



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOVASKÜLER HASTALIK TANISI KONULAN BİREYLERDE MYOSİN
HEAVY CHAIN 7 (MYH7) PROTEİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tarık DAĞLI
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ŞANLIURFA
2026**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOYASKÜLER HASTALIK TANISI KONULAN BİREYLERDE MYOSİN
HEAVY CHAİN 7 (MYH7) PROTEİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tarık DAĞLI
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

**ŞANLIURFA
2026**

TEŞEKKÜR

Tez çalışması sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam olan: Dr. Öğr. Üyesi MahmutPADAK 'a;

Yüksek lisans eğitimi süresince problemlere yaklaşım ve çözüm yollarıyla ufkumu açan, tez çalışmasında destek olan Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye;

Bu günlere gelmemi sağlayan bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan ve bu süreçte tüm yardımları için abim Doç. Dr. Hasan DAĞLI' ya;

Yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Ezhar KORKMAZ ERSÖZ'a;

Tez çalışması sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a;

Tez çalışmasında malzeme temini ve laboratuvar çalışmalarında destek veren Prof. Dr. İsmail KOYUNCU'ya;

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Tarafından 25166 Proje numarası ile desteklenmiştir.Desteklerinden dolayı HÜBAP'a;

Sağlık Bilimleri Enstitüsü yönetimi ve tüm enstitü çalışanlarına;

Bugünlere gelmeme vesile olan, beni yetiştiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Sultan DAĞLI'ya, babam Cuma DAĞLI'ya, ve değerli eşim Kevser ÖZTOPALAN DAĞLI'ya, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
SİMGELER.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kardiyovasküler Cerrahi Tarihçesi	2
1.2. Kalbin Embriyolojisi	2
1.3. Kardiyovasküler Hastalıklar	3
1.4. Kardiyopulmoner Bypass'ın Tarihçesi	4
1.5. Kalp -Akciğer Makinası	5
1.5.1. 1.5.1.Oksijenatörler	6
1.5.2. Venöz Kanüller.....	8
1.5.3. Arteriyel Kanüller	9
1.5.4. Venöz Rezervuar	10
1.5.5. Isı Değiştirici	11
1.5.6. Pompalar.....	12
1.5.6.1. Roller Pompa	12
1.5.6.2. Santrifüj Pompalar.....	12
1.5.6.3. İmpeller Pompalar	13
1.5.7. Devre Elemanları.....	13
1.5.7.1. Venöz Hat	13
1.5.7.2. Arteriyel Pompa Hattı	13
1.5.7.3. Kardiyotomi Hatları.....	13
1.5.7.4. Quick Prime Hattı.....	14
1.5.7.5. Manifold Sistemi	14
1.5.7.6. Kardiyoplejinin Verilme Sistemi	14
1.5.7.7. Aspirasyon Sistemleri ve Vent Hatları	14
1.5.7.8. Tubing Set.....	14
1.5.7.9. Filtreler	15
1.5.7.10. Hemofiltrasyon	15
1.6. KARDİYOPULMONER BYPASS	15
1.6.1. Monitörizasyon.....	17
1.6.2. Prime Volümü.....	17
1.6.3. Kardiyopulmoner Bypass'ın Olumsuz Etkileri	21
1.6.4. Pompanın Kendisine Ait Komplikasyonlar	21
1.6.4.1. Masif Hava Embolisi	21
1.6.4.2. Kanama.....	22
1.6.5. Organ ve Sistemler Üzerindeki Patolojik Sonuçlar	22
1.6.5.1. Kalp	22
1.6.5.2. Nörolojik Sistem.....	22
1.6.5.3. Akciğerler	23
1.6.5.4. Böbrek	23

1.6.5.5. Gastrointestinal Sistem	23
1.6.5.6. Endokrin Sistem	24
1.6.5.7. Hematolojik Sistem	24
1.7. İNFLAMASYONA AİT TANIMLAR	24
1.7.1. Enfeksiyon	24
1.7.2. Bakteremi	24
1.7.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS).....	24
1.7.4. Sepsis.....	25
1.7.5. Şiddetli Sepsis	25
1.7.6. Septik Şok	25
1.7.7. Sepsisin İndüklediği Hipotansiyon.....	25
1.7.8. Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS):	26
1.8. İnflamasyon Ve Kardiyak Cerrahideki Süreç	26
1.9. .Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuvar Yanıt.....	26
1.10. Miyozin.....	27
1.10.1. Miyozin Sınıfları.....	31
1.10.1.1. Miyozin I	31
1.10.1.2. Miyozin II	31
1.10.1.3. Miyozin III.....	32
1.10.1.4. Miyozin IV	32
1.10.1.5. Miyozin V	32
1.10.1.6. Miyozin VI	32
1.10.1.7. Miyozin VII	33
1.10.1.8. Miyozin VIII.....	34
1.10.1.9. Miyozin IX	34
1.10.1.10. Miyozin X.....	34
1.10.1.11. Miyozin XI	34
1.10.1.12. Miyozin XIV	35
1.10.1.13. Miyozin XV	35
1.10.1.14. Miyozin XVIII.....	35
1.10.1.15. Miyozin XIX	35
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Yapılan Hastalar	37
3.2. 3.2.Dışlama Kriterleri.....	37
3.3. Örneklem ve Veri Toplama.....	38
3.4. Plazma Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	38
3.4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	38
3.4.2. Human MYH7 ELISA Kit Çalışma Protokolü.....	38
3.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR	56
7. ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR.....	59

ÖZ GEÇMİŞ	64
-----------------	----

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİOVASKÜLER HASTALIK TANISI KONULAN BİREYLERDE MYOSİN HEAVY CHAIN 7 (MYH7) PROTEİN SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

Tarık DAĞLI

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

Yıl: 2026, Sayfa: 64

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer almakta olup, erken tanı, hastalık progresyonunun izlenmesi ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir biyobelirteçlere duyulan gereksinim giderek artmaktadır. Kardiyak sarkomerin temel kontraktıl proteinlerinden biri olan β -miyozin ağır zincirini kodlayan Myosin Heavy Chain 7 (MYH7), kardiyak kasılma fonksiyonunun sürdürülmesinde görev almasının yanı sıra miyokardiyal stres, ventriküler yeniden şekillenme, hücresele adaptasyon ve kardiyak hasar ile ilişkili moleküler süreçlerde de önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, MYH7 ekspresyonundaki değişimlerin çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceğini ortaya koymuş olmakla birlikte, özellikle kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulanan hastalarda plazma MYH7 düzeylerini değerlendiren klinik çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu çalışma, kardiyovasküler hastalık tanısı alan bireylerde plazma MYH7 protein düzeylerinin araştırılması ve kardiyovasküler cerrahisinin MYH7 düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirildi.

Araştırmaya toplam 120 birey dahil edildi. Çalışma gruplarını 40 sağlıklı kontrol, 40 kardiyovasküler hastalık tanısı almış hasta ve 40 kardiyopulmoner bypass uygulanan hasta oluşturdu. Sağlıklı kontrol grubu ile kardiyovasküler hastalık grubundan tek seferlik venöz kan örneği alınırken, KPB uygulanan hastalardan cerrahi öncesi (pre-operatif) ve cerrahi sonrası (post-operatif) dönemlerde kan örnekleri toplandı. Böylece çalışma kapsamında toplam 160 plazma örneği değerlendirildi. plazma MYH7 protein düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü ve elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi.

Çalışma bulgularında, kardiyovasküler hastalık tanısı alan bireylerde plazma MYH7 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca KPB uygulanan hastalarda post-operatif plazma MYH7 düzeylerinin pre-operatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptandı. MYH7 düzeylerindeki değişim ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Cerrahi sonrasında gözlenen artışın, kardiyopulmoner bypassın oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt, iskemi-reperfüzyon hasarı, oksidatif stres ve miyokardiyal yeniden şekillenme süreçleri ile ilişkili olabileceği değerlendirildi. Sonuç olarak, bu çalışma plazma MYH7 düzeylerinin yalnızca kardiyovasküler hastalık varlığını değil, aynı zamanda KPB'a bağlı gelişen biyolojik yanıtı da yansıtabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, MYH7'nin miyokardiyal stres ve kardiyak yeniden şekillenme süreçleriyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olduğunu desteklemekte ve kardiyovasküler cerrahi sonrasında gelişen moleküler değişimlerin değerlendirilmesinde kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, MYH7'nin tanısal ve prognostik değerinin ortaya konulabilmesi, klinik kullanım alanının belirlenebilmesi ve diğer kardiyak biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve uzun

dönem takip içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Miyozin Ağır Zinciri 7 (MYH7), Elisa, Kardiyovasküler Hastalık, Kardiyopulmoner Bypass

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

INVESTIGATION OF MYOSIN HEAVY CHAIN 7 (MYH7) PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Tarik DAĞLI

**HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL
DEPARTMENT OF CARDIOVASCULAR SURGERY**

Thesis Advisor: Asst. Prof. Mahmut PADAK

Year: 2026, Page: 64

Cardiovascular diseases are among the leading causes of mortality and morbidity worldwide, and there is an increasing need for reliable biomarkers for early diagnosis, monitoring disease progression, and evaluating treatment response. Myosin Heavy Chain 7 (MYH7), which encodes the β -myosin heavy chain, is one of the major contractile proteins of the cardiac sarcomere and plays a critical role in maintaining myocardial contractile function. In addition to its structural role, MYH7 has been associated with myocardial stress, ventricular remodeling, cellular adaptation, and various molecular mechanisms involved in cardiovascular diseases. Although recent studies have highlighted the involvement of MYH7 in different cardiac pathologies, clinical studies investigating plasma MYH7 protein levels, particularly in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB), remain limited. Therefore, this study aimed to investigate plasma MYH7 protein levels in individuals diagnosed with cardiovascular diseases and to evaluate the effect of open-heart surgery on circulating MYH7 levels.

A total of 120 individuals were included in the study. The study population consisted of 40 healthy controls, 40 patients diagnosed with cardiovascular disease, and 40 patients who underwent cardiopulmonary bypass (CPB). A single venous blood sample was collected from the healthy control group and the cardiovascular disease group. In contrast, venous blood samples were obtained from the CPB group during both the preoperative and postoperative periods. Consequently, a total of 160 plasma samples were analyzed. Plasma MYH7 protein levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method, and the obtained data were evaluated using appropriate statistical analyses.

The results demonstrated that plasma MYH7 levels were significantly higher in patients with cardiovascular disease than in healthy controls. Furthermore, patients who underwent CPB exhibited a statistically significant increase in postoperative plasma MYH7 levels compared with their preoperative measurements. No significant association was observed between changes in MYH7 levels and either age or sex. The postoperative increase in plasma MYH7 levels may be associated with biological processes induced by cardiopulmonary bypass, including systemic inflammatory response, ischemia–reperfusion injury, oxidative stress, and myocardial remodeling.

In conclusion, the findings of this study suggest that plasma MYH7 may serve not only as a biomarker reflecting the presence of cardiovascular disease but also as a potential indicator of the biological response following open-heart surgery. The observed alterations in plasma MYH7 levels support its possible role in reflecting myocardial stress and cardiac remodeling. Nevertheless, further large-scale, multicenter, prospective studies with long-term follow-up are required to clarify the diagnostic and prognostic value

of MYH7 and to determine its potential role in routine clinical practice.

KEYWORDS: Myosin Heavy Chain 7 (MYH7), Elisa, Cardiovascular Disease, Cardiopulmonary Bypass

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Sağlıklı grup ve kalp tanısı almış gruplarının demografik özellikleri ve MYH7 düzeyleri	42
Çizelge 4.2.	Sağlıklı bireyler ile kalp hastalığı tanısı almış bireylerin cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması	42
Çizelge 4.3.	Pre-operatif ve post-operatif MYH7 düzeylerinin Wilcoxon Signed-Rank testi ile karşılaştırılması	43
Çizelge 4.4.	Dipnot: Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak sunulmuştur. Pre-operatif ve post-operatif ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed-Rank testi kullanılmıştır.	43
Çizelge 4.5.	Δ MYH7 düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Kalbin Yapısı	3
Şekil 1.2.	Kalp-Akciğer Makinası	6
Şekil 1.3.	Membran Oksijenatör	8
Şekil 1.4.	Venöz Kanüller	9
Şekil 1.5.	Arteriyel Kanül	10
Şekil 1.6.	Venöz Rezervuar	11
Şekil 1.7.	KPB uygulamasının şematik görünümü	17
Şekil 1.8.	Kpb Şematik görüntüsü	20
Şekil 1.9.	Miyozin yapısı	29
Şekil 4.1.	Pre-operatif (n=40) ve post-operatif (n=40) gruplarda plazma MYH7 düzeyleri. Post-operatif dönemde MYH7 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (**** $p < 0.0001$).	44
Şekil 4.2.	Sağlıklı grup (n=40) ile kalp tanısı almış grup (n=40) arasında plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması. Gruplar arasında MYH7 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (ns, $p > 0.05$). Veriler bireysel ölçümler ve ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.	45
Şekil 4.3.	Sağlıklı grup (n=40) ve pre-operatif grup (n=40) plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması. Pre-operatif grupta MYH7 düzeyleri anlamlı olarak yüksektir (**** $p < 0.0001$).	46
Şekil 4.4.	Sağlıklı grup (n=40) ve post-operatif grup (n=40) plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması. Post-operatif grupta MYH7 düzeyleri anlamlı olarak yüksektir (**** $p < 0.0001$).	47

KISALTMALAR

RNA	Ribonükleik Asit
IBM	International Business Machines; Uluslararası Makineleri
CO₂	Karbondioksit
Mg	Magnezyum
ATP	Adenozin Trifosfat
ASD	Atrial Septal Defekt
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
MI	Myokard Infarktüsü
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
ACT	Aktive Pıhtılaşma Süresi
ADH	Antidiürik Hormon
ADP	Adenozin Difosfat
ARCV	Aritmojenik Kardiyomiyopati
AT	Antitrombin
ATN	Akut Tubuler Nekroz
AV	Atriyoventriküler
DİÇ	Damar İçi Pıhtılaşma
HCM	Hipertrofik Kardiyomiyopati
İABP	İntra Aortik Balon
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
MYH	Miyozin Ağır Zincir
N	AZOT
O₂	OKSİJEN
RCM	Kısıtlayıcı Kardiyomiyopati

SİMGELER

rpm	Dakika Başına Devir Sayısı (Karıştırma Hızı Birimi)
mL	Mililitre
μL	Mikrolitre
L	Litre
mg/mL	Miligram / Mililitre (Konsantrasyon Birimi)
kD	Kilodalton

1. GİRİŞ

Kalp ve damar hastalıkları, dünya genelinde ölüme ve sakatlığa yol açan en önemli nedenlerden biridir. Kalp ve damar hastalıklarının erken teşhisi ve tedavisi, hastaların hayatta kalması ve uzun vadeli sağlıkları için çok önemlidir. Kalp ve damar hastalıkları biyobelirteçlerindeki ilerlemelere rağmen, küresel nüfusun yaşlanmasıyla birlikte kalp ve damar hastalıklarının yaygınlığı dünya genelinde artmaya devam etmektedir(Kim SJ., 2023).

