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWP112>
- Cuadrado, A., Manda, G., Hassan, A., Alcaraz, M. J., Barbas, C., Daiber, A., Ghezzi, P., León, R., López, M. G., Oliva, B., Pajares, M., Rojo, A. I., Robledinos-Antón, N., Valverde, A. M., Guney, E., & Schmidt, H. H. H. W. (2018). Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach. *Pharmacological reviews*, 70(2), 348-383. <https://doi.org/10.1124/PR.117.014753>
- Çakatay, U., Kayali, R., & Uzun, H. (2008). Relation of plasma protein oxidation parameters and paraoxonase activity in the ageing population. *Clinical and experimental medicine*, 8(1), 51-57. <https://doi.org/10.1007/S10238-008-0156-0>
- Da Costa, R. M., Rodrigues, D., Pereira, C. A., Silva, J. F., Alves, J. V., Lobato, N. S., & Tostes, R. C. (2019). Nrf2 as a potential mediator of cardiovascular risk in metabolic diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 435576, 1-12. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.00382/BIBTEX>
- Dayalan Naidu, S., & Dinkova-Kostova, A. T. (2020). KEAP1, a cysteine-based sensor and a drug target for the prevention and treatment of chronic disease. *Open Biology*, 10(6), 1-13. <https://doi.org/10.1098/RSOB.200105/>
- Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384-387. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2020.04.019>
- Diaz, M. N., Frei, B., Vita, J. A., & Keaney, J. F. (1997). Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *The New England journal of medicine*, 337(6), 408-416. <https://doi.org/10.1056/NEJM199708073370607>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146/METRICS>
- Ferrándiz, M. L., Nacher-Juan, J., & Alcaraz, M. J. (2018). Nrf2 as a therapeutic target for rheumatic diseases. *Biochemical Pharmacology*, 152, 338-346. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2018.04.010>
- Frąk, W., Wojtasińska, A., Lisińska, W., Młynarska, E., Franczyk, B., & Rysz, J. (2022). Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*, 10(8), 1-17. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10081938>
- Francula-Zaninovic, S., & Nola, I. A. (2018). Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Current cardiology reviews*, 14(3), 153-163. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180222102312>
- Freigang, S., Ampenberger, F., Spohn, G., Heer, S., Shamshiev, A. T., Kisielow, J., Hersberger, M., Yamamoto, M., Bachmann, M. F., & Kopf, M. (2011). Nrf2 is essential for cholesterol

- crystal-induced inflammasome activation and exacerbation of atherosclerosis. *European Journal of Immunology*, 41(7), 2040-2051. <https://doi.org/10.1002/EJI.201041316>
- Greenberg, H. Z. E., Zhao, G., Shah, A. M., & Zhang, M. (2022). Role of oxidative stress in calcific aortic valve disease and its therapeutic implications. *Cardiovascular research*, 118(6), 1433-1451. <https://doi.org/10.1093/CVR/CVAB142>
- Gureev, A. P., Shaforostova, E. A., & Popov, V. N. (2019). Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: Interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways. *Frontiers in Genetics*, 10, 1-12. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2019.00435/BIBTEX>
- Haga, Y., Hatori, N., Yoshizu, H., Okuda, E., Uriuda, Y., & Tanaka, S. (1993). Granulocyte superoxide anion and elastase release during cardiopulmonary bypass. *Artificial organs*, 17(10), 837-842. <https://doi.org/10.1111/J.1525-1594.1993.TB00391.X>
- Haghikia, A., & Landmesser, U. (2018). Lipoproteins and Cardiovascular Redox Signaling: Role in Atherosclerosis and Coronary Disease. *Antioxidants & redox signaling*, 29(3), 337-352. <https://doi.org/10.1089/ARS.2017.7052>
- Hamilton, C. A., Miller, W. H., Al-Benna, S., Brosnan, M. J., Drummond, R. D., McBride, M. W., & Dominiczak, A. F. (2004). Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clinical science (London, England : 1979)*, 106(3), 219-234. <https://doi.org/10.1042/CS20030379>
- Hanasand, M., Omdal, R., Norheim, K. B., Gøransson, L. G., Brede, C., & Jonsson, G. (2012). Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 413(9-10), 901-906. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2012.01.038>
- Hansen, R. E., Roth, D., & Winther, J. R. (2009). Quantifying the global cellular thiol-disulfide status. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(2), 422-427. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0812149106>
