T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARIN PERİKARD SIVISI VE KAN PLAZMASINDA NRF-2 DÜZEYİNİN BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mahmut PADAK

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Ü. Reşat DİKME

ŞANLIURFA
2022

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARIN PERİKARD SIVISI VE KAN PLAZMASINDA NRF-2 DÜZEYİNİN BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mahmut PADAK

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Ü. Reşat DİKME

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 20102 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, her an ihtiyaç duyduğumuzda değerli bilgilerini bizlerle payşalaşan, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı olan Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a;

Akademik hayatıma başladığım günden bu yana herzaman desteğini sunan ve yeni fikirler doğrultusunda beni yönlendiren, Tez çalışmam sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Dr.Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye;

Bizlere olan desteği ve ileri görüşlülüğüyle kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım Prof. Dr. Mustafa GÖZ'e;

Çalışmam boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, doktora süreci ve tez çalışmam boyunca katkı sunan hocam Dr. Öğr. Üyesi Nazım KANKILIÇ'a;

Bu tez çalışmasına 20102 nolu proje ile maddi destek ve olanak sağlayan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü ve çalışanlarına;

Tez çalışmamda laboratuvar ve kullanılacak malzemeler konusunda her türlü desteği sunan Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya;

Yapmış olduğum bu tez çalışmasında gerekli olan malzemenin temininde ve çalışmanın yapılması noktasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Ebru TEMİZ ve Öğr. Gör. Kadir EĞİ hocama;

Tez çalışmam sürecinde bana her alanda destek olan değerli arkadaşlarım Öğr. Gör. Ömer GÖÇ, Öğr. Gör. Ezhar KORKMAZ, Perfüzyonist Yasemin HACANLI, Perfüzyonist Bişar AMAÇ, Perfüzyonist Vedat AĞRIÇ, Perfüzyonist Kadir RASTGELDİ'ye;

Doktora eğitimim boyunca her an desteklerini benden esirgemeyen aileme;

Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetimi ve tüm enstitü çalışanlarına;

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR ..... **i**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kardiyak Cerrahi ve Kardiyopulmoner Bypass 3
2.1.1. Kardiyak Anatomi 3
2.1.2. Kardiyak Hastalıklar ve Tedavi Yöntemleri 4
2.1.3. Kardiyak Tedavilerde Kullanılan Ekipmanlar 5
2.1.4. KPB Tekniği 7
2.1.5. Kardiyak Cerrahide Gelişebilecek Komplikasyonlar 8
2.2. Kardiyorenal Sendrom 9
2.2.1. Kardiyak Output ve Kardiyak İndeksin KRS' deki Rolü 12
2.2.2. Böbrek Yetmezliği ile İlişkili Bozuklukların KRS'deki Rolü 12
2.3. Böbrek Hasarı (BH) 13
2.3.1. Böbreklerde Oksidatif Stres 14
2.3.2. KPB ve BH 15
2.3.3. Kalp Cerrahisine Bağlı Gelişebilen Böbrek Hasarının Patofizyolojisi 19
2.4. Perikard ve Perikard Sıvısı 19
2.5. Kidney İnjury Molecule-1 (KIM-1) 22
2.6. Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör 2 (NRF-2) 24
2.6.1. NRF-2'nin Sitozolik Mekanizması 26
2.6.2. NRF-2'nin İmmünolojik Mekanizması 28
2.6.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve NRF-2 28
2.6.4. BH VE NRF-2 29
2.6.5. BH Patofizyolojisinde NRF-2'nin Yeri 31
2.6.6. BH'da NRF-2 ve Ferroptoz 31

2.6.7. BH'nda NRF-2'nin Tedavi Hedefi 31
2.6.8. Oksidatif Strese Karşı Sitokorumada KEAP-1-NRF-2 Sisteminin Rolü 32
2.7. Heme Oksijenaz 1 (HO-1) 33
2.7.1. HO-1'in Hücre İçi Lokalizasyonu 34
2.7.2. HO-1 in Hastalıklardaki Rolü 35
2.8. NRF-2/HO-1'in Fonksiyonel Düzenlemesi Sinyal Yolu 35
2.8.1. NRF-2/HO-1 İç Akışını Düzenlemede Sinyal Ekseni Kalsiyum İyonları 36
2.8.2. Mitokondriyal Oksidatif Streste NRF-2/HO-1 Sinyal Ekseni 36
2.9. Böbrek Hasarı ile İlişkili Diğer Biyobelirteçler 37
2.9.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) 37
2.9.2. İdrar Çıkışı 38
2.9.3. Serum Kreatinin 38
2.9.4. Sistatin C 39
2.9.5. MikroRNA'lar 39
2.9.6. İnterlökin18 40
3. GEREÇ ve YÖNTEM 41
3.1. Çalışma Yapılan Hastalar 41
3.2. Perikardiyal Sıvının Eldesi 41
3.3. Kan Plazmasının Eldesi 41
3.4. Hasta Grubunun Plazmasında Biyokimya Çalışması 42
3.5. PS ve Plazmada ELISA Çalışması 42
3.5.1. PS ve Plazmada HO1 (Heme Oxygenase 1) ELISA Çalışması 42
3.5.2. PS ve Plazmada NRF-2 (Nuclear Factor, Erythroid Derived 2, Like 2) ELISA Çalışması 44
3.5.3. PS ve Plazmada Human KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) ELISA Çalışması 45
3.6. PS ve Plazmada Antioksidan ve OS Parametrelerinin Ölçümü 46
3.6.1.Total Antioksidan Seviye (TAS) 46
3.6.2. Total Oksidant Seviye (TOS) Ölçümü 47
3.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü 47
3.7. İstatistiksel Analiz 47

4. BULGULAR 48
4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler 48
4.2. Hastaların Plazmasında Biyokimyasal Sonuçları 48
4.3. PS ve Plazmada HO-1, NRF-2, KIM-1'in ELISA Sonuçları ile Antioksidan ve OS Parametrelerinin Düzeyleri 53
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 70
7. KAYNAKLAR 72
EKLER 86
Etik Kurul Kararı
Orjinallik Raporu ve Beyan Formu
İntihal Raporu
Tez Veri Giriş Formu

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa No**

Şekil 2. 1. Akut Kardiyorenal Sendromda (tip 1) ve Akut Renokardiyak Sendromda (Tip 3) Patofizyolojik Etkileşimi. 10
Şekil 2. 2. Kronik Kardiyorenal Sendrom (tip 2) ve Kronik Renokardiyak Sendromun (Tip-4) Patofizyolojisi. 11
Şekil 2. 3. Kardiyorenal Sendrom Tipleri. 12
Şekil 2. 4. OS ve Böbrek Hastalığı. 15
Şekil 2. 5. Kalp Cerrahisi Sonrası Böbrek Hasarının Patofizyolojisi 17
Şekil 2. 6. Perikardium Anatomik Görüntüsü 20
Şekil 2. 7. NRF-2-KEAP-1-ARE Sinyal Yolunun Şematik Gösterimi. 26
Şekil 2. 8. KEAP-1 ile Etkileşime Giren NRF-2 Molekülü 27
Şekil 2. 9. Böbrek Hastalığında ROS ve Otofaji……..... 30
Şekil 2. 10. NRF-2'nin OS'e Karşı Sitoproteksiyonu…..... 33
Şekil 3. 1. Kullanılan ELISA Kitlerinin Çalışma Prosedürü 42
Şekil 4. 1. Hastaların Preop, KBP Sonlandırılması ve Postop Biyokimyasal Tetkik Sonuçlarının Değişimi 50
Şekil 4. 2. Hastaların plazma ve perikard sıvısı ile kontrol grubunun plazmasındaki HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerlerinin grafiksel gösterimi .. 56
Şekil 4. 3. Hastaların Plazmasındaki HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Pompa-1, Pompa-2 ve Pompa-3 Süresince Değişiminin Grafiksel Gösterimi 57

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa No**

Tablo 4. 1. Çalışmaya Alınan Hastalara Ait Demografik Özellikler 48
Tablo 4. 2. Çalışmaya Alınan Hastalara Ait Biyokimyasal Tetkik Sonuçları..... 49
Tablo 4. 3. Hasta Plazmasında Operasyon Öncesi, KBP Sonlandırılması ve Operasyon Sonrası Bakılan Biyokimyasal Tetkik Sonuçlarının Korelasyon İlişkisi..... 52
Tablo 4. 4. PS ve Plazmada HO-1, NRF-2, KIM-1 ELISA Sonuçları ile OS Parametreleri 54
Tablo 4. 5. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Korelasyon İlişkisi..... 58

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

KPB: Kardiyopulmoner Bypass

KABG: Koroner Arter Bypass Grefti

KAH: Koroner Arter Hastalığı

IMA: İnternal Mamarial Artery- (İç Meme Arteri)

RIMA: Right İnternal Mamarial Artery – (Sağ İç Meme Arteri)

RCA: Right Coronary Artery – (Sağ Koroner Arter)

LIMA: Left İnternal Mamarial Artery – (Sol İç Meme Arteri)

LAD: Left Anterior Descending – (Sol Ön İnen Arter)

PDA: Posterior Descending Artery – (Posterior İnen Arter)

LCX: Left circumflex artery – (Sol Sirkumfleks Arter)

TAVR: Transkateter Aort Valve Replasmanı

MY: Mitral Yetersizlik

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

IBM: International Business Machines

EKD: Ekstrakorporeal dolaşım

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome – (Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu)

OPCAB: Pompasız Koroner Arter Bypass

MI: Miyokard Enfarktüsü

INR: İnternational Normalized Ratio - (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)

PTT: Partial Thromboplastin Time – (Parsiyel Tromboplastin Zamanı)

ACT: Activated Clotting Time – (Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı)

EKG: Elektrokardiyografi

KRS: Kardiyorenal Sendrom

KY: Kalp Yetmezliği

OH: Oksidatif Hasar

CVP: Central Venous Pressure – (Santral Venöz Basınç)

IAP: İntraabdominal Pressure – (Karın İçi Basınç)

ACEi: Angiotensin Converter Enzyme İnhibitör – (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü)

RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System - (Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi)

SNS: Sympathetic Nervous System - (Sempatik Sinir Sistemi)

RBF: Renal Blood Flow - (Böbrek Kan Akışı)

GFR: Glomerular Filtration Rate - (Glomerüler Filtrasyon Hızı)

NO: Nitrous Oxide - (Nitröz Oksit)

ROS: Reactive Oxygen Species – (Reaktif Oksijen Türleri)

PBUT: Proteine Bağlı Üremik Toksinler

IS: İndoksil Sülfat

PCS: p-Krestil Sülfat

BY: Böbrek Yetmezliği

BH: Böbrek Hasarı

ABH: Akut Böbrek Hasarı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

İBY: İskemik Böbrek Yaralanması

EPO: Eritropoietin

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

IRH: İskemi-Reperfüzyon Hasarı

OSS: Otonom Sinir Sistemi

ATN: Akut Tübüler Nekroz

SCr: Serum Kreatinin

PS: Perikardiyal Sıvı

HGB: Hemoglobin

KIM-1: Kidney İnjury Molecule-1 – (Böbrek Hasar Molekülü-1)

L-FABP: Liver Type Fatty Acid-Binding Protein – (Karaciğer Yağ Asidi Bağlayıcı Protein)

FABP: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

NGAL: İdrar Nötrofil Jelatinaz ile İlişkili Lipokalin

NRF-2: Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör 2

OS: Oksidatif Stres

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

HO-1: Heme Oksijenaz-1

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GSH: Glutatyon

SOD: Süperoksit Dismutaz

EET: Epoksieikosatrienoik

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

CyC: Sistatin C

miRNA: mikroRNA

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

OD: Optik Yoğunluk

pKIM-1: Plazma KIM-1

ÖZET

KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARIN PERİKARD SIVISI VE KAN PLAZMASINDA NRF-2 DÜZEYİNİN BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mahmut PADAK

Perfüzyon Teknolojisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi

Kardiyovasküler cerrahinin yapılmasına olanak sağlayan kardiyopulmoner bypass yönteminde başta kalp ve böbrek olmak üzere birçok organ etkilenmektedir. Bu durumdan etkilenen organlar birçok molekül salgılamaktadır. Salgılanan bu moleküller bazı durumlarda biyobelirteç özelliği göstererek ilgili organ veya hastalık hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Son dönemlerde üre, ürik asit ve kreatinin gibi klasik böbrek biyobelirteçleri dışında HO-1, KIM-1 ve NRF-2 gibi yeni biyobelirteçler keşfedilmiştir. Bu biyobelirteçler insan plazmasında araştırılmasına rağmen, perikardiyal sıvıda araştırılmamıştır. Bu çalışma kardiyopulmoner bypass ile kardiyak cerrahi geçiren hastaların perikardiyal sıvısına ve sistemik dolaşımına geçen HO-1, KIM-1 ve NRF-2 düzeylerinin karşılaştırılması, aralarındaki bilinmeyen ilişkinin çözülmesi ve kardiyopulmoner bypass süresinde böbrek hasarının patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmaya kardiyopulmoner bypass yöntemi ile kardiyak cerrahi geçiren 40 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 40 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalardan perikardiyal sıvı ve venöz kan örnekleri alınarak böbrek fonksiyon testleri, HO-1, KIM-1, NRF-2 ile Antioksidan ve Oksidatif Stres parametleri çalışıldı. Elde edilen verilerin İstatistiksel analizleri için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılarak $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yapılan çalışma sonucunda hasta grubunda operasyon öncesi, kardiyopulmoner bypass sonrası ve postop'ta Glukoz, Üre, Kreatinin, Albumin, ALT, AST, Direk Bilirubin, GGT, Na, Ca ve CR değerleri istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca kontrol grubunda, perikard sıvısında ve hasta grubunda HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ($p<0,01$). Kontrol

grubuna göre hasta plazması ve perikard sıvısında HO-1, NFR2, KIM-1, TAS değerleri daha düşük bulunurken TOS ve OSİ değerleri ise yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda ise plazmaya göre perikard sıvısında HO-1, NRF-2, TOS ve OSI daha yüksek çıkarken, KIM-1, TAS değeri daha düşük çıkmıştır. Kardiyopulmoner bypass süresinde Üre, Kreatinin, CRP, HO-1, NRF-2, KIM-1, TOS ve OSİ değerleri artmış, TAS değeri ise azalmıştır ($p<0,01$). Hasta plazmasında Üre, Kreatinin ve CRP değerleri ile HO-1, KIM-1 ve NRF-2 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Çalışmamızda böbreklerle ilgili biyobelirteçlerin yüksek seviyede bulunması ve bunların birbirleriyle ilişkili olması kardiyopulmoner bypassın böbrek üzerinde olumsuz etki yaptığını göstermektedir. Kardiyopulmoner bypass sürecindeki cerrahi prosedür perfüzyon tekniği, non endotelyal yüzey ve anestezi uygulamasının tetiklemiş olduğu hücresel stres, inflamatuvar yanıt, hemoliz ve koagülasyon kaskadı neticesinde böbreklerin üzerindeki olumsuz durumları azaltıcı teröpatik stratejilerle olabilecek böbrek hasarının önüne geçilebilir veya bu durum azaltılabilir. Bunun için kardiyopulmoner bypass süresince ve postopta Üre, Kreatinin, CRP, HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSI değerleri takip edilerek NRF-2/HO-1'yi artıran, KIM-1'i düşüren en uygun stratejilerin geliştirilerek uygulanması önemlidir. Yapılan çalışmada plazmada bulunan bütün biyobelirteçlerin perikard sıvısında da ilk kez tespit edilmiş olması önemli olup bu durum perikard sıvısının plazma ultrafiltratı olduğu görüşünü desteklemektedir. Gelecekte intraperikardiyal ilaç uygulamaları sayesinde kalp fonksiyonları üzerinde iyileştirici tedavi yöntemleri geliştirilerek böbrek üzerindeki olumsuz kardiyorenal sendrom engellenebilir.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, Kardiyak cerrahi, Kardiyorenal sendrom, Böbrek hasarı, HO-1, NRF-2, KIM-1

ABSTRACT

INVESTIGATION OF NRF-2 LEVEL IN THE PERICARDIAL FLUID AND BLOOD PLASMA OF PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY AND ITS RELATIONSHIP WITH KIDNEY DAMAGE

Mahmut PADAK

Department of Perfusion Technology, PhD Thesis

In the cardiopulmonary bypass method, which allows cardiovascular surgery to be performed, many organs, especially the heart and kidney are affected. The organs affected by this condition secrete many molecules. In some cases, these secreted molecules can show biomarker properties and provide important information about the relevant organ or disease. Recently, new biomarkers such as HO-1, KIM-1 and NRF-2 have been discovered besides classical kidney biomarkers such as urea, uric acid and creatinine. Although these biomarkers have been investigated in human plasma, they have not been investigated in pericardial fluid. This study was conducted to compare the levels of HO-1, KIM-1 and NRF-2 that enter the pericardial fluid and systemic circulation of patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, to resolve the unknown relationship between them, and to contribute to the understanding of the pathophysiology of kidney damage during cardiopulmonary bypass. In this study, 40 patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass method and 40 healthy individuals to form the control group were included. Pericardial fluid and venous blood samples were taken from the patients, and kidney function tests, HO-1, KIM-1, NRF-2, and Antioxidant and Oxidative Stress parameters were studied. For the statistical analysis of the data obtained, $p<0,05$ values were considered statistically significant by using the SPSS Windows version 24.0 package program. As a result of the study, Glucose, Urea, Creatinine, Albumin, ALT, AST, Direct Bilirubin, GGT, Na, Ca and CR values were found to be statistically significant in the patient group before the operation, after cardiopulmonary bypass and postoperatively ($p<0.05$). In addition, a statistically significant difference was found in HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS and OSI measurements in the control group, pericardial fluid and patient group ($p<0,01$).

Compared to the control group, HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS values were found to be lower in the patient's plasma and pericardial fluid, while TOS and OSI values were found to be higher. In the patient group, HO-1, NRF-2, TOS and OSI were higher in pericardial fluid compared to plasma, while KIM-1, TAS values were lower. During the cardiopulmonary bypass period, Urea, Creatinine, CRP, HO-1, NRF-2, KIM-1, TOS and OSI values increased, while TAS values decreased ($p<0,01$). A positive correlation was found between Urea, Creatinine and CRP values in patient plasma and HO-1, KIM-1 and NRF-2 values ($p<0,01$). The high levels of biomarkers related to the kidneys in our study and their correlation with each other indicate that cardiopulmonary bypass has a negative effect on the kidney. As a result of the cellular stress, inflammatory response, hemolysis and coagulation cascade triggered by the surgical procedure perfusion technique, non-endothelial surface and anesthesia application in the cardiopulmonary bypass process, possible kidney damage can be prevented or reduced with therapeutic strategies that reduce the negative conditions on the kidneys. For this, Urea, Creatinine, CRP, HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS and OSI values are monitored during cardiopulmonary bypass and in the postoperative period, and the most appropriate method that increases NRF-2/HO-1 and decreases KIM-1. It is important to develop and implement strategies. It is important that all biomarkers in the plasma were detected for the first time in the pericardial fluid in the study, and this supports the view that the pericardial fluid is the plasma ultrafiltrate. In the future, thanks to intrapericardial drug applications, curative treatment methods on heart functions can be developed and adverse cardiorenal syndrome on the kidney can be prevented.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, Cardiac surgery, Cardiorenal syndrome, Kidney damage, HO-1, NRF-2, KIM-1

1. GİRİŞ

Kalp hastalıkları, dünya genelinde ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinin başında gelmektedir. Birçok hasta iskemik durumlar ve kalp kapak hastalığı için anjiyografik girişimlerle tedavi edilse de cerrahi yaklaşımlar hala yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Günümüzde birçok kalp hastalığı ilaç uygulamaları veya anjiyografik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmakta olup ancak bazı durumlarda bu tedavi yöntemlerinden başarı sağlanamadığı için cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Kalp cerrahisi; koroner arterler, periferik damarlar ve aorta ile ilgili patolojilerin cerrahi tedavisi ile ilgili bir tıp uzmanlığıdır. Modern kalp cerrahisinin 19. yüzyılın sonunda başladığı söylenebilir (2, 3).

19. yy'dan günümüze kadar kalp cerrahisi ile ilgili çeşitli kalp patolojileri için çok sayıda cerrahi ekibin çalışmalarıyla birlikte birçok tedavi imkânı geliştirilmiştir. Bu gelişmeler günümüzde yapılan çalışmalarla devam etmektedir (4). Bu çalışmalar neticesinde kardiyak cerrahi operasyonu öncesinde, operasyon sırasında ve operasyon sonrasında kullanılabilecek birçok cihaz geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Geliştirilen bu cihazlar kullanım amaçlarına göre kalbi desteklemek, operasyon sırasında cerrahinin uygulanabilirliğini arttırmak gibi farklı imkânlar sunabilmektedir (5). Kardiyak cerrahi ile ilgili kullanılan bazı cihazlar mekanik dolaşım desteği sağlamaktadır. Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için insan kalbinin ve akciğerlerinin geçici olarak devre dışı bırakmak üzere pompalardan ve oksijenatör ekipmanlarından oluşan vücut dışı dolaşımın devam ettirilebilmesi için bir kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniğine ihtiyaç duyulmuştur. Kardiyak cerrahi, profesyonel bir sağlık personeli ve gelişmiş ekipman gerektiren yüksek operatif ve perioperatif risk barındıran bir uygulamadır. KPB yöntemiyle uygulanan kardiyak cerrahi işlemlerinde, perioperatif dönemde çeşitli karakteristik patolojilerin görülmesine neden olmaktadır. Bu istenmeyen gelişmeler KBP'yi takiben sistemik inflamatuar yanıt, miyokardiyal hasar, düşük kalp debisi sendromu, aritmiler, yoğun transfüzyon gereksinimleri, böbrek hasarı (BH), felç ve solunum sıkıntısı ile birlikte çoklu organ hasarı gibi durumlara sebep olabilmektedir (6, 7).

Böbrek, kalp ve damarlar arasındaki fizyolojik aktivitedeki herhangi birinde görülen işlev bozukluğu tüm kardiyorenal süreçteki bozuklukları arttıran bir duruma neden olmaktadır (8). Kardiyovasküler cerrahinin yapılmasına olanak sağlayan KPB

yönteminde başta kalp ve böbrek olmak üzere birçok organ etkilenmektedir. Bu durumdan etkilenen organlar birçok molekül salgılamaktadır. Salgılanan bu moleküller bazı durumlarda biyobelirteç özelliği göstererek ilgili organ veya hastalık hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Son dönemlerde üre, ürik asit ve kreatinin gibi klasik böbrek biyobelirteçlerinin dışında HO-1, KIM-1 ve NRF-2 gibi yeni biyobelirteçler keşfedilmiştir. Yaptığımız araştırmada tespit edilen bu biyobelirteç kombinasyonları BH'nın tahmini için önemli klinik bilgiler verdiği tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası böbrek fonksiyon kaybının analizinde üre, ürik asit, kreatinin gibi biyobelirteçlerin yanında HO-1, KIM-1 ve NRF-2 gibi böbrek tübüler hasarının erken tespitinde değerli bilgiler veren bu moleküllerin beraber değerlendirilmesi sayesinde olabilecek böbrek hasarlarının önüne geçilerek hastaların kalp cerrahisinden maksimum fayda görmesi sağlanabilir.

Tez konumuzu oluşturan bu biyobelirteçlerin KPB sırasında değişimiyle ilgili yapılan bu çalışmamızda hem plazmadaki ilgili parametrelerin seviyesi takip edilmiş hem de perikardiyal sıvıdaki düzeyi hakkında bilgi edinilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyak Cerrahi ve Kardiyopulmoner Bypass

2.1.1. Kardiyak Anatomi

Göğüs kafesi, göğüs organlarını çevresel etkilere karşı ek koruma sağlar ancak cerrahların operasyon bölgelerine ulaşmalarını zorlaştırır. Göğüs kafesi; her iki tarafında bulunan kaburgalar, önde sternum ve arkada torasik omurga ile çevrili 2 bölme ile buna ek olarak iki taraflı plevral ve mediastinal bölmeye ayrılmıştır. Plevral boşluklar akciğerin her iki kanadını kapsar. Mediasten özofagus, trakea, üst ve alt vena kava, torasik arterler, vagus siniri, azigos ven, lenfatik damarlar ve kalbi içeren perikardiyal kese gibi birçok yapıyı çevreler. Perikardiyal kese sınırlı alana sahip olmasından dolayı gelişebilecek bir hematom durumunda kalp tamponad açısından risk altına girerek kalbin sıkışmasına ve normal kardiyak kan akışının engellenmesine sebep olur (9).

Kalbin içerisindeki kanın boşluklardan geçişi sırasında 4 kapakçık vasıtasıyla geriye kaçışlar önlenmiş olur. Üst ve alt vena kava yoluyla sağ atriyuma gelen kan, sağ ventriküle giren triküspit ve pulmoner kapaktan geçerek pulmoner dolaşıma gönderilir. Sağ kalp, daha yüksek basınç üretmek için daha fazla miyokard dokusu bulundururken sistemik dolaşımı sağlayan sol kalbe kıyasla düşük basınçlı bir sistemdir. Akciğerlerde oksijenlenen kan 4 pulmoner ven aracılığıyla sol atriyuma döner ve burada mitral kapak açılarak sol ventriküle dökülür, sol ventrikülün kasılmasıyla buradaki kan aort kapağından geçerek sistemik dolaşıma gönderilir (10).

Kalp, otonom sinir sisteminin (OSS) etkisiyle birlikte kalp hızının artmasını sağlayan sempatik reaksiyon ve kalp hızının yavaşlamasını sağlayan parasempatik reaksiyon ile kalp hızının arttırılmasını veya yavaşlatılmasını sağlayan içsel bir ritmik aktiviteye sahiptir. Kardiyak elektrik sinyallerinin iletimi hiyerarşik bir düzene göre çalışmakta olup bu ileti; sinüs düğümünden sağ atriyum yoluyla atriyoventriküler düğüme, His demetine ve Purkinje lifleri aracılığıyla ventriküllere kadar uzanır. Hastaların klinik teşhisi konulurken kardiyak elektriksel aktivitenin anatomik ve fizyolojik rolü önemli bir yere sahiptir. Kalp cerrahisini takiben atriyal fibrilasyon yaygın olarak görülebilmektedir. Yapay kalp kapakçıklarının implantasyonu, kapak alanına yakınlık nedeniyle atriyoventriküler tıkanmaya neden olabilir (11).

2.1.2. Kardiyak Hastalıklar ve Tedavi Yöntemleri

Koroner Arter Bypass Grefti (KABG-CABG) cerrahisinden iyi bir sonuç alınması, kullanılacak olan damar greftleri ile doğrudan ilişkilidir. Cerrahlar KABG cerrahisi için çeşitli damarları greft olarak kullanabilirler. Arterler genellikle daha sağlam yapıda olup hem dayanıklı hemde uzun süreli açık kalma özelliğine sahiptir (11).

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisi için cerrahi revaskülarizasyon tercih edilen bir seçenektir. Kardiyologlar ve kalp cerrahlarının oluşturduğu kalp ekibi tarafından cerrahi işlem yapılması ile ilgili ortak karar alınır. Karar vermede, KABG veya perkütan koroner müdahale ile ilişkili bir tedavi kararı alınır. KAH'daki tedavi kararını vermede yardımcı olacak unsurlar; sol ana arter ve üç damar hastalığı KABG için ortak endikasyonlardır. KAH cerrahisinde damar greftlerinin kalitesi ameliyat öncesinde değerlendirilebilir. Yaygın olarak kullanılan damarlar arasında sol ve sağ olmak üzere iki adet internal mamarial arter (IMA), radyal arterler ve safen venler bulunur. Damar uzunluğundan dolayı right İnternal mamarial arter (RIMA) genellikle sağ koroner artere (RCA) ve left internal mamarial arter (LIMA) sol ön inen artere (LAD) anastomozu sağlanır. Posterior inen arter (PDA) ve sol sirkumfleks arter (LCX) greftlerinde genellikle venöz damarlar tercih edilir. Venöz greftler, LAD'nin diyagonal dalları ve LCX'in marjinal dalları gibi daha küçük dallara bypasslar oluşturmak için kullanılabilir (12).

Kalp kapak hastalıkları; stenotik lezyonlar ve kapak yetersizlikleri şeklinde gruplandırılabilir. Valvülopatilerin genel sınıflandırması hafif, orta ve şiddetli olarak 3 aşamalı bir sınıflandırma yöntemiyle değerlendirilir. Şiddetli kapak yetersizliği veya kapaklarda görülen darlıklara cerrahi olarak müdahale edilmesi gerekmektedir. Cerrahlar kalp kapağındaki mevcut hastalığın durumuna göre kapağın değiştirilmesi veya rekonstrüksiyon işlemlerini uygulayabilir (13).

Transkateter aort valve replasmanı (TAVR) ilk olarak 2002 yılında Cribrier tarafından uygulanmış olup, bu hastalarda görülen ciddi aort kapak darlığının cerrahisine veya girişimsel tedavisine olanak sunmuştur. Açıklık alanı 1 santimetre karenin altına düştüğünde aort darlığı şiddetli bir duruma gelmektedir. Hastalarda uygulanacak olan girişimler yüksek operatif riski taşımasına bağlı olarak bu tür hastalar TAVR ile tedavi edilmelidir (14, 15).

Mitral kapak darlığı hastalığına özellikle sanayileşmiş ülkelerde nadir olarak görülen romatizmal kalp hastalığı neden olmaktadır. Mitral yetmezlik (MY) etiyolojisine göre tedavi edilir. Aort kapak patolojisinin aksine mitral kapağı etkileyen lezyonlar öncelikle rezeksiyon, anüloplasti ve neokorda gibi onarım teknikleri ile tedavi edilir. Şiddetli MY vena kontraktasının 7 mm'den fazla olduğu, regürjitan hacminin 60 ml'den fazla olduğu ve regürjitan fraksiyonunun %50'den fazla olduğu ekokardiyografik kriterler ile tanımlanır (16).

Kalp cerrahisi, atriyoventriküler bloklar için çift odacıklı cihazlar, ventriküler aritmi için defibrilatörler ve ileri kalp yetmezliği için kardiyak senkronizasyon tedavisi gibi kalp pillerinin implantasyonu yoluyla çok sayıda kalp ritmi bozukluğu için tedavi imkanı verir. Konjenital kalp hastalığı siyanotik ve siyanotik olmayan lezyonlar olarak ikiye ayrılır. Ventriküler ve atriyal septal defektler cerrahi olarak kapatılabilir. Ebstein anomalisi, Fallot tetralojisi, büyük damarların transpozisyonu gibi hastalıklar için özel operasyon teknikleri geliştirilmiştir. Kalbin en sık görülen iyi huylu tümörü atriyal miksomadır. En sık görülen malign kalp tümörü sarkomdur. Kalpte görülen sekonder metastatik tümörler primer kalp tümörlerinden daha sık rastlanılmaktadır. Tümörler obstrüktif veya embolik semptomlara neden olabilir. Şiddetli pulmoner emboli için son tedavi seçeneği olarak pulmoner trombendarterektomi gerekli olabilir. Torasik aortun belirli bir uzantısı ile diseksiyon veya anevrizma operasyonu bir damar grefti ile değiştirilmesi endikedir (17).

Artmış operatif riske sahip yüksek riskli perkütan koroner müdahale hastaları, zor stenotik lezyonlara rağmen perkütan olarak tedavi edilebilir. Kalp hastalarında; tıbbi tedaviye rağmen iyileşme sağlamayan terminal kalp yetmezliği, kardiyak resenkronizasyon, yardımcı cihazların implantasyonu veya kalp transplantasyonu cerrahi olarak tedavi edilebilir (18, 19).