Biyobelirteçler, kardiyovasküler riski araştırmak, değerlendirmek ve yönetmek için kritik araçlardır. 2001 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü Konsorsiyumu, biyobelirteci "normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye farmakolojik yanıtların göstergesi olarak nesnel olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik" olarak tanımlamıştır. Son birkaç yıldır araştırmacılar, dolaşım sisteminde hızla tespit edilebilen ve daha doğru bir tanıya yol açabilen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için alternatif biyobelirteçler aramaktalar (Kim SJ., 2023). KVH, küresel ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmekte ve dünya çapındaki hastalık yükünü en çok arttıranlardandır (Wang X, 2025).

Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalbin pompalama işlevi ve akciğerlerin gaz değişim fonksiyonunu geçici süreyle devre dışı bırakarak, bu işlevlerin yapay kalp-akciğer makinesi aracılığıyla devam ettirildiği bir yöntemdir(Carrel vd.. 2023). Le Gallois, dolaşımın kalp ve akciğerler dışında da sağlanabileceğini ilk savunan kişiydi. Akciğerlerin ve kalbin fonksiyonlarını taklit edebilen bir kalp-akciğer makinesi için ilk tasarım Von Frey ve Gruber tarafından 1885'te oluşturulmuştur. John Gibbon, 1934'te başladığı araştırmalar sonucunda IBM (Uluslar Arası İşmakinaleri)mühendislerinin katkısıyla yaklaşık yirmi yıl içinde ilk kalp-akciğer makinesini klinik kullanıma uygun hale getirmiştir(Hesselve, 2015).

Açık kalp cerrahisindeki önemli dönüm noktalarından birisi olarak kabul edilen ekstrakorporeal dolaşım yöntemlerinin kullanımının başlanmasıdır. Daha önce imkânsız kabul edilen birçok kardiyak girişim, ekstrakorporeal dolaşım neticesinde uygulanabilir hale gelmiştir.

1937'de Gibbon ve ekibi, pulmoner arterleri başarılı bir şekilde klemplayerek kanın

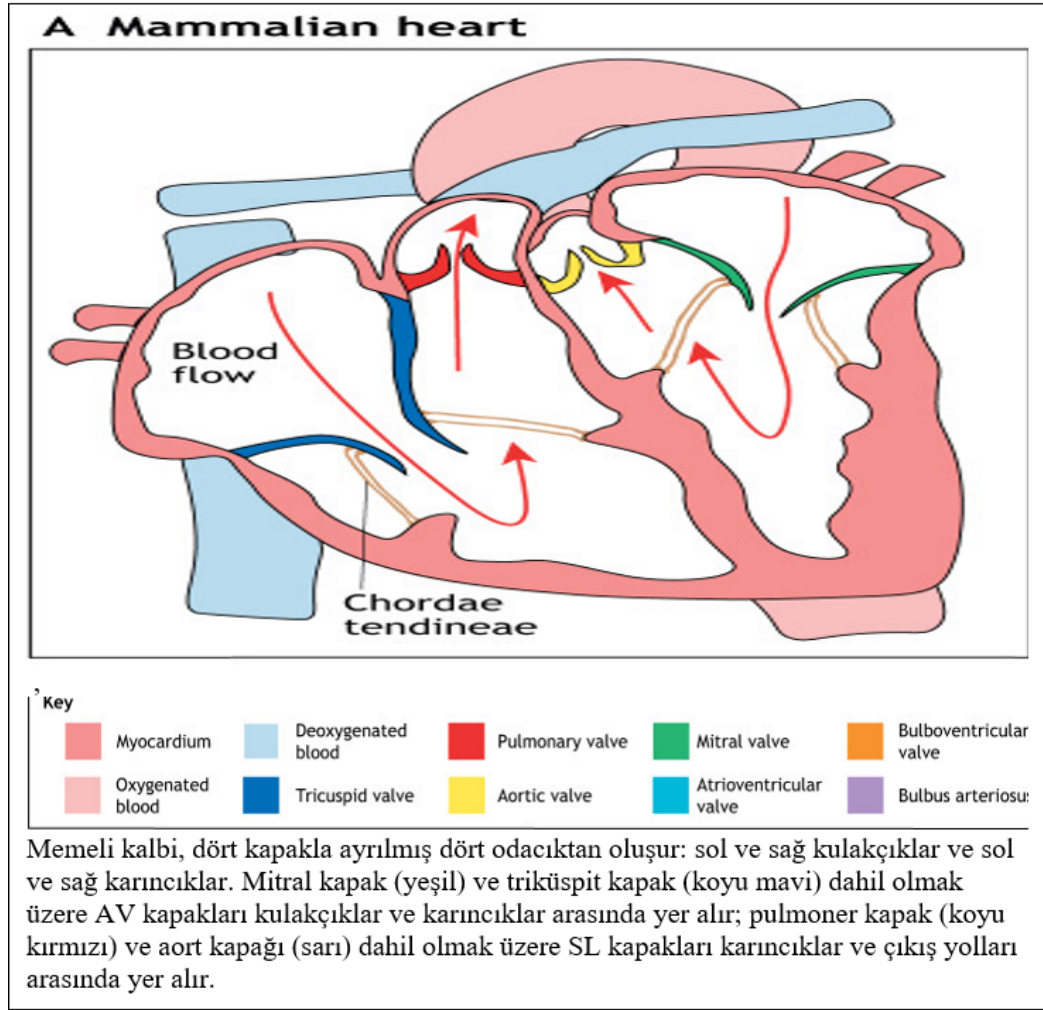
korunmasını ve dolaşımın sürdürülmesini sağlamıştır. İlk başarılı KPB deneyleri 1952 yılında köpekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. 18 Mayıs 1953'te ise genç kadın hastada Atrial Septal Defekt (ASD) onarımı başarıyla uygulanmıştır(Hosain vd., 2023). KPB, 1953'ten beri kardiyak patolojilerin cerrahi tedavisinde kullanılmaktadır. KPB işleminin asıl amacı miyokard ile diğer organların hipo-perfüzyondan korunmasıdır. Kalp cerrahisinin uygulanmaya başladığı ilk yıllarında yapılan birçok açık kalp ameliyatı çalışan kalplerde gerçekleştiriliyordu. Ancak, araştırmalar sonucunda KPB ve kardiyopleji tekniklerinin geliştirilmesi sonucunda çoğu Koroner Arter Bypass Greftleme (KABG) işlemi artık kalp-akciğer makinesi yardımıyla gerçekleştirilmeye başlanmıştır(Alexi-Meskishvili vd., 2011).

1.1. Kardiyovasküler Cerrahi Tarihçesi

1953 yılında Philadelphia'da John H. Gibbon Jr., Atrial Septal Defekti ve önemli bir sol-sağ şanti olan 18 yaşındaki bir hastada kalp-akciğer makinesi yardımıyla ilk başarılı insan kalp ameliyatını gerçekleştirdi. Gibbon, 26 dakika boyunca hastanın kalbini, hastanın atardamarları ve toplardamarları kullanılarak kalp-akciğer makinesine bağlı tuttu. Kan, bir pompa makinesine ve oksijenatöre dolaştı ve hastaya geri döndü. Bu ameliyat, kalp ve akciğerlerin ve kardiyopulmoner sistemin fonksiyonlarının geçici olarak yerini alan bir kalp-akciğer makinesinin kullanıldığı dünyadaki ilk ameliyattı olarak kayıtlara geçmiştir (Carvalho Lima, 2025).

1.2. Kalbin Embriyolojisi

İnsan ilk embriyo halinde oluşan ilk organ olarak kalp, gelişmekte olan embriyoda kanı pompalamak gibi işleve sahiptir. Oluşan bu kan akışı ve sıvı kuvvetleri modeli, kalp odacıklarının gelişimine, kalp kapakçıklarının oluşumu da dahil olmak üzere katkıda bulunur. Omurgalı kalbinin kulakçıkları ve karıncıkları, Atrioventriküler (AV) kapakçıklar (mitral kapak ve triküspit kapak) ile ayrılırken, aort ve pulmoner arterin tabanındaki yarım ay kapakçıkları (aort kapak ve pulmoner kapak) karıncıkları çıkış yolundan ayırır. Bu kapakçıklar birlikte, kanın kalpte doğru yönde akmasını sağlar. Anormal kapak gelişimi, kapak yaprağı anatomisi ve fonksiyonundaki kusurlar da dahil olmak üzere en yaygın doğuştan kalp malformasyonlarına neden oluşturur (O'Donnell A. vd., 2020).



Şekil 1.1. Kalbin Yapısı

1.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyomiyopatiler, kalbin yapısal ve fonksiyonel değişiklikleriyle karakterize edilen karışık bir hastalık grubudur. Dilate kardiyomiyopati, kalp yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biridir. Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), çok sayıda gendeki mutasyonlardan kaynaklanan en yaygın kalıtsal kalp hastalıklarındandır. Kısıtlayıcı kardiyomiyopati (RCM), ventriküler duvarların sertleşmesine, diyastolik disfonksiyona, artmış diyastol sonu basıncına ve genişlemiş atriumlara yol açan bir kalp kası hastalığıdır. Aritmojenik kardiyomiyopati (ARCV), miyokardın fibrofati doku ile yer değiştirmesiyle karakterize bir patolojidir ve özellikle genç hastalarda aritmilerin gelişmesine, sistolik fonksiyonun azalmasına ve ani kalp ölümüne neden olur. Takotsubo kardiyomiyopati, stres kaynaklı kardiyomiyopati yada

kırık kalp sendromu olarak da bilinir ve şiddetli duygusal veya fizyolojik strese yanıt olarak sol ventrikül disfonksiyonunun ani başlangıcı olarak tanımlanır (Ciarambino T, 2021).

1.4. Kardiyopulmoner Bypass'ın Tarihçesi

Kalp cerrahisinin tarihsel gelişimi açısından dikkate değer dönüm noktalarından biri, 1916 yılında tıp fakültesi üçüncü sınıf öğrencisi Jay McLean tarafından antikoagülan özellik gösteren heparinin keşfedilmesidir. Bu keşif, ilerleyen yıllarda kalp ve damar cerrahisinde antikoagülan tedavilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır (McLean, 1959). Heparinin keşfi, kalp cerrahisinin gelişiminde önemli bir dönüm noktası olmuş ve ekstrakorporeal dolaşım tekniklerinin uygulanabilmesi için gerekli bilimsel altyapının oluşmasına katkı sağlamıştır. Ekstrakorporeal dolaşım alanındaki çalışmaların öncülerinden olan John Gibbon, 1930 yılında masif pulmoner emboli nedeniyle kaybettiği bir hastasından etkilenecek bu alana yönelmiştir. Uzun yıllar boyunca yürüttüğü araştırmalar, İkinci Dünya Savaşı nedeniyle bir süre kesintiye uğramış olsa da çalışmalarını savaş sonrasında sürdürmüştür. Gibbon, 6 Mayıs 1953 tarihinde IBM ile iş birliği içinde geliştirdiği kalpakciğer makinesini kullanarak bir hastada Atriyal Septal Defekt onarımını başarıyla gerçekleştirmiş ve açık kalp cerrahisi tarihinde önemli bir başarıya imza atmıştır (Leontyev S, 2012). Aynı dönemde C. Walton Lillehei, "kontrollü çapraz dolaşım" (controlled cross-circulation) olarak adlandırılan yenilikçi bir yöntem geliştirmiştir. Bu teknikte, aynı kan grubuna sahip sağlıklı bir aile bireyinin dolaşım sistemi ile hastanın arteriyel ve venöz dolaşımı geçici olarak birbirine bağlanarak cerrahi girişim süresince gerekli dolaşım desteği sağlanmıştır. Söz konusu yaklaşım, daha sonraki yıllarda geliştirilen kardiyopulmoner bypass sistemlerinin temelini oluşturan yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Kardiyopulmoner bypass teknolojisinin gelişim sürecinde, 1950–1980 yılları arasında oksijenasyon amacıyla ağırlıklı olarak kabarcıklı (bubble) oksijenatörler kullanılmıştır. Ancak bu sistemlerin yüksek miktarda gaz ve partikül embolisi oluşturma riski taşıdığı anlaşıncaya, yerlerini zamanla membran oksijenatörlere bırakmıştır. Günümüzde ekstrakorporeal dolaşım uygulamalarında daha güvenli ve etkin gaz değişimi sağlamaları nedeniyle membran oksijenatörler standart olarak tercih edilmektedir. (Gaylor JDS, 1988; Groom RC, 2011).