- Hansson, G. K., Robertson, A. K. L., & Söderberg-Nauclér, C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annual review of pathology*, 1, 297-329. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PATHOL.1.110304.100100>
- Holland, R., Hawkins, A. E., Egger, A. L., Mesecar, A. D., Fabris, D., & Fishbein, J. C. (2008). Prospective type 1 and type 2 disulfides of keap1 protein. *Chemical Research in Toxicology*, 21(10), 2051-2060. https://doi.org/10.1021/TX800226M/SUPPL_FILE/TX800226M_SI_001.PDF
- Hosoya, T., Maruyama, A., Kang, M. Il, Kawatani, Y., Shibata, T., Uchida, K., Itoh, K., & Yamamoto, M. (2005). Differential responses of the Nrf2-Keap1 system to laminar and oscillatory shear stresses in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 27244-27250. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502551200>
- Howden, R. (2013). Nrf2 and Cardiovascular Defense. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2013/104308>
- Hu, M. L. (1994). [41] Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods in Enzymology*, 233(C), 380-385. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(94\)33044-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(94)33044-1)
- Ishii, T., Itoh, K., Ruiz, E., Leake, D. S., Unoki, H., Yamamoto, M., & Mann, G. E. (2004). Role of Nrf2 in the regulation of CD36 and stress protein expression in murine macrophages:

- activation by oxidatively modified LDL and 4-hydroxynonenal. *Circulation research*, 94(5), 609-616. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000119171.44657.45>
- Ivanov, A. V., Valuev-Elliston, V. T., Ivanova, O. N., Kochetkov, S. N., Starodubova, E. S., Bartosch, B., & Isagulians, M. G. (2016). Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2016/8910396>
- Johnson, D. A., & Johnson, J. A. (2015). Nrf2—a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Free radical biology & medicine*, 88(Pt B), 253-267. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2015.07.147>
- Kadlec, A. O., Chabowski, D. S., Ait-Aissa, K., & Gutterman, D. D. (2016). Role of PGC-1 α in Vascular Regulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(8), 1467-1474. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307123>
- Kang, D. H., & Kang, S. W. (2013). Targeting Cellular Antioxidant Enzymes for Treating Atherosclerotic Vascular Disease. *Biomolecules & Therapeutics*, 21(2), 89-96. <https://doi.org/10.4062/BIOMOLTHER.2013.015>
- Karasawa, T., Takahashi, A., Saito, R., Sekiya, M., Igarashi, M., Iwasaki, H., Miyahara, S., Koyasu, S., Nakagawa, Y., Ishii, K., Matsuzaka, T., Kobayashi, K., Yahagi, N., Takekoshi, K., Sone, H., Yatoh, S., Suzuki, H., Yamada, N., & Shimano, H. (2011). Sterol regulatory element-binding protein-1 determines plasma remnant lipoproteins and accelerates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(8), 1788-1795. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.219659>
- Kattoor, A. J., Pothineni, N. V. K., Palagiri, D., & Mehta, J. L. (2017). Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(11), 1-11. <https://doi.org/10.1007/S11883-017-0678-6/TABLES/1>
- Kawahito, K., Kobayashi, E., Ohmori, M., Harada, K., Kitoh, Y., Fujimura, A., & Fuse, K. (2000). Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. *Artificial organs*, 24(1), 37-42. <https://doi.org/10.1046/J.1525-1594.2000.06381.X>
- Kayalı, R., & Çakatay, U. (2004). Protein Oksidasyon Ana Mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(2), 83-89. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iucerrahpasa/issue/654/6730>
- Kayali, R., Çakatay, U., Uzun, H., & Genç, H. (2007). Gender difference as regards myocardial protein oxidation in aged rats: male rats have increased oxidative protein damage. *Biogerontology*, 8(6), 653-661. <https://doi.org/10.1007/S10522-007-9107-5>
- Kevin, L. G., Novalija, E., & Stowe, D. F. (2005). Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesthesia and analgesia*, 101(5), 1275-1287. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000180999.81013.D0>