2.1.3. Kardiyak Tedavilerde Kullanılan Ekipmanlar

Kalp cerrahisi işlemlerinde tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılan çok sayıda ekipman geliştirilmiştir. Tanı amaçlı olarak; pulmoner arter kateteri, termodilüsyon teknikleri, nabız kontur analizi, ultrason gibi birçok yöntem kardiyak performansı ve hastalığı değerlendirmek için kullanılabilir (20).

Tedavi amaçlı ekipmanlar; kalp pilleri, yardımcı cihazlar, ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu (ECMO) ve KPB tekniğini içerir. KPB uygulaması ilk olarak 1930'larda Gibbon tarafından yaşamı sürdürmek için vücut dışında harici bir pompa devresi kullanmasıyla başlamıştır. Metabolik ihtiyaçları azaltan ve kardiyak hasarı en aza indiren hipotermik teknik, ilk olarak 1952'de Lewis tarafından bir atriyal septal defekt kapatma ameliyatında kullanılmıştır. Lillehei, çapraz dolaşım fikrini ortaya atarak bir köpeğin dolaşımını geçici olarak başka bir köpeğin dolaşımıyla paylaşarak, bu şekilde dolaşımın devamlılığını sağlamıştır. International Business Machines (IBM) Gibbon makinesinde bazı değişiklikler yapmıştır. Kirklin kardiyak cerrahi işlemleriyle birlikte mekanik kalp-akciğer makinesi kullanark cerrahi alanda daha geniş bir uygulama imkanına sahip olmuştur. Bununla birlikte kardiyak cerrahi geçiren hastaların hayatta kalanların sayısını artış olmuştur. KPB'nin kullanımı, kanın vucüt dışında oksijenlenmesini, dolaşımın idaemesini ve cerrahi işlemin daha rahat yapılabilmesi için ameliyat alanında kansız bir ortamın oluşmasına izin vermiştir. KPB ile birlikte perioperatif ve postoperatif süreçte bazı komplikasyonlar görülebilir. Kanın kalp akciğer makinesinin devrelerine maruz kalması, sistemik bir inflamatuar yanıta neden olur (21).

KPB'nin süresini azaltmak ve devre elemanlarının boyutunu küçültmek gibi bazı teknik değişiklikler, oluşacak bu komplikasyonların azaltılmasına yönelik etkileri vardır. KPB'ye bağlı olarak gelişen inflamatuar belirteçlerde ilk zamanlarda artış görülmeye başlar ve postoperatif birinci günde bu parametreler de artış devam eder. Sonraki zamanlarda yükselen bu parametlerde düşüşler görülmeye başlanır (22).

KPB'ye bağlı görülen SIRS'yi (Systemic Inflammatory Response Syndrome), başlangıçta 2 ila 3 gün süren metabolik aktivitede azalma ve ardından bir haftadan fazla süren hipermetabolik faz olarak tanımlamıştır. Gelişebilen bu inflamatuar durumlara karşı aprotinin, heparin kaplı KPB devreleri, hemofiltrasyon, lökofiltrasyon ve pompasız koroner arter bypass (OPCAB) gibi çeşitli çözümler önerilmiştir (23, 24).

KPB ve yardımcı cihazların kullanımı sırasında aralıklı olarak pıhtılaşma testlerinin yapılması gerekmektedir. Postoperatif kanama vakalarıyla birlikte, international normalized ratio (INR) ve partial thromboplastin time (PTT) gibi pıhtılaşma teşhisi için bu testler yapılmalıdır. Bununla birlikte rotasyonel trombelastografi, aktive

pıhtılaşma süresi (ACT) veya belirli pıhtılaşma faktörleri (antitrombin III) gibi daha ayrıntılı laboratuvar değerlendirmeleri (fibrinojen, faktör VII) gerekli olabilir (25).

2.1.4. KPB Tekniği

Açık kalp cerrahisinde sternotomi ile toraks açılarak kalbe ulaşılmaktadır. KABG işlemi dünyada en sık yapılan operasyonlardan biridir. Perikardiyal kese açıldıktan sonra (her iki taraftaki frenik sinirleri koruyan ters T insizyonu ile), kanülasyon, KPB ve kardiyopleji uygulandıktan sonra opere edilecek arterleri belirlemek için kalp hareket ettirilebilir. Epiaortik ultrason, çıkan aortun ateroskleroz seviyesini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Greftler hazırlandıktan sonra koroner arterlere ve aortaya doğrudan y veya t şekilde anastomozu yapılabilir. Anastomozdan sonra, greftlerdeki akış hızları kontrol edilerek damar açıklıkları değerlendirilir. KPB tamamlandıktan sonra toraks kademeli olarak kapatılır ve son olarak sternum çelik teller ile sabitlenir. Ameliyattan sonraki günlerde plevral ve mediastinal aspirasyon dren tüpleri yerinde bırakılır. Harici bir kalp piline bağlı intraoperatif olarak yerleştirilmiş epikardiyal elektrotlar ritmik komplikasyonları tedavi etmeye yardımcı olur, ancak hastaneden taburcu edilmeden önce çıkarılır (17).

KPB açık kalp ameliyatı sırasında hastanın kanını oksijenlendiren ve bu kanı tekrardan vücuda pompalayan ekstrakorporeal bir devredir. KPB, plazma proteazları (pıhtılaşma, kallikrein-kinin, kompleman ve fibrinoliz), hücreler (nötrofiller, lenfositler, trombositler ve kırmızı hücreler) ve reperfüzyon hasarı (geç inflamasyon faz) dahil olmak üzere bir dizi yolun aktivasyonunun bir sonucu olarak birbirine bağlı pıhtılaşma ve inflamatuar sistemleri bozar. KPB sırasında aşamalı olarak kullanılan devrenin endotelize olmayan yabancı maddesi ile kan teması faktör (F) XII'nin aktivasyonuna neden olur. Faktör XIIa, trombin oluşumuna yol açan FXI'yi aktive eder. Bradikinin üretimine neden olan yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni parçalayarak nötrofilleri ve fibrinolizi aktive eden kallikrein üretir (26).

Kompleman aktivasyonu, alternatif yoldan devre ile kan teması üzerine ve klasik yoldan KPB'nin sonunda protamin-heparin komplekslerinin oluşumu üzerine, iskemi/reperfüzyon sırasında bağırsak florası tarafından endotoksinin olası salınımı ve FXIIa tarafından C1 aktivasyonu ile gerçekleşir. KPB sonrası C3a seviyeleri ameliyat

öncesi seviyelerin beş katı kadardır. Kompleman aktivasyonu, C5a tarafından nötrofil aktivasyonuna, membran atak kompleksinin oluşumuna ve hücre ölümüne yol açar (27).

OPCAB özellikle yüksek operatif riski ve asenden aortada belirgin aterosklerozu olan hastalarda uygulanmalıdır. Çünkü KPB sırasında klempleme işlemi trombojenik materyali serbest bırakabilir ve hastada felç durumuna neden olabilir (28, 29).

İnflamatuar yanıt, pompalı ve pompasız cerrahide aynı özelliklere sahip olabilir ancak yinede pompasız cerrahide bazı avantajlı durumlar olabilir. Örneğin pompasız cerrahide transfüzyon gereksinimleri genellikle daha az bir seviyede olmaktadır. Off-pump bypass yüksek riskli olmayan KABG hastalarının %95'ine kadar uygulanabilir fakat son zamanlarda cerrahi revaskülarizasyonun sadece %20'si bu teknikle yapılmaktadır. Minimal invaziv cerrahi ve endoskopik koroner arter bypass greftleme daha küçük kesiler uygulanarak cerrahi alan görüntüleri eşliğinde ve özel cihazlar yardımıyla yapılır. Bu uygulamalar özellikli operasyonlar olduğundan dolayı ekip üyelerine bu yöntemlerle ilgili olarak eğitim ihtiyacı duyulmaktadır. Bu nedenle sadece bazı merkezlerde bu işlemler yapılabilmektedir. Bu yöntemle opere edilen hastalar daha az cerrahi travmadan etkilenir ve daha hızlı postoperatif iyileşme sağlarlar. Minimal invaziv yöntemiyle birçok cerrahi müdahale yapılabilir. Robotik cerrahinin uygulanmasıyla birlikte bu sistemler aynı zamanda kalp ameliyatlarında da yer almaya başlamıştır (17).

Kardiyopleji ve hastaya hipotermi işlemi uygulanarak miyokard korunabilir. Kardiyopleji, anterograd olarak aort köküne verilerek veya koroner sinüs yoluyla retrograd olarak uygulanabilir. Kalp cerrahisi sırasında hastada antikoagülasyon uygulamasıyla birlikte beyin koruması, beyin perfüzyonunun iyileştirilmesi, kan bileşenlerindeki değişiklikler ve trombojenisitenin azaltılması sağlanmış olur (30- 32).

2.1.5. Kardiyak Cerrahide Gelişebilecek Komplikasyonlar

Kalp cerrahisinde genel olarak mortalite oranı %2 ile %3 arasında görülmektedir. Kalp cerrahisine bağlı olarak görülen başlıca komplikasyonlar postoperatif kanama, inme (33), böbrek yetmezliği (34), mezenterik iskemi, atriyal fibrilasyon, kardiyojenik şok ve solunum sistemi ile ilgili sorunlardır (35).

Kalp cerrahisinde kan ürünlerinin kullanılması, heparine bağlı trombositopeni, hemorajik şok, pıhtılaşma bozuklukları gibi durumlar ameliyat sonrası görülen kanama nedenleri arasında sayılabilir. Kalp ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık %18'inde böbrek hasarı (BH) görülür. Bunların %2'si renal replasman tedavisi gerektirmektedir (36).

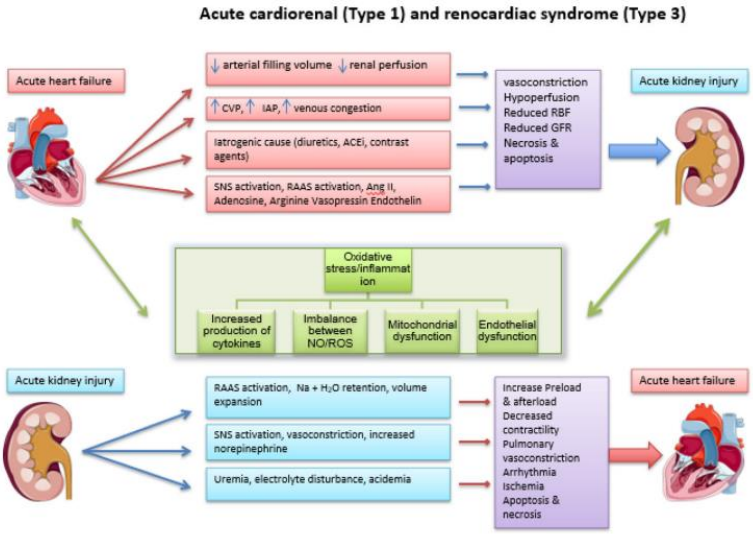
Bu komplikasyonlara ek olarak kalp cerrahisini takiben miyokard enfarktüsü (MI) hastalarda %5 ile %10 arasında görülebilir. Ameliyat sonrası MI teşhisi koymak zordur, çünkü ameliyat sırasında kalpteki manipülasyonlar nedeniyle kardiyak enzimler rutin olarak yükselmeye başlar ve bu semptomlar ameliyat sonrası durumdan da etkilenir. Bu nedenle bypass açıklığını değerlendirmek için örneğin elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve koroner anjiyografi gibi diğer tanı yöntemleri değerlendirilebilir. Ekokardiyografi, miyokard iskemisi ile ilgili olmayan septal duvar hareket anormalliklerini gösterebilir. Dirençli şok belirtileri, aritmiler yüksek oranda miyokard enfarktüsünü düşündürür. KABG'yi takiben miyokard enfarktüsü, greftle ilgili ve greftle ilgili olmayan olarak ikiye ayrılabilir. Erken greft disfonksiyonu %3'e varan oranlarda görülür. Greftle ilgili olmayan nedenler arasında yetersiz miyokardiyal koruma ve embolizasyon yer alır (37, 38).

2.2. Kardiyorenal Sendrom

Kardiyorenal sendrom (KRS) terimi ilk olarak, kalp ve böbrek arasındaki etkileşimi değerlendiren 2004 Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü Çalışma Grubu konferansında tartışılmıştır (39).

Bu terim, yaygın olarak her iki organa da zarar veren bir dizi geri bildirim mekanizmasıyla sonuçlanan kalp ve böbreklerin toplu işlev bozukluğuna atıfta bulunmak için kullanılmaktadır. Daha önce bildirilen KRS tanımları, hastalıklı bir kalbin kalp yetmezliği (KY) ile böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olma üzerindeki etkilerini, KRS'den böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan prototipik kardiyovasküler hastalık olduğunu vurgulamıştır. Bu durumda bozukluğun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, bu sendroma kalbinmi yoksa böbreğin mi neden olduğu daha net bir şekilde tespit edilebilmektedir. İki organ arasındaki patofizyolojik etkileşimi belirtmek için küresel olarak KRS terimi kullanılmasına rağmen, 7. Acute Dialysis Quality Initiate consensus konferansı tarafından 2 farklı şekilde KRS sınıflandırması önerilmiştir.

Bunlardan birincisi olan kardiyorenal terimi; kardiyak disfonksiyonunun böbrek disfonksiyonuna neden olmasında kullanılır, ikincisi olan renokardiyak terimi ise böbrek disfonksiyunun kardiyak disfonksiyonuna neden olmasında kullanılır (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2) (40,41).



Şekil 2.1. Akut kardiyorenal sendromda (tip 1) ve akut renokardiyak sendromda (Tip 3) patofizyolojik etkileşimi (42).

CVP: Central venous pressure (Santral venöz basınç)

IAP: İntraabdominal pressure (Karın içi basınç)

ACEi: Angiotensin converter enzyme inhibitör (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü)

RAAS: Renin angiotensin aldosterone system (Renin anjiyotensin aldosteron sistemi)

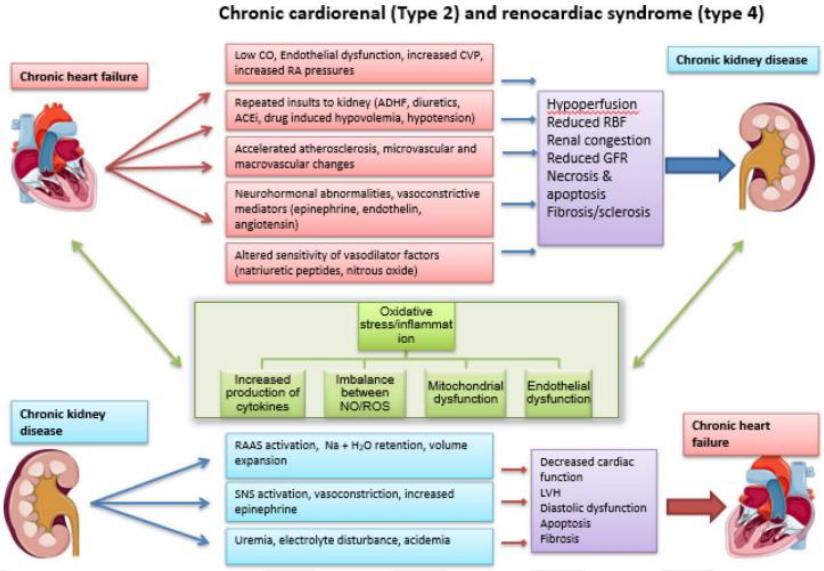
SNS: Sympathetic nervous system (Sempatik sinir sistemi)

RBF: Renal blood flow (Böbrek kan akışı)

GFR: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)

NO: Nitrous oxide (Nitröz oksit)

ROS: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)



Şekil 2.2. Kronik kardiyorenal sendrom (tip 2) ve kronik renokardiyak sendromun (Tip 4) patofizyolojisi (42).

CVP: Central venous pressure (Santral venöz basınç)

IAP: İntraabdominal pressure (Karın içi basınç)

ACEi: Angiotensin converter enzyme inhibitör (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü)

RAAS: Renin angiotensin aldosterone system (Renin anjiyotensin aldosteron sistemi)

SNS: Sympathetic nervous system (Sempatik sinir sistemi)

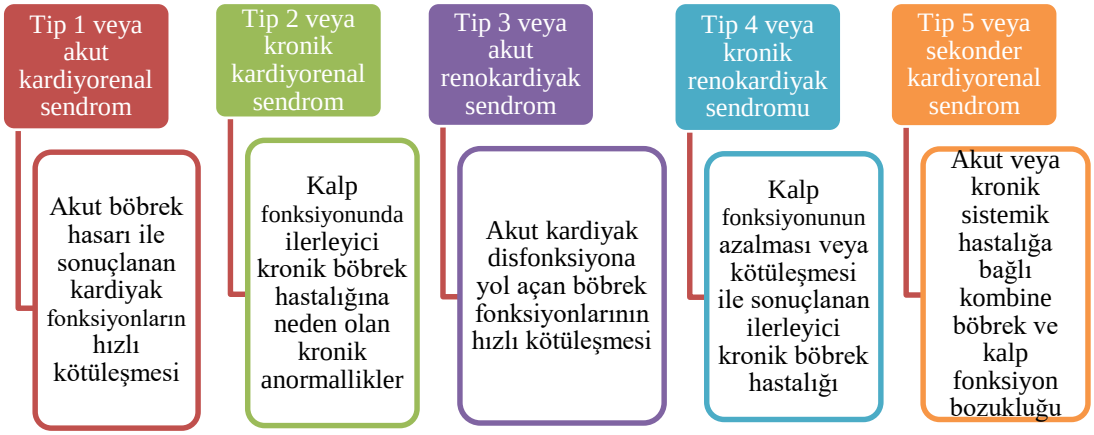
RBF: Renal blood flow (Böbrek kan akışı)

GFR: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)

NO: Nitrous oxide (Nitröz oksit)

ROS: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)

Bu sendromlar ayrıca akut ve sitemik olmasına göre de sınıflandırılabilmektedir (Şekil 2.3). Bununla birlikte, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi risk faktörleri ortak bir klinik tabloya yol açan ve paralel olarak her iki organın işlevinin etkilendiği durumlarda kardiyorenal ve renokardiyak durum tespit edilemeyebilir (43, 44).



Şekil 2.3. Kardiyorenal sendrom tipleri (42).

Yaşlı nüfusunda artış, hipertansiyon, obezite, diyabet ve vasküler bozukluklar gibi yaygın risk faktörleri göz önüne alındığında BH ve KY prevalansının artarak devam etmesi muhtemeldir (45, 46).

2.2.1. Kardiyak Output ve Kardiyak İndeksin KRS' deki Rolü

KY ile gözlenen böbrek fonksiyonlarında görülen bozukluklar ve azalmış kalp debisinden kaynaklanan böbrek perfüzyonundaki azalmalar KRS'a neden olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojik veriler, yetersiz renal kan akımı veya yetersiz perfüzyon basıncına bağlı olarak Henle kulpunun çıkan kolundaki düşük akım durumu ve basınca duyarlı baroreseptörler nedeniyle afferent arteriyollerin jukstaglomerüler hücreleri tarafından renin salınımını tetiklemesi olduğunu göstermiştir (42).

Bu gelişen durum;

- Sodyum tutulmasına,
- Artan damar tıkanıklığına,
- Renal afferent arteriolar vazokonstriksiyon nedeniyle renal fonksiyonun daha da kötüleşmesine neden olmaktadır.

2.2.2. Böbrek Yetmezliği ile İlişkili Bozuklukların KRS'deki Rolü

Proteine bağlı üremik toksinler (PBUT), kardiyovasküler hastalıklarla güçlü ilişkileri nedeniyle günümüzde yeni ortaya çıkan bir ilgi alanı olmuştur. İndoksil sülfat (IS) ve p-krestil sülfat (PCS), kardiyorenal sendromun patogenezinde ve ilerlemesinde

rol oynayan ve kapsamlı bir şekilde çalışılan iki PBUT'dir. Normal böbreklerde her ikisi de tübüler sekresyon yoluyla temizlenmektedir. Deneysel çalışmalar sonucunda IS ve PCS'nin oksidatif stres (OS), endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkili zararlı etkisini göstermiştir. Her ikisi de; nefrotoksisite, azalmış endotel proliferasyonu ile ilişkilendirilmiş olup bu da KRS'nin ilerlemesindeki rollerini düşündürmüştür (47).

2.3. Böbrek Hasarı (BH)

Böbrekler vücudumuzda retroperitoneal boşlukta yer alan iki organdır. Görevlerine baktığımızda böbrekler sadece kanı temizlemekle kalmaz aynı zamanda vazopressör renin üreterek kan basıncını kontrol etmek, D vitaminini aktive ederek kemik mineral homeostazını korumak ve eritroid büyüme faktörü eritropoietin (EPO) üretmek gibi işlevlere sahiptir. Bu nedenle böbrek yaralanmaları; sıvı dengesi anormallikleri, üremi, hipertansiyon, doğuştan mineral bozuklukları ve anemi gibi durumlara neden olur (48).

Dünya çapında 850 milyondan fazla insan böbrek hastalığından muzdarip olmasına rağmen, birçok ülkede önemli bir tıbbi masraf yükü taşıyan çok faktörlü böbrek yetmezliğinin (BY) moleküler patolojisi konusundaki bilgi eksikliğinden dolayı böbrek hastalığını tedavi etmek için etkili bir ilaç oluşturulamamıştır. Bu nedenle, böbrek hastalığının ilerlemesinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına acilen ihtiyaç vardır (49).

BY'nin farklı türleri arasında gruplandırıldığında akut böbrek hasarı (ABH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) başlıca karşılaşılan sorunlar içerisinde yer almaktadır (50). ABH böbrek fonksiyonunda birkaç gün veya hafta içinde ani bir bozulma olarak tanımlanırken, KBH üç ay veya daha fazla süren BH veya azalmış böbrek fonksiyonu ile tanımlanmaktadır (51, 52).

ABH olan hastaların mortalite düzeyi düşük olması ile birlikte bu hastaların böbrek yapısının restorasyonu ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesi sıklıkla gözlenmektedir (53, 54).

Böbrekler diğer organlara göre kılcal damarlar bakımından daha zengin olduğu için yeniden emilim ve hümoral faktör salgılanması bakımından daha karmaşık bir

şekilde görev yapar. Böbrek kılcal damarları, böbrek hastalığının başlıca nedenleri olan hiperglisemi ve hipertansiyon varlığında kolayca hasar gördüğü belirtilmiştir (55).

2.3.1. Böbreklerde Oksidatif Stres

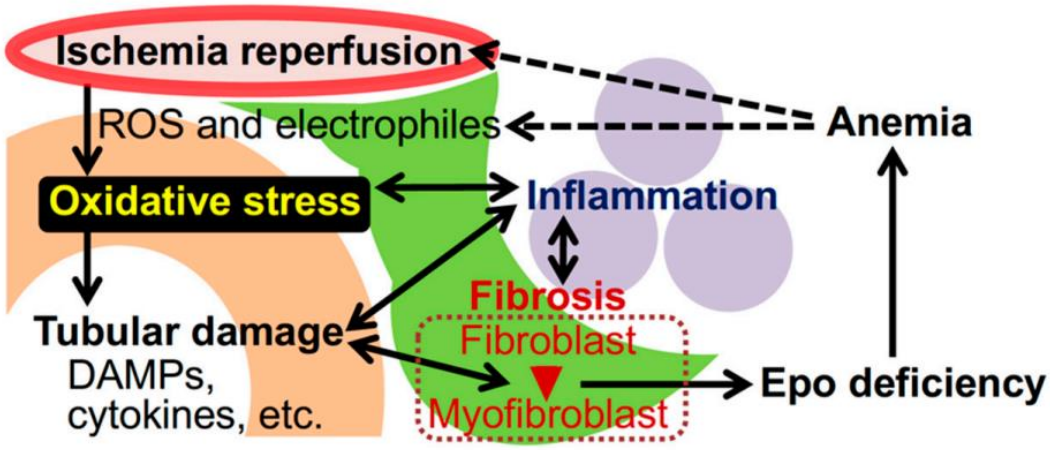
Renal tübüler epitel hücreleri mitokondri tarafından bol miktarda oksijen tüketerek, idrar öncesi su ve çözünen maddelerin yeniden emilmesi için aktif ve yapısal olarak adenozin trifosfat üretir. Mitokondriyal solunum, genomik DNA da dahil olmak üzere biyomoleküllere karşı oldukça reaktif olan ROS de üretir. Düşük seviyeli ROS, vasküler reaktivite, renal hemodinami, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve hormonal sekresyon dahil olmak üzere böbrek homeostazını ve fonksiyonunu korumak için hücre içi ve hücreler arası sinyalleşme için gereklidir (56).

Kan dolaşımında kalp debisinin yaklaşık olarak %20-25'i böbreklere gönderilerek böbreklerin oksijen ihtiyacı karşılanmaktadır. Böbreklerdeki bu kan dolaşımı oranı böbreklerin boyutu ile karşılaştırıldığında diğer organlara kıyasla önemli ölçüde kan akımına sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, birçok arteriyel-venöz şant oluşturan renal vaskülatürler sıklıkla düzensiz kan akışına ve iskemik böbrek yaralanmasına (İBY) neden olur. Renal İBY'nin reperfüzyon aşamasında, ROS mitokondriyal solunum zinciri ve/veya nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazlar tarafından üretilmektedir (57).

ROS'a ek olarak, elektrofilik moleküllerin birikmesi OS'i tetikler. İlginç bir şekilde, bir elektrofilik molekül üretilirek endotel hücrelerinde NRF-2'yi aktive eder (58). Aşırı ROS ve elektrofiller, hücresel homeostazı bozar ve OSolarak işlev görmeye başlar. Bu durumun ardından hücre ölümü, iltihaplanma, doku hasarı ve fibrozise neden olur (Şekil 2. 4) (59, 60).

Ayrıca renal mikroçevrede lokal olarak aktive olan veya hematopoietik organlardan ayrılan inflamatuar hücreler de ROS üretir. Bu nedenle OS, enflamasyonda olduğu gibi, diyabetik nefropati, hipertansiyonla ilişkili böbrek hastalığı ve toksik kaynaklı nefropati dahil olmak üzere ABH ve KBH'nin başlaması ve ilerlemesi için önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (61, 62).

Bu tür böbrek hastalıklarında, elektrofiller bozulmuş detoksifikasyon ve anormal metabolizmanın yan ürünleri olarak birikir ve OS'i şiddetlendirerek durumu daha da kötüleştirmeye başlar. Bu nedenle, OS'e karşı savunmada böbrek hastalığının ilerlemesini önlemek için önemli bir terapötik hedef olarak kabul edilmiştir. (63, 64).



Şekil 2.4. OS ve böbrek hastalığı. Renal kılcal damarlardaki (kırmızı) düzensiz kan akışı, iskemi-reperfüzyon hasarını (IRH) tetikler, ardından OS'in nedenleri olan ROS ve elektrofiller ortaya çıkmaya başlar. Birikmiş OS, renal tübüllerin (turuncu) epitel hücrelerine zarar verir ve hasarlı hücreler, hasarla ilişkili moleküler paternleri (DAMP'ler) ve inflamatuar sitokinleri dağıtır. Tübüler hasar, miyeloid hücrelerin (mor) aracılık ettiği iltihaplanmanın yanı sıra interstisyel fibroblastların (yeşil) böbrek fibrozunu destekleyen miyofibroblastlara dönüşmesine neden olur. Miyofibroblastik transformasyon, renal interstisyel fibroblastlar (REP [renal Epo üreten] hücreler olarak da bilinir) tarafından Epo üretimini bozar ve renal anemiye neden olur. Anemi ve inflamasyon böbreklerde OS'i daha da artırır (65).

2.3.2. KPB ve BH

Kalp ameliyatı geçiren hastalarda böbreklerle ilişkili komplikasyonlar yaygın görülmekte olup bu hastaların yaklaşık olarak %30'unda BH meydana gelmektedir (66). Kalp cerrahisinde; ileri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve periferik vasküler hastalıklar gibi faktörlere yaşamsal süreç içerisinde müdahale edilmesi neredeyse imkânsızdır. Fakat hekimler tarafından anestezi, cerrahi ve yoğun bakım ünitesi gibi faktörlerin etkilerini ortadan kaldırmak veya azaltmak için gerekli müdahalelerde bulunabilirler. KPB aort kros klempleme, yüksek oranlarda ve hacimlerde hastaya kan ürünü transfüzyonu ve yüksek dozlarda ekzojen vazopresör uygulanması gibi durumlar kalp cerrahisinde BH riskini artırmaktadır. Bu faktörlerin etkisi renal perfüzyonun değişmesine, iskemi ve reperfüzyon döngülerini indüklenmesine, oksidatif hasarın (OH) artmasına, renal ve

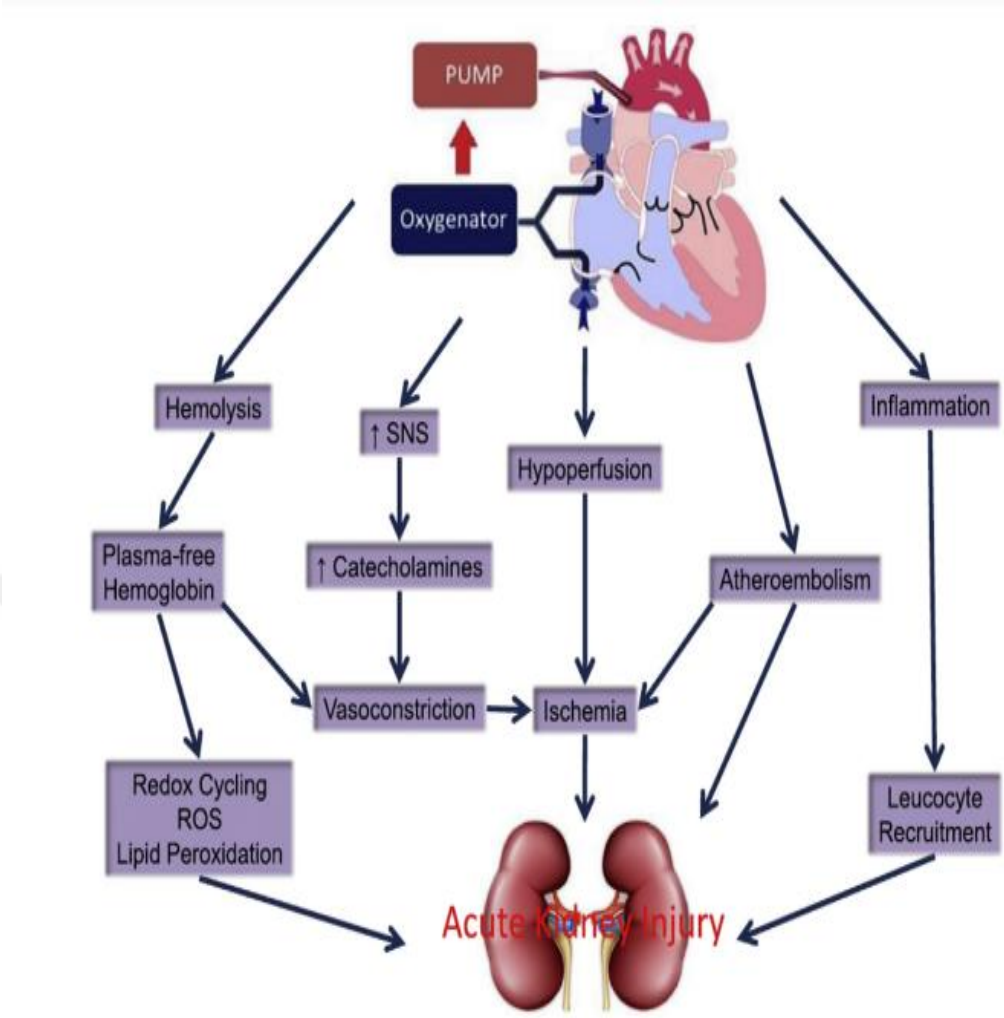
sistemik inflamasyonu artmasına neden olmakta ve tüm bu mekanizmalar BH gelişiminde rol oynamaktadır (Şekil 2. 5) (67).