Ekstrakorporeal dolaşım teknolojisinin gelişiminde oksijenatör tasarımlarına yönelik önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu kapsamda, Gibbon 1937 yılında ilk film oksijenatör modellerinden birini geliştirmiş, Björk ise 1948 yılında bu alandaki çalışmalara katkı sağlamıştır. Daha sonraki dönemde DeWall (1950) ve Rygg-Kyvsgaard (1956) tarafından geliştirilen bubble oksijenatörler, kardiyopulmoner bypass uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve açık kalp cerrahisinin gelişiminde önemli rol oynamıştır. Membran oksijenatörler ilk kez 1963 yılında Bodell tarafından kardiyopulmoner bypass uygulamalarında kullanılmıştır. Sağladıkları daha etkin gaz değişimi ve düşük emboli riski nedeniyle bu teknoloji kısa sürede yaygınlaşmış, günümüzde açık kalp cerrahisinde kullanılan standart oksijenasyon yöntemi hâline gelmiştir. Oksijenatör teknolojisi ve kardiyopulmoner bypass sistemlerinde elde edilen gelişmeler sayesinde dünya genelinde her yıl 500.000'in üzerinde açık kalp cerrahisi operasyonu başarıyla gerçekleştirilmektedir. Türkiye'de kalp-akciğer makinesi kullanılarak gerçekleştirilen ilk açık kalp ameliyatı, 10 Aralık 1960 tarihinde Mehmet Tekdoğan tarafından Hacettepe Üniversitesinde uygulanmıştır. Bu öncü girişimin ardından, 1962 yılında Hacettepe Çocuk Hastanesinde açık kalp cerrahisi uygulamaları düzenli olarak gerçekleştirilmeye başlanmış ve bu alandaki cerrahi deneyim giderek artmıştır. (Yalçınbaş YK.; Sarıoğlu T, 2013).

1.5. Kalp -Akciğer Makinası

Kalp-akciğer sistemi, kalp ve akciğerlerin fizyolojik işlevlerini geçici olarak üstlenerek dokulara oksijen (O_2) açısından zenginleştirilmiş ve karbondioksitten (CO_2) arındırılmış kanın iletilmesini sağlar. (Edmunds LH, 1996).

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sistemi aşağıdaki temel bileşenlerden oluşmaktadır:

- Kanüller (aortik, venöz vb.)
- Hatlar (tubing set)
- Rezervuar
- Pompa
- Oksijenatör
- Isı değiştirici
- Filtreler

- Kardiyopleji setleri
- Hemofiltrasyon sistemi

Kardiyopulmoner bypass devresinde yardımcı elemanlar:

- Vent sistemleri
- Aspiratörler
- Kardiyopleji uygulamasını sağlayan cihaz ve ekipmanlar

Perfüzyonun sağlanmasında kullanılan kalp-akciğer makinesinin temel bileşenleri genel olarak benzerlik göstermekle birlikte, devre tasarımı ve teknik özellikler, kullanılan merkeze ve üretici firmaya bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.



Şekil 1.2. Kalp-Akciğer Makinası

1.5.1. 1.5.1.Oksijenatörler

Oksijenatörler, akciğerlerin gaz değişim fonksiyonunu ekstrakorporeal dolaşım sırasında taklit etmek amacıyla geliştirilmiş cihazlardır. Venöz rezervuardan gelen kan, gravitasyonel etkinin de katkısıyla oksijenatör içerisine yönlendirilir ve burada genişletilmiş temas yüzeyi boyunca dağılarak gaz değişimine uygun hale getirilir. Bu süreçte kanın oksijenlenmesi ve karbondioksitten uzaklaştırılması eş zamanlı olarak gerçekleştirilir. Gaz

değişimi, atmosferik basınca yakın koşullarda ve açık sistem prensipleri çerçevesinde sağlanmaktadır. Güncel uygulamalarda oksijenatörler temel olarak membran ve bubble (kabarcıklı) tip olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır(Kirklin JW, 1955).

Bubble Oksijenatörler:

Bubble oksijenatörler, membran oksijenatörlerden farklı olarak venöz rezervuara bağlı çalışan ve venöz hat ile pompa arasında konumlanan sistemlerdir. Venöz kan, ilk aşamada karışım haznesine ulaşır ve burada oksijen gazı ile temas ederek küçük kabarcıkların oluşmasını sağlayan bir yapıdan geçer. Oluşan kan-kabarcık karışımı, ikinci bir bölmede köpük giderilmeden önce gaz değişiminin gerçekleşmesi amacıyla bir süre bekletilir. Kabarcıkların yüzey alanının yüksek olması, oksijenlenme etkinliğini artıran önemli bir faktördür. Bu sistemlerin membran oksijenatörlere göre en önemli avantajı daha düşük maliyetli olmalarıdır. Bununla birlikte, özellikle uzun süreli kullanımlarda kan hücrelerinde travmaya yol açabilmeleri ve bu durumun hücresel hasara neden olması önemli bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir. Ayrıca intraoperatif mikroemboli riskini artırdığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, her kabarcığın yabancı yüzey olarak algılanması nedeniyle inflamatuvar yanıtın artmasına da katkıda bulunabilmektedir(Hammon JW, 2008).

Membran Oksijenatör:

Membran oksijenatörler, kan ile gazın doğrudan temas etmediği, gaz değişiminin ince bir membran aracılığıyla gerçekleştiği sistemlerdir. Bu yapıda oksijen alımı ve karbondioksit eliminasyonu membran üzerinden difüzyon yoluyla sağlanır. Bu yöntem sayesinde kanın şekilli elemanlarının mekanik travmaya maruz kalma oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Oksijenin plazma içinde difüzyonunun sınırlı olması nedeniyle etkin gaz değişimi için geniş bir temas yüzeyi gereklidir. Membran oksijenatörlerde oksijen ve karbondioksit değişimi membran yüzeyinin iki ayrı tarafında eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir. Sabit yüzey yapısı nedeniyle kan bu yüzeyle temas ettiğinde plazma proteinlerinin membran üzerine adsorbe olduğu ve bu durumun protein aktivasyonunu azaltıcı yönde etki gösterdiği belirtilmektedir. Düşük düzeyde partikül ve hava embolisi riski ile kan elemanlarına daha az zarar vermesi nedeniyle membran oksijenatörlerin daha uzun süreli kullanıma uygun olduğu kabul edilmektedir (Esato K, 1975).



Şekil 1.3. Membran Oksijenatör

1.5.2. Venöz Kanüller

Venöz kanül, ekstrakorporeal dolaşım sırasında hastaya ait venöz kanın venöz rezervuara güvenli ve etkin bir şekilde aktarılmasını sağlayan temel bileşenlerden biridir. Venöz drenajın etkinliği büyük ölçüde yerçekimi prensibine bağlı olup, rezervuarın hastadan daha düşük seviyede konumlandırılması ile kan akımı desteklenmektedir. Venöz kanülasyon sırasında kullanılan kanül çapı, hastanın vücut yüzey alanına göre belirlenmekte ve bu parametre kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında hedeflenen akım düzeyi ile doğrudan ilişkilendirilmektedir.

Venöz kanülasyon genel olarak santral ve periferik olmak üzere iki ana yöntemle gerçekleştirilmektedir. Santral kanülasyon, vena kava veya sağ atriyum üzerinden uygulanabilmekte olup atriokaval ya da selektif bikaval teknikler şeklinde gerçekleştirilmektedir. Koroner arter bypass cerrahisi ve aort kapak replasmanı gibi girişimlerde sıklıkla atriokaval kanülasyon tercih edilirken, çocuk kardiyak cerrahisi ve kapak cerrahisi olgularında genellikle selektif venöz kanülasyon kullanılmaktadır.

Periferik venöz kanülasyon ise özellikle minimal invaziv girişimlerde ve reoperatif cerrahilerde tercih edilmekte olup en sık femoral ve internal juguler venler kullanılmaktadır. Periferik kanülasyon uygulanan olgularda venöz drenajın artırılması amacıyla sisteme negatif basınç uygulanabilmekte ve bu değer genellikle yaklaşık 40 cmH₂O düzeyinde tutulmaktadır.



Şekil 1.4. Venöz Kanüller

1.5.3. Arteriyel Kanüller

Arteriyel kanülasyon, femoral ve karotis arterler ile birlikte çıkan aort, arkus aorta ve aksiller arter gibi santral ve periferik damarlar üzerinden gerçekleştirilebilmektedir. Kardiyo-pulmoner bypass (KPB) sırasında hedeflenen akım değerleri esas alınarak kullanılacak aort kanülünün çapı, hastanın vücut yüzey alanına uygun olacak şekilde belirlenmektedir. Uygun olmayan kanül çapı veya kanül ucunda meydana gelebilen yüksek hızlı akımlar; hemoliz, ateroemboli, damar diseksiyonu ve kavitasyon gibi ciddi komplikasyonların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Arteriyel kanülasyona bağlı en önemli komplikasyonlardan biri aort diseksiyonudur. Bu komplikasyonun gelişmesi durumunda kanülün alternatif bir periferik artere yönlendirilmesi, hastanın 18–20°C aralığına kadar soğutulması ve hemodinamik durumun yakından izlenmesi gerekmektedir. Aort kanülasyonuna bağlı diseksiyon olgularında erken dönem mortalite oranının yaklaşık %50 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (Leontyev S, 2012).

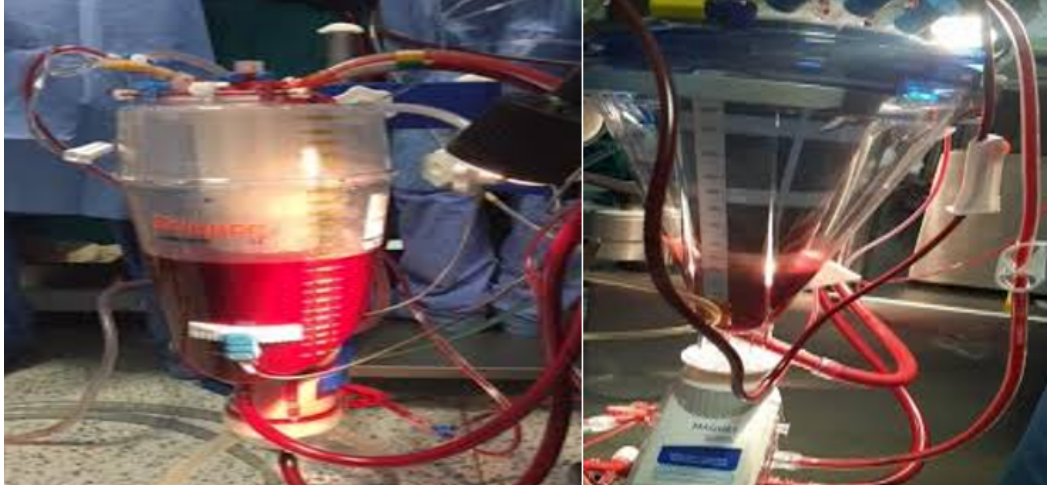


Şekil 1.5. Arteriyel Kanül

1.5.4. Venöz Rezervuar

Venöz rezervuar, kardiyopulmoner bypass devresinin temel bileşenlerinden biri olup, hastanın venöz dolaşımından gelen kanın geçici olarak depolanmasını, hava kabarcıkları ile partikül içeren kalıntıların uzaklaştırılmasını sağlar. Genellikle polivinil esaslı materyallerden üretilen bu sistem, kan-hava bariyerine sahip olup venöz dönüş ile arteriyel pompa akımı arasındaki hacim dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Yaklaşık üç litre kapasiteye sahip olan venöz rezervuar, venöz dönüşün geçici olarak azalması durumunda içerdiği kan hacmi sayesinde arteriyel akımın kısa süreli devamlılığının sürdürülmesine olanak tanımaktadır.

Venöz rezervuarlar, yapılarına göre açık sistem (sert rezervuar) ve kapalı sistem (yumuşak rezervuar) olmak üzere iki farklı grupta sınıflandırılmaktadır. Venöz drenaj, hidrostatik basınç prensibine bağlı olarak gerçekleştiğinden rezervuarın hasta seviyesinin altında konumlandırılması ve yeterli negatif basıncın oluşturulması gerekmektedir. Ayrıca intravenöz sıvılar ve gerekli ilaçlar dolaşıma çoğunlukla venöz rezervuar aracılığıyla eklenmektedir. Kardiyopulmoner bypass süresince rezervuar içerisindeki sıvı düzeyinin sürekli izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Rezervuar hacminin kritik seviyenin altına düşmesi, arteriyel hatta hava girişine ve buna bağlı ciddi komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir (Leschinsky vd., 1991).



Şekil 1.6. Venöz Rezervuar

1.5.5. Isı Değiştirici

Isı değiştirici, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında ekstrakorporeal dolaşımdaki kanın kontrollü olarak soğutulması veya ısıtılması amacıyla kullanılan temel bileşenlerden biridir. Bu sistem, beyin başta olmak üzere yaşamsal organların metabolik aktivitesini ve oksijen tüketimini azaltmak, ayrıca istenen sistemik hipotermi düzeyini oluşturmak ve korumak amacıyla kullanılmaktadır. Isı transferi, farklı sıcaklıktaki su ile kanın birbirine karışmadan karşı akım prensibi doğrultusunda ilerlediği bir sistem aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

KPB süresince yeniden ısıtma aşamasında kan sıcaklığı genellikle 37°C'ye kadar yükseltilmektedir. Güvenli bir yeniden ısıtma sağlanabilmesi için hasta ile pompa sıcaklığı arasındaki farkın yaklaşık 5–10°C arasında tutulması önerilmekte, böylece gaz embolisi gelişme riski azaltılmaktadır. Normotermik KPB uygulamalarında vücut sıcaklığının korunmasına katkı sağlayan ısı değiştiriciler, hipotermik KPB sırasında ise kanın ve dolayısıyla vücudun hedeflenen sıcaklığa düşürülmesini sağlamaktadır. Cerrahi işlemin tamamlanmasının ardından yeniden ısıtma işlemi gerçekleştirilerek hastanın normotermik duruma dönmesi desteklenmektedir.