- Kızıltunç, E., Gök, M., Kundi, H., Çetin, M., Topçuoğlu, C., Gülkan, B., Çiçekçiöğlü, H., & Örneç, E. (2016). Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis*, 253, 209-213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.904>

- Kim, S. Y., Jeoung, N. H., Oh, C. J., Choi, Y. K., Lee, H. J., Kim, H. J., Kim, J. Y., Hwang, J. H., Tadi, S., Yim, Y. H., Lee, K. U., Park, K. G., Huh, S., Min, K. N., Jeong, K. H., Park, M. G., Kwak, T. H., Kweon, G. R., Inukai, K., ... Lee, I. K. (2009). Activation of NAD(P)H:Quinone oxidoreductase 1 prevents arterial restenosis by suppressing vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation Research*, *104*(7), 842-850. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.189837>
- Kobayashi, A., Kang, M.-I., Okawa, H., Ohtsuji, M., Zenke, Y., Chiba, T., Igarashi, K., & Yamamoto, M. (2004). Oxidative Stress Sensor Keap1 Functions as an Adaptor for Cul3-Based E3 Ligase To Regulate Proteasomal Degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, *24*(16), 7130-7139. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004>
- Kondo, T., Hirose, M., & Kageyama, K. (2009). Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, *16*(5), 532-538. <https://doi.org/10.5551/JAT.1255>
- Lafçı, G., Çağlı, K., & Özcan, F. (2014). Koroner arter baypas greft cerrahisi: Güncelleme Coronary artery bypass graft surgery: an update. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, *22*(1), 211-215. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2014.7419>
- Laffey, J. G., Boylan, J. F., & Cheng, D. C. H. (2002). The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, *97*(1), 215-252. <https://doi.org/10.1097/00000542-200207000-00030>
- Leong, J. Y., van der Merwe, J., Pepe, S., Bailey, M., Perkins, A., Lymbury, R., Esmore, D., Marasco, S., & Rosenfeldt, F. (2010). Perioperative metabolic therapy improves redox status and outcomes in cardiac surgery patients: a randomised trial. *Heart, lung & circulation*, *19*(10), 584-591. <https://doi.org/10.1016/J.HLC.2010.06.659>
- Lepedda, A. J., Formato, M., & Conrado, A. B. (2020). Oxidative Modifications in Advanced Atherosclerotic Plaques: A Focus on In Situ Protein Sulfhydryl Group Oxidation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/6169825>
- Li, R., Yu, L., Qin, Y., Zhou, Y., Liu, W., Li, Y., Chen, Y., & Xu, Y. (2021). Protective effects of rare earth lanthanum on acute ethanol-induced oxidative stress in mice via Keap1/Nrf2/p62 activation. *The Science of the total environment*, *758*, 1-12. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.143626>
- Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1 α : A key regulator of energy metabolism. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*, *30*(4), 145-151. <https://doi.org/10.1152/ADVAN.00052.2006/ASSET/IMAGES/LARGE/ZU10040623260001.JPEG>
- Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, *105*(9), 1135-1143. <https://doi.org/10.1161/HC0902.104353/FORMAT/EPUB>
- Lillo-Moya, J., Rojas-Solé, C., Muñoz-Salamanca, D., Panieri, E., Saso, L., & Rodrigo, R. (2021). Targeting Ferroptosis against Ischemia/Reperfusion Cardiac Injury. *Antioxidants*, *10*(5), 1-25. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10050667>
- Liu, Q., Yang, Y., Ge, S., Huo, J. L., Wang, D. H., Ma, Y. H., Shi, S. M., Luo, D., Deng, J. H., Ren, C. M., & Guo, B. S. (2019). Serum level of advanced oxidation protein products (AOPPs) in patients with Henoch–Schönlein purpura and its relationship with aberrant

- glycosylation of IgA1 and Cosmc mRNA expression. *International Journal of Dermatology*, 58(9), 1092-1097. <https://doi.org/10.1111/IJD.14550>
- Madamanchi, N. R., & Runge, M. S. (2013). Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free radical biology & medicine*, 61, 473-501. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2013.04.001>
- Maeda, K., & Ruel, M. (2015). Prevention of ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery: therapeutic strategies targeting signaling pathways. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 149(3), 910-911. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2014.11.067>
- Maganti, K., Rigolin, V. H., Sarano, M. E., & Bonow, R. O. (2010). Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clinic proceedings*, 85(5), 483-500. <https://doi.org/10.4065/MCP.2009.0706>