Kalp cerrahisi hastalarının rutin tedavilerinden bir tanesi BH'nı önleme stratejileridir. Örneğin intravenöz sıvı tedavisi, cerrahi işlemler, ekstrakorporeal dolaşım (EKD) teknikleri ve hemodinamik stabilite BH gelişimini tetiklemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda bazı tedaviler belirli hastalarda etkili olabilse de, kalp cerrahisi ile ilişkili görülen BH'nı azaltmada uygulanan bu tedaviler büyük ölçüde yetersiz kalmıştır (68).

BH gelişimini önleme süreci başarısız olduğunda kullanılacak stratejilerle ve yapılacak tetkikler sonucunda BH'nın teşhisi hızlı bir şekilde yapılmalıdır. BH tanısı için genel olarak serum kreatinin (SCr) konsantrasyonlarının ve idrar çıkışının takibi ile yapılmaktadır. BH'nı teşhis etme ve tedaviye başlamada idrar çıkışındaki azalma ve SCr konsantrasyonundaki artışlar teşhisi koymada yeterli değildir. Ancak BH tanısında kullanılabilecek yeni biyobelirteçler uzmanlar tarafından rutin olarak kullanılamamakta olup, BH teşhisini koymada idrar belirteçlerinin ölçümü daha hızlı bir şekilde yapılmaktadır (69).

Kardiyak cerrahi ile ilişkili BH mekanizmaları Şekil 2.5'de belirtilmiştir (70).

- Perioperatif renal iskemi,
- Reperfüzyon hasarı,
- KPB'nin neden olduğu hemoliz ve pigment nefropatisi
- OSve inflamasyonu içerir.



Şekil 2.5. Kalp cerrahisi sonrası böbrek hasarının patofizyolojisi (71).

Kardiyak çıkışın yaklaşık %25'i böbrekleri perfüze etse de, korteks glomerülleri tarafından filtrelenen kanın çoğu vasa rectadan şant edilir. Bu şant, tübül ve toplayıcı kanallardan yeniden emilim için gerekli olan renal medulladaki elektrolit ve su konsantrasyonu gradyanlarının korunmasına yardımcı olabilir. Ancak bu durum renal medulla ve kortiko medüller bileşkeyi diğer dokulara göre hipoksik hale getirir (PO_2 10–20 mmHg) (72).

Bu durum OH için koruyucu bir mekanizma olabilir, ancak iskemiye olan yatkınlığı da arttırmaktadır. Ameliyat sırasında birçok faktör renal perfüzyon üzerinde değişiklikler yaparak kortikomedüller bileşkedeki ve medulladaki tübüller sıklıkla hasar görür. KPB pulsatil olmayan kan akışı sağlayarak kortikal ve medüller perfüzyon arasındaki dengeyi bozabilir. Artan kortikal perfüzyon ve artan solüsyon içeriğinin

taşınmasından kaynaklanan artan medüller oksijen tüketimi nedeniyle kortikomedüller iskemiyi hızlandırabilir (73).

Aort kanülasyonu ve kros klempleme işlemi böbreklere giden ateroemboli riskini artırarak iskemi durumunu daha da kötüleşmesine ve inflamasyon parametrelerinin tetiklenmesine neden olur (74). Ameliyat sırasında sempatik sinir sistemi aktivasyonu, dolaşımdaki katekolaminlerin endojen artışı ve renin-anjiyotensin-aldosteron kaskadının indüksiyonu gibi diğer faktörler renal oksijenasyonu daha da bozabilir (75, 76).

Kalp cerrahisi ayrıca renal ve sistemik inflamasyona neden olarak BH teşhisi sonrası inflamatuar sitokinlerin yüksek postoperatif plazma konsantrasyonları ve artan mortalite ile ilişkilidir (77). Kalp cerrahisi sırasında inflamasyonu artıran mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak kanın KPB devresine maruz kalmasından kaynaklanan temas aktivasyonu, iskemi reperfüzyon hasarı ve OH bu mekanizmayı tetiklediği belirtilmiştir (78).

Sitokinler ve kemokinler nötrofilleri, makrofajları ve lenfositleri renal parankima içine alır. Bu bağışıklık hücrelerinin parankimal infiltrasyonu ve aktivasyonu BH'nı arttırarak fibrozise yol açar. KPB devresi pompa, oksijenatör, filtreler ve aspirasyon hatları eritrositlere zarar vererek plazma içermeyen serbest hemoglobin (HGB) artışına neden olur (79).

Serbest HGB, dolaşımdaki haptoglobini tüketerek serbest radikal üretimini katalize eder. Böbrek toplama sisteminde Tamms Horsfall proteinleri ile nitrik oksidi ortadan kaldırarak ve renal arteriyol vazokonstriksiyonunu indükleyerek böbreklere zarar verir (80, 81).

BH hastaları ve risk kontrol grubu ile ilgili bir vaka-kontrol çalışmasında, benzer BH risk profillerine ve eşit süreli KPB sürelerine rağmen, BH gelişen hastalarda, KPB'nin sonunda BH gelişmeyen gruba göre iki kat plazmasız HGB olduğu görülmüştür. Bu veriler, sonraki yaralanma mekanizmalarının indüklenmesi yoluyla veya doğrudan etki mekanizmasından kaynaklanan hemoliz ve yüksek plazma içermeyen HGB konsantrasyonlarının, kalp cerrahisini takiben BH gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (82).

Kalp cerrahisi sonrası oligüri, yaygın olarak görülmekte ve tipik olarak BH'ını takiben SCr artışından önce ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durum sıklıkla intravasküler hipovolemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle saatlik idrar çıkışı takip verileri

sıklıkla yetersiz olmaktadır. BH tanısı çoğunlukla uzmanlar tarafından SCr ölçümleri kullanılarak konulur (83).

2.3.3. Kalp Cerrahisine Bağlı Gelişebilen BH'nın Patofizyolojisi

"BH" terimi, çeşitli patofizyolojilerle birlikte akut organ hasarı ve işlev bozukluğu sendromunu özetlerken, kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan alt kümeye özellikle kalp cerrahisi ile ilişkili BH olarak nitelendirilmektedir. BH'nin farklı türlerini karakterize etmek önemli hale gelmiştir. Çünkü yapılan araştırmalar sonucunda ortaya çıkan veriler her bir hasarın farklı moleküler ve tanısal özelliklere sahip olduğunu ve tedavide farklılaşma gerektirdiğini göstermektedir (84).

Kardiyak cerrahi geçiren hastaların çoğu ileri yaş, insüline bağımlı diyabet, KY ve KBH gibi şikâyetler ile hastaneye başvurur. Bu belirtilerle başvuran hastaların bir böbrek hastalığının olabileceği ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle riskli grup şeklinde ele alınması gerektiği kabul edilmektedir (85).

Cleveland Skoru, Birnie Skoru ve Mehta Skoru gibi klinik risk skorlar kalp cerrahisi geçiren hastalar için postoperatif BH olasılığını tahmin etmek ve renal replasman tedavisi ihtiyacını sınıflandırmak için geliştirilmiştir (86- 88).

Bu risk altındaki popülasyonun KPB'ın zararlı uyaranlarına ve aortik kros klemp sonrası IRH'a maruz kalması kalp cerrahisi ile ilişkili BH gelişimine neden olabilir. Hipoksemi ve metabolik ürünlerin birikmesi asidoz ve hücresel hasara neden olmaktadır. EKD önemli hemodinamik değişikliklere neden olmakla birlikte renal hipoperfüzyon ve hemoliz ile ilişkili bir süreç oluşturmaktadır (89).

Hipoksemik dokuların reperfüzyonunu takiben ROS inflamatuar yanıtı ve gelişimi, hücresel işlev bozukluğunu ve hasarı daha da şiddetlendirirerek apoptotik mekanizmaları ve iyileşme yollarını uyarmaktadır (90- 92).

2.4. Perikard ve Perikard Sıvısı

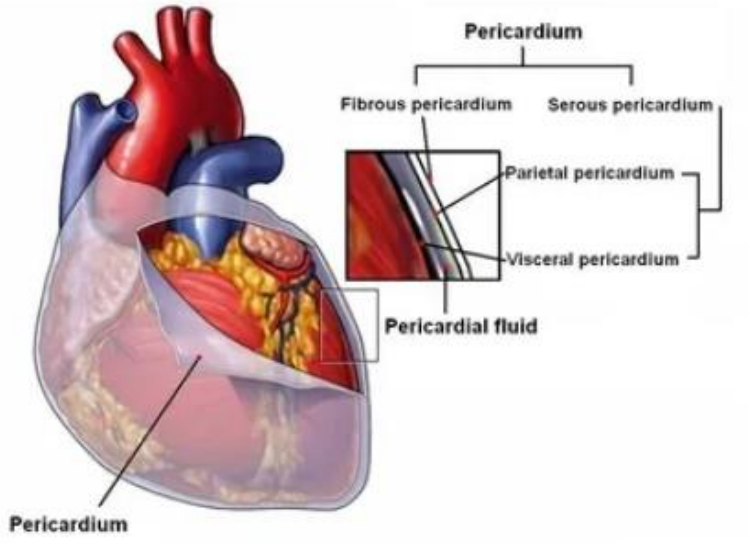
Perikard, büyük damarların yanı sıra kalbin yüzeyinin çoğunu saran çift katmanlı fibro-seröz bir kesedir. Perikardiyal sıvı da (PS) perikardiyal boşlukta bulunur. Perikard ve PS her ikisi birlikte, normal kalp fonksiyonunu kolaylaştıran homeostatik bir ortam sağlamaktadır (Şekil 2. 6). Bazı hastalıklar ve girişimsel müdahaleler, bu homeostatik

alanı bozarak bağışıklık durumunda bir dengesizliğe veya mekanik strese neden olabilir. Perikardiyal boşlukta inflamatuar hücreler, sitokinler ve kemokinler bulunmaktadır. Bu spesifik arabulucuların farklı hastalıklara nasıl katkıda bulunduğu tartışma ve araştırma konusu olmuştur. Çeşitli hastalıkları tanımlayabilen tetkiklerin ortaya çıkmasıyla birlikte bu patolojik durumları ayırt etmek için kullanılabilecek spesifik ve hassas biyobelirteçlerin tespiti için birçok araştırma yapılmaya başlanmıştır (93).

Embriyonik kalp tüpü perikardiyal keseyi geliştirdikçe, perikardın iç serozal tabakası miyokarda yapışır ve parietal perikardın dış fibro-seröz tabakası olan visseral perikardı (veya epikardı) oluşturur (94).

Parietal perikard, elastin fibrilleri olan kollajen katmanlardan oluşan bir dış fibröz katman ve PS'nın salgılanmasından sorumlu mikrovillöz bir yüzey içeren bir iç seröz katman içerir (95, 96).

Perikardiyal kesenin iki tabakası 1-2 mm kalınlığında olup ortalama 15-35 mL PS içeren perikardiyal boşluğu çevreler (97). Daha önceleri PS, aktif bir sekresyonu olmayan iyonik bir bileşim sergileyen, pasif olarak salgılanan bir plazma ultra-filtratı olarak kabul edilirdi (98).



Şekil 2.6. Perikardium anatomik görüntüsü

Bununla birlikte, Stewart ve ark. PS'nin epikarddan üretildiğini ve Starling yasasına göre bu sıvının perikardiyal keseye aktığını belirtmiştir. Bu akış, epikardiyal ozmotik basınç değerini aşsa bile, perikardiyal hidrostatik basınç ve miyokardiyal basınç tarafından oluşturulan basınç gradyanı tarafından yönetilmektedir (99).

Günümüzde PS'yi, parietal perikardiyal tabaka, miyokardiyal interstisyel sıvı ve perikardiyal mezotelyal hücrelerden gelen salgılarndan epikardiyal kılcal yataktan plazmanın ultra süzüntüsü olarak tanımlanmaktadır (100).

Anatomik olarak kardiyak dokuya olan yakınlığı ve PS'nin zengin bir içeriğe sahip olması nedeniyle perikardiyal boşluğu kardiyovasküler araştırmalar ve bu hastalıklara ek olarak görülebilecek hasarlar doğrultusunda önemli bir yere sahiptir. PS, sitokinler, büyüme faktörleri ve kardiyak hormonlar gibi fizyolojik olarak aktif maddelerin oldukça zengin bir deposudur. Bu biyoaktif moleküller, intrakrin eylemler yoluyla kalp fonksiyonunu düzenler ve çeşitli hastalık durumlarında düzensiz bir denge içerisine girerler (101).

PS dinamikleri ile birleştiğinde, perikardiyal boşluk içindeki moleküler belirteçlerdeki değişiklikler, kardiyak patofizyolojilerin yanı sıra yapısal ve fonksiyonel parametrelerle güçlü korelasyonlar gösterir. Perikardiyal ortam, kalbin kendisini yansıtmaktadır. PS'nin kalbe olan yakınlığı ve kalbin pompalama gücününü zayıflaması ile birlikte PS kalp rahatsızlıkları ve perikardiyal hastalıklar için potansiyel bir tanısal biyobelirteç olmasını ayrıca gelecekteki tedaviler ve müdahaleler için önemli bir konumda olmasını sağlamaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PS'nin fizyolojik bileşimine ilişkin verilerin yetersizliği nedeniyle klinikteki kullanımı kısıtlanmıştır (102).

Günümüzde, PS analizi genellikle perikardiyal boşluğa girişi gerektiren çeşitli patolojik koşullar gösteren hastalarda gerçekleştirilen rutin hematolojik, biyokimyasal ve sitolojik testlerle sınırlıdır. Literatürde tanımlanan PS'nin çoğunluğu ya perikardiyosentez sırasında ya da açık kalp ameliyatı geçiren hastalardan toplanan farklı etiyolojilerin perikardiyal efüzyonlarıyla ilgili çalışmalardan elde edilmiştir. Etik nedenlerden dolayı sağlıklı bireylerin PS'si analiz edilememiştir (103- 105).

Yapılan bir çalışmada PS'da sodyum, potasyum, üre nitrojen ve klorür yaklaşık seviyelerde bulunduğu ancak kalsiyum ve fosfor ise daha düşük seviyelerde olduğu

belirtilmiştir. Ayrıca PS'nin, pH ve toplam karbondioksit değerleri arteriyel kandan daha yüksek olduğu görülmüştür (106).

Plazmada bulunan albümin, toplam protein konsantrasyonlarına göre daha fazla bir orana sahip olmasına rağmen bu oran PS'da protein konsantrasyonu plazmanın yaklaşık yarısı kadardır (107).

2.5. Kidney İnjury Molecule-1 (KIM-1)

Günümüzde tespit edilen bazı yeni biyobelirteçler rutin olarak kullanılan biyobelirteçlere ek olarak kalp cerrahisi sonrası BH'nın değerlendirilmesini daha spesifik bir duruma getirmektedir. Üriner karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), idrar nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), serum karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), böbrek hasarı molekülü 1 (KIM-1) ve interlökin- 18 gibi biyomarkerlar kalp cerrahisi sonrası BH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (108).

KIM-1 ilk olarak 1998 yılında Ichimura ve arkadaşları tarafından, ABH'dan sonra böbreğin renal proksimal tübülünde artış göstermiş bir immünoglobulin ve müsin alanına sahip tip -1 transmembran proteini olarak bir sıçanda tanımlanmıştır. KIM-1'in bazal ekspresyonu normal böbrekte düşüktür. Bununla birlikte, IRH'dan sonra artış göstermeye başlar ve yaralanmadan 48 saat sonra proksimal tübülün prolifere olan farklılaşmış epitel hücrelerinde lokalize olabilir (109).

KİM-1 sağlıklı böbreklerde ve idrarda tespit edilemez. Glomerüler filtrattaki toplam protein miktarındaki artış, glomerüler basıncı artırarak tübüllerde ülserasyon oluşumuna neden olmakta ve bu protein silindirlerinin varlığı KIM-1'i indükleyen faktörler olduğu düşünülmektedir. KIM-1'in sayısında görülen artış, nefrondaki proksimal tübüler hasarın bilinen bir sonucudur (110). Hasara maruz kalmış böbrek hücrelerinde KIM-1, apoptotik hücre fagositozunu denetleyen bir çöpçü ve fosfatidilserin tip-1 reseptörü olarak işlev görmektedir (111).

Üriner KIM-1, hem hayvan hem de klinik çalışmalarda ilaca bağlı proksimal tübüler yaralanmanın tanımlanması ve izlenmesi açısından büyük öneme sahiptir (112). Yapılan birçok çalışmada KIM-1'in kalp dışı cerrahi hastalarda olduğu kadar kalp

cerrahisi sonrasında da BH'nin oldukça hassas bir göstergesi gibi göründüğü gösterilmiştir (113, 114).

Yapılan başka çalışmalarda, nefrotoksine maruz kalınması, kalp cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlar ve iskeminin neden olduğu BH'nın erken tespiti ve teşhisi için KIM-1'in yararlı bir biyobelirteç olabileceği desteklenmiştir. BH olmayan hastaların kalp cerrahisi operasyonundan 2 saat sonra üriner KIM-1 önemli ölçüde arttığı ve kalp cerrahisinden sonraki 24 saat içinde bu hastalarda BH teşhisinin büyük ölçüde tespit edilebileceği belirtilmiştir (114).

Kalp cerrahisi sonrası BH %3.4 insidansı ile yaygın ve ciddi bir komplikasyon olup bu hastaların %1,9'u diyaliz tedavisi gerektirmektedir (115). Yapılan bazı çalışmalarda akut tübüler nekrozlu (ATN) tespit edilmiş hastalarda proksimal tübül hücrelerinde yoğun KIM-1 ekspresyonunun meydana geldiği ifade edilmiştir. Normal yapıdaki idrar KIM-1 konsantrasyonları diğer BH formlarına sahip hastalarla karşılaştırıldığında iskemik ATN'li hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (116).

Nefrotoksisite, özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve önceden var olan bir böbrek fonksiyon bozukluğu veya septik süreç ile birlikte diyabetik hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Çeşitli farmakolojik ajanların toksik bileşikleri birikerek hafif veya orta derecede nefrotoksisiteyi ve ardından homeostaz dengesizliğine sebep olabilmektedir (112, 117, 118).

KIM-1'in böbrek iyileşmesi ve tübüler rejenerasyonda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Çünkü bunun bir fosfatidilserin reseptörü olarak hareket ettiği ve böylece kültürlenmiş böbrek epitel hücrelerine apoptotik cisimlerin ve hücre döküntülerinin fagositozuna aracılık ettiği gösterilmiştir (119).

Böbrek hastalığının artan insidansı toplumu endişelendirmektedir. KBH'nin ileri evrelerindeki hastaların sıklıkla asemptomatik olması, özellikle yüksek riskli bireylerde erken teşhisin sağlanabilmesi için etkin bir tarama yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca, ABH başlı başına KBH için bir risk faktörüdür. ABH ve KBH arasındaki bu etkileşim ve bunların diğer birçok komorbidite ile ilişkisi, etkili önleme stratejilerinin geliştirilmesini, erken teşhisin önemini ve uygun yönetimi teşvik eder (120).

BH alanında yapılan kapsamlı araştırmalardan sonra, Gıda ve İlaç Dairesi FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (EMEA), ABH ile ilgili klinik karar vermeyi etkileyebilecek ve nefrotoksisite tespiti için kullanılacak olan yedi yeni biyobelirteçleri onaylamış olup bunlardan biri KIM-1 dir (121-123).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, ülke çapında yapılan geniş bir veri tabanı analizi çalışmasında, diyalize ihtiyaç duyan KABG ile ilişkili ABH'nın %0,2'den %0,6'ya yükseldiğini, aynı zamanda ölüm oranının 1988 yılında % 47,4 iken 2003 yılında bu oranın %29,7'ye düştüğü belirtilmiştir (124).

Brezilya'da ise, bir hastanede KABG uygulanan hastaların retrospektif bir kohort çalışmasında postoperatif ABH insidansı %9,3 olduğu tespit edilmiştir (125).

KABG olan hasta gruplarında; 70 yaşından büyük hastalarda BH insidansı genç hastalara oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (126). Başka bir çalışmada konvansiyonel aort kapak replasmanı olan hastalardaki BH'nın transapikal aort kapak implantasyonu olanlardan çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (127).

Ameliyat sonrası BH sadece hastanede yatış günlerini uzatmakla ve hastaların masraflarını artırmakla kalmaz, aynı zamanda önemli bir bağımsız prognostik risk faktörü haline gelmektedir. Özellikle torasik aort diseksiyonu ameliyatı sonrası hastalarda BH insidansı genellikle yüksek düzeydedir ve mortalite oranında artışa neden olmuştur (128). Ayrıca kardiyak cerrahi ameliyatı sonrası BH hastalarının toplam %27,7'sinde atriyal fibrilasyon geliştiği bildirilmiştir (129).

Kalp cerrahisi sonrası gelişebilen BH'nın erken ve hızlı göstergeleri olarak klinik uygulamada uygulanan yeni biyobelirteçler, hastalığın oluşum, progresyon ve prognozunun değerlendirilmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Kardiyak cerrahi sonrası erken teşhis edilebilen BH hastalarının uzun süreli sağkalımını etkileyebileceği için yoğun ilgi görmüştür (130).

2.6. Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör 2 (NRF-2)

Nükleer faktör (eritroitten türetilen 2) benzeri 2 (NRF-2), ilk olarak 1994 yılında Moi ve arkadaşları tarafından tanımlanan insanlarda NFE2L2 geni tarafından kodlanan bir transkripsiyon faktörüdür (131).

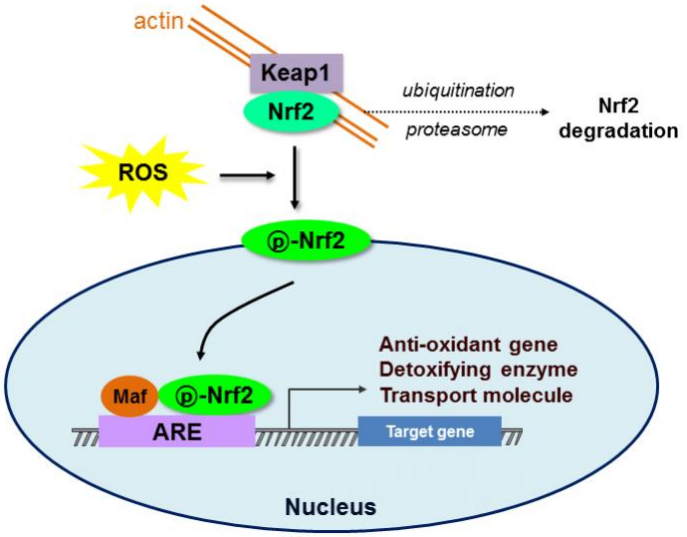
NRF-2, yaralanma ve iltihaplanma ile tetiklenen OH'a karşı koruma sağlayan antioksidan proteinlerin ekspresyonunu düzenleyen temel bir lösin fermuar (bZIP) proteinidir (132).

Normal koşullar altında NRF-2 sitoplazmada hızlı bir şekilde bozulan bir protein kümesi tarafından tutulur. Aktif olmayan durumunda, Neh2 (NRF-2-ECH homoloji-2) alanı ile Kelch benzeri ECH birleştirici protein-1 (KEAP-1) ile etkileşime girer; ROS'a maruz kalmadığı sürece ubikuitin-proteazom yolu ile parçalanır. OS altında NRF-2 bozulmaz, bunun yerine çekirdeğe giderek burada bir DNA promoterine bağlanır ve antioksidatif genlerin ve proteinlerinin transkripsiyonunu başlatır. NRF-2 sitoplazmada Kelch benzeri-ECH ile ilişkili protein 1 (KEAP-1) ve NRF-2'yi ubikuitinasyonla parçalayan Cullin 3 tarafından tutulur (133, 134).

Cullin 3 NRF-2'yi ubikitinat yaparken, KEAP-1 reaksiyonu kolaylaştıran bir substrat adaptör proteinidir. NRF-2 ubikuitine edildiğinde proteazoma taşınır, burada bozunur ve bileşenleri geri dönüştürülür. Normal şartlar altında NRF-2'nin yarılanma ömrü sadece 20 dakikadır (135).

OS veya elektrofilik stres, KEAP-1'deki kritik sistein kalıntılarını bozarak KEAP-1-Cul3 ubikuitinasyon sistemini bozar. NRF-2 ubikuitine edilmediğinde sitoplazmada birikir ve çekirdeğe taşınır (136, 137).

NRF-2 çekirdekte küçük Maf proteinlerinden (MAFF, MAFG, MAFK) biriyle birleşir (bir heterodimer oluşturur) ve birçok antioksidatif genin yukarı akış destekleyici bölgesindeki antioksidan yanıt elemanına bağlanır ve transkripsiyonunu başlatır (138).



Şekil 2.7. NRF-2-KEAP-1-ARE sinyal yolunun şematik gösterimi. Normal koşullar altında, nükleer eritroid-2 benzeri faktör-2 (NRF-2), Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein1 (KEAP-1) aracılığıyla sürekli olarak her yerde bulunur ve proteazomda bozunur. OS'e ve ROS'a maruz kaldıktan sonra KEAP-1 inaktive olur ve NRF-2 fosforile olur. Fosforillenmiş NRF-2 (p-NRF-2) çekirdekte birikir ve antioksidan yanıt elementi (ARE) bölgelerine bağlanır, ardından antioksidanlar, detoksifiye edici enzimler ve taşıma molekülleri dahil birçok geni aktive eder (139).

NRF-2, aşırı durumlarda bulunamayan ve kontrol altında tutulabilecek OS'e karşı koruma sağlamak için gerekli bileşiklerle antioksidan mekanizmaya yardımcı olur (140). NRF-2'nin aktivasyonu, birçok sitoprotektif proteinin uyarılması ile sonuçlanır. NRF-2, Heme oksijenaz-1 (HMOX1, HO-1) parçalanmasını katalize eden bir enzimdir. HO-1; sepsis, hipertansiyon, ateroskleroz, akut akciğer hasarı, BH ve ağrı gibi çeşitli patolojilerden koruduğu gösterilen bir NRF-2 hedef genidir. NRF-2, yoğun olarak böbrek dokularında olup bunları takiben, kas, akciğer, kalp, karaciğer ve beyinde bulunmaktadır (141).

2.6.1. NRF-2'nin Sitozolik Mekanizması

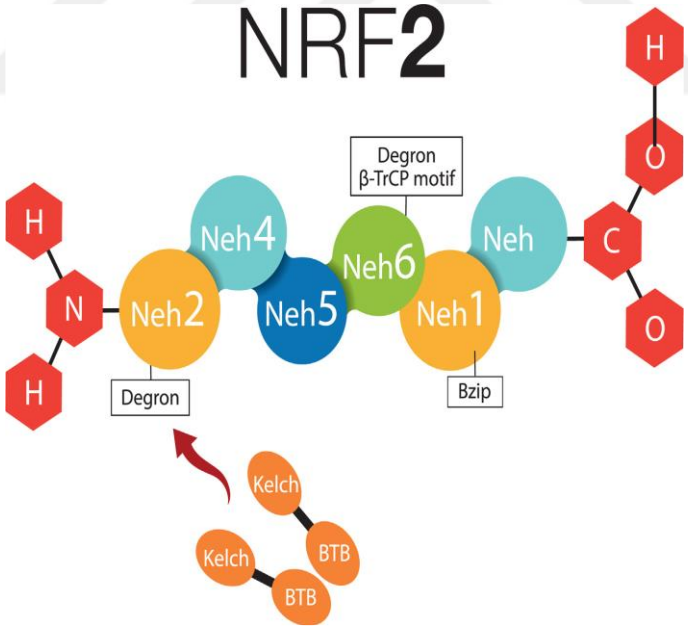
Nükleer faktör (eritroitten türetilmiş 2) benzeri 2, antioksidan ve antiinflamatuar mekanizmada önemli bir rol oynar ve antioksidan yanıtın unsurlarını aktive eder (140). NRF-2, altı Neh (NRF-2-ECH homoloji) alanına sahip olup bunlardan Neh1, NRF-2'nin dimerizasyonu ve DNA'ya bağlanmasını sağlayan bir bZIP yapısıdır (142).

Neh2 ve Neh6, degron olarak bilinir; bu nedenle, β-TrCP (β-transdusin tekrarları içeren proteinler) aracılığıyla ve esas olarak KEAP-1 aracılığıyla; proteasomal

degradasyon sistemleri tarafından tanınabilen noktalardır. Neh4 ve Neh5 ise ikisi birlikte NRF-2'ye bağlı transaktivasyon için çalışırlar (143, 144).

NRF-2 normalde sitoplazmada bulunur, hücre iskeletine bağlanır ve düzenlenmesinden sorumlu diğer proteik komplekslere özellikle KEAP-1'e bağlanır. Bu nedenle, ROS'a maruz kaldığında KEAP-1 okside insistein olur ve NFR-2'yi serbest bırakır. NFR-2, antioksidan yanıt elemanının transkripsiyonunu düzenlemek ve dimerize etmek için karşılık gelen promotor bölgelerine bağlanmak üzere çekirdeğin içine doğru yer değiştirir. (Şekil 2. 7) (141, 145). Neh4 ve Neh5, NRF-2'ye bağlı transaktivasyon için birlikte çalışır (144, 146).

Transkripsiyon faktörü NRF-2, proteasomal degradasyon ile poliubikuitin yolu aracılığıyla, esas olarak KEAP-1 tarafından bozunma süreci düzenlenir. Bu haberci RNA(mRNA)'nın NRF-2'den transdüksiyonu, KEAP-1'in bir homodimerine bağlanması ve sonrasında tam bir dimer ile bağlanması ve NRF-2'nin daha önce bahsedilen Neh tarafından bozunması ile sonuçlanır (145).



Şekil 2.8. KEAP-1 ile etkileşime giren NRF-2 molekülü. NRF-2'nin altı Neh alanı vardır. Neh1, NRF-2'nin dimerizasyonu ve DNA'ya bağlanması için çalışan bir Bzip yapısıdır. Neh2 ve Neh6, protein bozunma hızında düzenleyiciler olarak işlev gören degronlar olarak bilinir. Neh4 ve Neh5 birlikte NRF-2'ye bağlı transaktivasyon için çalışır. BTB, KEAP-1 proteininin BTB alanı; Bzip, Temel Lösin Fermuar Alanı; β-TrCP, β-transdusin tekrarları içeren proteinler; Neh, NRF-2-ECH homolojisi; NRF-2, Nükleer faktör (eritroid türevi 2) - benzeri 2 (147).

2.6.2. NRF-2'nin İmmünolojik Mekanizması

Bağışıklık sistemi; enfeksiyöz, neoplastik, zehirli etkenlerin tümü, kalıcı veya aşırı bir inflamatuar süreçten kaçınmak için birçok savunma sistemlerinin bu etkilere karşı düzenlenmesini sağlayarak proinflamatuar süreçlerde birden fazla koruma mekanizmasını aktif etmektedir. NRF-2, henüz iyi tanımlanmamış pleiotropik etkilerle inflamatuar hücre ve doku uyaranlarına yanıt verir (148).

Konjenital bağışıklığın düzenlenmesinde NRF-2 ekspresyonunun olmaması, konağın koruyucu sürecinde bir bozulmayı, hiperoksiye bağlı gelişen hasar, ROS'un artmasıyla birlikte eliminasyonundaki bozukluklar ve proinflamatuar sitokinlerde artışı görülmesiyle birlikte birçok imünolojik sorun ortaya çıkar (149, 150).

NRF-2 ekspresyonundaki artış, farklı hücre tiplerinde ki Heme oksijenaz 1 (HO-1) üretimini uyarır. HO-1'in NRF-2 ile ilişkisi hücreler için toksik olan serbest heme gruplarının biyoyararlanımına bağlıdır. Bu toksik olan serbest heme grupları NRF-2'nin baskısını kaldırabilir ve transkripsiyonunun başlamasıyla birlikte HO-1 genine bağlanabilir (151, 152).