Isı değiştiriciler bağımsız bir ünite şeklinde kullanılabildiği gibi, günümüzde daha yaygın olarak oksijenatör ile entegre edilmiş tek kullanımlık sistemler halinde

de üretilmektedir. Yeniden ısıtma sürecinde kan sıcaklığı her 1°C artış için ortalama 3–4 dakikalık bir süre içerisinde yükselmektedir. Venöz ve arteriyel hatlar arasındaki sıcaklık farkının erişkin hastalarda 10°C'yi aşması, proteinlerde yapısal değişikliklere ve eritrositlerde hemolize yol açabilmektedir. Bu durum, mikroemboli oluşum riskini artırabileceğinden arteriyel kan sıcaklığı ile ısı değiştiricide dolaşan suyun sıcaklığı arasındaki farkın 8°C'nin üzerine çıkmamasına dikkat edilmelidir (Sarıbulbül O.)

1.5.6. Pompalar

Kardiyopulmoner bypass (KPB) devresinde kan akımının sağlanması amacıyla farklı pompa sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler çalışma prensiplerine göre roller pompa, santrifüj pompa ve impeller pompa olmak üzere üç temel grupta sınıflandırılmaktadır.

1.5.6.1. Roller Pompa

Roller pompalar, kardiyopulmoner bypass uygulamalarında son otuz yıldır yaygın olarak kullanılan pompa sistemlerinden biridir. Genellikle çift döner başlıklı olarak tasarlanan bu pompalar, silindirik rotorların pompa hattını belirli bir basınçla sıkıştırması sonucu kanı ileri yönde hareket ettirme prensibiyle çalışmaktadır. Basit tasarımı, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle klinik uygulamalarda güvenilir bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

Roller pompalarda oluşturulan akım; pompanın dönüş hızı, kullanılan tüpün iç çapı ve sıkıştırılan hattın uzunluğu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Devrenin çıkış hattında herhangi bir obstrüksiyon bulunmadığı sürece oluşturulan akımın sürekliliği korunmaktadır. Bununla birlikte, pompanın kalibrasyonunda veya oklüzyon ayarlarında meydana gelebilecek hatalar ile tüp materyaline bağlı deformasyonlar; kan elemanlarında mekanik hasar, akım performansında azalma ve hava embolisi gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir (T. C. Millî Eğitim Bakanlığı Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Kalp-Akciğer Makineleri, 2010).

1.5.6.2. Santrifüj Pompalar

Santrifüj pompalar, elektrik motoru ile yüksek hızda dönen bir impeller veya koni aracılığıyla çalışan kinetik pompa sistemleridir. Çalışma prensibi, merkezkaç kuvveti oluşturularak kanın pompa içerisinde girdap hareketi yapmasının sağlanmasına ve bu

hareket sonucunda ileri yönde akım oluşturulmasına dayanmaktadır. Kan akımı, dönen impellerin meydana getirdiği basınç farkı sayesinde devam ettirilmektedir. Bu pompa sistemlerinde devreye giren düşük hacimli hava kabarcıkları genellikle pompanın çalışma mekanizmasını olumsuz etkilememektedir. Ancak sisteme yaklaşık 50 mL'nin üzerinde hava girmesi durumunda pompanın güvenlik mekanizması devreye girerek çalışması durdurulabilmektedir. Bu özellik, hava embolisi riskinin azaltılmasına yönelik önemli güvenlik avantajlarından biri olarak değerlendirilmektedir (T. C. Millî Eğitim Bakanlığı Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Kalp-Akciğer Makineleri, 2010).

1.5.6.3. İmpeller Pompalar

İmpeller pompalar, yüksek hızda dönen çarklar aracılığıyla çalışan pompa sistemleridir. Bu sistemlerde kan, impellerin oluşturduğu dönme hareketi sayesinde pompa içerisinde yönlendirilerek çıkış hattına doğru iletilmektedir. Döner çarkların meydana getirdiği hidrodinamik kuvvet ile sürekli bir akım sağlanmakta olup, bu mekanizma sonucunda nonpulsatil kan akışı elde edilmektedir (Edmunds vd., 1996).

1.5.7. Devre Elemanları

1.5.7.1. Venöz Hat

Venöz hat, venöz kanüller ile venöz rezervuar arasında bağlantıyı sağlayan devre elemanıdır. Hastanın venöz dolaşımından gelen kan, yerçekimi etkisiyle daha düşük seviyede konumlandırılan venöz rezervuara taşınarak ekstrakorporeal dolaşıma aktarılmaktadır.

1.5.7.2. Arteriyel Pompa Hattı

Arteriyel pompa hattı, genellikle 3/8 inç iç çapa sahip olup venöz rezervuar çıkışı ile oksijenatörün venöz girişi arasında bağlantıyı sağlamaktadır. Bu hat aracılığıyla venöz rezervuardan alınan kan, pompa yardımıyla oksijenatöre iletilmektedir.

1.5.7.3. Kardiyotomi Hatları

Kardiyotomi hatları, kardiyotomi rezervuarı ile venöz rezervuar arasında yer alan ve genellikle 3/8 inç iç çapa sahip olan bağlantı elemanlarıdır. Bu hatlar, cerrahi alandan toplanan kanın venöz rezervuara geri kazandırılmasında görev almaktadır.

1.5.7.4. Quick Prime Hattı

Quick prime hattı, kardiyopulmoner bypass sırasında devreye hızlı bir şekilde volüm eklenmesi veya prime solüsyonunun hazırlanması amacıyla kullanılan bir hattır. Genellikle 3/8 veya 1/4 inç iç çapa sahip olup, devreye hızlı sıvı transferine olanak sağlamaktadır.

1.5.7.5. Manifold Sistemi

Manifold sistemi, üç veya dört adet üçlü musluktan oluşan ve devreye entegre edilen bir bağlantı sistemidir. Bu yapı, venöz veya arteriyel kan örneklerinin alınmasına ve sistem içi basınç ile akım parametrelerinin izlenmesine olanak tanımaktadır.

1.5.7.6. Kardiyoplejinin Verilme Sistemi

Kalbin pompalama işlevini devre dışı bırakmak amacıyla hazırlanan ve diğer solüsyonları kalbe verilmesi için kullanılan sistemdir.

1.5.7.7. Aspirasyon Sistemleri ve Vent Hatları

Aspirasyon sistemleri, sol ventrikül aspirasyon sistemi ile kardiyotomi aspirasyon sistemi olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Sol ventrikül aspirasyon sistemi, kardiyopulmoner bypass sırasında ventriküllerde kan birikimini önleyerek ventrikül distansiyonunun gelişmesini engeller ve miyokardın korunmasına katkı sağlar. Kardiyotomi aspirasyon sistemi ise cerrahi alanda biriken kanın toplanarak yeniden perfüzyon devresine kazandırılmasını amaçlamaktadır. Aspirasyon hattı ile ventrikülden veya cerrahi sahadan alınan kan önce kardiyotomi rezervuarına, ardından venöz rezervuara ya da filtre içeren venöz rezervuar sistemine yönlendirilmektedir. Aspirasyon sırasında uygulanan vakum basıncının uygun düzeyde tutulması, kan hücrelerinde oluşabilecek mekanik hasarın azaltılmasına katkı sağlarken, filtre sistemleri ise hava kabarcıkları ve pıhtı oluşumuna bağlı embolik materyallerin dolaşıma katılmasını önlemektedir (Kirklin J.W, 1955).

1.5.7.8. Tubing Set

Kardiyopulmoner bypass (KPB) cihazı ile hasta arasındaki bağlantıyı sağlayan yapılar tubing set (hat sistemi) olarak adlandırılmaktadır. Bu hatların üretiminde en sık polivinil klorür (PVC) kullanılırken, bağlantı elemanlarında genellikle polikarbonat materyal tercih edilmektedir. Tubing setler çoğunlukla şeffaf, toksik olmayan ve yırtılmaya karşı dirençli malzemelerden imal edilmektedir.

Cerrahi uygulamalar sırasında hatların mümkün olduğunca kısa tutulması, kullanılan prime solüsyonu miktarının azaltılması ve kanın yabancı yüzeylerle temas süresinin sınırlandırılması açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Operasyon öncesinde hatların heparin ile kaplanması (heparin kaplı devreler) son yıllarda kullanılan yöntemlerden biri olup, sistemik heparin ihtiyacını azaltmayı hedeflemektedir. Bu yaklaşımın kanama ve trombotik komplikasyonları azaltabileceği öne sürülmekle birlikte, etkinliği ve klinik avantajları konusunda kesinlik kazanmış ortak bir görüş bulunmamaktadır (Mahmood S, 2012).

1.5.7.9. Filtreler

Hava kabarcıkları ile partiküler mikroemboli oluşumunu azaltmak ve kanın doku elemanlarında oluşturabileceği hasarı önlemek amacıyla filtre sistemleri kullanılmaktadır. Bu filtreler, akımı belirgin şekilde engellemeyecek düzeyde düşük dirençli ve gözenekli bir yapıya sahiptir. Kardiyopulmoner bypass sistemlerinde kardiyotomi, gaz, kardiyopleji ve kan filtreleri olmak üzere dört temel filtre tipi bulunmaktadır.

1.5.7.10. Hemofiltrasyon

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında gelişen ağır hemodilüsyon durumlarında, kanın konsantrasyonunun artırılması ve hemoglobin düzeylerinin yükseltilmesi amacıyla hemofiltrasyon yöntemi uygulanmaktadır. Bu sistemler, oksijenatörlere benzer şekilde yarı geçirgen membran yapısına sahip olup, belirli büyüklükteki moleküllerin geçişine izin veren porlardan oluşmaktadır. Hemofiltrasyon cihazları venöz ve arteriyel hatlara entegre edilebilmekte ve KPB devresi içerisindeki fazla sıvının uzaklaştırılmasını sağlayarak hemokonsantrasyon oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır.

1979 yılından itibaren klinik kullanıma giren hemofiltrasyon sistemleri, ilk dönemlerde daha çok sıvı dengesinin düzenlenmesi amacıyla sınırlı endikasyonlarda kullanılmaktayken, günümüzde kullanım alanı genişlemiş ve özellikle sıvı yükü bulunan pediatrik ve erişkin hastalarda daha yaygın olarak tercih edilmeye başlanmıştır.

1.6. KARDİYOPULMONER BYPASS

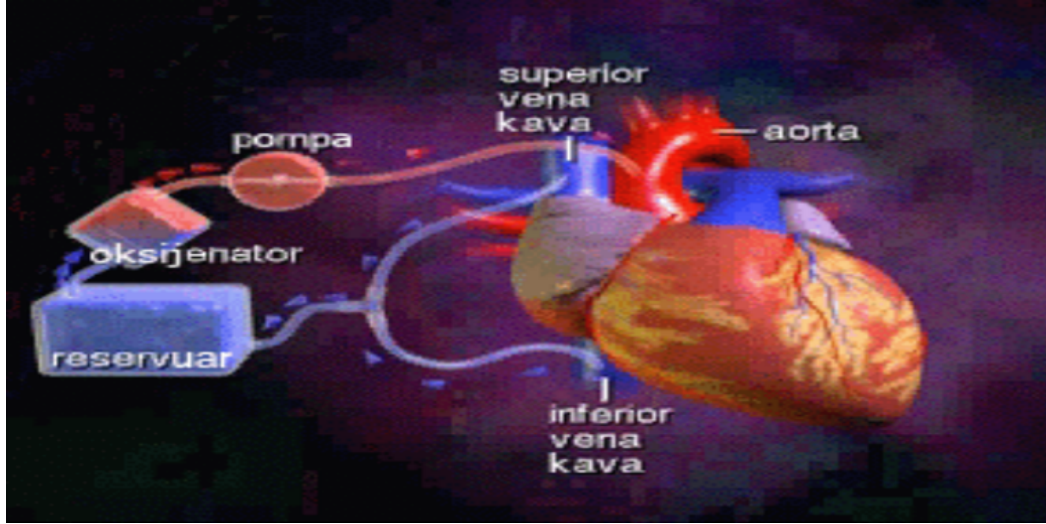
Kardiyopulmoner bypass (KPB), 70 yılı aşkın süredir kullanılan ve kalp cerrahisi girişimlerinin güvenli şekilde gerçekleştirilmesine olanak sağlayan bir ekstrakorporeal perfüzyon sistemidir. Son yıllarda teknolojik gelişmeler sayesinde KPB sistemleri daha

güvenli, kontrollü ve fizyolojik koşullara daha yakın şekilde uygulanabilir hale gelmiştir. Perfüzyon sistemi, KPB uygulaması sırasında dolaşım ve solunum fonksiyonlarının tamamen veya kısmen desteklenmesini sağlamaktadır.

Açık kalp cerrahisinin etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için kalp boşluklarındaki kanın boşaltılması, kardiyak aktivitenin geçici olarak durdurulması ve akciğerlerin gaz değişim fonksiyonunun devre dışı bırakılması gerekmektedir. Bu süreçte kalp ve akciğerlerin tüm fizyolojik fonksiyonları, kalp-akciğer makinesi olarak adlandırılan sistem tarafından geçici olarak üstlenilmektedir (Edmunds, 1996).

Kalp cerrahisinde, cerrahi alanın kansız ve hareketsiz bir ortamda çalışabilmesi amacıyla kalbin pompalama fonksiyonu ile akciğerlerin solunum görevini geçici olarak üstlenen sistem kalp-akciğer makinesi (pompa) olarak adlandırılmaktadır. Kalp ve akciğerlerin geçici olarak devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın ekstrakorporeal bir sistem aracılığıyla sürdürüldüğü bu uygulama ekstrakorporeal dolaşım, bu yöntem kullanılarak gerçekleştirilen cerrahi girişimler ise kardiyopulmoner bypass (KPB) ve açık kalp cerrahisi olarak tanımlanmaktadır.

KPB'nin temel prensibi, hastadan santral venler veya doğrudan sağ atriyum aracılığıyla alınan venöz kanın bir rezervuarda toplanması, oksijenatörden geçirilerek gaz değişiminin sağlanması ve filtrasyon aşamasından sonra asendan aorta veya santral arterlere yerleştirilen kanül aracılığıyla yeniden sistemik dolaşıma verilmesi esasına dayanmaktadır. Bu sistemin bileşenleri; toksisite, mutajenite ve immünojenisitesi düşük olan, aynı zamanda doku uyumluluğu yüksek teflon, polikarbonat ve titanyum gibi materyallerden üretilmektedir.