- Maiolino, G., Rossitto, G., Caielli, P., Bisogni, V., Rossi, G. P., & Calò, L. A. (2013). The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. *Mediators of Inflammation*, 2013, 13, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2013/714653>
- Malary Carter, S., Bocaille, W., & Reyes-Alonso, S. (2022). Valvular Heart Disease. *Family Medicine: Principles and Practice: Eighth Edition*, 1087-1100. https://doi.org/10.1007/978-3-030-54441-6_193/COVER
- Mavili, I., Ahutoglu, C., Pestilci, Z., Kocabaş, S., & Akar, F. Z. (2016). Koroner Arter Baypas Greftleme Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Gelişen Komplikasyonlar ve İlişkili Etiyolojik Faktörler. *Gogus-Kalp-Damar Anestezi ve Yogun Bakim Dernegi Dergisi*, 22(1), 16-23. <https://doi.org/10.5222/GKDDAD.2016.016>
- Milei, J., Forcada, P., Fraga, C. G., Grana, D. R., Iannelli, G., Chiariello, M., Tritto, I., & Ambrosio, G. (2007). Relationship between oxidative stress, lipid peroxidation, and ultrastructural damage in patients with coronary artery disease undergoing cardioplegic arrest/reperfusion. *Cardiovascular research*, 73(4), 710-719. <https://doi.org/10.1016/J.CARDIORES.2006.12.007>
- Mimura, J., & Itoh, K. (2015). Role of Nrf2 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 88(Part B), 221-232. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2015.06.019>
- Miyazawa, T. (2021). Lipid hydroperoxides in nutrition, health, and diseases. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 97(4), 161-196. <https://doi.org/10.2183/PJAB.97.010>
- Moris, D., Spartalis, M., Spartalis, E., Karachaliou, G. S., Karaolanis, G. I., Tsourouflis, G., Tsilimigras, D. I., Tzatzaki, E., & Theocharis, S. (2017). The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. *Annals of translational medicine*, 5(16), 1-10. <https://doi.org/10.21037/ATM.2017.06.27>
- Moris, D., Spartalis, M., Tzatzaki, E., Spartalis, E., Karachaliou, G. S., Triantafyllis, A. S., Karaolanis, G. I., Tsilimigras, D. I., & Theocharis, S. (2017). The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. *Annals of Translational Medicine*, 5(16), 1-8. <https://doi.org/10.21037/ATM.2017.06.17>

- Muthusamy, V. R., Kannan, S., Sadhaasivam, K., Gounder, S. S., Davidson, C. J., Boeheme, C., Hoidal, J. R., Wang, L., & Rajasekaran, N. S. (2012). Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free radical biology & medicine*, 52(2), 366-376. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2011.10.440>
- Mutlu-Türkoğlu, Ü., Akalin, Z., İlhan, E., Yılmaz, E., Bilge, A., Nişancı, Y., & Uysal, M. (2005). Increased plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1059-1065. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2005.07.001>
- Oka, S. I., Sabry, A. D., Cawley, K. M., & Warren, J. S. (2020). Multiple Levels of PGC-1 α Dysregulation in Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7(2), 1-17. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2020.00002>
- Ooi, B. K., Goh, B. H., & Yap, W. H. (2017). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Involvement of Nrf2 Antioxidant Redox Signaling in Macrophage Foam Cells Formation. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 1-16. <https://doi.org/10.3390/IJMS18112336>
- Ou, H., Huang, Z., Mo, Z., & Xiao, J. (2017). The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. *Cardiovascular Toxicology*, 17(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/S12012-016-9377-8/FIGURES/1>
- Pagidipati, N. J., & Gaziano, T. A. (2013). Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation*, 127(6), 749-756. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128413>
- Panda, P., Verma, H. K., Lakkakula, S., Merchant, N., Kadir, F., Rahman, S., Jeffree, M. S., Lakkakula, B. V. K. S., & Rao, P. V. (2022). Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2022/9154295>
- Panth, N., Paudel, K. R., & Parajuli, K. (2016). Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Advances in Medicine*, 2016, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2016/9152732>
- Paracha, U. Z., Fatima, K., Alqahtani, M., Chaudhary, A., Abuzenadah, A., Damanhour, G., & Qadri, I. (2013). Oxidative stress and hepatitis C virus. *Virology journal*, 10(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-251>