2.6.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve NRF-2

Kardiyovasküler hastalıklar, insan sağlığı ve yaşam kalitesi bakımından en ciddi tehditlerden sayılabilir. 2016 yılında, tahminen 17,9 milyon insan kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak hayatını kaybetmiş olup bu sayı dünya çapındaki tüm ölümlerin yaklaşık olarak yüzde 31'ini oluşturmuştur. Şu anda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kardiyovasküler Hastalık Programı; kardiyovasküler hastalıkları küresel olarak önlemek, yönetmek ve izlemek için birtakım çalışmalar yapmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların insidansını, prevalansını ve mortalitesini azaltmak için potansiyel fonksiyonel mekanizmaların ve etkili terapötik ilaçların belirlenmesi evrensel bir endişe haline gelmiştir. Patofizyolojik ve biyokimyasal hasarı önlemeye yönelik yaklaşımlardan bir tanesi vücudun kendi savunma mekanizmasını kullanmaktır. OSS, büyük ölçüde bilinçsizce hareket eden ve vücut fonksiyonlarını düzenleyen bir kontrol sistemidir. OS'in neden olduğu OSS'nin işlev bozukluğunun inflamasyonu indüklediğini ve OS düzeyinin yükseldiğini göstererek, homeostazın korunmasında ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. OSS tarafından tetiklenen birkaç sitokin, kendini savunma sürecinde yer alır.

Çekirdekte nükleer faktör eritropoietin-2 ile ilişkili faktör 2 (NRF-2) aktive edildiğinde, katalaz, glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin üretimini başlatır. Bu antioksidan enzimler saniyede bir milyon kadar serbest radikali nötralize eder. Bu durum, OS, inflamatuar yanıt, nekroz, apoptoz, ferroptoz, alkaliptoz ve saatofajiyi azaltmak için etkili bir yaklaşım olarak belirtilmiştir (153).

Ateroskleroz, hipertansiyon ve buna bağlı gelişen kardiyomiyopati, endotel disfonksiyonu düzeyinde ortak bir temele sahip olma eğilimindedir. Endotelyal disfonksiyonun moleküler temeli büyük ölçüde OS'e ve bunun transkripsiyon, translasyon ve translasyon sonrası mekanizmalar düzeyinde kimyasal düzensizlik üzerindeki etkisine dayanır. ROS kontrolsüz bir şekilde üretilmesi OS'e yol açar (154, 155).

2.6.4. BH VE NRF-2

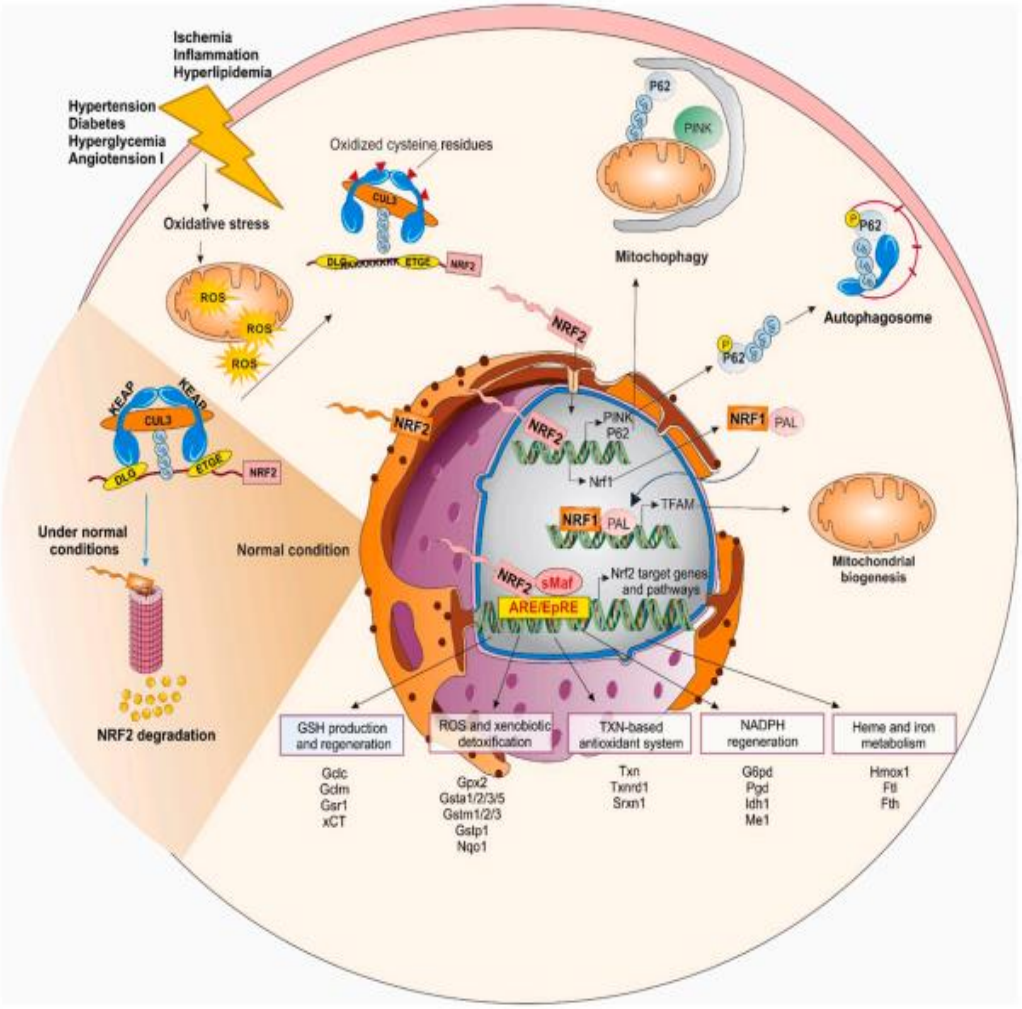
Sistematik olarak, birçok böbrek hastalığının ana nedeni ROS üretiminin, böbrek hücrelerinin antioksidan savunma kapasitesini aştığı OS'dir. Bazal ROS, hücre sinyalizasyonu için normal düzeyde gerekli olmasına rağmen, yüksek orandaki seviyeleri tipik olarak hücre için zararlıdır (156).

İskemi, diyabet, kemoterapiler, hipertansiyon, iltihaplanma, çevresel maruziyetler ve radyasyon dahil olmak üzere çok sayıda stresör, hücredeki ROS seviyelerini yükseltir. Rastgele serbest radikal oluşumu OH'a neden olarak, hücre bileşenlerinde DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve hücre ölümlerine yol açar (Şekil 2. 8) (157).

BH'nın ilk patolojik belirtisi tübüler proliferasyon, rejenerasyon ve farklılaşmanın izlediği tübüler hücre ölümüdür. Bu bağlamda apoptotik olmayan hücre ölümü önemli bir role sahiptir. Antioksidan sistemin hayati bir düzenleyicisi olan NRF-2, hücresel OS aktivasyonunu nötralize eder ve OS'i dengelediği ve BH'nı inhibe ettiği ortaya çıkmıştır. Enflamasyon, yaralanma, antioksidan detoksifikasyon, metabolik enzimler ve çevresel strese tepki ile ilgili proteinleri kodlayan genleri indükleyerek hücreleri çeşitli oksitleyici saldırılardan koruyan önemli bir transkripsiyon faktörüdür (Şekil 2. 8) (158).

NRF-2 sinyalinin, sayısız patolojik durumun neden olduğu böbrek hasarlarında koruyucu bir rol oynadığını birçok çalışmanın sonuçları göstermektedir. Ayrıca KBH'nda

NRF-2'nin aktivitesindeki bozukluklar ve hedef genlerinin baskılandığı tespit edilmiştir. NRF-2'nin farklı sinyal yollarına dahil olması onu BH'da doğru ve değerli bir hedef haline getirmiştir. NRF-2 sinyalizasyonunun farmakolojik müdahalelerle indüklenmesi ve aktivasyonu, BH'da böbrek fonksiyon bozukluğunda yer alan inflamasyon ve OS'e karşı korumada etkili olabiliceği bildirilmiştir (Şekil 2.9) (159).



Şekil 2.9. Böbrek hastalığında ROS ve otofaji. Normal bazal durumlarda, NRF-2, KEAP-1 tarafından düzenlenir ve düşük KEAP-1 seviyesi, proteozomal bozunma ve ubiquitination yoluyla tutulur. OS ve ROS koşulları altında, KEAP-1-Cullin3 bazlı ubikuitin ligaz kompleksindeki sistein tiyollerini oksitler; sonuç olarak, NRF-2, KEAP-1'den ayrışır ve antioksidan sistem, DNA onarımı, demir metabolizması, protein homeostazı, ksenobiyotik akış, redoks regülasyonu, antiapoptotik proteinler, OH'lara yanıt, antiinflamatuar ile ilgili hedef genleri transaktive etmek için çekirdeğe yer değiştirir. ve otofaji genleri, bunların tümü homeostazı yeniden sağlamak için yukarı doğru düzenlenir. KEAP-1/NRF-2/p62 yolu, otofajiyi etkiler ve KEAP-1'in otofajik bozulmasına P62 aracılık eder (160).

2.6.5. BH Patofizyolojisinde NRF-2'nin Yeri

Renal tübüler epitel hücreleri, böbrekteki yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle ROS ürünlerine daha fazla maruz kalmaktadır. Bu hücrelerde daha fazla O_2 tüketimi nedeniyle iskemi görülme oranı daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada NRF-2'nin böbrekteki NADPH ve GSH düzeylerinin içeriğini düzenleyerek renal homeostazı koruduğu gösterilmiştir. NRF-2 fonksiyonel olarak işlevsel hale geldiğinde ABH ve KBH ilerlemesindeki OS üzerinde etki göstererek hasar durumunu en az düzeyde olmasını sağlar (161).

2.6.6. BH'da NRF-2 ve Ferroptoz

Böbreklerde ROS üretimi sonucunda, iskemi-hipoksi ve reperfüzyon süreçleri sırasında hücresel enerji çökmesi ve IRH görülebilecek iki önemli patolojik belirtidir. Renal tübüler epitel hücrelerinde her iki fazda da otofajinin ortaya çıkmasının mümkün olduğu reperfüzyon fazında, hipoksi ve BH'nın nin apoptozu ve bir tür hücre ölümü olan erastin tarafından indüklenen bir tür hücre ölümü olarak ferroptozu indüklediği gösterilmiştir. NRF-2'nin işlev bozukluğu ve gelişen sonuçlara bakıldığında, farklı stres faktörlerine karşı bastırılmış tepki ile bağlantılı olup bu süreç ferroptozu başlatır (162).

Şimdiye kadar NRF-2, BH ve ferroptoz arasındaki doğrudan bağlantı açıklanmamıştır. BH tedavisinde NRF-2'nin önemli bir metabolizma süreci olan demir/hem metabolizması, terapötik bir hedef olarak değerlendirilebilir. Bir antioksidan ajan olarak bilinen HO-1, BH'da koruyucu bir role sahip olmakta ve ferroptozis indükleyicileri ile tedavi edilen renal proksimal tübüllerde ferroptoz durumunu azaltmaktadır. HO-1 artışı, böbrekte endojen bir demir bağlayıcı proteini olan ferritin ekspresyonunu arttırır. Bu süreçteki amaç lipid peroksidasyonunu önlemektedir (163).

2.6.7. BH'nda NRF-2'nin Tedavi Hedefi

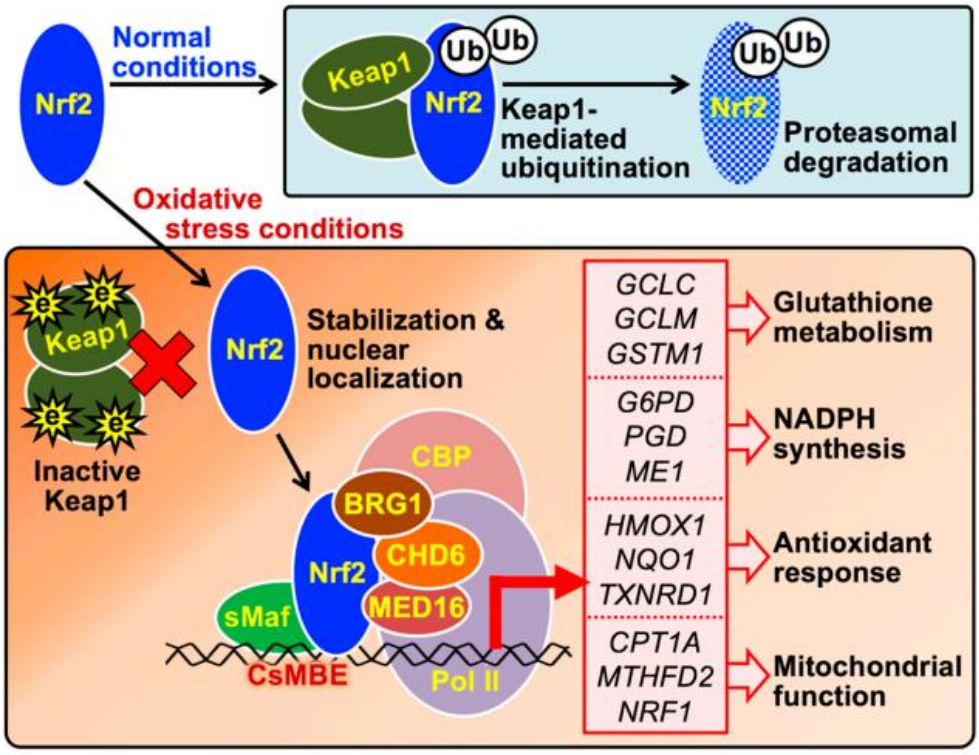
OS, inflamatuar ve OS'nin patogenezine katıldığı hastalıkların tüm organlarda doku hasarı için çok önemli bir faktör olduğundan, NRF-2 veya KEAP-1 inhibitörlerinin aktivatörleri tarafından antioksidan KEAP-1-NRF-2 sisteminin güçlendirilmesi ile birlikte gelişen bu olumsuz durumların iyileştirilmesi için umut verici terapötik hedef gibi görünmektedir. Son yıllarda böbrek dokusunda OS ve inflamasyonu önlemek için çeşitli

ajanlar araştırılmıştır. NRF-2/ KEAP-1 sinyalini hedefleyerek bu müdahaleler BH'da terapötik veya önleyici ajanlar olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (160).

2.6.8. OS'e Karşı Sitokorumada KEAP-1/NRF-2 Sisteminin Rolü

Hücreleri zararlı OS'den korumak için, NRF-2 transkripsiyon faktörü, antioksidan (örneğin, glutatyon ve NADPH) üretiminde yer alan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu ve pro-oksidanlardaki azalmayı indüklemede bütünleştirici bir rol oynar (Şekil 2. 9). OS içermeyen hücrelerde NRF-2 yapısal olarak sentezlenir, ancak stres sensörü molekülü KEAP-1'in doğrudan NRF-2'yi yakalayarak NRF-2'ye özgü ubiquitin ligaz kompleksi tarafından bozulur (Şekil 2. 9). Bir KEAP-1 molekülü, hücresel OS'i algılamak için oksidanlar ve elektrofiller tarafından eklenen reaktif sisteinler içerir. Sistein ile modifiye edilmiş KEAP-1 artık NRF-2'ye bağlanmadığından dolayı NRF-2 nin bozunmayı önler ve OS koşulları altında hedef genlerinin ekspresyonunu aktive eder (164).

Birkaç protein, çekirdeklerde NRF-2'ye doğrudan bağlanan temel transkripsiyonel kofaktörler olarak tanımlanmıştır. Küçük Maf (muskuloaponörotik fibrosarkom) proteinlerinden (MafF, MafG ve MafK) biri ile NRF-2'nin heterodimer oluşumu, NRF-2'nin NRF-2-hedef genlerinin promotörlerinde veya geliştiricilerinde bulunan CsMBE'ye (CNC ve küçük Maf bağlama elemanı, 5′-(A/G)TGA(G) /C)nnnGC) bağlanması için gereklidir (Şekil 2. 9). Küçük Maf proteinleri, siklik AMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) bağlayıcı protein (CBP), brahma ile ilgili gen 1 (BRG1) ve kromodomain sarmal DNA bağlayıcı protein 6 (CHD6) gibi DNA bağlama faktörlerine ek olarak doğrudan NRF-2'ye bağlanarak OS'e karşı sito-koruma ile ilgili genlerin transkripsiyonel aktivasyonunda yer alır (Şekil 2. 9) Bu bilgilere ek olarak, daha önce transkripsiyonel aracı kompleksinin, NRF-2 ve bir aracı alt birim olan MED16 arasındaki doğrudan etkileşim yoluyla antioksidan gen ekspresyonuna katkıda bulunduğu keşfedilmiştir (Şekil 2. 9) (165).



Şekil 2.10. NRF-2'nin OS'e karşı sitoproteksiyonda yer alan genlerin ekspresyonunu indüklediği moleküler mekanizma. OS içermeyen hücrelerde, yeni sentezlenen NRF-2 proteini, doğrudan KEAP-1 homodimer tarafından yakalanır ve ubikuitin proteazom yoluyla parçalanır. OS koşulları altında, NRF-2, KEAP-1'in ROS veya elektrofiller (e) tarafından denatüre edilmesi nedeniyle KEAP-1 aracılı bozulmayı önler. Stabilize edilmiş NRF-2 çekirdeğe yer değiştirir ve küçük Maf (sMaf) proteinleri ile heterodimerler oluşturur, antioksidan genlerin (kırmızı kutuda listelenmiştir) promotörlerinde veya arttırıcılarında CsMBE'ye bağlanmayı sağlar; bu genlerin transkripsiyonu, CBP, BRG1, CHD6 ve MED16 içeren NRF-2 kompleksi tarafından indüklenir. HMOX1, heme oksijenaz 1; NQ01, NADPH kinon oksidoredüktaz 1; TXNRD1, tioredoksin redüktaz1; G6PD, glukoz-6-in redüktaz 1; G6PD, glukoz-6-fosfoglukonat dehidrojenaz; ME1, malik enzim 1; GCLC, glutamat sistein ligaz katalitik alt birimi; GCLM, glutamat sistein ligaz değiştirici alt birimi; GSTM1, glutatyon S-transferaz ul; CPT1A, karnitin palmitoiltransferaz 1A; MTHFD2, metilentetrahidrofolat dehidrojenaz 2; NRF1, nükleer solunum faktörü 1 (65).

2.7. Heme Oksijenaz 1 (HO-1)

‘‘Hem’’ katabolik sürecini ilk olarak Schmid ve ark. tarafından tanımlanmıştır. HO'nun, doğal substratı olan ‘‘heme’’ ek olarak geniş bir kimyasal yelpazesi tarafından indüklenebilir olduğu gösterilmiştir. HO retiküloendotelyal sistemde, hematopoietik kök hücrelerde, kemik iliğinde ve aktif tüm hücrelerde bulunur (166). Heme oksijenaz (HO), eşmolar miktarlarda biliverdin, demir ve karbon monoksit (CO) oluşumuyla sonuçlanan 2 aşamalı bir enzimatik süreç olan heme katabolizmasında hız sınırlayıcı bir enzimdir. Oluşan biliverdin, biliverdin redüktaz tarafından hızla bilirubine dönüştürülür. HO ailesi,

farklı genler tarafından ifade edilen ve farklı düzenleyici mekanizmalar tarafından düzenlenen HO-1, HO-2 ve HO-3 olmak üzere üç izoenzim içermektedir (167).

HO-1, HMOX1 geni tarafından kodlanan ve hemen hemen tüm hücrelerde eksprese edilen 32 kDa'lık bir ısı şoku proteinidir. Vücut dokuları iltihaplandığında veya hasar gördüğünde HO-1ekspresyonunda artış gözlemlenir. HO-1, heme'yi üç izoformda CO, demir ve biliverdin'e indirgeyerek hücrelerin antioksidan savunma sisteminde önemli bir rol oynar (168).

Bunlar arasında CO; anti-inflamatuar ve nöroprotektif etkisiyle bağışıklık sistemini herhangi bir tehdite karşı destekleyerek bütünlük sağlar. Buna ek olarak fizyolojik dengenin normal bir denge içerisinde olmasını sağlayan geniş bir terapötik potansiyele sahiptir. Demir; ferritin ağır zincirinin ekspresyonunu indükleyerek HO-1'in antioksidan etkisini desteklemesini sağlar (169). Biliverdin ise bilirubin redüktaz tarafından bilirubine dönüştürülür ve sitoprotektif bir işlev uygular. Ayrıca biliverdin ve bilirubin, potansiyel anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip aktif oksijen süpürücüler olarak kabul edilir. Bu nedenle, heme metabolitleri ile birlikte HO-1, antioksidan ve sitoprotektif bir rol oynar (170).

HO-1 ve HO-2; mekanizma, kofaktör ve substrat gereksinimlerinin yanı sıra merkezi demir atomunun kalay, çinko, kobalt ve krom gibi diğer elementlerle değiştirildiği sentetik metaloporfirinler tarafından inhibisyona duyarlılıkları açısından benzer özellikler göstermektedir. HO-1, statinler, aspirin, niasin, belirli prostaglandinler, epoksieikosatrienoik (EET'ler) gibi eikosanoidler ve serbest kompleks metaller dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler tarafından indüklenir (166).

2.7.1. HO-1'in Hücre İçi Lokalizasyonu

HO-1, hidrofobik bir c-terminal transmembran segmenti olup mitokondri ve çekirdek tarafından hareketsiz hale getirildiği, esas olarak endoplazmik retikulumda hücrelerin farklı bölgelerinde bulunur. CO ile kombine HO-1, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar gibi endoplazmik retikulum stresi ile ilgili birçok hastalıkta rol oynar (170).

Endoplazmik retikulum bir stres tepkisine maruz kaldığında yarılır C-terminal transmembran segmenti ve HO-1'in sitoplazma veya çekirdeğe transferine başlar. Hücreler lipopolisakkarit, hem veya hipoksi ile uyarıldığında veziküllerde belirli bir miktarda HO-1 (%25 ila %40 arasında) bulunur. HO-1, vezikül proteinleri ile etkileşime girerek HO-1 aktivitesini azaltır. Makrofajlar lipopolisakkarit tarafından uyarıldığında, HO-1 veziküllere aktarılır ve CO ile birleşerek proinflamatuar sinyal yolunu inhibe eder (171).

2.7.2. HO-1 in Hastalıklardaki Rolü

HO-1, OS'i düzenleyen ve çeşitli insan hastalıkları üzerinde etki gösteren koruyucu bir enzimdir. HO-1 indüksiyonu aslında nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, BH ve osteoporoz gibi OS ve doku iltihabı ile ilgili çeşitli hastalıklarda bulunur. Bu nedenle HO-1'in aktivasyonu, hücrelerde ve dokularda OS ve inflamasyon oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (172).

Gen manipülasyonu ve ilaç tedavisi ile ekspresyonu indüklenebilen HO-1, anti-stres ve nöroprotektif etkiler gösterir. Nöroblastom hücrelerinde tetrahidroksi stilben glukozit ile indüklenen HO-1 aşırı ekspresyonu, amiloid-β peptidi tarafından indüklenen OS'i ve H_2O_2 tarafından indüklenen nöronal hücre ölümünü azaltmada etkilidir. Ayrıca HO-1, böbrek dokularında, Na–K–2Cl-taşıyıcı kanalı gibi renal tübüllerde ve renal sodyum taşıyıcılarında ROS üretimini düzenleyerek renal tübüllerin işlevini düzenleyebileceği bildirilmiştir (173).

2.8. NRF-2/HO-1'in Fonksiyonel Düzenlemesi Sinyal yolu:

Çoklu sinyal transdüksiyon yolları, HO-1 promotörünün proksimal ve distal bölgesindeki spesifik DNA bağlama elemanlarını tanımlayarak HO-1 transkripsiyonunu indükler. HO-1'in düzenleyici mekanizmaları, enzim aktivitesinin düzenlenmesinin yanı sıra ana mekanizmayı temsil eden enzim aktivitesinin transkripsiyonel düzenlemesini içerir. HO-1 geninin transkripsiyonel regülasyonu esas olarak nükleer eritrosit 2-ilişkili faktör-2 (NRF-2) bağlıdır (174).

2.8.1. NRF-2/HO-1 İç Akışını Düzenlemede Sinyal Ekseni Kalsiyum İyonları

Normal şartlar altında, hücre zarının içindeki ve dışındaki iyonların dağılımı dengeli bir durumdadır. Aşırı Ca^{+2} girişi, mitokondride aşırı Ca^{+2} konsantrasyonuna, Ca^{+2}'ya bağlı bozunma enzim aktivasyonuna ve apoptoz indüksiyonuna yol açarak OS ve hücrelerin işlev bozukluğuna neden olabilir. Jin ve ark. rutaekarpinin NRF-2 ve NRF-2 hedef genleri, HO-1 ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) transkripsiyonel aktivitesini artırabildiğini bulmuştur (175).

Li ve ark. yaptığı bir çalışmada $HgCl_2$'nin NRF-2, HO-1 ve NQO1'in ekspresyonunu arttırdığını ve farelerde Na^{+}/Ca^{+2} aşırı yüklenmesini ve ATPase inaktivasyonunu indükleyerek apoptozu indüklediğini göstermişlerdir (176).

Bir başka çalışmada ise Guidarelli ve ark. mitokondriye aşırı Ca^{+2} akışının inhibe edilmesinin, arsenit kaynaklı kardiyolipin oksidasyonunu ve DNA tek iplikli kırılmasını önleyebileceğini ve bu da NRF-2'nin bozunmasına sebep olduğunu bulmuşlardır. Araştırma neticesinde NRF-2/HO-1 sinyal yolunun tipik bir antioksidan yol olduğunu ve kalp rahatsızlıklarını hafifletme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (177).

2.8.2. Mitokondriyal OS'de NRF-2/HO-1 Sinyal Ekseni

İskemi sırasında, mitokondriyal elektron transfer bozukluğu ve ROS birikimi, protein bozulmasına neden olur ve bu da mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açar. Mitokondriyal membran kanallarının açılması mitokondriyal membranın bütünlüğünü bozar. ATP eksikliği, hücre içi Ca^{+2} aşırı yüklenmesi ve otofaji yetersizliği sonunda kardiyak apoptoz ve ölüme yol açar. OS'in etkisi altında, mitokondride mtDNA mutasyonları kolayca meydana gelir, böylece hücre zarının geçirgenliği üzerinde birtakım değişikliklere sebep olur (178).

Zhang ve ark. tarafından yürütülen deneysel çalışmalar, NRF-2 aktivasyonunun mitokondrideki OS'in derecesini azaltabileceğini ve vasküler endotel hücrelerinin OS'ini ve inflamatuar yanıtını azaltabileceğini göstermiştir. Bu nedenle gelecekte kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde OS ve mitokondriyal disfonksiyonu hedefleyen ilaçlar kullanılabilir (179).

2.9. BH ile İlişkili Diğer Biyobelirteçler

Kardiyovasküler hastalıklar veya BH gelişmesi ile ilgili teşhisin tam konulamaması ve bu duruma bağlı olarak etkin tedavinin yapılamaması ile birlikte morbidite ve mortalitenin uzun bir zaman dilimine yayılmasının ana nedenlerinden biri olarak söylenebilir. BH teşhisi sırasında, bir dizi teşhis ve tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu önlemler, BH'nin altında yatan nedenin belirlenmesini ve sepsis için antibiyotik tedavisi, otoimmün hastalık için immünosupresyon, nefrotoksik ilaçların ayarlanması veya planlanmış sıvı yönetimi gibi spesifik ve destekleyici terapötik önlemlerin başlatılmasını içerir (180).

Bu nedenle, müdahalenin daha başarılı olabileceği en erken aşamada BH'nı tanımlayabilen biyolojik belirteçlerin geliştirilmesine yoğun bir şekilde ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda yeni BH biyobelirteçlerinin keşfi ve geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

2.9.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (siderokalin, lipokalin-2 (LCN2) veya lipokalin), böbrek gelişimini tetikleyen, embriyonik mezenkimal hücreleri epitel hücrelerine dönüştüren tübüller ve tam nefronlar oluşturan ilk moleküllerden biridir (181).

Vücuttaki NGAL'nin ana kaynakları, henle kulpu ve toplayıcı kanallar da artış gösteren lökositlerdir. NGAL'nin bilinen işlevleri, demir-siderofor komplekslerini bağlama yeteneği ile ilgilidir. Demir-siderofor komplekslerini ayrıştırır ve böylece bakteriler tarafından demir alımını önleyerek doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bakteriyostatik bir işlevini uygular (182).

BH'nın ilerlemesi sırasında sıklıkla meydana gelen yaralanma ve tübülointerstisyel hasara yanıt olarak tübüler epitel hücreleri tarafından eksprese edilir. İskemik veya nefrotoksik BH'ndan sonra böbrek içi NGAL, transkript ve protein seviyelerinde dramatik bir şekilde düzenlenir. Farklı hücre tiplerinde NGAL çok düşük sabit seviyelerde bulunur. NGAL, yenidoğanlarda, çocuklarda, yetişkinlerde ve üzerinde çalışıldığı her hayvan modelinde iskemik veya toksik BH'dan sonra mRNA ve protein

seviyesinde yüksek oranda bulunur. Pediatrik kalp cerrahisinde uygulanan KPB hastalarına yönelik yapılan prospektif bir çalışmada, SCr konsantrasyonunda 1-3 gün arasındaki artıştan önce üriner NGAL seviyesinin BH tanısı koymada güçlü bir erken belirteci olduğunu bulunmuştur (183).

NGAL ekspresyonunun seviyesi böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Böbrek fonksiyonunda hızlı düşüş gösteren yüksek riskli hasta gruplarında NGAL seviyesi BH teşhisini koymada yardımcı bir gösterge olabilir. NGAL, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) sinyalinin mitojenik etkisine aracılık eder. EGFR'nin aktivasyonu, hipoksi ile indüklenebilir faktörün (HIF-lα) uyarılması ile ilişkili olup bu da artan hücre proliferasyonu, sitogenez, BH ve KBH ilerlemesi ile sonuçlanır (184).

2.9.2. İdrar Çıkışı

BH'da idrar çıkışı, oligüri (<500 mL/24 saat) ve anüri (<100 mL/24 saat) ve aşırı poliüri şeklinde görülebilmektedir. Normal idrar çıkışına rağmen şiddetli BH mevcut olabilirken, idrar çıkışındaki değişiklikler herhangi bir biyokimyasal değişiklik belirginleşmeden çok önce görülebilir. Bu nedenle BH'nı tanımlamak için idrar çıkışı uygun kriterlerden bir olarak sayılabilir. İdrar çıkışı genellikle serum kreatinin (SCr) konsantrasyonu artmadan önce düşer, bu da idrar çıkışının glomerüler filtrasyon hızının (GFR) zamana duyarlı bir belirteci haline getirir (185).

2.9.3. Serum Kreatinin

KBH tanısı genellikle kan üre ve serum kreatinin (sCr) seviyelerine göre yapılır, ancak sCr'nin tek başına teşhis koymada yetersiz olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, serum kreatinin ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) arasındaki eğrisel ilişki nedeniyle, serum kreatinin konsantrasyonlarının, yalnızca böbrek parankim dokusunun hasar gördüğünde arttığı ve yaklaşık olarak bu hastaların %40-50'si geri döndürülebilir veya geri döndürülemez şeklinde tanımlayabileceği belirtilmiştir. Bu durum, akut veya kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinin tespit edilememesine ve dolayısıyla ayrıntılı teşhislerin uygulanmasının ve terapötik müdahalelerin uygulanmasının gecikmesine yol açabilir. SCr, böbrek fonksiyonundaki değişikliklerin tanımlanmasında ki gecikmelere neden olduğundan dolayı duyarsız bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. SCr

konsantrasyonu birçok faktörden etkilenebildiği için yapısal olarak BH ile fonksiyonel hemodinamik tetikleyiciler arasında ayrım olanağını tam olarak gösteremez. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda, ABH'nın SCr ile ilişkili değerlendirilmesinde, başlangıçta kreatinin tahmininde aşırı sıvı yüklenmesi, yetersiz beslenme ve kas kaybın gibi durumlar doğru teşhisi koymada yanıltıcı etkilere neden olabilmektedir (186).