Şekil 1.7. KPB uygulamasının şematik görünümü

1.6.1. Monitörizasyon

Öncelikle kalp-akciğer makinesi hazırlanarak başlangıç (prime) volümü ile devre hatlarının hava ve olası partiküler kontaminasyondan arındırılması sağlanır. Pompa sistemine geçilmeden önce arteriyel hattın oklüzyon uygunluğu mutlaka kontrol edilmelidir. Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulamasının güvenliğini artırmak amacıyla elektrokardiyografi (EKG), invaziv arter basıncı ve santral venöz basınç değerleri sürekli olarak monitorize edilmektedir.

Hastanın sıvı dengesi ve renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Foley kateter aracılığıyla idrar çıkışı izlenirken, rektal ve/veya nazofaringeal probalar yardımıyla vücut ısısı takip edilmektedir. KPB süresince oksijenasyon durumu, asit-baz dengesi, elektrolit düzeyleri, hematokrit ve kan şekeri gibi parametreler aralıklı arteriyel kan gazı analizleri ile düzenli olarak değerlendirilmektedir.

1.6.2. Prime Volümü

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında oluşturulan hipotermi, kan viskozitesini artırarak mikrovasküler dolaşımda bozulmaya yol açabilmektedir. Bu durumun önlenmesi amacıyla hemodilüsyon uygulanması gerekmektedir. Prime solüsyonu ile sağlanan hemodilüsyon, KPB sürecinde kan hücreleri ve plazma proteinlerine yönelik mekanik

travmayı azaltmakta, idrar çıkışını artırarak elektrolit dengesi üzerinde (özellikle sodyum ve potasyum düzeylerinde) düzenleyici etki göstermekte ve akut tübüler nekroz (ATN) riskini azaltmaktadır. Ayrıca hipotermi sırasında artan kan viskozitesinin düzeltilmesine katkı sağlamaktadır (DeBois WJ, 2002). Bunun yanı sıra, gereksiz kan ürünlerinin kullanımının önlenmesi ile birlikte bu ürünlere bağlı gelişebilecek olası komplikasyonlar ve enfeksiyon riskleri de azaltılmaktadır. Koroner Arter Bypass Greftleme (KABG) sonrası erken postoperatif dönemde yüksek hematokrit düzeyleri ile miyokard enfarktüsü (MI) gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu da bildirilmektedir (Spiess vd.,1998).

Prime Volümü İçeriği:

Prime volümü, kan ile izoosmotik özellikte olacak şekilde hazırlanmakta olup plazmanın pH değeri ve iyonik kompozisyonuna benzer dengeli elektrolit solüsyonları içermektedir. Erişkin hastalarda genellikle yaklaşık 2 litre hacminde uygulanmaktadır. Anemi bulunmayan erişkin ve pediatrik olmayan olgularda prime solüsyonuna rutin olarak kan ürünü eklenmemektedir. Bununla birlikte, aşırı hemodilüsyonun önlenmesi ve transfüzyon gereksiniminin azaltılması amacıyla bazı durumlarda otolog kan kullanımı tercih edilebilmektedir.

Geçmişte yalnızca kan ile hazırlanan prime solüsyonlarına ilişkin erken deneyimlerin başarısız olduğu bildirilmiş; bu yaklaşımın splanknik dolaşımda kan göllenmesine ve şok tablosuna yol açarak homolog kan sendromu ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (Dow JW, 1960). Öte yandan, ısınma fazında diürezi artırmak amacıyla prime sıvısına 0,05 g/kg dozunda %20 mannitol eklenmesinin renal fonksiyonlar üzerinde koruyucu etki gösterdiği ifade edilmektedir (Fisher AR, 1998).

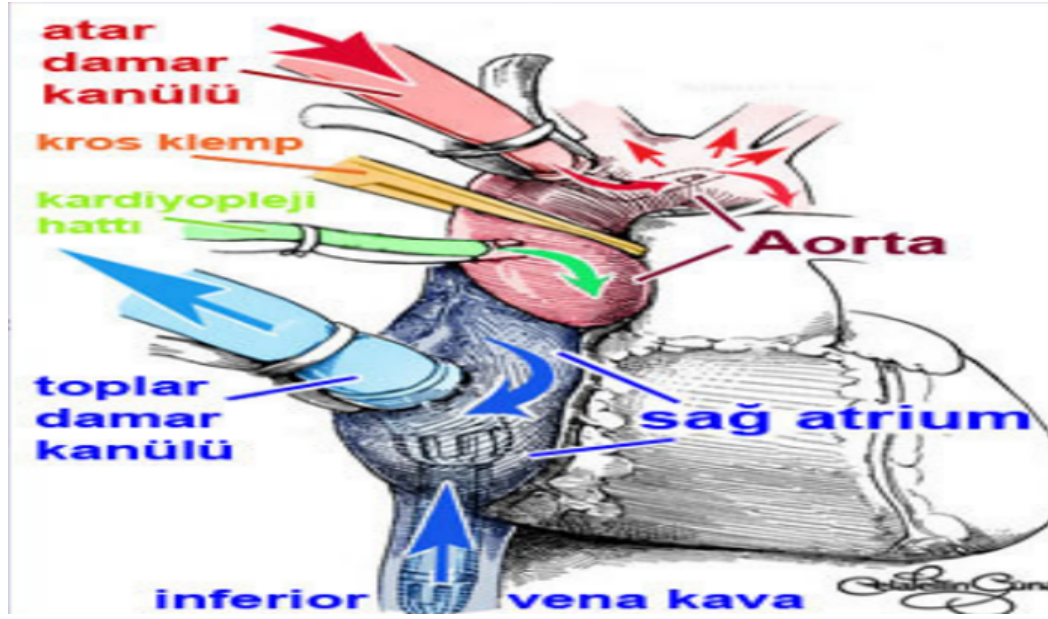
Optimal hemodilüsyon düzeyi konusunda literatürde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, orta dereceli hipotermi uygulanan erişkin hastalarda hematokrit değerinin genellikle %20–25 aralığında tutulması önerilmektedir. Isınma döneminde artan oksijen tüketimi göz önünde bulundurularak bu değerin yaklaşık %30 seviyelerine yükseltilmesi uygun kabul edilmektedir. Güvenli alt sınırın ise net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, hematokrit düzeyinin %15'in altına düşmesinin hemodilüsyonun olumsuz etkilerini belirgin hale getirdiği bildirilmektedir. Aşırı hemodilüsyon özellikle kardiyopulmoner

bypass'tan ayrılma döneminde subendokardiyal koroner perfüzyonun bozulmasına ve dilüsyonel koagülopati insidansında artışa neden olabilmektedir (Jonas RA, 2001).

Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması, genel anestezi altında median sternotomi gerçekleştirilmesi ve perikardın açılması ile başlar. KPB sırasında kanın non-endotelial yüzeylerle temas etmesi nedeniyle koagülasyonun önlenmesi amacıyla hastaya heparin uygulanarak sistemik antikoagülasyon sağlanır. Heparin, antitrombin-III (AT-III) aktivitesini artırarak trombin inhibisyonu üzerinden antikoagülan etki oluşturur. Antikoagülasyonun yeterliliği aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ile takip edilmekte olup, genellikle ACT değerinin 400 saniyenin üzerine çıkması sonrası kardiyopulmoner bypassa geçilmektedir.

Uygulama sürecinde kanülasyon işleminin ardından hasta vücut ısısının düşürülmesine başlanır. Kalp-akciğer makinesi aracılığıyla sistemik dolaşım sürdürülürken, ısı değiştirici yardımıyla kan sıcaklığı azaltılarak kontrollü hipotermi oluşturulur.

Arteriyel kanülasyon çoğunlukla asendan aortaya yapılmaktadır. Ancak asendan aorta, redo cerrahiler gibi bazı durumlarda asendan aortaya kanül yerleştirilmesi mümkün olmayabilir; bu gibi olgularda femoral, iliak veya aksiller arter alternatif giriş yolları olarak kullanılabilir. Venöz kanülasyon ise sıklıkla sağ atriyal apendiksten gerçekleştirilmekte, bazı durumlarda vena kava superior veya femoral venler üzerinden de uygulanabilmektedir.



Şekil 1.8. Kpb Şematik görüntüsü

Venöz kanül aracılığıyla hastadan alınan kan, venöz rezervuarda toplanır ve buradan kardiyopulmoner bypass (KPB) devresine yönlendirilir. Kan, oksijenatör ve ısı değiştirici ünitelerden geçirildikten sonra asendan aortaya yerleştirilen arteriyel kanül aracılığıyla, kalp ve akciğerlerin fonksiyonları bypass edilerek yeniden sistemik dolaşıma verilir. Aortaya iletilen kanın koroner dolaşıma geri kaçışını önlemek ve kardiyak aktivitenin durdurulmasını sağlamak amacıyla, aortanın arteriyel kanül ile kalp arasındaki segmentine kros klemp uygulanır. Kros klempin proksimalinde kalan aort bölümüne yerleştirilen kardiyopleji kanülü aracılığıyla kardiyoplejik solüsyon verilir ve bu solüsyon koroner dolaşım yoluyla miyokarda ulaşarak kardiyak arrest oluşturur. Bu sayede, sistemik dolaşım devam ederken kalp hareketsiz ve kansız bir ortamda cerrahi olarak müdahale edilebilir.

Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra kros klemp kaldırılır ve kalp yeniden çalışmaya başlar. Bu aşamada ısı değiştirici kullanılarak kan ısı kademeli olarak artırılır ve vücut sıcaklığı normotermiye döndürülür. Hemodinamik stabilite, arteriyel kan gazı değerleri, oksijenizasyon ve elektrolit dengesi uygun seviyelere ulaştığında kardiyopulmoner bypass sonlandırılır ve pompadan çıkış gerçekleştirilir. Bu süreçte heparinin etkisi, her 100 ünite heparin için 1–1,3 mg protamin uygulanarak nötralize edilir ve kanüller çıkarılır.

Bazı olgularda kalbin yeterli pompa fonksiyonunu geri kazanamaması nedeniyle normal arteriyel basınç sağlanamayabilir. Bu durumda kardiyopulmoner bypass yeniden başlatılarak geçici mekanik destek sağlanabilir. Yeterli kardiyak fonksiyon elde edilemediğinde inotropik ajanlar devreye sokulur; buna rağmen hemodinamik stabilite sağlanamazsa intraaortik balon pompası (IABP) desteği ile dolaşım desteklenerek pompadan çıkış gerçekleştirilir (Dereli Y, 2008).

1.6.3. Kardiyopulmoner Bypass'ın Olumsuz Etkileri

Kardiyopulmoner bypass (KPB), cerrahi girişimlerin kansız ve hareketsiz bir ortamda gerçekleştirilmesine olanak sağlayarak kardiyopulmoner cerrahinin temel uygulamalarından biri haline gelmiştir. Off-pump teknikler dışında, günümüzde kardiyovasküler patolojilerin cerrahi onarımında çoğu zaman vazgeçilmez bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, teknolojik gelişmeler ve cerrahi deneyimdeki artışa rağmen KPB, birçok organ ve sistem üzerinde farklı derecelerde fonksiyon bozukluklarına yol açabilmekte ve mortalite ile morbiditenin önemli nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

KPB sırasında endotel içermeyen yüzeylerle temas, gaz ve partikül embolileri gibi istenmeyen durumlar ile inflamatuvar yanıtın tetiklenmesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Fizyolojik olmayan akım özellikleri ve vasküler dirençte meydana gelen değişiklikler, organ perfüzyonunu olumsuz yönde etkileyerek doku oksijenasyonunda bozulmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle özellikle beyin, böbrekler ve diğer hayati organlarda hipoperfüzyona bağlı iskemi ve buna sekonder fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (Dereli Y, 2008).

1.6.4. Pompanın Kendisine Ait Komplikasyonlar

Kalp-akciğer makinesine bağlı komplikasyonların görülme sıklığının yaklaşık 1/1000–1500 oranında olduğu bildirilmektedir (Polanzo DA, 1997).

1.6.4.1. Masif Hava Embolisi

Arteriyel hatta hava girişi, bu komplikasyonların en sık nedeni olarak kabul edilmektedir ve genellikle venöz rezervuardaki volümün azalması veya tükenmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kurusz ve Wheeldon tarafından hava embolisi gelişen 458 olgunun

değerlendirildiği çalışmada, vakaların %44'ünde embolinin arteriyel hat kaynaklı olduğu ve bu olguların yarısından fazlasında nedenin perfüzyonist hatasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Kurusz M, 1990).

1.6.4.2. Kanama

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında uygulanan heparinizasyon, heparinin nötralizasyonu, fibrinolitik aktivitedeki artış ve kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle temas etmesi nedeniyle kanın şekilli elemanlarında, pıhtılaşma faktörlerinde ve plazma proteinlerinde hasar meydana gelebilmektedir. Bu süreç sonucunda kanama, hemoliz ve bazı durumlarda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

KPB sırasında dilüsyon ve tüketim mekanizmalarına bağlı olarak faktör V düzeyinde hafif azalma görülebilmekle birlikte, bu durum genellikle klinik olarak belirgin bir kanama problemine yol açmamaktadır. Bununla birlikte antitrombin eksikliği, heparin direnci, heparin rebound fenomeni ve heparine bağlı trombositopeni gibi durumlarda kanama riski belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca üremi, kaşeksi, siyanotik infant ve polisitemi gibi klinik tablolarla ilişkili plazma pıhtılaşma faktörlerinin sekonder veya konjenital eksiklikleri de önemli kanama komplikasyonlarına neden olabilmektedir (Kurusz M, 1990).

1.6.5. Organ ve Sistemler Üzerindeki Patolojik Sonuçlar

1.6.5.1. Kalp

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sonrası kardiyak fonksiyon bozukluğu; cerrahi travma, altta yatan kardiyak patoloji, koroner embolizasyon ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi çok faktörlü mekanizmalarla ilişkilidir. KPB sırasında salınan endotelin-1 (ET-1) koroner damarlarda vazokonstriksiyona yol açarken, kompleman sistemine ait C3a bileşeni negatif inotropik etki göstermekte ve aynı zamanda güçlü bir inflamatuvar kemotaktik faktör olarak rol almaktadır (Del Balzo , 1985).