- Planinc, M., Jovanović, I. N., Rašić, D., Peraica, M., & Sutlić, Z. (2022). Resveratrol as Antioxidant in Cardiac Surgery: Is there Potential for Clinical Application? *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 73(4), 256-259. <https://doi.org/10.2478/AIHT-2022-73-3643>
- Rajasekaran, N. S., Varadharaj, S., Khanderao, G. D., Davidson, C. J., Kannan, S., Firpo, M. A., Zweier, J. L., & Benjamin, I. J. (2011). Sustained Activation of Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2/Antioxidant Response Element Signaling Promotes Reductive Stress in the Human Mutant Protein Aggregation Cardiomyopathy in Mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14(6), 957-971. <https://doi.org/10.1089/ARS.2010.3587>
- Reed, C.C., Stafford, T.B., 1985. "Cardiopulmonary Bypass, 2nd ed." Medical Press Inc, Houston, Texas, pp. 375–383

- Reznick, A. Z., & Packer, L. (1994). Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods in enzymology*, 233(C), 357-363. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(94\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(94)33041-7)
- Rius-Pérez, S., Torres-Cuevas, I., Millán, I., Ortega, Á. L., Pérez, S., & Sandhu, M. A. (2020). PGC-1 α , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-20. <https://doi.org/10.1155/2020/1452696>
- Robledinos-Antón, N., Fernández-Ginés, R., Manda, G., & Cuadrado, A. (2019). Activators and Inhibitors of NRF2: A Review of Their Potential for Clinical Development. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1-20. <https://doi.org/10.1155/2019/9372182>
- Rowe, G. C., Jiang, A., & Arany, Z. (2010). PGC-1 Coactivators in Cardiac Development and Disease. *Circulation Research*, 107(7), 825-838. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223818>
- S, W., JL, L., & JL, V. (1997). Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 112(3), 117-132. <https://doi.org/10.1378/CHEST.112.3.676>
- Sanada, S., Komuro, I., & Kitakaze, M. (2011). Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 301(5), H1723-H1741. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00553.2011>
- Senoner, T., & Dichtl, W. (2019). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*, 11(9), 1-25. <https://doi.org/10.3390/NU11092090>
- Shapiro, M. D., Fazio, S., Libby, P., Bornfeldt, K. E., & Tall, A. R. (2016). From Lipids to Inflammation. *Circulation Research*, 118(4), 732-749. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306471>
- Shu, L., Yuan, Z., Li, F., & Cai, Z. (2023). Oxidative stress and valvular endothelial cells in aortic valve calcification. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 163, 1-7. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2023.114775>
- Sigala, F., Kotsinas, A., Savari, P., Filis, K., Markantonis, S., Iliodromitis, E. K., Gorgoulis, V. G., & Andreadou, I. (2010). Oxidized LDL in human carotid plaques is related to symptomatic carotid disease and lesion instability. *Journal of Vascular Surgery*, 52(3), 704-713. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.047>
- Simsek, B., Afzal, J. 2022. "Impaired Redox Homeostasis and Cardiovascular Aging." In: Çakatay, U. (eds) Redox Signaling and Biomarkers in Ageing. Healthy Ageing and Longevity, vol 15, 1-439. Springer, Cham
- Simsek, B., & Çakatay, U. (2019). Could ornithine supplementation be beneficial to prevent the formation of pro-atherogenic carbamylated low-density lipoprotein (c-LDL) particles? *Medical hypotheses*, 126, 20-22. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2019.03.004>
- Simsek, B., Yanar, K., & Çakatay, U. (2020). Proatherogenic Importance of Carbamylation-induced Protein Damage and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Current diabetes reviews*, 16(6), 608-618. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200107102918>
- Simsek, B., Yanar, K., Kansu, A. D., Belce, A., Aydin, S., & Çakatay, U. (2019). Caloric restriction improves the redox homeostasis in the aging male rat heart even when started in

- middle-adulthood and when the body weight is stable. *Biogerontology*, 20(1), 127-140. <https://doi.org/10.1007/S10522-018-9781-5>
- Sitar, M. E., Aydin, S., & Cakatay, U. (2013). Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clinical laboratory*, 59(9-10), 945–952.