2.9.4. Sistatin C

Sistatin-C, çekirdekli hücreler tarafından dengeli olacak şekilde sabit bir oranda üretilir. Glomerüler hücreler tarafından filtrelenerek proksimal tübülde neredeyse tamamen geri emilerek katabolize edilir. Son yıllarda, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde bir serum ölçümü olan Sistatin C (CyC), yaşlı kişilerde ölüm ve kardiyovasküler hastalık riski açısından kreatin verilerine göre daha güçlü bilgiler vermektedir. Yapılan bir çalışmada, erişkin kalp cerrahisini takiben BH'nın erken tanısında üriner CyC'nin, SCr ve plazma CyC'den daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (187).

Roos ve arkadaşları, kalp cerrahisi geçiren hastalarda plazma ve idrar CyC'nin tanısal doğruluğunu SCr ile karşılaştıran sistematik bir inceleme yaparak, bozulmuş böbrek fonksiyonları için tanısal doğruluğun idrar CyC tarafından elde edilen bilgilerin daha öncelikli olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu bozukluklarında Cys-C seviyelerinin SCr konsantrasyonundan daha kesin bir gösterge olduğu kabul edilse de, yaşlılık, yüksek doz kortikosteroidler, hipertiroidizm, inflamasyon, neoplazi, sigara ve alkol tüketimi gibi durumlardan etkilenebileceği belirtilmiştir (188).

2.9.5. MikroRNA'lar

mikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 19-23 nükleotitten oluşan endojen tek sarmallı kodlama yapmayan mRNA'lardır. MiRNA'ların insanlarda protein kodlayan genlerin yarısından fazlasını düzenlediği tahmin edilmektedir. Geçtiğimiz yıllarda araştırmacılar, miRNA'ların BH ile ilişkisini araştırmaya başlamış ve birçok miRNA'nın BH ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bazıları apoptoz ve inflamasyonu düzenleyerek, akut hasar yanıtlarını güçlendirerek veya azaltarak patogeneze katkıda bulunurken, bazıları ise fibrozis ve anjiyogenezi düzenleyerek böbrek iyileşmesine katkıda bulunur.

BH'daki birçok miRNA'nın biyolojik ve patolojik işlevleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı miRNA'lar, BH'nın erken tespiti veya prognozu için yeni biyobelirteçler olarak değerlendirilmesi açısından araştırılmıştır. BH'nin karmaşık patofizyolojisi göz önüne alındığında, bir miRNA panelinin tek bir miRNA'ya göre BH öngörüsüne göre daha etkili olabileceği ifade edilmiştir (189).

2.9.6. İnterlökin18

İnterlökin18 (IL-18), kas pase-1'e bağlı bir şekilde IRI'den sonra böbrekte artan 22 kDa'lık bir proinflamatuar sitokindir. IL-18, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli olan proinflamatuar bir sitokindir. Yüksek düzeyde IL-18 ve IL-18 ifade eden aktive edilmiş makrofajların, enfeksiyonlara ve neoplazmalara karşı konak savunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. IL-18'i eksprese eden diğer hücreler, mononükleer hücreler, keratinositler, osteoblastlar, bağırsak ve böbrek epitel hücreleri ve dendritik hücrelerdir (190).

IL-18, iskemik BH bağlamında geniş çapta araştırılmış ve hayvanlarda iskemik bir hasar sonucunda hızla yükseldiği kararlı bir şekilde gösterilmiştir. IL-18 bağlayıcı protein transgenik fareler veya IL-18 eksikliği olan fareler, iskemik BH'a karşı korunmuştur. IL 18 bağlayıcı proteinin uygulanması, iskemik BH'na karşı koruma sağlamıştır (191).

İnsanlarda BH Biyobelirteçlerini içeren çok sayıda çalışma, idrar IL-18'inin bir iskemik hasardan sonraki 6 saat içinde ve serum kreatininindeki artıştan en az bir gün önce arttığını göstermiştir. Bu çalışmalar ayrıca üriner IL-18'in iskemik BH'da hem kısa hem de uzun vadeli prognozun bir belirteci olduğunu göstermiştir. IL-18'in nefrotoksisite belirteci olarak kullanımı tam olarak araştırılmamıştır, ancak bazı çalışmalardaki veriler daha kapsamlı araştırmalar için olumlu etkiler sunmuştur. Farelerde yüksek doz sisplatin, böbrek ve idrarda IL-18'de bir artışa neden olmaktadır. Sisplatin kaynaklı BH, üriner interlökin (IL)-1 beta, IL-18 ve IL-6'da bir artış ile ilişkilendirilmiştir (192).

Başka bir çalışmada, farelerde yüksek doz sisplatinden sonraki 3. günde serum tümör nekroz faktörü (TNF), serum ve idrar IL-18 ve idrar KIM-1 seviyelerin arttığı görülmüştür (193).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Yapılan Hastalar

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi ameliyathanesinde KPB yöntemi ile kardiyak cerrahi geçiren 40 hasta, kontrol grubu olarak 40 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan PS ve venöz kan örnekleri elde edildi. Kontrol grubundan ise sadece venöz kan örnekleri alındı. Çalışma yapılmadan önce Harran Üniversitesi Etik Kurulundan 29.06.2020 tarihli 12. oturumda HRU/20.12.26 sayılı karar ile onay alındı.

3.2. Perikardiyal Sıvının Eldesi

Çalışmamızda rutin olarak cerrahisi planlanmış hastanın sağlık problemine yönelik yapılan cerrahi işlem sırasında rutin olarak alınan PS kullanıldı. KPB yöntemi ile koroner bypass cerrahisine alınan hastalarda standard KPB prosedürleri ile median sternotomi yapıldıktan sonra perikardiyum açılarak steril enjektör ile PS'nin aspirasyonu sağlandı. PS eldesi için hastaya ekstra bir girişimde bulunulmamış olup, atıl duruma gelen PS kullanılmıştır. Aspire edilen PS (5-20 ml) daha sonra antikoagülansız steril tüplere alınarak, steril tüp hemen buz dolu kabın içine aktarıldı. Daha sonra buz dolu kapla beraber laboratuvara ulaştırılan steril tüp içerisindeki PS +4°C'de 5000 rpm'de 5 dk santrifüj aşamasından geçirilerek hücrelerden arındırıldı. Santrifüj aşamasından sonra süpernatant kısım alınarak hücre debrisleri ve diğer mikropartiküllerinden ayrıştırmak için ikinci sefer 4°C'de 5000 rpm'de 5 dk santrifüj aşamasından geçirildi. Daha sonra süpernatant kısım RNase-free tüpe (ependorf tüp) alınarak çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Çalışma için yeterli hastadan numune toplandıktan sonra Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) çalışması gerçekleştirildi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden perikardiyal sıvı alınmamıştır.

3.3. Kan Plazmasının Eldesi

KPB yöntemi ile koroner bypass cerrahisine alınan hastalarda KPB öncesinde, KPB sırasında ve KPB sonrasında kan alınarak antikoagülanlı (heparinli) steril tüplere konuldu. Kan alınan tüp hemen buz dolu kabın içine aktarılarak laboratuvara ulaştırıldı. Daha sonra steril tüp 5000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj aşamasından sonra süpernatant kısım olan plazma RNase-free tüpe (ependorf tüp) alınarak çalışılmak üzere

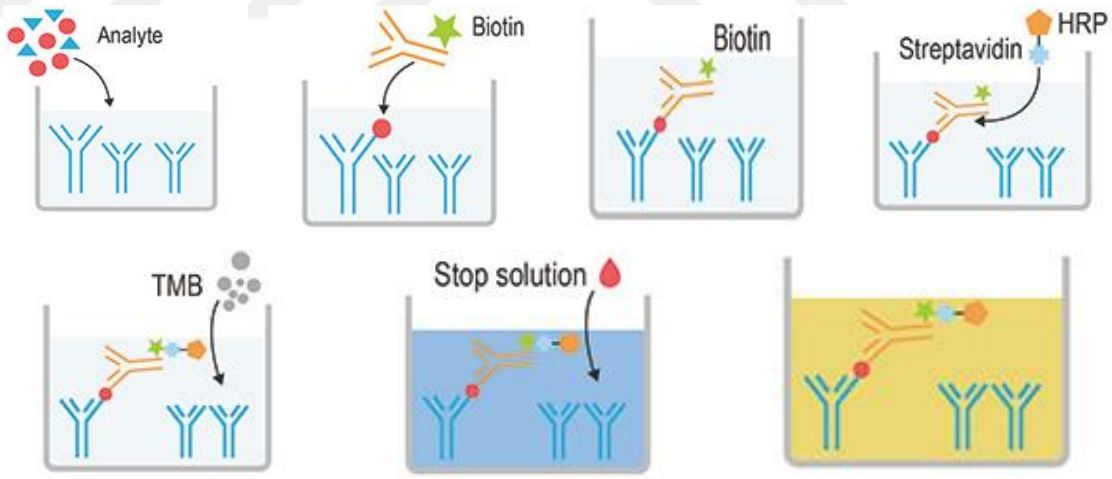
-80 de saklandı. Çalışma için yeterli hastadan kan plazması toplandıktan sonra ELISA çalışmaları gerçekleştirildi.

3.4. Hasta Grubunun Plazmasında Biyokimya Çalışması

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazmasında operasyon öncesi (Preop), KBP sonlandırılması ve operasyon sonrasında (Postop) Glukoz, Üre, Albumin, ALT, Na, Kreatinin, AST, Direk Bilirubin, GGT, Ca ve CRP düzeylerine bakılmıştır. Bu parametrelerin ölçümü için Siemens Atellica otoanalizör cihazı (USA, 2018) kullanılmıştır.

3.5. PS ve Plazmada ELISA çalışması

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun plazma ve PS'sinde ELİSA çalışması yapılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden perikardiyal sıvı alınamadığı için bu bireylerin sadece plazmasında ELİZA çalışması yapılmıştır. PS ve Plazmada HO-1, NRF-2 ve KIM-1'in ELISA yöntemiyle tespitinde izlenen prosedürler aşağıda belirtilmiştir. Kullanılan ELISA kitlerinin çalışma prosedürü Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Kullanılan ELISA kitlerinin çalışma prosedürü

3.5.1. PS ve Plazmada HO1 (Heme Oxygenase 1) ELISA çalışması

PS ve Plazmada HO-1 ELISA testi için Human HO-1 (Heme Oxygenase 1) ELISA Kit (Elabscience, USA, Cat. No: E-EL-H2172) kullanıldı. Kullanılan bu kit, biyolojik materyallerde HO-1 seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç enzim

bağlantılı immünosorbans analizine göre çalışmaktadır. Kitin duyarlılığı (sensitivity) 0.19 ng/mL olup, tahlil aralığı (assay range) 0.31-20 ng/mL'dir.

Bu ELISA kitinde Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitteki mikro ELISA plakası İnsan HO1'e özgü bir antikorla kaplanmıştır. Mikro ELISA plaka kuyularına Standartlar veya numuneler eklenerek spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra her bir mikro plaka kuyusuna art arda insan HO1 ve Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru eklenerek inkübe edilir. İnkibasyosyonun ardından serbest bileşenler için yıkama yapılır. Daha sonra her kuyuya substrat çözeltisi eklenir. Bu kuyucuklardan sadece insan HO1, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren oyuklar mavi renkte görünür. Daha sonra enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve ardından mavi renk sarı renge dönüşür. Daha sonra numunelerdeki optik yoğunluk (OD) 450 nm±2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri numunelerdeki insan HO1 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'si standart eğriyle karşılaştırarak her bir insan HO1 konsantrasyonu hesaplanır.

Kitin çalışma prosedürü;

Çalışmaya hazırlık için reaktif, örnek ve standartlar hazırlanır.

1. Kuyulara 100 µL standart veya numune eklenerek 37°C'de 90 dakika inkübe edilir.

2. Kuyulardaki sıvı dökülerek hemen her kuyuya 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.

3. Plaka aspire edilerek 3 kez yıkanır.

4. Daha sonra her bir kuyuya 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 30 dakika inkübe edilir. Ardından plakayı aspire edilip 5 kez yıkanır.

5. Daha sonra her bir kuyuya 90 µL Substrat Reaktifi eklenerek 37°C'de 15 dakika inkübe edilir.

6. Her bir kuyuya 50 µL stop solüsyonu eklenir.

7. Ardından plaka hemen 450 nm'de okutulur.

8. Her bir numunenin OD değeri ölçülür. OD değeri standart curve eğrisine göre hesaplama yapılarak sonuç belirlenir.

3.5.2. PS ve Plazmada NRF-2 (Nuclear Factor, Erythroid Derived 2, Like 2) ELISA çalışması

PS ve Plazmada NRF-2 ELISA çalışması için Human NFE2L2 (Nuclear Factor, Erythroid Derived 2, Like 2) ELISA Kit (Elabscience, USA, Catalog No: E-EL-H1564) kullanıldı. Kullanılan bu kit, biyolojik materyallerde NRF-2 seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç enzim bağlantılı immünosorbans analizine göre çalışmaktadır. Kitin duyarlılığı (sensitivity) 0.10 ng/mL olup, tahlil aralığı (Detection Range) 0.16-10 ng/mL'dir.

NRF-2 ELISA kitinde Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitteki mikro ELISA plakası İnsan HO-1'e özgü bir antikorla kaplanmıştır. Mikro ELISA plaka kuyularına Standartlar veya numuneler eklenerek spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra her bir mikro plaka kuyusuna art arda insan NRF-2 ve Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru eklenerek inkübe edilir. İnkibasyosyonun ardından serbest bileşenler için yıkama yapılır. Daha sonra her kuyuya substrat çözeltisi eklenir. Bu kuyucuklardan sadece insan NRF-2, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren oyuklar mavi renkte görünür. Daha sonra enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve ardından mavi renk sarı renge dönüşür. Daha sonra numunelerdeki optik yoğunluk (OD) 450 nm±2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri numunelerdeki insan NRF-2 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'si standart eğriyle karşılaştırarak her bir insan NRF-2 konsantrasyonu hesaplanır.

Kitin çalışma prosedürü;

Çalışmaya hazırlık için reaktif, örnek ve standartlar hazırlanır.

1. Kuyulara 100 µL standart veya numune eklenerek 37°C'de 90 dakika inkübe edilir.

2. Kuyulardaki sıvı dökülerek hemen her kuyuya 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.

3. Plaka aspire edilerek 3 kez 350 µL wash buffer ile yıkanır.

4. Daha sonra her bir kuyuya 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 30 dakika inkübe edilir. Ardından plakayı aspire edilip 5 kez yıkanır.

5. Daha sonra her bir kuyuya 90 µL Substrat Reaktifi eklenerek 37°C'de 15 dakika inkübe edilir.

6. Her bir kuyuya 50 µL stop solüsyonu eklenir.

7. Ardından plaka hemen 450 nm'de okutulur.

8. Her bir numunenin OD değeri ölçülür. OD değeri standart curve eğrisine göre hesaplama yapılarak sonuç belirlenir.

3.5.3. PS ve Plazmada Human KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) ELISA çalışması

PS ve Plazmada KIM-1 ELISA çalışması için Human KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) ELISA Kit (Elabscience, USA, Catalog No: E-EL-H6029) kullanıldı. Kullanılan bu kit, biyolojik materyallerde KIM-1 seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç enzim bağlantılı immünosorbans analizine göre çalışmaktadır. Kitin duyarlılığı (sensitivity) 4.69 pg/mL olup, tahlil aralığı (Detection Range) 7.81-500 pg/mL'dir.

KIM-1 ELISA kitinde Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitteki mikro ELISA plakası İnsan KIM-1'e özgü bir antikorla kaplanmıştır. Mikro ELISA plaka kuyularına Standartlar veya numuneler eklenerek spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra her bir mikro plaka kuyusuna art arda insan KIM-1 ve Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir saptama antikoru eklenerek inkübe edilir. İnkibasyosyonun ardından serbest bileşenler için yıkama yapılır. Daha sonra her kuyuya substrat çözeltisi eklenir. Bu kuyucuklardan sadece insan KIM-1, biyotinlenmiş saptama antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren oyuklar mavi renkte görünür. Daha sonra enzim-substrat reaksiyonu stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve ardından mavi renk sarı renge dönüşür. Daha sonra numunelerdeki optik yoğunluk (OD) 450 nm±2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri numunelerdeki insan KIM-1 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'si standart eğriyle karşılaştırarak her bir insan KIM-1 konsantrasyonu hesaplanır.

Kitin çalışma prosedürü;

Çalışmaya hazırlık için reaktif, örnek ve standartlar hazırlanır.

1. Kuyulara 100 µL standart veya numune eklenerek 37°C'de 90 dakika inkübe edilir.

2. Kuyulardaki sıvı dökülerek hemen her kuyuya 100 µL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.

3. Plaka aspire edilerek 3 kez 350 µL wash buffer ile yıkanır.

4. Daha sonra her bir kuyuya 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu ekleyip 37°C'de 30 dakika inkübe edilir. Ardından plakayı aspire edilip 5 kez yıkanır.

5. Daha sonra her bir kuyuya 90 µL Substrat Reaktifi eklenerek 37°C'de 15 dakika inkübe edilir.

6. Her bir kuyuya 50 µL stop solüsyonu eklenir.

7. Ardından plaka hemen 450 nm'de okutulur.

8. Her bir numunenin OD değeri ölçülür. OD değeri standart curve eğrisine göre hesaplama yapılarak sonuç belirlenir.

3.6. PS ve Plazmada Antioksidan ve OS Parametrelerinin Ölçümü

3.6.1.Total Antioksidan Seviye (TAS)

PS ve plazmada Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü için Rel Assay Diagnostics total oksidan kapasite ölçüm kiti (Rel Assay Diagnostics, Lot. No: HN20106A, Turkey) kullanılarak yapılmıştır. Plazma TAS seviyeleri Erel (194) tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ölçüm yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu yöntemde Fenton Reaksiyonu ile en güçlü radikal olan hidroksil radikali üretilir. Klasik Fenton reaksiyonunda, hidroksil radikali, demir iyonu çözeltisi ile hidrojen peroksit çözeltisinin karıştırılmasıyla üretilir. Erel'in en son geliştirdiği deneyde de aynı reaksiyon kullanılmaktadır. Testte, Reaktif 1'de bulunan demir iyon çözeltisi, Reaktif 2'de bulunan hidrojen peroksit ile karıştırılır. Hidroksil radikali tarafından üretilen kahverengi renkli dianisidinil radikal katyonu gibi sıralı üretilen radikaller de güçlü radikallerdir. Bu yöntemde hidroksil radikali tarafından başlatılan güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı numunenin antioksidatif etkisi ölçülür. Bu ölçüm yönteminde 2,2´-azinobis - (3-ethylbenzothiazoline-6- sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH 3,6'da koyu yeşil renkte olan radikalin, asetat tamponu 0,4 mol/L, pH: 5,8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmiş olup birimi Trolox equivalent/L olarak ifade edilmiştir.

3.6.2. Total Oksidant Seviye (TOS) Ölçümü

PS ve plazmada Total Oksidant Seviye (TOS) ölçümü için Rel Assay Diagnostics total oksidan kapasite ölçüm kiti (Rel Assay Diagnostics, Lot. No: OK20115O, Türkiye) kullanılmıştır. Plazma TOS seviyeleri Erel (195). tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ölçüm yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu yöntemde; Reaktif 1 için: 140 mM'lık NaCI çözeltisi içerisine 25 mM H2SO4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 μM xylenol morange çözülerek hazırlanır. Reaktif -2 için: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrocloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır. Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülecek, birim μmol H_2O_2 Eqv./L olarak ifade edilmiştir.

3.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) için Total Oksidan Seviye (TOS)/Total Antioksidan şeklinde bölünerek hesaplama yapılmış olup birim olarak Arbitrary Unit (AU) olarak ifade edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 (SPSS, Inc, Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. $P<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'sı erkek, 15'ü kadın olup, yaş ortalaması 62,58 (yıl), boy 160,11 (cm), kilo 75,40 (kg) ve vücut yüzey alanı (BSA) ise 1,83 (m^2) olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 40 hastaya ait demografik özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik özellikler

Değişken ±	**Hastalar (n=40)**
Cinsiyet (Erkek/ Kadın) %	25/15 (% 62,5 / % 37,5)
Yaş (yıl)	62,58±9,58
Boy (cm)	160,11±24,65
Kilo (kg)	75,40±12,39
BSA (Vücut yüzey alanı) (m^2)	1,83±0,17

4.2. Hastaların Plazmasında Biyokimyasal Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazmasında Operasyon öncesi (Preop), KBP sonlandırılması ve operasyon sonrası (Postop) bakılan biyokimyasal tetkik sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4. 2. Çalışmaya alınan hastalara ait biyokimyasal tetkik sonuçları

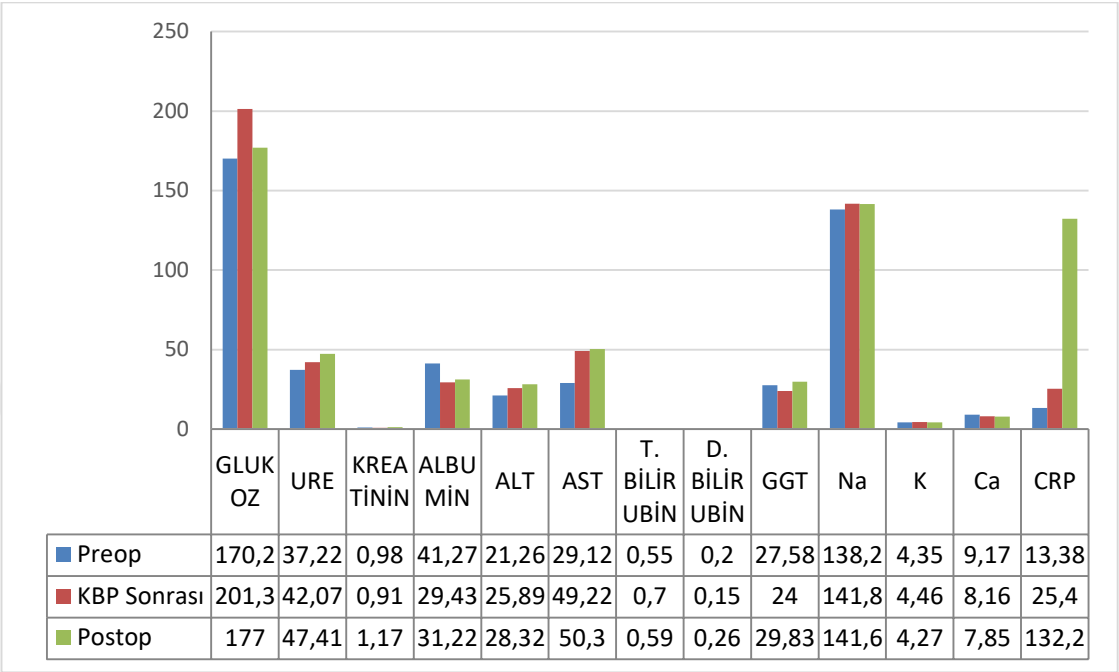
	Preop (KPB öncesi)	**KBP Sonlandırılması**	**Postop**	
Plazma	**Mean±SS**	**Mean±SS**	**Mean±SS**	**p[a]**
Glukoz (mmol/L)	170,23 ± 70,33	201,3 ± 47,78	177 ± 41,43	**0,013***
Ure (mg/dL)	37,22 ± 15,29	42,07 ± 14,98	47,41 ± 19,5	**0,004***
Kreatinin (mg/dL)	0,91 ± 0,71	0,98 ± 0,42	1,17 ± 0,72	**0,003***
Albumin (g/dL)	41,27 ± 4,95	29,43 ± 5,8	31,22 ± 5,21	**0,001****
ALT (U/L)	21,26 ± 12,18	25,89 ± 13,88	28,32 ± 11,63	**0,007***
AST (birim/L)	29,12 ± 20,11	49,22 ± 28,17	50,3 ± 24,34	**0,001****
T. Bilirubin (mg/dL)	0,55 ± 0,31	0,7 ± 0,42	0,59 ± 0,32	0,102
D. Bilirubin (mg/dL)	0,2 ± 0,09	0,15 ± 0,1	0,26 ± 0,14	**0,001****
GGT (U/L)	27,58 ± 14,92	24 ± 13,81	29,83 ± 13,31	**0,043***
Na (mEq/L)	138,2 ± 3,15	141,78 ± 3,08	141,83 ± 4,29	**0,001****
K (mEq/L)	4,35 ± 0,35	4,46 ± 0,46	4,27 ± 0,47	0,203
Ca (mEq/L)	9,17 ± 0,68	8,16 ± 0,71	7,85 ± 0,59	**0,001****
CRP (mg/L)	13,38 ± 7,25	25,4 ± 15,75	132,21 ± 78,59	**0,001****

a. Kruskal Wallis Test * p<0,05, **p<0,001 Preop (n=40), KBP Sonrası (n=40), Postop (n=40)

Tablo 4.2'de Preop, KBP Sonrası ve Postop gruplarındaki farklı biyokimyasal parametrelerinin istatiksel analizi verilmiştir. Bu analize göre Glukoz, Üre, Kreatinin, Albumin, ALT, AST, Direk Bilirubin, GGT, Na, Ca ve CRP değerleri istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p<0,05, **p<0,001).

KPB öncesi 170,23 olan Glukoz değeri KPB sonrasında 201,30 olmuş, postop'ta ise 177 olmuştur (p<0,05). KPB öncesi Üre değeri 37,22 iken KPB sonrasında 42,07, postop'ta ise 47,41 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi Kreatinin değeri 0,91 iken KPB sonrasında 0,98, postop'ta ise 1,17 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi 41,27 olan Albumin değeri KPB sonrasında 29,43'e düşmüş, postop'ta ise 31,22'e yükselmiştir (p<0,01). KPB öncesi ALT değeri 21,26 iken KPB sonrasında 25,89, postop'ta ise 28,32 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi AST değeri 29,12 iken KPB sonrasında 49,22, postop'ta ise 50,30 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi 0,2 olan D. Bilirubin değeri KPB sonrasında 0,15 olmuş, postop'ta ise 0,26 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi 27,58 olan GGT değeri KPB sonrasında 24'e düşmüş, postop'ta ise 29,83'e yükselmiştir (p<0,05). KPB öncesi 138,20 olan Na değeri KPB sonrasında 141,78 olmuş, postop'ta ise 141,83 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi 9,17 olan Ca değeri KPB sonrasında 8,16 olmuş, postop'ta ise 7,85 olmuştur (p<0,01). KPB öncesi 13,38 olan CRP değeri KPB sonrasında 25,4 olmuş, postop'ta ise 132,21 olmuştur (p<0,01).

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazmasında Preop, KBP sonlandırılması ve Postop sonrası ölçülen biyokimyasal tetkik sonuçlarının değişim grafiği Şekil 4.1'de verilmiştir.



	GLUKOZ	URE	KREATİNİN	ALBUMİN	ALT	AST	T. BİLİRUBİN	D. BİLİRUBİN	GGT	Na	K	Ca	CRP
Preop	170,2	37,22	0,98	41,27	21,26	29,12	0,55	0,2	27,58	138,2	4,35	9,17	13,38
KBP Sonrası	201,3	42,07	0,91	29,43	25,89	49,22	0,7	0,15	24	141,8	4,46	8,16	25,4
Postop	177	47,41	1,17	31,22	28,32	50,3	0,59	0,26	29,83	141,6	4,27	7,85	132,2

Şekil 4. 1. Hastaların Preop, KBP sonlandırılması ve Postop biyokimyasal tetkik sonuçlarının değişimi.

Şekil 4.1'de gösterildiği gibi; KPB sonrasında yükselen Glukoz değeri Postop'ta düşmüştür ($p<0,05$). Üre değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak artmıştır ($p<0,01$). Kreatinin değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak artmıştır ($p<0,01$). KPB sonrasında düşen Albumin değeri Postop'ta yükselmiştir ($p<0,01$). ALT değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak artmıştır ($p<0,01$). AST değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak artmıştır ($p<0,01$). KPB sonrasında düşen D. Bilirubin değeri Postop'ta tekrar artmıştır ($p<0,01$). KPB sonrasında düşen GGT değeri Postop'ta tekrar artmıştır ($p<0,05$). Na değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak artmıştır ($p<0,01$). Ca değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak azalmıştır ($p<0,01$). CRP değeri kademeli olarak KPB sonrası ve Postop'ta sürekli olarak artmıştır ($p<0,01$). Özetle çalışmamızda böbrek fonksiyonu için çok önemli olan Üre, Kreatinin ve CRP değerleri KPB süresince ve postop'ta artmıştır. ($p<0,01$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazmasında Operasyon öncesi, KBP sonlandırılması ve operasyon sonrası bakılan biyokimyasal tetkik sonuçlarının korelasyon ilişkisi Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta plazmasında Operasyon öncesi, KBP sonlandırılması ve operasyon sonrası bakılan biyokimyasal tetkik sonuçlarının korelasyon ilişkisi

		Glukoz	Ure	Kreatinin	Albumin	ALT	AST	T.Bilirubin	D.Bilirubin	GGT	Na	K	Ca	CRP
Glukoz	r	1,000	-0,187*	-0,211*	-0,187*	0,008	0,077	-0,089	-0,234**	0,192*	-0,009	-0,078	-0,049	-0,220*
	p		**0,041**	**0,021**	**0,041**	0,930	0,404	0,336	**0,010**	**0,036**	0,923	0,399	0,598	**0,016**
Ure	r	-0,187*	1,000	0,730**	-0,264**	0,099	0,130	-0,059	0,143	-0,135	0,293**	0,118	-0,41**	0,224*
	p	**0,041**		**0,000**	**0,004**	0,282	0,156	0,520	0,118	0,141	**0,001**	0,201	**0,000**	**0,014**
Kreatinin	r	-0,211*	0,730**	1,000	-0,108	0,068	0,129	0,064	0,159	-0,092	0,268**	0,151	-0,35**	0,161
	p	**0,021**	**0,000**		0,243	0,459	0,160	0,489	0,082	0,320	**0,003**	0,101	**0,000**	0,078
Albumin	r	-0,187*	-0,264**	-0,108	1	-0,034	-0,34**	-0,189*	0,187*	0,090	-0,388**	0,027	0,708**	-0,080
	p	**0,041**	**0,004**	0,243		0,711	**0,000**	**0,039**	**0,041**	0,330	**0,000**	0,773	**0,000**	0,388
ALT	r	0,008	0,099	0,068	-0,034	1,000	0,495**	0,172	-0,004	0,244**	0,193*	-0,149	-0,168	0,161
	p	0,930	0,282	0,459	0,711		**0,000**	0,060	0,965	**0,007**	**0,035**	0,104	0,066	0,079
AST	r	0,077	0,130	0,129	-0,341**	0,495**	1	0,101	-0,098	0,110	0,343**	-0,049	-0,37**	0,300**
	p	0,404	0,156	0,160	**0,000**	**0,000**		0,272	0,289	0,232	**0,000**	0,593	**0,000**	**0,001**
T.Bilirubin	r	-0,089	-0,059	0,064	-0,189*	0,172	0,101	1,000	0,372**	-0,065	0,008	0,010	-0,106	0,074
	p	0,336	0,520	0,489	**0,039**	0,060	0,272		**0,000**	0,480	0,933	0,911	0,250	0,424
D.Bilirubin	r	-0,234**	0,143	0,159	0,187*	-0,004	-0,098	0,372**	1	0,008	-0,203*	-0,044	-0,087	0,345**
	p	**0,010**	0,118	0,082	**0,041**	0,965	0,289	**0,000**		0,930	**0,026**	0,634	0,344	**0,000**
GGT	r	0,192*	-0,135	-0,092	0,090	0,244**	0,110	-0,065	0,008	1,000	-0,107	-0,103	0,072	0,150
	p	**0,036**	0,141	0,320	0,330	**0,007**	0,232	0,480	0,930		0,244	0,263	0,435	0,103
Na	r	-0,009	0,293**	0,268**	-0,388**	0,193*	0,343**	0,008	-0,203*	-0,107	1,000	0,029	-0,49**	0,136
	p	0,923	**0,001**	**0,003**	**0,000**	**0,035**	**0,000**	0,933	**0,026**	0,244		0,751	**0,000**	0,137
K	r	-0,078	0,118	0,151	0,027	-0,149	-0,049	0,010	-0,044	-0,103	0,029	1,000	-0,044	-0,089
	p	0,399	0,201	0,101	0,773	0,104	0,593	0,911	0,634	0,263	0,751		0,636	0,332
Ca	r	-0,049	-,407**	-0,355**	0,708**	-0,168	-0,37**	-0,106	-0,087	0,072	-0,498**	-0,044	1,000	-0,39**
	p	0,598	**0,000**	**0,000**	**0,000**	0,066	**0,000**	0,250	0,344	0,435	**0,000**	0,636		**0,000**
CRP	r	-0,220*	0,224*	0,161	-0,080	0,161	0,300**	0,074	0,345**	0,150	0,136	-0,089	-0,39**	1,000
	p	**0,016**	**0,014**	0,078	0,388	0,079	**0,001**	0,424	**0,000**	0,103	0,137	0,332	**0,000**	

Tablo 4,3’e göre;

Glukoz değeri ile Üre, Kreatinin, Albumin, Direk Bilirübin ve CRP arasında negatif yönde zayıf anlamlı, GGT pozitif yönde zayıf anlamlı bir ilişki vardır.