1.6.5.2. Nörolojik Sistem

KPB sonrası serebrovasküler olay insidansı %1–5 arasında değişmektedir (Tuman KJ, 1992). Erken dönemde iskemik değişikliklerin özellikle hipokampus ve derin beyin yapılarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (Murkin JM, 1995). Klinik olarak bazı hastalarda subklinik düzeyden ağır nörolojik tablolara kadar uzanan spektrumda bilişsel ve davranışsal

değişiklikler görülebilmektedir. İleri yaş, karotis arter hastalığı, diyabet ve hipertansiyon bu komplikasyonlar açısından önemli risk faktörleridir (Dereli Y, 2008).

1.6.5.3. Akciğerler

Pulmoner sistem KPB'ye bağlı hasardan en sık etkilenen organlardan biridir ve bu durum mikroatelektaziden ARDS'ye kadar uzanan geniş bir klinik tablo ile seyredebilir. Temel mekanizmalar arasında hipoksi, akciğer kompliyansında azalma, kapiller geçirgenlik artışı ve surfaktan disfonksiyonu yer almaktadır. Hemodilüsyona bağlı onkotik basınç düşüşü de interstisyel sıvı geçişini artırmaktadır. Siyanotik hastalarda mevcut surfaktan bozukluğu nedeniyle pulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (McGowan FX, 1993).

1.6.5.4. Böbrek

KPB sırasında renin-anjiyotensin sistemi, katekolaminler ve antidiüretik hormon (ADH) düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Buna bağlı renal vazokonstriksiyon ve kortikal perfüzyon azalması sonucu hastaların %8–10'unda geçici oligüri gelişirken, yaklaşık %1,5 oranında diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilmektedir. Preoperatif renal disfonksiyon varlığı bu riski belirgin şekilde artırmaktadır. Serum kreatinin düzeyinin yüksek olduğu olgularda postoperatif böbrek yetmezliği insidansı daha fazladır (Durmaz I, 1999). Ayrıca lökosit aktivasyonunun renal hasar gelişiminde rol oynadığı ve lökosit filtrelerinin bu riski azaltabileceği bildirilmektedir (Tang AT, 2002).

1.6.5.5. Gastrointestinal Sistem

KPB sırasında splanknik dolaşımın azalması, mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve bakteriyel translokasyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Bu süreç sepsis ve multiorgan yetmezlik gelişimine zemin hazırlayabilir. Postoperatif karaciğer enzim yüksekliği %10–20 oranında görülebilmekte olup çoğu olguda temel nedenin hemoliz olduğu düşünülmektedir (Marchant WA, 2001). Stres yanıtına bağlı gastrik ve duodenal ülser gelişimi de bildirilmektedir (Rosen HR, 1992). Amilaz yüksekliği hastaların yaklaşık üçte birinde görülürken, nekrotizan pankreatit nadir bir komplikasyondur (<%1) (Fernandez-del Castillo C, 1991). Fulminan hepatit ise nadir ancak yüksek mortalite ile seyreden ciddi bir tablodur (Krasna MJ, 1988).

1.6.5.6. Endokrin Sistem

KPB sırasında doku perfüzyonundaki azalma, hipotermi ve yabancı yüzeylerle temas; katekolaminler, kortizol, prostaglandinler, kompleman bileşenleri ve insülin dahil olmak üzere birçok hormonal sistemin kontrolsüz aktivasyonuna neden olmaktadır. Kortizol düzeyleri stres yanıtına bağlı olarak artış göstermektedir (Kehlet H, 1989). Bu süreçte insülin sekresyonu azalırken glukagon artmakta ve hiperglisemi gelişmektedir. Isınma fazında insülin yanıtı artış gösterse de hiperglisemi KPB sonrasında 24 saate kadar devam edebilmektedir. Bu durum metabolik asidoz ve nörolojik disfonksiyon riskini artırabilmektedir (Dereli Y, 2008).

1.6.5.7. Hematolojik Sistem

Hematolojik sistem KPB'den belirgin şekilde etkilenmekte olup en önemli bulgu hemolizdir. Bunun yanında trombosit sayısı ve fonksiyonlarında azalma gözlenmektedir. Lökosit sayısında artışa karşın lenfosit sayısı ve alt gruplarında azalma meydana gelmektedir. İmmün yanıtın baskılanması, sitokin ve immünoglobulin düzeylerindeki değişiklikler ile fagositik aktivitedeki azalma, postoperatif enfeksiyon riskini artıran temel faktörler arasında yer almaktadır (Dereli Y, 2008).

1.7. İNFLAMASYONA AİT TANIMLAR

1.7.1. Enfeksiyon

Mikroorganizmaların neden olduğu, normal konak dokusunun bu etkenler tarafından invazyonu ile karakterize olan ve inflamatuvar yanıtla seyreden mikrobiyal süreçtir.

Mikroorganizmaların neden olduğu, normal konak dokusunun bu etkenler tarafından invazyonu ile karakterize olan ve inflamatuvar yanıtla seyreden mikrobiyal süreçtir.

1.7.2. Bakteremi

Dolaşım sistemi içerisinde canlı bakterilerin bulunması durumunu ifade etmektedir.

1.7.3. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)

Farklı şiddetteki klinik uyaranlara karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanır. Bu yanıt, en az iki klinik bulgunun varlığı ile ortaya çıkmaktadır (Dereli Y,

2008).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tanısı, aşağıda yer alan klinik ve laboratuvar kriterlerinden en az ikisinin bulunması ile konulmaktadır.

- Vücut sıcaklığının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması
- Kalp hızının 90 atım/dakika üzerinde seyretmesi
- Solunum sayısının 20/dakika üzerinde olması veya arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) 32 mmHg'nin altında bulunması
- Lökosit sayısının 12.000/mm³'ün üzerinde ya da 4.000/mm³'ün altında olması veya periferik kanda %10'un üzerinde immatür (bant) form varlığı.

1.7.4. Sepsis

İnfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmakta olup, enfeksiyon varlığına eşlik eden ve en az iki klinik/laboratuvar bulgusu ile karakterize edilen bir klinik tablodur. Bu bulgular aşağıda yer almaktadır:

- Vücut sıcaklığının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması
- Kalp hızının 90 atım/dakika üzerinde olması
- Solunum sayısının 20/dakika üzerinde olması veya arteriyel karbondioksit basıncının (PaCO₂) 32 mmHg'nin altında bulunması
- Lökosit sayısının 12.000/mm³'ün üzerinde, 4.000/mm³'ün altında olması veya periferik kanda %10'un üzerinde immatür (bant) form tespit edilmesi.

1.7.5. Şiddetli Sepsis

Organ disfonksiyonu, doku hipoperfüzyonu ve/veya hipotansiyon ile karakterize olan, sepsis tablosunun daha ileri ve klinik olarak ağır formudur.

1.7.6. Septik Şok

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsis ile ilişkili hipotansiyonun devam ettiği ve buna eşlik eden perfüzyon bozuklukları ile seyreden klinik durumdur. Bu tabloda hipotansiyon; laktik asidoz, oligoüri veya bilinç düzeyinde akut değişikliklerle açıklanamayabilir.

1.7.7. Sepsisin İndüklediği Hipotansiyon

Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya hipotansiyona yol açabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra, bazal kan basıncına göre ≥ 40 mmHg'lik bir düşüşün

gözlenmesi olarak tanımlanmaktadır.

1.7.8. Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS):

Akut hastalık sürecinde hemostazın dış müdahaleye rağmen sürdürülemediği durumlarda, birden fazla organ sisteminde fonksiyon bozukluğu gelişmesi ile karakterize klinik tablodur (Dereli Y, 2008).

Doku hasarı ve enfeksiyona karşı gelişen akut faz yanıtı; lökositoz, ateş, vasküler permeabilitede artış, negatif nitrojen dengesi, plazma steroid ve mineral düzeylerinde değişiklikler ile hepatik akut faz reaktanlarında yükselme ile karakterizedir. Kardiyak cerrahi hastalarında kültür ortamında bakteremi insidansı düşük olmakla birlikte, intraoperatif endotoksemi görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Bone vd., 1992).

1.8. İnflamasyon Ve Kardiyak Cerrahideki Süreç

Kardiyak cerrahi sonrasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın multifaktöriyel bir mekanizmaya dayandığı kabul edilmektedir. Bu bağlamda SIRS kavramı, kardiyak cerrahide gözlenen inflamatuvar süreci ve patofizyolojik mekanizmaları açıklamada tek başına yeterli görülmemektedir. Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ortaya çıkan çeşitli klinik olaylar ve komplikasyonların önemli bir bölümünde sistemik inflamatuvar yanıtın rol oynayabileceği düşünülmektedir. Doku hasarı, endotoksemi ve kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında kanın yabancı yüzeylerle teması, kardiyak cerrahi hastalarında sistemik inflamatuvar yanıtı başlatan temel tetikleyici mekanizmalar arasında yer almaktadır. Bu nedenle majör cerrahinin genel olarak sistemik inflamatuvar yanıtı indükleyebileceği ve KPB'nin bu yanıtı belirgin şekilde artırdığı kabul edilmektedir (Çelebioğlu vd., 2004).

İnflamasyon, fiziksel yaralanma, iskemik hasar (bir organa yetersiz kan akışı nedeniyle oluşan), enfeksiyon, toksinlere maruz kalma veya diğer travma türleri nedeniyle oluşan doku hasarına vücudun verdiği yanıttır. Vücudun yanıtı, hasarlı dokunun onarımı ve hasarlı doku bölgesinde hücre çoğalması (büyüme) ile sonuçlanan hücresel değişikliklere ve bağışıklık yanıtlarına neden olur (Singh N., 2019).

1.9. .Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuvar Yanıt

Kardiyopulmoner bypass (KPB) sistemik inflamatuvar yanıtının fizyopatolojisi çok

faktörlüdür ve gerçek mekanizması hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. İki ana faza ayrılabilir: "erken" ve "geç". Erken faz, kanın endotel olmayan yüzeylerle teması sonucu ("temas aktivasyonu") ortaya çıkar ve geç faz, iskemi-reperfüzyon hasarı (I/R hasarı), endotoksi, pıhtılaşma bozuklukları ve heparin/protamine reaksiyonları tarafından tetiklenir. KPB ameliyatı sırasında kanın fizyolojik olmayan bir yüzeyle teması, sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromuna (SIRS) neden olduğu düşünülmektedir. KPB plastik bileşenleri ve KPB prosedürlerinin kendisi, inflamatuvar yanıtı (erken faz) tetiklediği düşünülmektedir (Evora PRB, 2018). Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması sırasında, fizyolojik kardiyak dolaşıma kıyasla önemli hemodinamik ve hücresel farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte kanın ekstrakorporeal devre yüzeyleri ile teması, pulsatil akımın laminar akıma dönüşmesi, kalbin kardiyopleji ile soğuk iskekiye maruz kalması, beyin, böbrekler, akciğerler ve karaciğer gibi organlarda iskemi-reperfüzyon döngüsünün gelişmesi ve vücut ısısının belirgin düzeylerde düşürülmesi temel değişiklikler arasında yer almaktadır. Bu fizyolojik olmayan koşulların etkisiyle organizmada endotel hücreleri, lökositler, trombositler, kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadını içeren yaygın bir inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir. Buna ek olarak, özellikle intestinal kaynaklı bakteriyel translokasyona bağlı endotoksi ile cerrahi travmanın oluşturduğu stres yanıtı, gelişen sistemik inflamatuvar süreci daha da belirgin hale getirmektedir (Yenice, 2012).

1.10. Miyozin

Miyozin, farklı sınıflara ayrılan çok sayıda üyeden oluşan geniş ve heterojen bir protein ailesidir. Aktin ile etkileşime giren moleküler motor proteinler olarak tanımlanan miyozinler, biyokimyasal düzeyde aktin tarafından aktive edilen Mg^{2+} -ATPaz enzimleri olarak görev yapmaktadır. Bu işlevsel özellik, yaklaşık 80 kDa büyüklüğünde olan ve büyük ölçüde N-terminal bölgede yer alan motor domaininde bulunmaktadır. Söz konusu motor domain, miyozin ailesi içerisinde yüksek derecede korunmuş bir yapısal özellik göstermektedir.

Motor domainini, düzenleyici bir boyun bölgesi izlemektedir. Günümüze kadar incelenen miyozin tiplerinin tamamında bu bölgenin, kalsiyum bağlayıcı protein ailesi olan kalsmodulin benzeri proteinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu proteinler miyozin üzerinde "IQ motifi" olarak adlandırılan spesifik bir diziye bağlanmaktadır. Bu motifi

konsensüs dizisi Ile-Gln-x-x-x-Arg-Gly-x-x-x-Arg şeklindedir.

Miyozinler, ATP bağımlı aktin temelli motor proteinlerden oluşan süper bir aileyi temsil eder. Kas kasılmasının yanı sıra hücre içi vezikül taşınması ve organel hareketi gibi çeşitli intraselüler süreçlerde de görev alırlar. Yapısal olarak miyozin molekülleri; ağır zincirden oluşan baş, boyun ve kuyruk bölgeleri ile bu yapıya eşlik eden hafif zincirlerden meydana gelir. Hafif zincirler, miyozin başı yakınında yer alarak kalsiyuma bağlı kuvvet iletimini modüle eder.

Miyozin baş bölgesi hem aktin bağlanma hem de ATP bağlanma ve ATPaz aktivitesinden sorumludur. Dinlenim durumunda miyozin aktine bağlı konumdadır. ATP'nin miyozin başına bağlanması ile aktinden ayrılma gerçekleşir; ATP'nin ADP ve inorganik fosfata hidrolizi sonrası miyozin yeniden aktine bağlanarak güç üretim döngüsü başlar ve filament üzerinde hareket gerçekleşir. Yeni bir ATP molekülünün bağlanması ise miyozinin aktinden ayrılmasını sağlayarak döngünün tekrarlanmasına olanak tanır. Miyozinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin türler arasında büyük ölçüde korunduğu bildirilmektedir (J. R. Teerlink, 2009).