- Smith, R. E., Tran, K., Smith, C. C., McDonald, M., Shejwalkar, P., & Hara, K. (2016). The Role of the Nrf2/ARE Antioxidant System in Preventing Cardiovascular Diseases. *Diseases*, 4(4), 34, 1-20. <https://doi.org/10.3390/DISEASES4040034>
- Song, Y., Xing, H., He, Y., Zhang, Z., Shi, G., Wu, S., Liu, Y., Harrington, E. O., Sellke, F. W., & Feng, J. (2021). Inhibition of mitochondrial reactive oxygen species improves coronary endothelial function after cardioplegic hypoxia/reoxygenation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 164(5), e207-e226. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2021.06.029>
- Stocker, R., & Keane, J. F. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological reviews*, 84(4), 1381-1478. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00047.2003>
- Suárez-Rivero, J. M., Pastor-Maldonado, C. J., Povea-Cabello, S., Álvarez-Córdoba, M., Villalón-García, I., Talaverón-Rey, M., Suárez-Carrillo, A., Munuera-Cabeza, M., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2021). From Mitochondria to Atherosclerosis: The Inflammation Path. *Biomedicines*, 9(3), 1-24. <https://doi.org/10.3390/BIMEDICINES9030258>
- Sugiyama, S., Okada, Y., Sukhova, G. K., Virmani, R., Heinecke, J. W., & Libby, P. (2001). Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *The American journal of pathology*, 158(3), 879-891. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64036-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64036-9)
- Suleiman, M. S., Halestrap, A. P., & Griffiths, E. J. (2001). Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacology & therapeutics*, 89(1), 29-46. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(00\)00102-9](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00102-9)
- Suleiman, M. S., Zacharowski, K., & Angelini, G. D. (2008). Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British journal of pharmacology*, 153(1), 21-33. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707526>
- Turer, A. T., & Hill, J. A. (2010). Pathogenesis of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Rationale for Therapy. *The American journal of cardiology*, 106(3), 360-368. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2010.03.032>
- Ulasov, A. V., Rosenkranz, A. A., Georgiev, G. P., & Sobolev, A. S. (2021). Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation. *Life sciences*, 291, 1-12. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2021.120111>
- Vistoli, G., Mantovani, C., Gervasoni, S., Pedretti, A., & Aldini, G. (2017). Key factors regulating protein carbonylation by α,β unsaturated carbonyls: A structural study based on a retrospective meta-analysis. *Biophysical chemistry*, 230, 20-26. <https://doi.org/10.1016/J.BPC.2017.08.002>
- Wang, H., Zhang, D., Qian, H., Nie, J., & Wei, J. (2022). Effects of Ulinastatin on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Cardiac Function, and Serum TNF- α and IL-10 Levels in Patients Undergoing Cardiac Valve Replacement under Cardiopulmonary Bypass. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2022, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2022/1823398>

- Wassmann, S., Wassmann, K., & Nickenig, G. (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *44*(4), 381-386. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000142232.29764.A7>
- Weber, C., Jenke, A., Chobanova, V., Yazdanyar, M., Chekhoeva, A., Eghbalzadeh, K., Lichtenberg, A., Wahlers, T., Akhyari, P., & Paunel-Görgülü, A. (2019). Targeting of cell-free DNA by DNase I diminishes endothelial dysfunction and inflammation in a rat model of cardiopulmonary bypass. *Scientific Reports 2019 9:1*, *9*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55863-8>