Üre değeri ile Albumin ve Ca arasında negatif yönde, Kreatinin, Na ve CRP arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Kreatinin değeri ile Na arasında pozitif yönde, Ca arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Albumin değeri ile AST, Na ve T.Bilirubin arasında negatif yönde, D. Bilirubin ve Ca arasında pozitif yönde zayıf anlamlı bir ilişki vardır.

ALT değeri ile AST, GGT ve Na arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

AST değeri ile Na ve CRP arasında pozitif yönde, Ca arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Total Bilirubin değeri ile Direk bilirubin değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Direk Bilirubin değeri ile Na negatif yönde, CRP arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Na değeri ile Ca arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

Ca değeri ile CRP arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

4.3. PS ve Plazmada HO-1, NRF-2, KIM-1’in ELISA Sonuçları ile Antioksidan ve OS Parametrelerinin Düzeyleri

ELISA yöntemi ile PS ve Plazmada HO-1, NRF-2, KIM-1’in düzey tayini için ticari kitler kullanılarak optik yoğunluğun 450 nm’de okutulması sonucunda elde edilen sonuçlar ile OS Parametrelerinin sonuçları Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4. 4. PS ve Plazmada HO-1, NRF-2, KIM-1 ELISA Sonuçları ile OS Parametreleri

	Kontrol (Plazma)	Perikard	Pompa-1 (Plazma-KPB öncesi)	Pompa-2 (Plazma-KPB sırası)	Pompa-3 (Plazma-KPB sonrası)	
	Mean± SS	Mean±SS	Mean±SS	Mean±SS	Mean±SS	p[a]
HO-1 (ng/mL)	1,35 ± 0,32	0,66 ± 0,22	0,58 ± 0,16	0,72 ± 0,28	1,12 ± 0,51	**0,000**
NRF-2 (ng/mL)	5,63 ± 1,26	0,85 ± 0,33	0,77 ± 0,24	4,07 ± 1,71	4,55 ± 1	**0,000**
KIM-1 (pg/mL)	31,54 ±17,09	18,7 ± 9,92	26,11 ± 14,8	27,69 ± 13,81	30,66 ± 19,12	**0,001**
TAS (Trolox equivalent/L)	1,57 ± 0,21	1,19 ± 0,35	1,45 ± 0,17	1,34 ± 0,25	1,34 ± 0,19	**0,000**
TOS (µmol H_2O_2 Eqv./L)	10,79 ± 1,99	17,78 ± 2,48	14,46 ± 2,32	14,96 ± 2,52	16,55 ± 2,76	**0,000**
OSI (Arbitrary Unit (AU))	0,71 ± 0,19	1,69 ± 0,8	1,05 ± 0,25	1,1 ± 0,24	1,28 ± 0,34	**0,000**

a. Kruskal Wallis Test *p<0,05, **p<0,001 Perikard (n=40), Pompa-1 (n=40), Pompa-2 (n=40), Pompa-3 (n=40), Kontrol (n=40).

Tablo 4,4'e göre; Kontrol, Perikard, Pompa-1, Pompa-2 ve Pompa-3 gruplarının karşılaştırılmasında; HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır (p<0,001).

HO-1, NFR-2, KIM-1, TAS değerleri kontrol grubuna göre Perikard, Pompa-1, Pompa-2 ve Pompa-3'te daha düşük bulunmuştur. TOS ve OSİ değerleri ise kontrol grubuna göre Perikard, Pompa-1, Pompa-2 ve Pompa-3'te daha yüksek bulunmuştur.

Perikardiyal sıvıda 0,66 ng/mL çıkan HO-1 değeri Pompa-1, Pompa-2, Pompa-3 ve Kontrol grubunda sırasıyla 0,58 ng/mL, 0,72 ng/mL, 1,12 ng/mL ve 1,35 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla Hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan HO-1 değeri pompa süresince sürekli olarak artış göstermiştir (p<0,001). Aynı hastada plazmaya göre Perikard sıvısında HO-1 değeri daha yüksek çıkmıştır (p<0,001).

NRF-2'nin değeri Perikardiyal sıvı, Pompa-1, Pompa-2, Pompa-3 ve Kontrol grubunda sırasıyla 0,85 ng/mL, 0,77 ng/mL, 0,24 ng/mL, 4,07 ng/mL, 4,55 ng/mL ve 5,63 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan NRF-2 değeri pompa süresince sürekli olarak artış

göstermiştir (p<0,001). Aynı hastada plazmaya göre Perikard sıvısında NRF-2 değeri daha yüksek çıkmıştır (p<0,001).

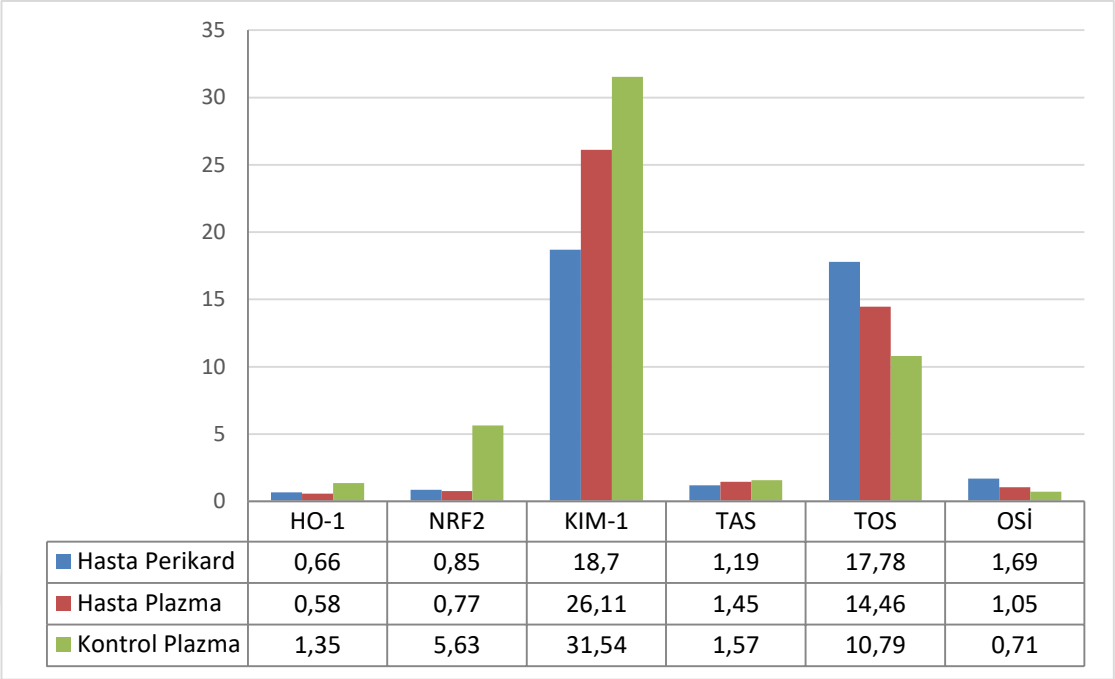
KIM-1'in değeri Perikardiyal sıvı, Pompa-1, Pompa-2, Pompa-3 ve Kontrol grubunda sırasıyla 18,7 pg/mL, 26,11 pg/mL, 27,69 pg/mL, 30,66 pg/mL ve 31,54 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan KIM-1'in değeri pompa süresince artış göstermiştir. Aynı hastada plazmaya göre Perikard sıvısında KIM-1 değeri daha düşük çıkmıştır (p<0,001).

TAS değeri Perikardiyal sıvı, Pompa-1, Pompa-2, Pompa-3 ve Kontrol grubunda sırasıyla 1,19-1,45-1,34-1,34-1,57 Trolox equivalent/L olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan TAS değeri pompa süresince azalmıştır. Aynı hastada plazmaya göre Perikard sıvısında TAS değeri daha düşük çıkmıştır (p<0,001).

TOS değeri Perikardiyal sıvı, Pompa-1, Pompa-2, Pompa-3 ve Kontrol grubunda sırasıyla 17,78-14,46-14,96-16,55-10,79 μmol H_2O_2 Eqv./L olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla Hastaların plazma ve perikard sıvısında daha yüksek çıkan TOS değeri pompa süresince sürekli olarak artış göstermiştir (p<0,001). Aynı hastada plazmaya göre perikard sıvısında TOS değeri daha yüksek çıkmıştır (p<0,001).

OSİ değeri Perikardiyal sıvı, Pompa-1, Pompa-2, Pompa-3 ve Kontrol grubunda sırasıyla 1,69-1,05-1,1-1,28-0,71 Arbitrary Unit (AU) olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha yüksek çıkan OSİ değeri pompa süresince artış göstermiştir (p<0,001). Aynı hastada plazmaya göre perikard sıvısında OSİ değeri daha yüksek çıkmıştır (p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazma ve perikard sıvısı ile kontrol grubunun plazmasında bakılan HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerleri grafiksel olarak Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



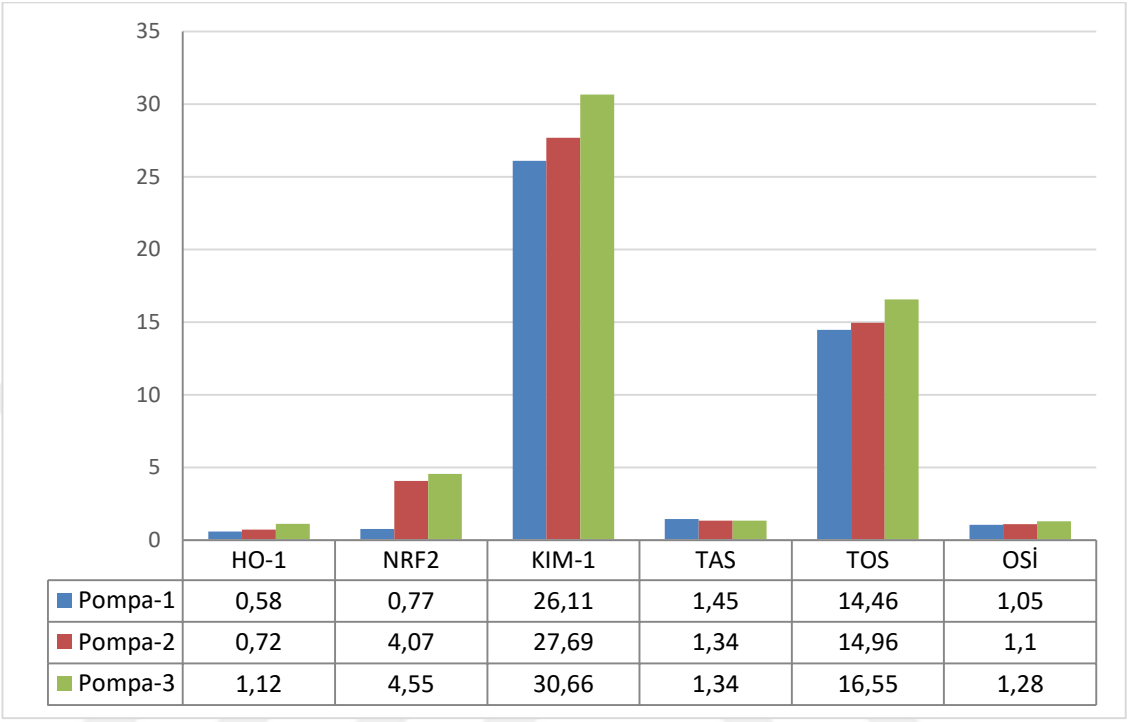
	HO-1	NRF2	KIM-1	TAS	TOS	OSİ
Hasta Perikard	0,66	0,85	18,7	1,19	17,78	1,69
Hasta Plazma	0,58	0,77	26,11	1,45	14,46	1,05
Kontrol Plazma	1,35	5,63	31,54	1,57	10,79	0,71

Şekil 4. 2. Hastaların plazma ve perikard sıvısı ile kontrol grubunun plazmasındaki HO-1, NRF2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4,2'de gösterildiği gibi Hastaların plazma ve perikard sıvısı ile kontrol grubunun plazmasındaki HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerleri karşılaştırıldığında en yüksek HO-1 değeri kontrol grubunun plazmasında çıkarken, en düşük HO-1 değeri hasta plazmasında çıkmıştır. En yüksek NRF-2 değeri kontrol grubunun plazmasında çıkarken, en düşük NRF-2 değeri hasta plazmasında çıkmıştır. En yüksek KIM-1 değeri kontrol grubunun plazmasında çıkarken, en düşük KIM-1 değeri hastaların perikardiyal sıvısında çıkmıştır. En yüksek TAS değeri kontrol grubunun plazmasında çıkarken, en düşük TAS değeri hastaların perikardiyal sıvısında çıkmıştır. En yüksek TOS değeri hastaların perikardiyal sıvısında çıkarken, en düşük TOS değeri ise kontrol grubunun plazmasında çıkmıştır. En yüksek OSİ değeri hastaların perikardiyal sıvısında çıkarken, en düşük OSİ değeri ise kontrol grubunun plazmasında çıkmıştır.

Elde edilen bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuçlara göre kontrol grubu plazmasına göre hasta plazmasında HO-1, NRF-2, KIM-1 ve TAS daha düşük çıkmış olup, TOS ve OSİ değerleri ise daha yüksek çıkmıştır. Hastaların plazması ile perikard sıvısı karşılaştırıldığında ise perikard sıvısındaki HO-1, NRF-2, TOS ve OSI değerleri hasta plazmasına göre daha yüksek çıkarken, KIM-1 ve TAS değerleri daha düşük çıkmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların plazmasında bakılan HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerlerinin Pompa-1, Pompa-2 ve Pompa-3 süresince değişimi grafiksel olarak Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



	HO-1	NRF2	KIM-1	TAS	TOS	OSİ
Pompa-1	0,58	0,77	26,11	1,45	14,46	1,05
Pompa-2	0,72	4,07	27,69	1,34	14,96	1,1
Pompa-3	1,12	4,55	30,66	1,34	16,55	1,28

Şekil 4. 3. Hastaların plazmasındaki HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerlerinin Pompa-1, Pompa-2 ve Pompa-3 süresince değişiminin grafiksel gösterimi

Şekil 4.3'te de gösterildiği gibi hasta plazmasında en düşük HO-1 değeri Pompa 1'de çıkarken, en yüksek HO-1 değeri Pompa 3'te çıkmıştır. En düşük NRF-2 değeri Pompa 1'de çıkarken, en yüksek NRF-2 değeri Pompa 3'te çıkmıştır. En düşük KIM-1 değeri Pompa 1'de çıkarken, en yüksek KIM-1 değeri Pompa 3'te çıkmıştır. En yüksek TAS değeri Pompa 1'de çıkarken, en düşük TAS değeri Pompa 3'te çıkmıştır. En düşük TOS değeri Pompa 1'de çıkarken, en yüksek TOS değeri Pompa 3'te çıkmıştır. En düşük OSİ değeri Pompa 1'de çıkarken, en yüksek OSİ değeri Pompa 3'te çıkmıştır. Elde edilen bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuçlara göre pompa süresince HO-1, NRF-2, KIM-1, TOS ve OSİ değerleri artmış, TAS değeri ise azalmıştır ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerlerinin korelasyon ilişkisi Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastalarda HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSİ değerlerinin korelasyon ilişkisi

		HO-1	NRF-2	KIM-1	TAS	TOS	OSI
HO-1	r	1,000	,543**	0,104	-0,139	,431**	,375**
	p		0,000	0,158	0,059	0,000	0,000
NRF-2	r	,543**	1,000	,172*	-,274**	,508**	,511**
	p	0,000		0,020	0,000	0,000	0,000
KIM-1	r	0,104	,172*	1,000	,147	-0,083	-0,140
	p	0,158	0,020		0,05	0,263	0,059
TAS	r	0,139	,274**	,147	1,000	-,274**	-,740**
	p	0,059	0,000	0,05		0,000	0,000
TOS	r	-,431**	-,508**	-0,083	-,274**	1,000	,819**
	p	0,000	0,000	0,263	0,000		0,000
OSI	r	-,375**	-,511**	-0,140	-,740**	,819**	1,000
	p	0,000	0,000	0,059	0,000	0,000	

**p<0,01, *p<0,05

Tablo 4.5'e göre:

HO-1 değeri ile NRF-2, TOS ve OSI değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır.

NRF-2 değeri ile KIM-1, TOS ve OSİ değeri arasında pozitif yönde, TAS değeri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardır.

TAS değeri ile TOS ve OSİ değeri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

TOS değeri ile OSİ değeri arasında pozitif yönde çok yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki vardır.

5. TARTIŞMA

Böbrek, kalp ve damarlar arasındaki fizyolojik aktivitedeki herhangi birinde görülen işlev bozukluğu tüm kardiyorenal süreçteki bozuklukları arttıran bir duruma neden olmaktadır (8). Kardiyovasküler cerrahinin yapılmasına olanak sağlayan KPB yönteminde başta kalp ve böbrek olmak üzere birçok organ etkilenmektedir. Bu durumdan etkilenen organlar birçok molekül salgılamaktadır. Salgılanan bu moleküller bazı durumlarda biyobelirteç özelliği göstererek ilgili organ veya hastalık hakkında önemli bilgiler verebilmektedir. Son dönemlerde üre, ürik asit ve kreatinin gibi klasik böbrek biyobelirteçlerinin dışında HO-1, KIM-1 ve NRF-2 gibi yeni biyobelirteçler keşfedilmiştir. Tez konumuzu oluşturan bu biyobelirteçlerin KPB sırasında değişimi hakkında yapılan bu çalışmamızda hem plazmadaki ilgili parametrelerin seviyesi takip edilmiş hem de perikardiyal sıvıdaki düzeyi hakkında bilgi edinilmiştir.

Yaptığımız çalışmada böbrek fonksiyonları hakkında önemli bilgi veren Üre, Kreatinin ve CRP değerleri KPB süresince ve postop'ta artmıştır. ($p<0,01$). Çalışmamızdan elde edilen verilere göre üre ile kreatinin ve CRP arasında aynı yönlü, albümin ile ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda uygulanan KPB yöntemi böbrekler üzerinde olumsuz etki yaparak üre ve kreatinin ile akut faz reaktanı olan CRP üzerinde artırıcı etki göstermiştir. Bu durum postop'ta da devam etmiştir. Üre ve kreatinin albümin ile ters korale olmasının sebebi muhtemelen prime solüsyona böbrek koruyucu olarak eklenen albümin veya mannitolden dolayıdır. Albumin veya mannitol sayesinde hem plazma protein seviyesi hem de onkotik basınç artmaktadır. Bu durum böbrek fonksiyonlarına olumlu katkı yapmakta ve üre ile kreatinin değerinin düşmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak prime solüsyon olarak eklenen çeşitli mayiler plazmanın viskozitesini düşürerek plazma proteinlerinin seyrelmesine ve onkotik basıncın düşmesine neden olmaktadır. Bu seyreltmeden dolayı KPB süresince plazma proteini olan albümin seviyesi azalmakta, böbreğin korunması zayıflamakta ve üre ile kreatinin değeri artmaktadır. Dolayısıyla elde edilen veriler hipotezimizle uyumludur. Ayrıca KPB süresince tetiklenen inflamatuvar yanıta cevap olarak CRP düzeyi artması da beklenen bir durumdur. Hasta grubunun plazmasındaki Üre, Kreatinin ve CRP değerleri ile HO-1, KIM-1 ve NRF-2 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca göre KPB

böbrekler üzerinde olumsuz etki yaparak, Üre, Kreatinin, CRP, HO-1, KIM-1 ve NRF-2'nin artışına neden olmuştur.

Kalp cerrahisi sonrası artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi bir komplikasyon olan BH'nın oluşması veya engellenmesinde birçok molekül rol oynamaktadır. Renal tübüler hücrelerde sentezlenen bir enzim olan HO-1; hücre koruyucu, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip olup OS'e yanıt olarak sentezlenmektedir. Ancak KPB tekniği ile kardiyak cerrahi prosedürünü takiben HO-1 indüksiyonuyla BH insidansı ve şiddeti ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için bazı önemli çalışmalar yapılmıştır.

Magyar A. ve arkadaşlarının 2019 yılında 150 hastada uygulanan kardiyak cerrahideki kohort çalışmasındaki verilerde KPB'den önce, hemen sonra ve 24 saat sonra HO-1 ölçümleri yapılmıştır. Ameliyat öncesinde HO-1 seviyeleri; tüm hastalarda 7,34 (4,63–9,66) ng/mL, ABH olmayan hastalarda 6,98 (4,44–9,01) ng/mL, ABH gelişen hastalarda 6,29 (4,48–10,88) ng/mL olarak ölçülmüştür (p: 0,83). Yoğun bakım ünitesinde HO-1 seviyeleri; tüm hastalarda 12.81 (8.81–19.59) ng/mL, ABH olmayan hastalarda 12,91 (8,73–19,54) ng/mL, ABH gelişen hastalarda 11,65 (9,95–21,49) ng/mL olarak ölçülmüştür (p: 0,88). 24 saat sonraki HO-1 seviyeleri; tüm hastalarda 9,71 (4,49–16,75) ng/mL, ABH olmayan hastalarda 8.30 (4,13–15,60) ng/mL, ABH gelişen hastalarda 12,75 (8,69–34,35) ng/mL olarak ölçülmüştür (p: 0,031). Bu çalışmada tek ve çok değişkenli analizlerde HO-1 ile ABH arasındaki ilişki araştırılmış olup 35 hastada ABH insidansı KPB'den sonra HO-1'in erken yükselmesi ile ilişkili bulunmamış (P=0,88), ancak ABH gelişen hastalarda KBP'den 24 saat sonra önemli seviyede HO-1 artışı görülmüştür. ABH olmayan hastalarda HO-1 konsantrasyonları başlangıç seviyelerine düşmüştür (P=0,031). Ayrıca erken HO-1 düzeyindeki artış KPB zamanı ile ilişki tespit edilmiş olup (P=0,046), 24 saat sonrasında bu durum ortadan kalkmıştır (P=0,219). KPB uygulanan hastalarda KPB'den 24 saat sonra HO-1 seviyesinde görülen artışlar, ABH'nin nedenselliğini ayırt etmeye yardımcı olabilmektedir (196).

Yapılan başka bir çalışmada kalp cerrahi sonrası 74 hastada ABH ile HO-1 ilişkilendirilmiştir (79). Başka bir çalışmada ise kalp cerrahisi sonrası inflamatuar reaksiyonları önlemek için ACE inhibitörleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmada ACE inhibitörlerinin HO-1 ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Her iki çalışmada da

ölçümler aynı zaman noktalarında yapılmasına rağmen, HO-1 düzeylerinin seyri farklılık göstermiştir (197).

Frederic T. Billings ve arkadaşları 2014 yılında yaptığı bir çalışmada; İntraoperatif hemoliz ve inflamasyon durumlarının kalp cerrahisini takiben ABH ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. İlgili çalışmada KPB uygulanan 74 hastada plazma HO-1, serbest HGB ve inflamatuar belirteçleri ölçülmüş olup plazma HO-1 konsantrasyonlarının intraoperatif hemoliz ile ilişkili olduğu ve kalp cerrahisini takiben ABH gelişen hastalarda arttığı belirlenmiştir. Ameliyattan sonraki 72 saat içinde serum kreatinin konsantrasyonunda %50 artış ABH olarak tanımlanmış olup hastaların %28 inde bu durum gelişmiştir. ABH gelişen hastalarda HO-1 konsantrasyonları başlangıçta 4,2 ± 0,2 ng/ml'den ameliyat sonrası 1. gün'de 6,6 ± 0,5 ng/ml'ye yükselmiştir ($p<0,001$). ABH olmayan hastalarda ise HO-1 düzeyi 1,5 ± 0,3 ng/ml olarak tespit edilmiştir ($p = 0,006$). ABH risk faktörlerine karşılık preoperatif ilaç tedavisi yapılmasına rağmen ABH hastalarında HO-1 konsantrasyonları yüksek kalmıştır. ABH gelişen hastalarda serbest HGB konsantrasyonlarının ameliyat sonrası 1. gün'deki HO-1 konsantrasyonları ile korele olduğu bildirilmiştir ($p=0,02$). Sonuçta KPB süresi, hemoliz, inflamasyon ve artmış HO-1 konsantrasyonları ile ABH ilişkili olduğu bildirilmiştir (79).

Yapılan bir çalışmada HO-1'in inflamasyonu ve OS'i azalttığını ayrıca HO-1 bozunmasının ürünü olan karbon monoksitin domuzlarda KPB'nin neden olduğu BH'nı azalttığı gösterilmiştir (198).

Zager ve ark. yaptığı çalışmada ise kalp cerrahisi geçiren bireylerde ABH'dan önce artan plazma HO-1 konsantrasyonlarının hastalığın gelişimiyle yakından ilgili olduğu tespit edilmiştir (199).

Yaptığımız çalışmada ise KPB'ye giren hastalarda BH gelişmemiş olup, kontrol grubunun plazmasında HO-1 değeri 1,35 ng/mL, hasta grubunun plazma ve perikard sıvısında ise sırasıyla 0,58 ve 0,66 ng/mL çıkmıştır. Elde edilen HO-1 değerleri literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan HO-1 değeri KPB-pompa süresince sürekli olarak artmıştır ($p<0,001$). Yapılan literatür çalışmasında daha önce perikardiyal sıvıda HO-1 çalışmasına rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız ilk olup

önemlidir. Çalışmamızda aynı hastanın plazmasına göre perikard sıvısında HO-1 değeri daha yüksek çıkmıştır (p<0,001). HO-1'in perikard sıvısında da tespit edilmiş olması perikard sıvısının plazma ultrafiltratı olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca HO-1'in perikard sıvısında tespit edilmesi bu molekülün sadece böbrek tarafından sentezlenmediğini aynı zamanda kalp dokusu tarafından da sentezlediğini göstermektedir. KPB-pompa süresinde HO-1'in yüksek çıkması böbrek fonksiyonlarının etkilenerek tepki verdiğinin göstermektedir. Aynı tepki Üre ve Kreatinin'de de gerçekleşmiş olup bu değerler HO-1 ile aynı yönlü artmıştır. Ameliyat sürecindeki cerrahi prosedür, perfüzyon tekniği, non endotelyal yüzey ve anestezi uygulamasının tetiklemiş olduğu hücresel stres, inflamatuvar yanıt ve koagülasyon kaskadı neticesinde böbrek olumsuz durumlara maruz kaldığından dolayı HO-1 seviyesi artmıştır. Özellikle KPB süresince TAS'ın azalmasına karşılık artan TOS ve OSİ totalde hücresel stresin fazla olmasına neden olarak bütün organlara olumsuz etki yapabilmektedir. Aslında bu süreçte böbrek kendisini korumak amacıyla HO-1 seviyesini artırsa da bu sürecin çok uzun sürmesi böbrekte kalıcı hasarlara neden olabilecektir. Kalp cerrahisi sırasında özellikle non endotelyal yüzey gibi olumsuz durumlar ve HO-1 ekspresyonunu değiştirecek olan durumlar BH riskini etkileyebilir. HO-1 seviyesini artırıcı, inflamasyonu ve hemolizi azaltıcı stratejilerle olabilecek BH durumlarının önüne geçilebilir veya bu durum azaltılabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu durumun netleşmesiyle hastalarda BH gelişimini plazma HO-1'in artıp artmadığı belirleyecektir. Çünkü HO-1; BH ile ilişkili bir hasar belirteci olma potansiyeline sahiptir. Ek olarak KPB sırasında hemolizden dolayı serbest HGB'lerin temizlenmesini veya hemeproteinin neden olduğu lipid peroksidasyonunu azaltılmasını sağlayacak tedavilerin yapılması postoperatif BH riskini azaltabilir. Örneğin pompasız koroner arter bypass cerrahisi sayesinde hemoliz ve inflamatuvar yanıt en aza indirgenerek postoperatif böbrek hasar riski azaltılabilir.

Böbrek fonksiyon değerlendirilmesinde HO-1 gibi belirteçlerin yanında KIM-1 gibi biyobelirteçlerde kullanılmaktadır. Neyra ve ark. yaptığı bir çalışmada KPB ile koroner arter bypass greftleme ve kapak cerrahisi geçiren 106 yetişkin hastadan 23'ünde BH gelişmiştir. Bu hastalarda idrar KIM-1/kreatinin kombinasyonu postoperatif BH ile anlamlı olarak optimal eşik değerinin üzerinde bulunmuştur (P= 0,020) (200).

Yapılan birçok araştırmada kardiyovasküler hastalıklarda yeni biyobelirteçlerin incelenmesi ile birlikte plazma KIM-1'in (pKIM-1) kalp yetmezliği olan hastalarda önemli bir yere sahip olduğu belirtilmiştir (201). Diyabetli yaşlı erkek bireylerde KIM-1 seviyesinin artış göstermesi, diğer parametrelerden bağımsız olarak kardiyovasküler komplikasyonlardan ölüm riskinin artmasına yönelik ilişkili olduğu bildirilmiştir (202).

Wybraniec ve ark, 95 hastayı koroner anjiyografiden sonra 12 ay boyunca izlemiş ve bu süreç sonunda hastalarda KIM-1 düzeylerinin arttığını belirterek bu hastalar için ilerleyen dönemde enfarktüs veya inmenin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu saptamıştır (203).

Bazı araştırmacılar, yüksek KIM-1 düzeylerinin kalp cerrahisi sonrası hastalarda ABH'nin erken tanısal bir göstergesi olarak kullanılabileceğini (204) ve böbrek bozukluklarının akut döneminin uzunluğuyla (205) korele olduğuna inanmaktadır.

Yapılan başka araştırmalarda ise KIM-1seviyesinin hastalarda kalp cerrahisi sonrası böbrek komplikasyonlarının gelişimini değerlendirmek için düşük düzeyde bilgi vereceğini ancak artışı ile birlikte ölümcül sonuçları olabileceği ve KIM-1'in diğer BH belirteçleri ile birleştirerek daha doğru bir prognostik değerlendirme elde edilebileceği belirtilmiştir (200,206).