İlk kez tanımlanan miyozin (M2), 1864 yılında Wilhelm Kühne tarafından iskelet kasından izole edilen viskoz bir protein olarak ortaya konmuştur. Kühne, bu proteinin kasın gerim durumunun sürdürülmesinde rol oynadığını öne sürmüştü ve söz konusu yapıya “miyozin” adını vermiştir. Daha sonraki yıllarda bu terim, çizgili ve düz kas dokularında bulunan benzer ATPaz aktivitesine sahip protein gruplarını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir. 1973 yılında *Acanthamoeba castellanii* üzerinde miyozin benzeri enzimatik aktivitenin gösterilmesi, ökaryotik organizmalar genelinde farklı miyozin genlerinin varlığını ortaya koymuştur (S. Khan, 2020).

Başlangıçta yalnızca kas hücrelerine özgü olduğu düşünülen miyozin (bu nedenle “myo-” ve “-in” köklerinden türetilmiştir), günümüzde tek bir protein olmaktan ziyade geniş bir gen süper ailesi olarak kabul edilmektedir. Bu aile, aktin bağlanması, ATP hidrolizi ve mekanik kuvvet üretimi gibi temel fonksiyonel özellikleri paylaşan proteinleri kapsamaktadır. Neredeyse tüm ökaryotik hücrelerde farklı miyozin izoformları bulunmaktadır.

Bu izoformların bir kısmı kas dokusu gibi özelleşmiş hücre tiplerinde spesifik görevler

üstlenirken, bir kısmı ise daha yaygın hücresel süreçlerde görev almaktadır. Miyozin yapısı ve fonksiyonu türler arasında yüksek düzeyde korunmuş olup, örneğin tavşan kas miyozin II'nin amip aktinine bağlanabildiği gösterilmiştir (T.E. Kaier, 2019).

Çoğu miyozin molekülü yapısal olarak baş, boyun ve kuyruk olmak üzere üç temel bölgeden oluşmaktadır. Baş bölgesi, aktin filamentlerine bağlanarak ATP hidrolizi aracılığıyla mekanik kuvvet üretiminden sorumludur ve filament boyunca genellikle (+) uca doğru hareket eder. Ancak miyozin VI gibi bazı izoformlar bu genel hareket yönünün aksine (–) uca doğru ilerleme özelliği göstermektedir.

Boyun bölgesi, motor domain tarafından üretilen kuvvetin iletimini sağlayan bir bağlantı yapısı ve aynı zamanda kaldıraç kolu işlevi görmektedir. Bu bölge, çoğunlukla düzenleyici özellik taşıyan ve makromoleküler komplekslerin bir parçası olan miyozin hafif zincirleri için bağlanma alanı olarak da görev yapmaktadır.

Kuyruk bölgesi ise miyozin moleküllerinin diğer proteinlerle ve hücresel yapı elemanlarıyla etkileşimini sağlayan temel bölgedir. Ayrıca bazı miyozin türlerinde kuyruk kısmının motor aktivitenin düzenlenmesinde de rol oynayabildiği bildirilmektedir.



Şekil 1.9. Miyozin yapısı

Çoklu miyozin II molekülleri, ATP hidrolizinden elde edilen kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek iskelet kasında kuvvet üretimini sağlayan temel motor proteinlerdir. Bu süreçte ortaya çıkan güç vuruşu (power stroke), ATP'nin hidrolizi sonrası inorganik fosfatın miyozin başından ayrılması ile tetiklenmekte ve miyozin, bu aşamada

aktin filamentine güçlü şekilde bağlı kalmaktadır. Fosfatın serbestleşmesi, miyozin başında aktine doğru çekici yönde bir konformasyon değişikliğini indüklemekte, bunu takiben ADP'nin ayrılması ile miyozin rijor durumuna geçmektedir. Yeni bir ATP molekülünün bağlanması ise miyozinin aktinden ayrılmasını sağlayarak döngünün yeniden başlamasına olanak tanımaktadır. Bu ardışık biyokimyasal döngülerin toplam etkisi, kas kasılmasının mekanik çıktısını oluşturmaktadır.

Ökaryotik organizmalarda miyozin gen ailesinin geniş çeşitlilik göstermesi, bu proteinlerin farklı keşif bağlamlarında tanımlanmasına bağlı olarak heterojen bir sınıflandırma sisteminin gelişmesine yol açmıştır. Bu durum, miyozin proteinlerinin literatürde karşılaştırmalı değerlendirilmesinde nomenklatürel bazı güçlükler oluşturabilmektedir. İskelet kası miyozini, kas dokusunda yüksek düzeyde ekspresse olan ve sarkomer yapısının temel bileşenini oluşturan en erken tanımlanmış miyozin formudur. Bu miyozin, çok sayıda alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan filamentöz makromoleküler yapılar halinde organize olmaktadır. Benzer filamentöz miyozin formları kardiyak kas, düz kas ve çeşitli kas dışı hücre tiplerinde de tanımlanmıştır.

1970'li yıllardan itibaren tek hücreli ökaryotlarda bağımsız işlev gösterebilen miyozin genlerinin keşfi ile birlikte bu grup Sınıf I miyozinler olarak adlandırılmış; kas dışı dokularda yaygın olarak bulunan bu izoformlar ise zamanla “geleneksel olmayan miyozinler” olarak sınıflandırılmıştır. Günümüzde miyozin süper ailesi, baş bölgesi aminoasit dizilerinin filogenetik ilişkilerine dayalı olarak sınıflandırılmakta ve her bir alt gruba Roma rakamları ile sınıf ataması yapılmaktadır. Bu sınıflar arasında baş bölgesi yüksek oranda korunmuşken, kuyruk bölgelerinde belirgin bir yapısal çeşitlilik gözlenmektedir. Bu durum, kuyruk domaininin farklı hücresel kargo ve protein kompleksleri ile etkileşimden sorumlu olmasına karşın, motor aktivitenin temel mekanizmasının evrimsel olarak korunmuş olduğunu göstermektedir.

İnsan genomunda 40'tan fazla miyozin geninin bulunması, bu protein ailesinin fonksiyonel çeşitliliğini ortaya koymaktadır. Yapısal farklılıklar, miyozinlerin aktin filamentleri boyunca hareket hızlarını da belirlemektedir. ATP hidrolizi ve ardından fosfatın ayrılması, ağır zincirin boyun bölgesinde yer alan kaldırıcı kolunun konformasyonel hareketini

başlatmakta ve böylece güç vuruşu gerçekleşmektedir. Kaldıraç kolunun açısal değişimi büyük ölçüde sabit olduğundan, bu bölgenin uzunluğu doğrusal yer değiştirme miktarını belirleyen temel faktördür. Daha uzun kaldıraç koluna sahip miyozinler, her döngüde daha fazla mesafe kat ederek mekanik verimliliği artırmaktadır. Miyozin motor proteinlerinin hız karakteristiği ise ATP bağlanması ile ADP'nin ayrılması arasında geçen kinetik döngü süresi tarafından belirlenmektedir (Govindan vd., 2012).

1.10.1. Miyozin Sınıfları

1.10.1.1. Miyozin I

Miyozin I, hücre içinde yaygın olarak bulunan monomerik yapıda bir motor protein olup, özellikle veziküler taşıma süreçlerinde görev almaktadır. Tek başına işlev gösterebilen bu miyozin tipi, yaklaşık 10 nm'lik adım uzunluğuna sahiptir. Ayrıca iç kulakta yer alan stereosilya yapılarında mekanik uyarıların iletilmesi ve adaptif yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Govindan A., 2012).

1.10.1.2. Miyozin II

IMiyozin II, geleneksel miyozin olarak da tanımlanan ve özellikle kas hücrelerinde kasılma mekanizmasından sorumlu olan temel miyozin sınıfıdır. Bununla birlikte, kas dışı hücrelerde de stres lifleri olarak adlandırılan kontraktıl yapıların oluşumunda görev almaktadır (M. Vicente-Manzanares, 2009).

Yapısal olarak miyozin II, her biri yaklaşık 2000 aminoasit uzunluğuna sahip iki ağır zincirden oluşmaktadır. Bu zincirlerin N-terminal kısımları baş domaini oluştururken, C-terminal bölgeleri birbirine sarılarak koiled-coil yapıda filamentöz bir kuyruk bölgesi meydana getirir. Bu yapı, iki başa sahip dimerik bir organizasyon oluşturur. Baş ve kuyruk bölgeleri arasındaki esnek bağlantı ise boyun (lever arm) bölgesi olarak tanımlanmakta ve mekanik kuvvet iletiminde kritik rol üstlenmektedir (H. N. Aguilar, 2010).

Düz kaslarda miyozin II ağır zincirleri MYH11 geni tarafından kodlanmakta olup, bu genin alternatif splicing mekanizmaları sonucu dört farklı izoform oluşturduğu bildirilmektedir.

1.10.1.3. Miyozin III

Miyozin III, miyozin süper ailesi içerisinde fonksiyonel özellikleri henüz tam olarak aydınlatılamamış üyelerden biridir. *Drosophila* türünün göz dokularında in vivo çalışmalarla incelenmiş olup, fototransdüksiyon süreçlerinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. İnsanlarda bulunan MYO3A geni, İnsan Genom Projesi kapsamında tanımlanan miyozin III ailesine ait önemli bir gen olarak rapor edilmiştir.

1.10.1.4. Miyozin IV

Miyozin IV, tek bir IQ motifi içeren ve kuyruk bölgesinde klasik sarmal-sarmal (coiled-coil) yapı göstermeyen bir miyozin tipidir. Yapısal analizler, bu miyozinin kuyruk bölgesinin miyozin VII ve miyozin XV gibi diğer bazı miyozin sınıfları ile belirli homoloji özellikleri taşıdığını göstermektedir (H. N. Aguilar, 2010).

1.10.1.5. Miyozin V

Miyozin V, dimerik yapıda işlev gösteren ve yaklaşık 36 nm'lik adım uzunluğuna sahip, geleneksel olmayan miyozin motor proteinlerinden biridir. Aktin filamentleri boyunca (+) uca doğru yönlü hareket eder. Hücre içinde RNA, veziküller, organeller ve mitokondri gibi çeşitli hücresel yüklerin hücre merkezinden periferik bölgelere taşınmasında görev almaktadır. Ayrıca bu proteinlerin yalnızca taşıyıcı motor olarak değil, aynı zamanda vezikül ve organellerin aktin açısından zengin hücre bölgelerinde tutulmasını sağlayan dinamik bağlantı elemanları olarak da işlev gördüğü gösterilmiştir.

Son dönemde gerçekleştirilen tek molekül in vitro rekonstrüksiyon çalışmaları, miyozin V'nin yeni oluşan (ADP-Pi zengin) F-aktin filamentleri üzerinde daha uzun mesafeler kat edebildiğini; buna karşın daha yaşlı (ADP zengin) F-aktin filamentleri üzerinde daha kısa süreçlerle hareket ettiğini ortaya koymaktadır (D. Zimmermann vd., 2015).

1.10.1.6. Miyozin VI

Miyozin VI, hem dimerik hem de monomerik formda işlev gösterebilen, geleneksel olmayan miyozin motor proteinlerinden biridir. Diğer miyozin sınıflarından farklı olarak aktin filamentleri boyunca (-) uca doğru hareket eder ve bu yönelimi ile ayırt edici bir özellik gösterir. Hücre içinde özellikle endositik veziküllerin taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir (F. Buss, 2004).

1.10.1.7. Miyozin VII

Miyozin VII, kuyruk bölgesinde iki adet FERM (Protein 4.1, Ezrin, Radixin, Moesin) domeni içeren geleneksel olmayan bir miyozin tipidir. Yapısal olarak, beş adet kalsiyum-kalmodulin bağlayan IQ motifi ile devam eden ve tek bir alfa-heliks yapısına sahip uzun bir kaldıraç kolu bulunmaktadır. Bu uzamış yapı, motor proteinin hücre içi taşıma ve adezyon süreçlerinde işlev görmesine katkı sağlamaktadır.

Miyosin 7A: Miyozin-7a, görme ve işitme için gerekli olan aktin bazlı bir motor proteindir. Miyozin-7a mutasyonları, insanlarda en yaygın ve şiddetli sağır-körlük formu olan tip 1 Usher sendromuna neden olur. Miyozin süper ailesi, hücre hareketliliğinin ve sitoskeletal organizasyonunun birçok biçiminde temel bir rol oynar. Miyozin-7a, iç kulak ve retinanın aktin açısından zengin membran çıkıntılarında ifade edilir. Daha spesifik olarak, iç kulak kıl hücrelerinin kıl demetlerinde ve sinapslarında, fotoreseptörlerde ve retinal pigment epitelyumunda bulunur. Memelilerde, miyozin-7a'daki kusurlar, tip 1B Usher sendromu olarak bilinen sağırlığa ve retinal dejenerasyona yol açar (Holló A, 2023).

Miyosin 7B: Miyozin ağır zincir 7b (MYH7b), çizgili kaslarda ifade edilen miyozin ağır zincir motor protein ailesinin eski bir üyesidir. Memeli kalp kasında, MYH7b RNA'sı, diğer iki miyozin ağır zinciri olan β -miyozin ağır zincir (β -MYH) ve α -miyozin ağır zincir (α -MYH) ile birlikte ifade edilir. Çizgili kas kasılmasını sağlayan miyozin motor protein ailesi, farklı işlevlere sahip on genden oluşur. Bu genlerden üçü memeli kalplerinde ifade edilir (MYH6, MYH7 ve MYH7b). MYH6 (α -MYH) ve MYH7 (β -MYH), memeli kalplerinde ifade edilen başlıca sarkomerik miyozin proteinleridir. İnsanlarda, kalbin miyozin protein bileşiminin %90'ından fazlası β -MYH'dan oluşurken, geri kalan %10'dan azı α -MYH'dır ve ikisi zıt yönde düzenlenir. Bununla birlikte, çeşitli koşullar bunların göreceli oranlarını değiştirebilir. Bu iki motorun ince ayarlanmış dengesi, kasın kasılma hızını belirleyen çok farklı enzimatik özelliklere sahip oldukları için, uygun kalp fonksiyonu için kritiktir. β -MYH/ α -MYH oranının bozulmasının kardiyomiyositlerde kasılma yeteneğinin bozulmasına yol açtığı iyi bilinmektedir; insan kalp yetmezliğinde, β -MYH oranı yaklaşık %100'e çıkar ve α -MYH tespit edilemez hale gelir (Broadwell LJ, 2021).