- Weber, D., Davies, M. J., & Grune, T. (2015). Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: Focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biology*, *5*, 367-380. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2015.06.005>
- Wei, Z., Chong, H., Jiang, Q., Tang, Y., Xu, J., Wang, H., Shi, Y., Cui, L., Li, J., Zhang, Y., Xue, Y., Li, J., Liu, G., Chen, X., Wang, D., Zhang, C. Y., & Jiang, X. (2021). Smooth Muscle Overexpression of PGC1 α Attenuates Atherosclerosis in Rabbits. *Circulation Research*, *129*(4), E72-E86. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317705>
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillère-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A. T., Zingraff, J., Jungers, P., & Descamps-Latscha, B. (1998). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney international*, *49*(5), 1304-1313. <https://doi.org/10.1038/KI.1996.186>
- Wolff, S. P. (1994). [18] Ferrous ion oxidation in presence of ferric ion indicator xylenol orange for measurement of hydroperoxides. *Methods in Enzymology*, *233*(C), 182-189. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(94\)33021-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(94)33021-2)
- Wong, C. M., Marcocci, L., Liu, L., & Suzuki, Y. J. (2010). Cell Signaling by Protein Carbonylation and Decarbonylation. *Antioxidants & Redox Signaling*, *12*(3), 393-404. <https://doi.org/10.1089/ARS.2009.2805>
- Wong, N. D., Budoff, M. J., Ferdinand, K., Graham, I. M., Michos, E. D., Reddy, T., Shapiro, M. D., & Toth, P. P. (2022). Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *American journal of preventive cardiology*, *10*, 1-18. <https://doi.org/10.1016/J.AJPC.2022.100335>
- Xue, Y., Wei, Z., Ding, H., Wang, Q., Zhou, Z., Zheng, S., Zhang, Y., Hou, D., Liu, Y., Zen, K., Zhang, C. Y., Li, J., Wang, D., & Jiang, X. (2015). MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *241*(2), 671-681. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2015.06.031>
- Yanar, K., Atayik, M. C., Simsek, B., & Çakatay, U. (2020). Novel biomarkers for the evaluation of aging-induced proteinopathies. *Biogerontology*, *21*(5), 531-548. <https://doi.org/10.1007/S10522-020-09878-8>
- Zakkar, M., Guida, G., Suleiman, M. S., & Angelini, G. D. (2015). Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2015*, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2015/189863>

- Zeng, Y., Sun, R., Li, X., Liu, M., Chen, S., & Zhang, P. (2016). Pathophysiology of valvular heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *11*(4), 1184-1188.
<https://doi.org/10.3892/ETM.2016.3048>
- Zhang, D. D., & Hannink, M. (2003). Distinct Cysteine Residues in Keap1 Are Required for Keap1-Dependent Ubiquitination of Nrf2 and for Stabilization of Nrf2 by Chemopreventive Agents and Oxidative Stress. *Molecular and Cellular Biology*, *23*(22), 8137-8151.
<https://doi.org/10.1128/MCB.23.22.8137-8151.2003>
- Zhu, M., Zhang, Q. J., Wang, L., Li, H., & Liu, Z. P. (2011). FoxO4 inhibits atherosclerosis through its function in bone marrow derived cells. *Atherosclerosis*, *219*(2), 492-498.
<https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2011.09.038>
- Zuo, J., Zhang, Z., Luo, M., Zhou, L., Nice, E. C., Zhang, W., Wang, C., & Huang, C. (2022). Redox signaling at the crossroads of human health and disease. *MedComm*, *3*(2), 1-33.
<https://doi.org/10.1002/MCO2.127>