Yapılan farklı bir çalışmada ise kalp yetmezliği veya aterosklerozu olan hastalarda, diğer BH belirteçleri ile kombinasyon halinde KIM-1'in ABH'nin erken bir belirteci olabileceğini ve terminal döneme kadar artan böbrek yetmezliği risk faktörleri için (207) kullanılabileceği gösterilmiştir.

Egli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 25–41 yaşındaki 2060 gönüllü sağlıklı insanın klinik muayenesinde plazma KIM-1 düzeylerinin, bu popülasyonda böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin ve sistatin C) göstergeleri ile korele olmadığı, ancak kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile: yüksek arter basıncı, düşük ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin kan içeriği ile C-reaktif proteinle istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulunmuştur. Yapılan çalışmada KIM-1'in medyan plazma seviyeleri 82.5 pg/ml çıkarken, erkeklerde 86.6 pg/ml, kadınlarda ise 79.2 pg/ml olarak hesaplanmıştır ($p< 0,001$) (208).

Bizim yaptığımız çalışmada ise KIM-1 değeri kontrol grubunun plazmasında 31,54 pg/mL çıkarken, hasta grubunun plazma ve perikard sıvısında sırasıyla 26,11 pg/mL ve 18,7 pg/mL çıkmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan KIM-1 değeri KPB-pompa sürecinde artmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda aynı hastanın plazmasına göre perikard sıvısında KIM-1 değeri daha düşük çıkmıştır ($p<0,001$). Yapılan literatür çalışmasında daha önce perikardiyal sıvıda KIM-1 çalışmasına rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamız ilk olup önemlidir. KIM-1'in perikard sıvısında da tespit edilmiş olması perikard sıvısının plazma ultrafiltratı olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak plazmaya göre perikard sıvısında KIM-1 değerinin daha düşük çıkması bu molekülün daha çok böbreklerde sentezlendiğini göstermektedir. Yapılan çalışmamızda Üre, Kreatinin ve CRP ile KIM-1 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup, ameliyat öncesi ve sonrasında bu değerler birbirini destekler şekilde artış göstermiştir. Bu durum bize çalışma popülasyonumuzda plazma KIM-1 düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğu (üre, kreatinin) göstergeleri ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

NRF-2 hücrelerdeki redoks durumunu düzenleyebilen vücudun redoks reaksiyonuna duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. NRF-2 hücrelerdeki oksidasyon durumunu temel düzeyde izler, hücresel oksidasyonu önler ve temel bir antioksidan durumunu korur. NRF-2'nin düzeyinin aşağı çekilmesi durumunda aşırı OS ve iltihaplanmaya neden olarak çeşitli hastalıklar meydana gelir (209,210).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunun plazmasında 5,63 ng/mL çıkan NRF-2 değeri hasta grubunun plazma ve perikard sıvısında sırasıyla 0,77 ng/mL ve 0,85 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hastaların plazma ve perikard sıvısında daha düşük çıkan NRF-2 değeri pompa süresince sürekli olarak artış göstermiştir ($p<0,001$). Aynı hastada plazmaya göre perikard sıvısında NRF-2 değeri daha yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). NRF-2'nin TAS ile negatif anlamlı bir ilişkisi tespit edilirken TOS ve OSİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Artan OS'e karşı paralel şekilde tepki gösteren NRF-2 değeri de artış göstermiştir. Bu yönüyle NRF-2 literatürdeki diğer çalışmalarla benzer çıkmıştır.

Yapılan çalışmalar NRF-2/HO-1 sinyal ekseni OS hastalıklarında anti-inflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterebilen karmaşık bir düzenleyici mekanizmaya

sahiptir. Mitokondriyal hasarın azaltılmasında ve OS'e karşı koruma için vazgeçilmez sinyal eksenleri olan Ca^{+2} iyonlarının hücre içi akışının ve hücre ölümünün düzenlenmesinde rol oynar. NRF-2 insan hastalıklarında karmaşık ve farklı yöntemlerle rol oynayarak kronik hastalıkların ve kanserin ortaya çıkmasını önleyebilir (211). Yaptığımız çalışmada NRF-2 ile Ca arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir. Ameliyat süresince ve postopta artan NRF-2'ye karşılık Ca değerleri düşmüştür.

Karaciğer, kalp, böbrek, beyin, bağırsak, testis, göz, ekstremiteler vb. birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayan iskemi, transkripsiyonel programlamayı yeniden indükleyerek hipoksi ve inflamatuar sinyalleşme kaskadlarının translasyon sonrası aktivasyonuna yol açarak reperfüzyon, inflamatuvar yanıtların indüklenmesiyle ciddi hasara neden olur. Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi tarafından oluşturulan OS, iskemi/reperfüzyon aracılı doku hasarında önemli bir rol oynar. NRF-2, antioksidan sistemin ve sitoprotektif genlerin uygun şekilde düzenlenmesinden sorumlu anahtar bir moleküldür. Yapılan araştırmalar neticesinde NRF-2'nin antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indüklediğini ve OS'e karşı korumada çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. NRF-2, stres koşulu altında sitoplazmadan çekirdeğe yer değiştirir, böylece antioksidan ve ilaç metabolize edici enzimleri ve taşıyıcıları heme ve demir metabolik enzimlerini kodlayan çoklu hedef genlerin ekspresyonunu aktive eder. Birçok deneysel çalışma iskemi/reperfüzyonun neden olduğu organ hasarlarını önlemek ve tedavi etmek için NRF-2'nin umut verici bir molekül olduğunu göstermektedir (212).

Fangyong Wu. ve arkadaşlarının Sprague-Dawley sıçanları üzerinde yaptığı bir çalışmada, 1.gruba miyokardiyal iskemi gelişimi için koroner arteri 6 saat tıkalı tutup ardından 30 dakika reperfüzyon işlemini yapmışlardır (I/R grubu). 2.gruba iskemiden önce 3 gün boyunca günde iki kez art arda intraperitoneal olarak parekoksib sodyum (10 mg/kg) enjekte edilerek ardından 6 saat reperfüzyon yapmışlar. Her grup için kalp fonksiyonu ve enfarktüs alanındaki değişiklikleri ekokardiyografi ile kayıt altına alıp değerlendirmişlerdir. Apoptozla ilişkili proteinlerdeki değişiklikler immünohistokimya ve western blotlama yoluyla belirlenmiş, ardından OS derecesinin değerlendirilmiştir. Daha sonra ise PCR ile NRF-2 seviyesi değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmaya göre Parekoksib sodyum tedavisinden sonra enfarktüs alanı ve apoptoz seviyesi, ROS seviyesi ve OS azaltmıştır. Ayrıca NRF-2 sayesinde redoks dengesizliğinin de düzenlendiği

kanısına varmışlardır. Parekoksib sodyum tedavisinden sonra NRF-2 yukarı yönlü artış olmuş bu durum proinflamatuvar sitokinleri azaltmıştır (P<0.01) (213).

Yapılan başka bir çalışmada iskemi-reperfüzyonun neden olduğu ABH önemli bir klinik sorun olduğu tespit edilmiştir. Yeni bir oleanan triterpenoid bileşiği olan RTA-408, NRF-2 ve aşağı akım antioksidan gen ekspresyonunu indükler. Bu çalışmaya göre NRF-2 antioksidan sistemini aktive ederek ve NRF-2 nükleus translokasyonunu artırdığı ve ardından GSH biyosentezi dahil olmak üzere aşağı akım antioksidan genlerini yukarı doğru düzenleyerek böbreği renal I/R'den koruduğu tespit edilmiştir (214).

Yapılan bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere OS ve inflamasyon kaynaklı hasara karşı farklı biyoaktif bileşiklerle beraber NRF-2 aracılı korumanın teşvik edilmesi yeni terapötik stratejileri temsil edebilir. Yaptığımız çalışmada KPB'den dolayı artan hücresel stres ve inflamatuvar yanıta karşı NRF-2'nin yüksek çıkması literatürda yapılan diğer çalışmalarla paralel çıkmıştır. Özellikle KPB sırasında aortta konulan veya daha sonra kaldırılan kros klempten sonra oluşan iskemi/reperfüzyona yanıt olarak NRF-2'nin düzeyi hızla yükselmiştir. Bu durum bize NRF-2'nin hücresel tepkimelere hızlı cevap verdiğini ve diagnostik açıdan önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Özellikle KPB sırasında oluşabilecek BH'nın tespit edilmesinde NRF-2 düzeyinin takip edilmesi ve düzeye göre gerekli tedavinin yapılması önemlidir. KPB sırasında ayrıca pompa basıncından kaynaklı olarak doku perfüzyonu bozulabilmekte ve yetersiz kanlanmadan dolayı özellikle böbrekte iskemi/reperfüzyon hasarı oluşabilmektedir. Bu gibi durumlarda NRF-2 antioksidan kapasiteye destek olarak böbreği hasarlardan koruyabilmektedir.

Kanın hemolizi sonucunda ortaya çıkan serbest HGB böbrekler üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır. Bununla alakalı olarak birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Tekrarlayan veya yoğun eritrosit lizizi durumunda plazma serbest HGB konsantrasyonunu artmasına sebep olur. Bu HGB konsantrasyonu artışı akut veya kronik BH gelişimini tetikleyen renal HGB aşırı yüklenmesine ve toksisitesine yol açar (215).

Rubio-Navarro A. ve arkadaşları yapılan bir çalışmada intravasküler hemolizin NRF-2 aktivitesini nasıl modüle ettiğini araştırılmış, HGB ve heme'nin AREc32 hücrelerinde NRF-2 transkripsiyonel aktivitesini doğrudan indükleyip indüklemediğini incelenmiştir. Bu deneylerde, HGB veya heme'nin NRF-2 mRNA ekspresyonunu ve

NRF-2 nükleer translokasyonunu indüklediği bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna intravasküler hemoliz, HGB ve hem birikimi yoluyla böbrekte NRF-2'nin aktive olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca terapötik NRF-2 aktivasyonu, deneysel hemoliz ve kültürlenmiş böbrek hücrelerinde HGB /hem aracılı hücresel stresi ve sitotoksisiteyi azaltmıştır. Bu nedenle, NRF-2 aktivitesinin arttırılması, hemolitik hastalıklarla ilişkili BH'nı azaltmak için potansiyel bir terapötik strateji olabileceği belirtilmiştir (216).

Yapılan bazı çalışmalarda şiddetli hemolizi indüklemek için fenilhidrazin uygulanmış ve böylece HGB ve heme türevlerinin birikmesini ve ayrıca böbrek fonksiyonunun hızlı bir şekilde azalmasına neden olmuştur. HGB veya heme maruziyetinden sonra renal proksimal tübüler epitel hücrelerindeki HGB'nin ROS üretimini tetiklediği belirtilmiştir. Son zamanlarda ER stresi, HGB ve heme'nin renal toksisitesinin altında yatan yeni bir mekanizma olabileceği gösterilmiştir (217).

Böbrekte serbest HGB 'nin neden olduğu toksik etkilerden kaçınmak için spesifik bir tedavi yoktur. Bu nedenle, bu patolojik ortamda yer alan moleküler mekanizmaları anlamak için yeni terapötik stratejiler tasarlamak çok önemlidir. Hatta NRF-2, oksidasyona karşı hücresel direncin ana düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (218).

İnsanlarda HO-1 eksikliği durumunda, böbrek fonksiyon kaybının gelişebileceği, böbreklerde demir birikintilerine bağlı kalıcı hemolitik anemi görülebileceği belirtilmiştir. Tüm yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, HGB birikimi ile ilişkili böbrek hastalıklarında NRF-2/HO-1 ekseninin anahtar rolünü ortaya koymaktadır. Son çalışmalar, hemolizin düzenlenmesinde NRF-2 yolunun ilişkisini göstermiştir (219).

KPB sırasında kanın yabancı yüzey temasından dolayı oluşan kanın hemolizi sonucunda serbest HGB düzeyini artırmakta, bu durum böbreklere olumsuz etki yapabilmektedir. Oluşan bu sorunun çözümü açısından KPB sırasında BH'nı azaltmak için hemolizi azaltıcı ve NRF-2/HO-1 düzeyini artırıcı stratejilerin geliştirilmesi önemlidir.

KPB sırasında değerlendirilmesi gereken en önemli unsurlardan birisi geri dönüşümsüz hücre ve doku hasarının takip edilmesidir. Bu durumun takip edilmemesi ve gereken tedbirlerin alınmaması neticesinde hücreden başlayan süreçler organ hasarı derin şekilde kendini gösterebilmektedir. Bu aşamaya gelmeden önce hücre veya doku kendi

durumu hakkında bilgi veren biyobelirteçler sentezlemektedir. Örneğin böbrek hasarında NRF-2, HO-1 ve KIM-1 aktive olarak organ hakkında bilgiler vermektedir. Bundan dolayı bu parametrelerin CPB sırasında takip edilmesi ve buna göre tedbirlerin alınması gerekir. Ancak bu parametrelerin yorumlanması veya sadece bu parametrelere göre çözüm yollarının ne kadar faydalı olduğu belirsizdir. Çünkü kalp cerrahisi sırasında böbreklere verilen hasarın kökeni multifaktöryeldir. Bu hasarda ana faktör olarak KPB yöntemi suçlansa da, KPB'nin dışında önemli olan başka etmenler de bulunmaktadır. Bu etmenler arasında KPB sırasında hematokrit ve sıcaklıktaki değişiklikler, vazoaktif ve nefrotoksik ilaçların kullanımı, hemodinamik değişiklikler ve düşük kalp debisi de bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda off pump KABG ile on pump KABG sırasında böbrek hasarı insidansının benzer olduğunun bildirilmesi ilginçtir (220). Bu nedenle KPB'nin böbreklere verdiği spesifik hasar açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak yapılan çalışmalara göre operasyon öncesinde normal böbrek fonksiyona sahip olan hastalardaki böbrek hasarı preoperatif fonksiyon bozukluğu olan hastalara göre nispeten düşük bir insidansa sahiptir. Ayrıca normal böbrek fonksiyonu olan hastada bile kardiyorenal sendromun etkisiyle kalpteki en ufak bir fizyolojik değişikliğin etkisi böbrekte de hissedilebilmektedir.

Kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme riski en yüksek olan iki hasta grubu vardır. Bunlardan birincisi ameliyat öncesi anormal böbrek fonksiyonu olan hastalar (plazma kreatinin düzeyi 1.5 veya daha yüksek), diğeri ise hemodinamik dengesizliği olan hastalardır. Hemodinamik dengesizliği olan hastalar arasında yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçiren, preoperatif vazoaktif ilaçlar kullanan, düşük kalp debisine sahip olanlar, intraaortik balon pompası kullanımı olanlar ve sepsis geçiren bireyler bulunmaktadır. CPB sırasında gelişen böbrek hasarını daha iyi anlamak açısından preoperatif böbrek fonksiyonu normal olan hastalar yerine bu gibi hastalarda çalışma yapmak faydalı olur. Ancak klinik durumlarının doğal koşulları nedeniyle bu grupları incelemek oldukça zordur. Yine de heterojen hasta gruplarını içeren geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip daha ileri bir çalışma kesin bir sonuca varmak için gereklidir.

Geçmişten bu güne kadar farklı gruplar tarafından kalp ve kalp dışı cerrahi sırasında böbreği hasara karşı koruyabilecek tedaviler bulunmaya çalışılmıştır. Bu çözümler arasında dopamin, furosemid, fenoldopan, atriyal natriüretik faktör, sodyum

bikarbonat, n-asetil sistein, enoksimon ve deksmedetomidin gibi ilaçların kullanımı bulunmaktadır. Ayrıca KPB sırasında yüksek veya düşük hematokrit ile hipotermi ile normotermi uygulamaları böbreği korumak amaçlı yapılan diğer uygulamalardır. Ancak bugüne kadar net olarak uygulanması gereken bir tedavi ve yöntem bulunmamıştır (221).

2012 yılında yapılan bir çalışmada KPB sırasında böbreği korumak için olası bir yöntem olarak ulinastatin kullanımını önerilmiştir. İlgili çalışmada KPB sırasındaki inflamatuvar reaksiyonların ve serbest radikallerin böbrek hücreleri üzerine zararlı etkileri baskılayabilen bir proteaz inhibitörü olan ulinastatin kullanılmıştır (222).

Sonuç olarak günümüzde KPB'de "Böbrek koruması" dediğimizde bu tabir "beyin koruması" veya "kalp koruması" gibi çok önemlidir. KPB'de böbrek hasarı sırasında oksijen tüketimini azaltacak stratejilerin yanında, hakaret böbreğin iyi çalışmasını sağlayacak tekniklerin bulunması gerekir. Bunun için KPB sırasında uygun prime solüsyon, yeterli hemodilüsyon, minumun yabancı materyal yüzey, yüksek antioksidan kapasite sağlama, uygun perfüzyon basınçları, düşük kros klemp ve pompa süresi, doğru anestezi ve cerrahi prosedür ile fizyolojik ekstrakorporal dolaşımın sağlanması gerekir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız araştırmada tespit edilen bu biyobelirteç kombinasyonları BH'nın tahmini için önemli klinik bilgiler vermiştir. Ameliyat sonrası böbrek fonksiyon kaybının analizinde üre, ürik asit, kreatinin gibi biyobelirteçlerin yanında HO-1, KIM-1 ve NRF-2 gibi önemli yapılar böbrek tübüler hasarının erken tespitinde değerli bilgiler vermektedir. Bu bilgilerin beraber değerlendirilmesi sayesinde olabilecek böbrek hasarlarının önüne geçilerek hastaların kalp cerrahisinden maksimum fayda görmesi sağlanabilir. Farklı patobiyolojiyi yansıtan biyobelirteç panellerinin, kalp cerrahisi geçiren hastalarda müdahaleleri yönlendirmek ve kısa ve uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek için gelecekteki büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Çalışma popülasyonumuzda KPB süresince ve postopta Üre, Kreatinin, CRP, HO-1, NRF-2, KIM-1, TOS ve OSI birbirleriyle korale olarak sürekli olarak artış göstermiştir. Kontrol grubunun plazmasına göre hasta grubunun plazmasında HO-1, NRF-2, KIM-1 ve TAS daha düşük bulunurken, TOS ve OSI daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda plazmaya göre perikard sıvısında HO-1, NRF-2, TOS ve OSI daha yüksek çıkarken, KIM-1, TAS değeri daha düşük çıkmıştır. Yapılan çalışmada plazmada bulunan bütün moleküllerin perikard sıvısında da ilk kez tespit edilmiş olması önemli olup bu durum perikard sıvısının plazma ultrafiltratı olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca plazmaya göre perikard sıvısında daha düşük bulunan KIM-1'in daha çok böbrekler tarafından salınan bir molekül olduğunu söyleyebiliriz.

Ameliyat sürecindeki cerrahi prosedür, perfüzyon tekniği, non endotelyal yüzey ve anestezi uygulamasının tetiklemiş olduğu hücresel stres, inflamatuvar yanıt, hemoliz ve koagülasyon kaskadı neticesinde böbreklerin üzerindeki olumsuz durumları azaltıcı teröpatik stratejilerle olabilecek BH'nın önüne geçilebilir veya bu durum azaltılabilir. Bunun için KPB süresince ve postopta Üre, Kreatinin, CRP, HO-1, NRF-2, KIM-1, TAS, TOS ve OSI değerleri takip edilerek NRF-2/ HO-1'yi artıran, KIM-1'i düşüren en uygun stratejilerin geliştirilerek uygulanması önemlidir.

Kalp ve böbrek arasındaki patofizyolojik etkileşimi belirtmek için 2 farklı terim kullanılabilmektedir. Bunlardan birincisi olan Kardiorenal terimi; kardiyak

disfonksiyonunun böbrek disfonksiyonuna neden olmasında kullanılır. İkincisi olan Renokardiak terimi ise böbrek disfonksiyunun kardiyak disfonksiyonuna neden olmasında kullanılır. Bu sendromlar ayrıca akut ve sitemik olmasına göre de sınıflandırılabilmektedir. Bununla birlikte, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi risk faktörleri ortak bir klinik tabloya yol açan ve paralel olarak her iki organın işlevinin etkilendiği durumlarda kardiyorenal ve renokardiyak durum tespit edilemeyebilir. Gelecek zamanki çalışmalarda kardiyak ve böbrek biyobelirteçlerinin ilişkisi incelenerek iki organ arasındaki etkileşimin kalpten mi veya böbrekten mi (kardiyorenal mi?, renokardiyak mı?) kaynaklandığı konusunda bilgiler elde edilebilir.

Çalışmanın Kısıtlamaları;

Bütçe sorunundan dolayı ilgili parametrelerin idrarda bakılmamış olması.

Kontrol grubunda perikardiyal sıvının alınamaması.

Gen ekspresyon çalışmalarının yapılamaması.

Çalışma popülasyonunun az ve sınırlı olması.

Çalışmanın güçlü yönleri;

İlk kez plazma dışında ekstradan perikardiyal sıvının çalışılarak plazma ile karşılaştırılması.

Birbirleriyle ilişkili olan HO-1, NRF-2 ve KIM-1 gibi üç önemli parametrenin beraber çalışılması.

Elde edilen verilerin klinikle uyumlu olması.

7. KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2018 Mar 20;137(12): e67-e492.
2. Aris A, Romero F. The First Heart Surgeon. Ann Thorac Surg 1997 Sep;64(3):870-1.
3. Braile DM, Godoy MF. History of Heart Surgery in the World. Rev Bras Cir Cardiovasc 2012 Jan-Mar;27(1):125-36.
4. Weisse AB. Cardiac Surgery: A Century of Progress. Tex Heart Inst J. 2011;38(5):486-90.
5. Hessel EA. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2014 Jun;18(2):87-100.
6. Nguyen TC, George I. Beyond the Hammer: the Future of Cardiothoracic Surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2015 Mar;149(3):675-7
7. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Gott VL, DeWall RA, et al. The First Open Heart Corrections of Tetralogy of Fallot. A 26-31 year follow-up of 106 Patients. Ann Surg 1986 Oct; 204(4):490-502.
8. Kuzmin O.B. Chronic kidney disease and cardiovascular system. Nefrologia. 2007;11(1):28–37
9. Leiva EH, Carreño M, Bucheli FR, Bonfanti AC, Umaña JP, Dennis RJ. Factors Associated with Delayed Cardiac Tamponade After Cardiac Surgery. Ann Card Anaesth 2018 Apr-Jun;21(2):158-166.
10. Sievers HH, Hemmer W, Beyersdorf F, Moritz A, Moosdorf R, Lichtenberg A, et al. Working Group for Aortic Valve Surgery of German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. The Everyday Used Nomenclature of the Aortic Root Components: The Tower of Babel? Eur J Cardiothorac Surg 2012 Mar;41(3):478-82.
11. Parsa CJ, Shaw LK, Rankin JS, Daneshmand MA, Gaca JG, Milano CA, et al. Twenty-Five-Year Outcomes After Multiple İnternal Thoracic Artery Bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 2013 Apr;145(4):970-975.
12. Puskas JD, Yanagawa B, Taggart DP. Advancing the State of the Art in Surgical Coronary Revascularization. Ann Thorac Surg 2016 Feb;101(2):419-21.
13. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc 2010 May;85(5):483-500.
14. Thourani VH, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Mack MJ, et al. Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: A Multiinstitutional Study. Ann Thorac Surg 2011 Jan;91(1):49-55; discussion 55-6.
15. Holmes DR, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, et al. STS/ACC TVT Registry. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. J Am Coll Cardiol 2015 Dec 29;66(25):2813-2823.
16. Argulian E, Borer JS, Messerli FH. Misconceptions and Facts About Mitral Regurgitation. Am J Med 2016 Sep;129(9):919-23.
17. Senst B, Kumar A, Diaz RR. Cardiac Surgery. Book from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 14 Nov 2018.
18. Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Dagenais F, Voisine P, Charbonneau E. Completeness of Revascularization and Survival Among Octogenarians with Triple-Vessel Disease. Ann Thorac Surg 2012 May;93(5):1432-7.

19. Rousse N, Juthier F, Pinçon C, Hysi I, Banfi C, Robin E, et al. ECMO as a Bridge to Decision: Recovery, VAD, or Heart Transplantation? Int J Cardiol 2015;187:620-7
20. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, et al. S3 Guidelines For İntensive Care in Cardiac Surgery Patients: Hemodynamic Monitoring and Cardiocirculary System. Ger Med Sci 2010 Jun 15;8.
21. Sugita J, Fujiu K. Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. Int Heart J 2018;59(3):457-459.
22. Asimakopoulos G. Systemic İnflammation and Cardiac Surgery: an Update. Perfusion 2001 Sep;16(5):353-60.
23. Tatoulis J, Rice S, Davis P, Goldblatt JC, Marasco S. Patterns of Postoperative Systemic Vascular Resistance in A Randomized Trial of Conventional On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Ann Thorac Surg 2006 Oct;82(4):1436-44.
24. Rossaint J, Berger C, Van AH, Scheld HH, Zahn PK, Rukosujew A, et al. Cardiopulmonary Bypass During Cardiac Surgery Modulates Systemic İnflammation by Affecting Different Steps of the Leukocyte Recruitment Cascade. PLoS One 2012;7(9):e45738.
25. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation-Hemostatic Complications. Transfus Med Rev 2015 Apr;29(2):90-101.
26. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PL, Jawad N, Vincent C,et al. The İnflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1–Mechanisms of Pathogenesis. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009; 23: 223–31.
27. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement Activation During Cardiopulmonary Bypass: Evidence for Generation of C3a and C5a Anaphylatoxins. N Engl J Med 1981; 304: 497–503.
28. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Disproportionately Benefits High-Risk Patients. Ann Thorac Surg 2009 Oct;88(4):1142-7.
29. Bonaros N, Schachner T, Wiedemann D, Weidinger F, Lehr E, Zimrin D, et al. Closed Chest Hybrid Coronary Revascularization for Multivessel Disease - Current Concepts and Techniques from a two-center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2011 Oct;40(4):783-7.
30. Li Y, Lin H, Zhao Y, Li Z, Liu D, Wu X, et al. Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. ASAIO J 2018 May/Jun;64(3):360-367.
31. Yamamoto H, Yamamoto F. Myocardial Protection in Cardiac Surgery: A Historical Review from the Beginning to the Current Topics. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013 Sep;61(9):485-96.
32. Abah U, Large S. Stroke Prevention in Cardiac Surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012 Jul;15(1):155-7.
33. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, Selnes OA. Stroke and Encephalopathy After Cardiac Surgery: an Update. Stroke 2006 Feb;37(2):562-71.
34. Crosina J, Lerner J, Ho J, Tangri N, Komenda P, Hiebert B, et al. Improving the Prediction of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. Kidney Int Rep 2017 Mar;2(2):172-179.

35. Lomivorotov VV, Efremov SM, Karaskov AM. Pharmacokinetics of Magnesium in Cardiac Surgery: Implications for Prophylaxis Against Atrial Fibrillation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018 Jun;32(3):1295-1296
36. Werdan K, Ruß M, Buerke M, Delle-Karth G, Geppert A, Schöndube FA. German Cardiac Society. German Society of Intensive Care and Emergency Medicine. German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. (Austrian Society of Internal and General Intensive Care Medicine. German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine. Austrian Society of Cardiology. German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. German Society of Preventive Medicine and Rehabilitation. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline. Dtsch Arztebl Int 2012 May;109(19):343-51.
37. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D, Carrier M, Demers P, Pellerin M, et al. Management of Early Postoperative Coronary Artery Bypass Graft Failure. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012 Apr;14(4):452-6.
38. Redfors B, Généreux P, Witzenbichler B, McAndrew T, Diamond J, Huang X, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Saphenous Vein Graft. Circ Cardiovasc Interv 2017 May;10(5).
39. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heartfailure-and-cardiovascular-disease. Accessed January 15, 201.
40. House AA, Anand I, Bellomo R. Definition and Classification of Cardio-Renal Syndromes: Workgroup Statements From the 7th ADQI Consensus Conference. Nephrology Dialysis Transplantation 2010;25(5):1416–1420.
41. Ronco C, McCullough P, Anker SD. Cardio-Renal Syndromes: Report From the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality İnitiative. European Heart journal 2009;31(6):703–711.
42. Ujjala Kumar, Pranav S. Garimella, Nicholas Wettersten. Cardiorenal Syndrome-Pathophysiology. Cardiol Clin. 2019 August ; 37(3): 251–265.
43. Berl T, Henrich W. Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. CJASN 2006;1(1):8–18.
44. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal Syndrome: Refining the Definition of A Complex Symbiosis Gone Wrong. Intensive Care Medicine 2008;34(5):957.
45. Health, United States, With Special Feature on Mortality :87 https://www.cdc.gov/nchs/ data/hus/hus17.pdf. 2017.
46. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJV. Terminology and Definition of Changes Renal Function in Heart Failure. Euro Heart J 2014;35(48):3413–3416.
47. Chinnappa S, Tu Y-K, Yeh YC, Glorieux G, Vanholder R, Mooney A. Association Between Protein-Bound Uremic Toxins and Asymptomatic Cardiac Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. Toxins (Basel) 2018;10(12).
48. Sato, Y.; Yanagita, M. Renal Anemia: From İncurable to Curable. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2013, 305, F1239–F1248.
49. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali CA. Single Number for Advocacy and Communication-Worldwide More than 850 Million İndividuals have Kidney Diseases. Kidney Int 2019, 96, 1048–1050.
50. Ohsaki Y, O'Connor P, Mori T, Ryan R.P, Dickinson BC, Chang CJ, et al. Increase of Sodium Delivery Stimulates the Mitochondrial Respiratory Chain H2O2

Production in Rat Renal Medullary Thick Ascending Limb. Am. J. Physiol, Renal Physiol 2012, 302, F95–F102.
51. Summary of Recommendation Statements. Kidney Int Suppl. 2012, 2, 8–12.
52. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int. Suppl. 2013:3, 19–62.
53. Humphreys BD, Cantaluppi V, Portilla D, Singbartl K, Yang L, Rosner MH, et al. Acute Dialysis Quality Initiative, X.W.G. Targeting endogenous repair pathways after AKI. J Am Soc Nephrol 2016, 27, 990–998.
54. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of, N. World incidence of AKI: A meta-analysis. Clin J Am. Soc. Nephrol. 2013, 8, 1482–1493.
55. Basile DP. The Endothelial Cell in İschemic Acute Kidney İnjury: Implications for Acute and Chronic Function. Kidney Int 2007:(72), 151–156.
56. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal İnjury and Disease. Antioxid Redox Signal 2016: (25), 119–146.
57. Layton AT. Recent Advances in Renal Hypoxia: Insights From Bench Experiments and Computer Simulations. Am. J. Physiol Renal Physiol. 2016, 311, F162–F165.
58. Hosoya T, Maruyama A, Kang MI, Kawatani Y, Shibata T, Uchida K, et al. Differential Responses of the NRF-2-Keap1 System to Laminar and Oscillatory Shear Stresses in Endothelial Cells. J. Biol. Chem 2005: (280), 27244–27250.
59. Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF-2 System: A Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. Physiol. Rev. 2018, 98, 1169–1203.
60. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal İnjury and Disease. Antioxid. Redox. Signal 2016: (25), 119–146.
61. Nezu M, Suzuki N, Yamamoto M. Targeting the KEAP1-NRF-2 System to Prevent Kidney Disease Progression. Am. J. Nephrol 2017: (45), 473–483.
62. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative Stress as A Major Culprit in Kidney Disease in Diabetes. Diabetes 2008: (57), 1446–1454.
63. Rodrigues SD, Santos SS, Meireles T, Romero N, Glorieux G, Pecoits-Filho R, et al. Uremic Toxins Promote Accumulation of Oxidized Protein and İncreased Sensitivity to Hydrogen Peroxide in Endothelial Cells by İmpairing the Autophagic Flux. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020.
64. Popkov VA, Silachev DN, Zalevsky AO, Zorov DB, Plotnikov EY. Mitochondria as A Source and A Target For Uremic Toxins. Int. J. Mol. Sci 2019: (20), 3094.
65. Nezu M, Suzuki N. Roles of NRF-2 in Protecting the Kidney from Oxidative Damage. Int. J. Mol. Sci 2020: (21), 2951.
66. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, Blaffart F, Donneau AF, Albert A, et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney İnjury After Cardiac Surgery Using Either Criteria of the RIFLE Classification. BMC Nephrol 2015;16:76.
67. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A Unified Theory of Sepsis-İnduced Acute Kidney İnjury: İnflammation, Microcirculatory Dysfunction, Bioenergetics, and the Tubular Cell Adaptation to İnjury. Shock. 2014;41(41):3–11.
68. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A Multicenter Trial of Remote İschemic Preconditioning for Heart Surgery. N Engl J Med 2015;373(15):1397–407.
69. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney İnjury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179–84.

70. Huen SC, Parikh CR. Predicting Acute Kidney İnjury After Cardiac Surgery:A Systematic Review. Ann Thorac Surg 2012;93(1):337–47.
71. Reprinted from O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute Kidney İnjury Following Cardiac Surgery:Current Understanding and Future Directions. Crit Care 2016;20:187.9.
72. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla-its İmplications for Disease. N Engl J Med 1995;332(10):647–55.
73. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal Oxygenation in Clinical Acute Kidney İnjury. Crit Care 2013;17(2):221.
74. Granata A, Insalaco M, Di Pietro F, Di Rosa S, Romano G, Scuderi R. Atheroembolism Renal Disease: Diagnosis and Etiologic Factors. Clin Ter 2012;163(4):313–22.
75. Sreedharan RDP, Van Why S. Pathogenesis of Acute Renal Failure. Pediatric Nephrology 2009. Heidleberg: Springer-Verlag; pp. 1579–1602.
76. Fujii T, Kurata H, Takaoka M, Muraoka T, Fujisawa Y, Shokoji T, et al. The Role of Renal Sympathetic Nervous System in the Pathogenesis of İschemic Acute Renal Failure. Eur J Pharmacol 2003;481(2–3):241–8.
77. Zhang WR, Garg AX, Coca SG, Devereaux PJ, Eikelboom J, Kavsak P, et al. Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults After Cardiac Surgery. J Am Soc Nephrol 2015;26(12):3123–32.
78. Schrier CLEaRW. Pathophysiology of İschemic Acute Renal İnjury. In: Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 930–61.
79. Billings FT, Yu C, Byrne JG, Petracek MR, Pretorius M. Heme Oxygenase-1 and Acute Kidney İnjury Following Cardiac Surgery. Cardiorenal Med. 2014;4(1):12–21.
80. Loebl EC, Baxter CR, Curreri PW. The Mechanism of Erythrocyte Destruction in the Early Postburn Period. Ann Surg 1973;178(176):681–6.
81. Ronco CBR, Kellum JA. Acute Kidney İnjury. Contrib Nephrol. 2007;156:340–53.
82. Billings 4th FT, Roberts 2nd LJ, Pretorius M. Postoperative Acute Kidney İnjury is Associated with Hemoglobinemia and an Enhanced Oxidative Stress Response. Free Radic Biol Med. 2011;50(11):1480–7.
83. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output Versus Serum Creatinine Level. J Am Soc Nephrol 2015;26(9):2231–8.
84. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute Kidney İnjury. Lancet 2019: (394), 1949–1964.
85. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Torrado H, Rodríguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, et al. Influence of Acute Kidney İnjury on Short and Long Term Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Risk Factors and Prognostic Value of a Modified RIFLE Classification. Crit. Care 2013, 17, R293.
86. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A Clinical Score to Predict Acute Renal Failure after Cardiac Surgery. J. Am. Soc. Nephrol 2004: (16), 162–168.
87. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, et al. Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Circulation 2006: (114), 2208–2216.

88. Birnie K, Verheyden V, Pagano D, Bhabra M, Tilling K, Sterne JA, et al. UK-AKI in Cardiac Surgery Collaborators. Predictive Models for Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Defined Acute Kidney İnjury in UK Cardiac Surgery. Crit. Care 2014: 18, 606.
89. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. IV. Acute Kidney İnjury Following Cardiac Surgery: Current Understanding and Future Directions. Crit Care 2016, 20, 187.
90. Presta P, Bolignano D, Coppolino G, Serraino F, Mastroroberto P, Andreucci M, et al. Antecedent ACE-İnhibition, İnflammatory Response, and Cardiac Surgery Associated Acute Kidney İnjury. Rev. Cardiovasc Med 2021: (22), 207–213.
91. Wu M-Y, Yiang G.-T, Liao W-T, Tsai AP-Y, Cheng Y-L, Cheng P-W, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. Cell. Physiol. Biochem 2018: (46), 1650–1667.
92. Serraino GF, Provenzano M, Jiritano F, Michael A, Ielapi N, Mastroroberto P Andreucci, et al. Risk Factors for Acute Kidney İnjury and Mortality in High Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery. PLoS ONE 2021, 16, e0252209.
93. Hassanabad AF, Zarzycki A, Deniset JF, Fedak PWM. An Overview of Human Pericardial Space and Pericardial Fluid. Cardiovascular Pathology. Volume 53, July–August 2021.
94. Männer J, Pérez-Pomares JM, Macías D, Muñoz-Chápuli R. The Origin, Formation and Developmental Significance of the Epicardium: A Review. Cells Tissues Organs 2001;169(2):89–103.
95. Spodick DH. Macrophysiology, Microphysiology, and Anatomy of the Pericardium: a Synopsis. Am Heart J 1992;124(4):1046–51.
96. Hoit BD. Anatomy and Physiology of the Pericardium. Cardiol Clin 2017;35(4): 481– 90.
97. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. The Lancet.P 2004;363(9410): 717–27.
98. Gibson AT, Segal MB. A Study of the Composition of Pericardial Fluid, with Special Reference to the Probable Mechanism of Fluid Formation. J Physiol 1978;277(1):367–77.
99. Stewart RH, Rohn DA, Allen SJ, Laine GA. Basic Determinants of Epicardial Transudation. Am J Physiol 1997;273(3 Pt 2):H1408–14.
100. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, Solenov EI, Molyvdas P-A, Gourgoulianis KI, et al. Physiology of Pericardial Fluid Production and Drainage. Front Physiol 2015;6:62.
101. Trindade F, Vitorino R, Leite-Moreira A, Falcão-Pires I. Pericardial Fluid: an Underrated Molecular Library of Heart Conditions and a Potential Vehicle for Cardiac Therapy. Basic Res Cardiol 2019;114(2):10.
102. Yuan Z, Boulanger B, Flessner M, Johnston M. Relationship Between Pericardial Pressure and Lymphatic Pericardial Fluid Transport in Sheep. Microvasc Res 2000;60(1):28–36.
103. Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI. Interventional Pericardiology. Curr Cardiol Rep 2016;18(3):31.
104. Fujita M, Komeda M, Hasegawa K, Kihara Y, Nohara R, Sasayama S. Pericardial Fluid as a New Material for Clinical Heart Research. Int J Cardiol 2001;77(2-3):113–18.

105. Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, Chetrit A, Livneh A. The Composition of Normal Pericardial Fluid and İts İmplications for Diagnosing Pericardial Effusions. Am J Med 2005;118(6):636–40.
106. Hutchin P, Nino HV, Suberman R. Electrolyte and Acid-Base Composition of Pericardial Fluid in Man. Arch Surg 1971;102(1):28–30.
107. Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, Chetrit A, Livneh A. The Composition Ofnormal Pericardial Fluid and its İmplications for Diagnosing Pericardial Effusions. Am J Med 2005;118(6):636–40.
108. Shi-Min Yuan1, MD, PhD. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers. Braz J Cardiovasc Surg 2019;34(3):352-360.
109. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelialcell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem. 1998;273(7):4135–4142.
110. De Silva, PMCS, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EM, Jayasinghe SS, Jayasumana C, Asanthi H.B, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) Among Agricultural Communities in Sri Lanka. PLoS Negl. Trop. Dis. 2016, 10, e0004979.
111. Ichimura T, Brooks CR, Bonventre JV. Kim-1/ Tim-1 and İmmune Cells: Shifting Sands. Kidney Int. 2012: (81), 809–811.
112. Faught LN, Gre MJ, Rieder M, Koren G. Drug-İnduced Acute Kidney İnjury in Children. Br. J.Clin. Pharmacol 2014: (80), 901–909.
113. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney İnjury Molecule-1: A Tissue and Urinary Biomarker for Nephrotoxicant-İnduced Renal İnjury. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286(3):F552–F63.
114. Yuang Y, Don-Wauchope AC. The Clinical Utility of Kidney İnjury Molecule-1 in the Prediction, Diagnosis and Prognosisof Acute Kidney İnjury: A Systematic Review. IADT. 2011;10(4):260–271.
115. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The İncidence and Risk of Acute Renal Failure After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18(4):442-5.
116. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Biomarker for Human Renal Proximal Tubule İnjury. Kidney Int. 2002 Jul;62(1):237–244.
117. Sinert R, Peacock PR. Acute Kidney İnjury. In Tintinalli's Emergency Medicine, 8th ed.; Tintinalli, J.E., Stapczynski, J.S., Ma, A.J., Yealy, D.M., Mecklern, G.D., Cline, D.M., Eds.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2016; pp. 575–581.
118. Perazella MA. Pharmacology Behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin. J. Am. Soc. Nephrol 2018, 13,1897–1908.
119. Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney İnjury Molecule-1 is a Phosphatidylserine Receptor that Confers a Phagocytic Phenotype on Epithelial cells. J Clin Invest. 2008; 118:1657–1668.
120. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0by25 İnitiative for Acute Kidney İnjury (zero preventable deaths by 2025): A Human Rights Case for Nephrology. Lancet 2015, 385, 2616–2643.

121. FDA.Availableonline:http:// www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01850.html (accessed on 26 July 2019).
122. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid M, Papaluca JS, Ozer CP, Webb W, et al. Renal Biomarker Qualification Submission: A Dialog Between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. Nat. Biotechnol. 2010: (28), 455–462.
123. Harpur E, Ennulat D, Ho man D, Betton G, Gautier JC, Riefke B, et al. Nephrotoxicity. Toxicol. Sci. 2011, 122, 235–252.
124. Nicoara A, Patel UD, Phillips-Bute BG, Shaw AD, Stafford-Smith M, Milano CA, et al. Mortality Trends Associated with Acute Renal Failure Requiring Dialysis After CABG Surgery in the United States. Blood Purif. 2009;28(4):359- 63.
125. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibañez TL, da Silva PV, et al. Impact of Renal Failure on in-hospital Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery. Arq Bras Cardiol 2011;97(3):249-53.
126. King KB, Clark PC, Norsen LH, Hicks GL Jr. Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Older Women and Men. Am J Crit Care [Internet]. 1992 [cited 2019 Apr (25);1(2):28-35.
127. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Barbanti M, Buccheri S, Perrino C, et al. Transcatheter Aortic Valve İmplantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Intern Med. 2016;165(5):334-44.
128. Ko T, Higashitani M, Sato A, Uemura Y, Norimatsu T, Mahara K, et al. Impact of Acute Kidney İnjury on Early to Long-Term Outcomes in Patients who Underwent Surgery for Type A Acute Aortic dissection. Am J Cardiol 2015;116(3):463-8.
129. Ng RR, Tan GH, Liu W, Ti LK, Chew ST. The Association of Acute Kidney İnjury and Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery in an Asian Prospective Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(12):e3005.
130. Shi-Min Yuan1 MD, PhD. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers. Braz J Cardiovasc Surg 2019;34(3):352-360.
131. Moi P, Chan K, Asunis I, Cao A, Kan Y. Isolation of NF-E2-Related Factor 2 (NRF-2),a NF-E2-Like Basic Leucine Zipper Transcriptional Activator that Binds to Thetandem NF-E2/AP1 Repeat of the Beta-Globin Locus Control Region. Proc NatlAcad Sci USA 1994;91(21):9926–30.
132. Altın R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. "Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis". New England Journal of Medicine. 367 (12): 1098-107.
133. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 Suppresses Nuclear Activation of Antioxidant Sensitive Elements by NRF-2 by Binding to the Amino Terminal Neh2 Domain". Genes and Development 13 (1): 76-86.
134. Li W, Kong A. Molecular Mechanisms of NRF-2-Mediated Antioxidant Response.Mol Carcinog 2009;48(2):91–104.
135. Kobayashi A, Kang MI, Okawa H, Ohtsuji M, Zenke Y, Chiba T, et al. The Oxidative Stress Sensor Keap1 Functions as an Adapter for the Cul3-Based E3 Ligase to Regulate the Proteasomal Degradation of NRF-2". Molecular and Cellular Biology 2004 Aug 24 (16): 7130–9.
136. Yamamoto T, Suzuki T, Kobayashi A, Wakabayashi J, Maher J, Motohashi H, et al. Physiological Significance of Keapl's Reactive Cysteine Residues in

Determining NRF-2 Activity". Molecular and Cellular Biology 2008: 28 (8): 2758-70.
137. Sekhar KR, Rachakonda G, Freeman ML. Cysteine-Based Regulation of the CUL3 Adapter Protein Keap. Toxicology and Applied Pharmacology . 2010 April 244 (1): 21-6.
138. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, Katoh Y, et al. A NRF-2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response element. Biochemical and Biophysical Research Communications 1997: 236 (2): 313-22.
139. Dhakshinamoorthy S, Jaiswal A. Functional Characterization and Role of INRF-2 in Antioxidant Response Element-mediated Expression and Antioxidant İnduction of NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase1 gene. Oncogene2001;20(29):3906–17.
140. Tang W. Role of NRF-2 in Chronic Liver Disease. World J Gastroenterol 2014;20(36):13079
141. Kensler T, Wakabayashi N, Biswal S. Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway. Annu Rev Pharmacool Toxicol 2007;47(1):89–116.
142. Katsuoka F, Yamamoto M. Small Maf proteins (MafF, MafG MafK): History, Structure and Function. Gene 2016;586(2):197–205.
143. Rada P, Rojo A, Chowdhry S, McMahon M, Hayes J, Cuadrado A. SCF/-TrCP Promotes Glycogen Synthase Kinase 3-dependent Degradation of the NRF-2 Transcription Factor in a keap1-İndependent Manner. Mol Cell Biol2011;31(6):1121–33.
144. Ahmed SMU, Luo Lin, Namani A, Wang XJ, Tang X. NRF-2 Signaling Pathway: Piv-Otal Roles in İnflammation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2017:585–97.
145. Baird L, Lleres D, Swift S, Dinkova-Kostova A. Regulatory Flexibility in the NRF-2 Mediated Stress Response is Conferred by Conformational Cycling of the Keap1-NRF-2 Protein Complex. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(38):15259–64.
146. Vomund S, Schäfer A, Parnham M, Brüne B, von Knethen A. NRF-2, the Masterregulator of Anti-Oxidative Responses. Int J Mol Sci 2017;18(12):2772.
147. Arturo S-U, José A. Gonzálezb M, Graciela E. Castro N, Cerda-Reyesd E, Perla D. Flores-Rangeld, Raul Fierros-Oceguera, NRF-2 and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Annals of Hepatology 2020: (19) 458–465.
148. Bechmann L, Hannivoort R, Gerken G, Hotamisligil G, Trauner M, Canbay A.The İnteraction of Hepatic Lipid and Glucose Metabolism in Liver Diseases. J Hepatol 2012;56(4):952–64.
149. Reddy N, Suryanarayana V, Kalvakolanu D, Yamamoto M, Kensler T, Has-soun P, et al. Innate İmmunity Against Bacterial İnfection Following Hyperoxiaexposure is İmpaired in NRF-2-Deficient Mice. J Immunol 2009;183(7):4601–8.
150. Nagai N, Thimmulappa R, Cano M, Fujihara M, Izumi-Nagai K, Kong X, et al. NRF-2 is a Critical Modulator of the İnnate İmmune Response in a Model Ofuveitis. Free Radic Biol Med 2009;47(3):300–6.
151. Kim J, Cha Y, Surh Y. A protective Role of Nuclear Factor-Erythroid 2-Relatedfactor-2 (NRF-2) in İnflammatory Disorders. Mutat Res/Fundam Mol MechMutagene 2010;690(1–2):12–23.

152. Srisook K, Kim C, Cha Y. Molecular Mechanisms İnvolved in Enhancing HO-1 expression: de-repression by Heme and Activation by NRF-2 the “one-two”Punch. Antioxid Redox Signal 2005;7(11–12):1674–87.
153. Zhang X , Yu Y, Lei H, Cai Y, Shen J, Zhu P, et al. The Nrf-2/HO-1 Signaling Axis: A Ray of Hope in Cardiovascular Diseases. Hindawi Cardiology Research and Practice Volume 2020, Article ID 5695723, 9 pages.
154. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and Vascular Endothelial Function in Humans. Clin Sci (Lond) 2011; 120: 357-75.
155. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial Dysfunction and Hypertension in Aging. Hypertens Res 2012; 35: 1039-47.
156. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. Curr. Biol 24 (2014) R453–R462.
157. Siddarth M, Chawla D, Raizada A, Wadhwa N, Banerjee BD, Sikka M. Leadinduced DNA Damage and Cell Apoptosis in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cell: attenuation via N-acetyl cysteine and tannic acid, J. Biochem. Mol. Toxicol 32 (2018) e22038.
158. Suzuki T, Yamamoto M. Molecular Basis of the Keap1-NRF-2 System, Free Radic Biol Med 88 (2015) 93–100.
159. Shelton LM, Park BK, Copple IM. Role of NRF-2 in Protection Against Acute Kidney İnjury. Kidney Int. 84 (2013) 1090–1095.
160. Hejazian SM, Hosseiniyan-Khatibia SM, Barzegaric A, Pavon-Djavidd G, Soofiyanie SR, Hassannejhadf S, et al. Nrf-2 as a Therapeutic Target in Acute Kidney İnjury. Elsevier Inc. All rights reserved 13 October 2020 0024-3205.
161. Guerrero-Hue M, Farre-Alins V, Palomino-Antolin A, Parada E, RubioNavarro A, Egido J, et al. Targeting NRF-2 in Protection Against Renal Disease. Curr Med Chem 24 (2017) 3583–3605.
162. Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF-2 Plays a Critical Role in Mitigating Lipid Peroxidation and Ferroptosis. Redox Biol 23 (2019) 101107.
163. Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, Lever JM, Bolisetty S, George JF, et al. Heme Oxygenase-1 Mitigates Ferroptosis in Renal Proximal Tubule Cells. American Journal of Physiology-Renal Physiology 314 (2018): F702–F714.
164. Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF-2 System: A Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. Physiol. Rev 2018: (98), 1169–1203.
165. Otsuki A, Suzuki M, Katsuoka F, Tsuchida K, Suda H, Morita M, et al. Unique Cistrome Defined as CsMBE is Strictly Required for NRF-2-sMaf Heterodimer Function in Cytoprotection. Free Radic Biol Med 2016: (91), 45–57.
166. Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and Clinical Aspects of Heme Oxygenase. Pharmacol Rev 60: (2008) 79–127.
167. Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The Protective Role of Heme Oxygenase-1 in Atherosclerotic Diseases. Int J Mol Sci 20:(2019), 10.3390.
168. Naito Y, Uchiyama K, Takagi T, Yoshikawa T. Therapeutic Potential of Carbon Monoxide (CO) for İntestinal İnflammation. Curr Med Chem 2012: (19), 70-76.
169. Agarwal A, Nick HS. Renal Response to Tissue İnjury: Lessons From Heme Oxygenase-1 GeneAblation and Expression. J Am Soc Nephrol 2000: (11), 65-72.
170. Dunn LL, Midwinter RG, Ni J, Hamid HA, Parish CR, Stocker R. New İnsights İnto İntracellular Locations and Functions of Heme Oxygenase-1. Antioxidants Redox Signal 2014: (20), 1723-1742.

171. Hwang HW, Lee JR, Chou KY, Suen CS, Hwang MJ, Chen C, Shieh RC, Chau LY. Oligomerization is Crucial for the Stability and Function of Heme Oxygenase-1 in the Endoplasmic Reticulum. J Biol Chem 2009;(284), 22672-22679.
172. Nitti M, Piras S, Brondolo L, Marinari UM, Pronzato MA, Furfaro AL. Heme Oxygenase 1 in the Nervous System: Does it Favor Neuronal Cell Survival or İnduce Neurodegeneration? Int J Mol Sci 2018; (19),721-730.
173. Drummond GS, Baum J, Greenberg M, Lewis D, Abraham NG. HO-1 Overexpression and Underexpression: Clinical İmplications. Arch Biochem Biophys 2019; (673), p. 108073.
174. Sun Jang J, Piao S, Cha YN, Kim C. Taurine Chloramine Activates Nrf2, İncreases HO-1 Expression and Protects Cells from Death Caused by Hydrogen Peroxide. J Clin Biochem Nutr 2009; (45), 37-43.
175. Jin SW, Hwang YP, Choi CY. "Protective Effect of Rutaecarpine Against t-BHP-İnduced Hepatotoxicity by Upregulating Antioxidant Enzymes via the CaMKII-Akt and NRF-2/ ARE Pathways," Food and Chemical Toxicology, vol. 2017;(100), 138–148.
176. Li S, Jiang X, Luo Y. Sodium/Calcium Overload and Sirt1/NRF-2/OH-1 Pathway are Critical Events in Mercuric Chloride-İnduced Nephrotoxicity. Chemosphere 2019; (234), 579–588.
177. Guidarelli A, Fiorani M, Cerioni L. Calcium Signals Between the Ryanodine Receptor- and Mitochondria Critically Regulate the Effects of Arsenite on Mitochondrial Superoxide Formation and on the Ensuing Survival vs Apoptotic Signaling. Redox Biology 2019; (20), 285–295.
178. Zhang X, Yu Y, Lei H, Cai Y, Shen J, Zhu P, et al. The Nrf-2/HO-1 Signaling Axis: A Ray of Hope in Cardiovascular Diseases Hindawi Cardiology Research and Practice. Volume 2020; (9), 582-590 .
179. Zhang M, Pan H, Xu Y. Allicin Decreases Lipopolysaccharide- İnduced Oxidative Stress and İnflammation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells Through Suppression of Mitochondrial Dysfunction and Activation of NRF-2. Cellular Physiology and Biochemistry 2017; (41), 2255–2267.
180. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of Cell-Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney İnjury Using Clinical Adjudication. Am J Respir Crit Care Med 2014; (189), 932–939.
181. Yang J, Blum A, Novak T, Levinson R, Lai E, Barasch J. An Epithelial Precursor is Regulated by the Ureteric Bud and by the Renal Stroma. Dev Biol 2002; (246), 296–310.
182. Silva D, PMCS, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EM, Jayasinghe SS, Jayasumana C, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) Among Agricultural Communities in Sri Lanka. PLoS Negl Trop Dis 2016; (10), 2125-2132.
183. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Biomarker for Acute Renal İnjury After Cardiac Surgery. Lancet 2005; (365),1231–1238.
184. Viau A, Karoui KE, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is Essential for Chronic Kidney Disease in Mice and Human. J Clin Investig 2010; (120), 4065–4076.
185. Oh D-J. A Long Journey for Acute Kidney İnjury Biomarkers. RENAL FAILURE 2020; (42), 154–165.

186. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, et al. Plasma Uromodulin Correlates with Kidney Function and İdentifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. Medicine 2016; (95), 2146-2155.
187. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM. Urinary Cystatin C as an Early Biomarker of Acute Kidney İnjury Following Adult Cardiothoracic Surgery. Kidney Int 2008;74(8):1059–1069.
188. Roos JF, Doust J, Tett SE. Diagnostic Accuracy of Cystatin C Compared to Serum Creatinine for the Estimation of Renal Dysfunction in Adults and Children:A Meta-Analysis. Clin Biochem 2007;40(5-6):383–391.
189. Fan PC, Chen CC, Chen YC. MicroRNAs in Acute Kidney İnjury. Hum Genomics 2016;10(1), 29-37.
190. Boraschi D, Dinarello CA. IL-18 in Autoimmunity. Review. Eur Cytokine Netw 2006;17(4):224– 252.
191. He Z, Altmann C, Hoke TS. Interleukin-18 (IL-18) Binding Protein Transgenic Mice are Protected Against İschemic AKI. Am J Physiol Renal Physiol 2008;295(5):F1414–F21.
192. Edelstein CL. Biomarkers in Acute Kidney İnjury. In: Edelstein CL, editor. Biomarkers of Kidney Disease 2nd ed. London Elsevier 2017 p. 241–303.
193. Nozaki Y, Kinoshita K, Yano T. Signaling Through the İnterleukin-18 Receptor Alpha Attenuates İnflammation in Cisplatin-İnduced Acute Kidney İnjury. Kidney Int 2012;82(8):892– 902.
194. Erel O. A novel Automated Direct Measurement Method for Total Antioxidant Capacity Using a New Generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004; (37),277–285.
195. Erel O. A new Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status. Clin Biochem 2005; (38),1103–1111.
196. Magyar A, Wagner M, Thomas P, Malsch C, Schneider R, Störk S, et al. HO-1 Concentrations 24 hours After Cardiac Surgery are Associated with the İncidence of Acute Kidney İnjury: A Prospective Cohort Study. Int J Nephrol Renovasc Dis 2019; (12): 9–18.
197. Yim HE, Kim JH, Yoo KH, Bae IS, Hong YS, Lee JW. Spironolactone and Enalapril Differentially Up-Regulate the Expression of VEGF and Heme Oxygenase-1 in the Neonatal Rat Kidney. Pediatr Res 2011;69(5 Pt 1):378–383.
198. Goebel U, Siepe M, Schwer CI, Schibilsky D, Foerster K, Neumann J, et al. Inhaled Carbon Monoxide Prevents Acute Kidney İnjury in Pigs After Cardiopulmonary Bypass by İnducing a Heat Shock Response. Anesth Analg 2010;111:29–37.
199. Zager RA, Johnson AC, Becker K. Plasma and Urinary Heme Oxygenase-1 in AKI. J Am Soc Nephrol 2012; (23),1048–1057.
200. Neyra JA, Hu MC, Minhajuddin A, Nelson GE, Ahsan SA, Toto RD, et al. Kidney Tubular Damage and Functional Biomarkers in Acute Kidney İnjury Following Cardiac Surgery. Kidney Int Rep 2019;4(8),1131–1142.
201. Emmens JE, Ter Maaten JM, Matsue Y, Metra M, O'Connor CM, Ponikowski P, et al. Plasma Kidney İnjury Molecule-1 in Heart Failure: Renal Mechanisms and Clinical Outcome. Eur J Heart Fail 2016;18(6), 641–649.
202. Tonkonogi A, Carlsson AC, Helmersson-Karlqvist J, Larsson A, Ärnlöv J. Associations Between Urinary Kidney İnjury Biomarkers and Cardiovascular Mortality Risk in Elderly Men with Diabetes. Ups J Med Sci 2016;121(3):174–178.

203. Wybraniec MT, Chudek J, Mizia-Stec K. Association Between Elevated Urinary Levels of Kidney İnjury Molecule Type 1 and Adverse Cardiovascular Events at 12 Months in Patients with Coronary Artery Disease. Pol Arch Intern Med 2018;128(5):301–309.
204. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic Value of Urinary Kidney İnjury Molecule 1 for Acute Kidney İnjury: A Meta-Analysis. PLoS One 2014;9(1):e84131.
205. Coca SG, Nadkarni GN, Garg AX, Koyner J, Thiessen-Philbrook H, McArthur E, et al. TRIBE-AKI Consortium. First Post-Operative Urinary Kidney İnjury Biomarkers and Association with the Duration of AKI in the TRIBE-AKI Cohort. PLoS One 2016;11(8), e0161098.
206. Yuan SM. Acute Kidney İnjury After Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers. Braz J Cardiovasc Surg 2019;34(3):352–360.
207. Dubin RF, Judd S, Scherzer R, Shlipak M, Warnock DG, Cushman M, et al. Urinary Tubular İnjury Biomarkers are Associated with ESRD and Death in the REGARDS Study. Kidney Int Rep. 2018;3(5):1183–1192.
208. Egli P, Aeschbacher S, Bossard M, Eggimann L, Blum S, Meyre P, et al. Relationships of Kidney İnjury Molecule-1 with Renal Function and Cardiovascular Risk Factors in the General Population. Clin Chim Acta 2018;(478),13–17.
209. Li H, Shi Y, Wang X. Piceatannol Alleviates İnflammation and Oxidative Stress Via Modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-κB Pathways in Diabetic Cardiomyopathy. Chem Biol Interact 2019; (310):108754.
210. Mahmoud AR, Ali FEM, Abd-Elhamid TH, Hassanein EHM. Coenzyme Q10 Protects Hepatocytes from İschemia Reperfusion-İnduced Apoptosis and Oxidative Stress Via Regulation of Bax/Bcl-2/PUMA and Nrf-2/FOXO-3/Sirt-1 signaling pathways. Tissue Cell. 2019; (60):1–13.
211. Furfaro AL, Traverso N, Domenicotti C. The Nrf2/HO-1 Axis in Cancer Cell Growth and Chemoresistance. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016; (14):225-237.
212. Ucar BI, Ucar G, Saha S, Buttari B, Profumo E, Saso L. Pharmacological Protection Against Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating the Nrf2-Keap1-ARE Signaling Pathway. Antioxidants (Basel) 2021 Jun; 10(6): 823-830.
213. Fangyong W, Wei W, Yingying D, Jia G, Guanhua L, Tao Ma. Effect of Parecoxib Sodium on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Rats. Med Sci Monit. 2021 Jan 4; (22):548-557.
214. Han P, Qin Z, Tang J, Xu Z, Li R, Jiang X, et al. RTA-408 Protects Kidney from Ischemia-Reperfusion Injury in Mice via Activating Nrf2 and Downstream GSH Biosynthesis Gene. Oxidative Med Cell Longev 2017; (2017):1–15.
215. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, et al. Association of Sickle Cell Trait with Chronic Kidney Disease and Albuminuria in African Americans. JAMA 312 2014; (20): 2115–2125.
216. Rubio-Navarro A, Vázquez-Carballo C, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Herencia C, Gutiérrez E, et al. Nrf2 Plays a Protective Role Against Intravascular Hemolysis-Mediated Acute Kidney Injury. Front Pharmacol 2019; (10): 740.
217. Feng Y, Huang R, Guo F, Liang Y, Xiang J, Lei S, et al. Selective Histone Deacetylase 6 İnhibitor 23BB Alleviated Rhabdomyolysis-İnduced Acute Kidney

İnjury by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis. Front Pharmacol 2018; (9): 274-285.
218. Guerrero-Hue M, Farre-Alins V, Palomino-Antolin A, Parada E, Rubio-Navarro A, Egido J, et al. Targeting Nrf2 in Protection Against Renal Disease. Curr Med Chem 2017; 24 (33): 3583–3605.
219. Krishnamoorthy S, Pace B, Gupta D, Sturtevant S, Li B, Makala L, et al. Dimethyl Fumarate İncreases Fetal Hemoglobin, Provides Heme Detoxification and Corrects Anemia in Sickle Cell Disease. JCI Insight 2 2017; (20): 10.1172.
220. Elmistekawy E, Chan V, Bourke ME, Dupui JY, Rubens FD, Mesana TG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not preserve renal function better than on-pump coronary artery bypass grafting: results of a case-matched study. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143: 85-92.
221. Bove T, Landoni G, Calabro MG, Aletti G, Marino G, Cerchierini E, et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery. Circulation 2005; 111: 3230-5.
222. Oh SY, Kim JC, Choi YS, Lee WK, Lee YK, Kwak YL. Effects of ulinastatin treatment onmyocardial and renal injury in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. Korean J Anesthesiol 2012; 62: 148-53.