1.10.1.8. Miyozin VIII

Miyozin VIII, bitkilere özgü bir miyozin sınıfı olup özellikle hücre bölünmesi süreçleri ile ilişkilidir. Bu protein, hücreler arası sitoplazmik akışın düzenlenmesinde ve veziküllerin fragmoplast bölgesine yönlendirilerek yerleşmesinde görev almaktadır.

1.10.1.9. Miyozin IX

Miyozin IX, tek başlı (monomerik) motor proteinler arasında yer almaktadır. İlk çalışmalarda bu proteinin eksi uca yönlü hareket ettiği bildirilmiş olmakla birlikte, sonraki araştırmalarda artı uca doğru hareket gösterebildiği de ortaya konmuştur (R. S. Kanassatega, 2022; A. Inoue, 2002). Bu miyozinin hareket mekanizması günümüzde tam olarak aydınlatılamamış olup, fonksiyonel özellikleri hâlen araştırılmaktadır.

1.10.1.10. Miyozin X

Miyozin X, dimerik yapı formunda işlev gören geleneksel olmayan bir miyozin motor proteinidir. Dimerizasyonunun antiparalel özellik gösterebildiği ileri sürülmektedir (Q. Lu, F. Ye, 2012). Bu özellik, diğer miyozin sınıflarında yaygın olarak gözlenmemektedir. Memeli hücrelerinde özellikle filopodial yapılarda lokalize olduğu belirlenmiştir. Miyozin X, aktin filamentlerinin (+) uçlarına doğru hareket ederken, bazı çalışmalar bu proteinin tek filamentlerden ziyade aktin demetleri üzerinde daha etkin hareket edebildiğini öne sürmektedir. Bu özellik, miyozin X'i bu davranışı sergilediği bildirilen ilk miyozin motor proteinlerinden biri haline getirmektedir (V. Ropars, 2016).

1.10.1.11. Miyozin XI

Miyozin XI, bitki hücrelerinde plastidler ve mitokondriler gibi organellerin hücre içi taşınmasında görev almaktadır (A. Sattarzadeh, 2009). Işık yoğunluğuna bağlı olarak kloroplastların ışığa yönelimli hareketini düzenler ve farklı plastid yapıları arasında stromül oluşumuna katkı sağlar. Ayrıca kök ucu hücrelerinde polar büyümenin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı ve kök tüyü gelişimi için gerekli olduğu bildirilmektedir. Nicotiana tabacum türünde tanımlanan bazı miyozin XI izoformlarının aktin filamentleri boyunca yaklaşık 35 nm adım uzunluğu ile saniyede 7 µm hıza ulaşarak bilinen en hızlı moleküler motorlardan biri olduğu rapor edilmiştir (M. Tominaga, 2003).

1.10.1.12. Miyozin XIV

Miyozin XIV'ün fagosomların çekirdeğe taşınmasında rol oynadığı ve konjugasyon sırasında gelişimsel olarak düzenlenen makronükleus eliminasyon süreçlerini etkilediği bildirilmektedir.

1.10.1.13. Miyozin XV

Miyozin XV, iç kulakta yer alan stereosilyaların aktin çekirdek yapısının gelişimi ve organizasyonu için gerekli olan bir motor proteindir. Genellikle monomerik formda işlev gördüğü düşünülmektedir.

1.10.1.14. Miyozin XVIII

MYO18A geni, 17q11.2 kromozomunda lokalize olup aktin temelli motor proteinleri kodlamaktadır. ATPaz aktivitesi gösteren bu proteinlerin, hücreler arası temasın sürdürülmesinde rol oynayan stromal hücre iskeletinin stabilitesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

MYO18A geni, 17q11.2 kromozomunda lokalize olup aktin temelli motor proteinleri kodlamaktadır. ATPaz aktivitesi gösteren bu proteinlerin, hücreler arası temasın sürdürülmesinde rol oynayan stromal hücre iskeletinin stabilitesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

1.10.1.15. Miyozin XIX

Geleneksel olmayan miyozin XIX (Myo19), mitokondri ile ilişkili bir motor protein olarak tanımlanmıştır ve mitokondrilerin hücre içi konumlanması ve dinamik organizasyonunda görev aldığı bildirilmektedir (C. Hettmann, 2000).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Lee S. ve dostları (2024), MYH7 genindeki G256E mutasyonunun hipertrofik kardiyomiyopati patogenezindeki rolünü araştırmıştır. Çalışmada, mutasyonu taşıyan kardiyomiyositlerde kasılma gücünün arttığı, enerji metabolizmasında bozulma meydana geldiği ve hücrel stres yanıtlarının aktive olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mitokondriyal fonksiyonlarda meydana gelen değişikliklerin, kardiyomiyositlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini etkileyebileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar, MYH7 mutasyonlarının yalnızca sarkomer fonksiyonunu değil, aynı zamanda hücrel metabolizmayı da etkileyerek hastalık gelişimine katkıda bulunduğunu vurgulamıştır. Elde edilen bulgular, MYH7 ilişkili hipertrofik kardiyomiyopatinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta olup, gelecekte geliştirilebilecek hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır (Lee S.vd., 2024).

Foglieni C.ve dostları (2022), obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati nedeniyle septal miyektomi uygulanan hastalardan elde edilen miyokard dokularında MYH7 gen ekspresyonunu araştırmıştır. Çalışmada, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının miyokard dokularında MYH7 gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca MYH7 ile ilişkili diğer miyozin genlerinde ve düzenleyici RNA moleküllerinde de ekspresyon değişiklikleri saptanmıştır. Araştırmacılar, MYH7 ekspresyonundaki artışın kalp kasında gelişen hipertrofi ve yapısal yeniden şekillenme süreçleriyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Elde edilen bulgular, MYH7 geninin hipertrofik kardiyomiyopatinin moleküler mekanizmalarında önemli rol oynadığını ve kardiyovasküler cerrahi sırasında elde edilen miyokard dokularının genetik düzeyde incelenmesinin hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Foglieni C. vd., 2022).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Yapılan Hastalar

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi (KVC) Kliniği'nde cerrahi girişim uygulanan 40 erişkin hasta dahil edilmiştir. Cerrahi grupta yer alan hastalardan operasyon öncesi (preoperatif) ve operasyon sonrası (postoperatif) dönemlerde olmak üzere iki farklı zamanda venöz kan örnekleri toplanmıştır. Ayrıca kontrol gruplarını oluşturmak amacıyla herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 40 sağlıklı birey ile kardiyovasküler hastalık tanısı almış 40 hastadan da venöz kan örnekleri elde edilmiştir. Böylece çalışma kapsamında toplam 120 katılımcıdan 160 venöz kan örneği toplanarak analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar 18 yaş ve üzerindeki erişkin bireylerden oluşmaktadır. Araştırmanın yürütülebilmesi için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden gerekli kurum izinleri alınmıştır. Çalışma başlamadan önce Harran Üniversitesi Etik Kurulu'nun 28/04 /2025 tarihli, 08 sayılı oturumunda değerlendirilmiş ve HRÜ/ 32 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşın altında olan bireyler,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler,
- Aktif enfeksiyon, sepsis veya akut inflamatuvar hastalığı bulunan bireyler,
- Malignite tanısı bulunan veya malignite nedeniyle tedavi gören bireyler,
- Otoimmün veya kronik inflamatuvar hastalığı bulunan bireyler,
- Kronik karaciğer yetmezliği veya ileri evre böbrek yetmezliği bulunan bireyler,
- Hematolojik hastalık öyküsü bulunan bireyler,
- Gebe veya emziren kadınlar,
- Son üç ay içerisinde majör cerrahi girişim geçirmiş bireyler,

3.3. Örneklemeye ve Veri Toplama

Tüm kardiyovasküler cerrahi (KVC) hastalarından cerrahi girişim öncesi ve cerrahi tamamlandıktan sonra olmak üzere iki farklı zaman diliminde venöz kan örnekleri alınmıştır. Sağlıklı bireyler ve kardiyoloji hastalarından ise aynı gün içerisinde venöz kan örneklemesi yapılmıştır. Elde edilen kan örnekleri uygun laboratuvar şartlarında santrifüj edilerek plazma fraksiyonu ayrılmış, ardından analiz aşamasına kadar -80°C 'de saklanmıştır.

3.4. Plazma Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Hastalardan periferik venöz kan örnekleri uygun biyokimya tüplere alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra kısa süre içinde 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek V fraksiyonu ayrılmıştır. Her hastanın V kendi ismi ile isimlendirilen tüplere alınmıştır.

Elde edilen plazma örnekleri analiz zamanına kadar uygun koşullarda, tercihen -80°C 'de, saklanmıştır. Analiz öncesinde örnekler kontrollü şekilde çözündürülmüş, Myosin Heavy Chain 7 ölçümüne hazırlanmıştır.

3.4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Santrifüj işlemleri Hermle cihazı ile yapılmıştır.
- Vorteks için Isolab cihazı kullanılmıştır.
- Distile su Nüve cihazı ile elde edilmiştir.
- Örnekler -80°C 'de saklanmıştır.
- Pipetleme Eppendorf pipetlerle yapılmıştır.
- Kan örnekleri BD Vacutainer tüplere alınmıştır.
- Falcon tüpler Isolab markadır.
- Pipet uçları Isolab kullanılmıştır.
- 2 mL Eppendorf tüpler kullanılmıştır.
- Ölçümler Thermo spektrofotometre ile yapılmıştır.
- İnkübasyon Thermo etüvde yapılmıştır.

3.4.2. Human MYH7 ELISA Kit Çalışma Protokolü

ELK4361 kodlu kit, ELK Biotechnology Human MYH7 (Myosin Heavy Chain 7)

ELISA kitidir. Bu kit insan plazma örneklerinde Human MYH7 düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesi için kullanıldı. Kit Sandwich ELISA prensibine göre çalışmaktadır. Kitin standart eğri aralığı 0.16–10 ng/mL, duyarlılığı ise 0.059 ng/mL olarak verildi. Ölçüm 450 nm dalga boyunda yapıldı.

Human MYH7 ELISA kiti çalışılmadan önce tüm reaktifler, standartlar ve plazma örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak kuyucuk sayısı belirlendi ve gerekli stripler plakaya yerleştirildi. Kullanılmayan stripler ve reaktifler kit prosedürüne uygun şekilde saklandı. Yıkama tamponu, 25X Wash Buffer'ın distile/deiyonize su ile 1X olacak şekilde seyreltilmesiyle hazırlandı.

Standart çözelti, kit prosedürüne uygun olarak hazırlandı. Bunun için liyofilize standart tüpü 1000 × g'de 1 dakika santrifüj edildi ve üzerine 1 mL Standard Diluent Buffer eklendi. Standart çözelti oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika bekletildi ve köpük oluşturulmadan hafifçe karıştırıldı. Böylece 10 ng/mL konsantrasyonunda standart stok çözelti elde edildi. Daha sonra seri dilüsyon yapılarak 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32 ve 0.16 ng/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Blank kuyucuğu ise 0 ng/mL olarak değerlendirildi.

Biotinylated Antibody ve Streptavidin-HRP reaktifleri kullanım öncesinde kısa süre santrifüj edildi. Biotinylated Antibody, kendi dilüenti ile 100 kat seyreltilerek 1X Biotinylated Antibody Working Solution hazırlandı. Streptavidin-HRP ise HRP Diluent ile 100 kat seyreltilerek 1X Streptavidin-HRP Working Solution hazırlandı.

Standart, blank ve örnek kuyucukları belirlendi. Standart kuyucuklarına 100 µL standart çözelti, örnek kuyucuklarına 100 µL plazma örneği eklendi. Blank kuyucuğuna 100 µL Standard/Sample Diluent Buffer eklendi. Plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 80 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyucuğa 200 µL 1X yıkama tamponu eklendi ve 1–2 dakika bekletildi. Sıvı uzaklaştırıldıktan sonra plaka absorbent kâğıt üzerine vurularak kurutuldu. Bu yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı.

Yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 100 µL 1X Biotinylated Antibody Working

Solution eklendi. Plaka tekrar kapatıldı ve 37°C’de 50 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka 1X yıkama tamponu ile toplam 3 kez yıkandı.

Yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 100 µL 1X Streptavidin-HRP Working Solution eklendi. Plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de 50 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka 1X yıkama tamponu ile toplam 5 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plaka ters çevrilerek absorbent kâğıt üzerine vuruldu ve kuyucuklarda kalan sıvı tamamen uzaklaştırıldı.

Yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 90 µL TMB Substrate Solution eklendi. Plaka yeni kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de karanlık ortamda 20 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 50 µL Stop Reagent eklendi ve reaksiyon durduruldu. Stop reaktifinin eklenmesiyle kuyucuklardaki mavi renk sarıya döndü.

Reaksiyon durdurulduktan sonra plakanın alt yüzeyi kontrol edildi, sıvı damlası ve parmak izi bulunmamasına dikkat edildi. Kuyucuklarda kabarcık oluşmaması sağlandı. Plaka mikropilaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda hemen okutuldu.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Örneklerdeki Human MYH7 konsantrasyonları bu standart eğriye göre hesaplandı. Örneklerde seyreltme yapıldıysa elde edilen değer seyreltme faktörü ile çarpıldı ve sonuçlar ng/mL cinsinden değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (Mean $\pm$ SD), kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sağlıklı bireyler ile kalp hastalığı tanısı almış bireylerin yaş ve plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılmasında Independent Samples t-testi, cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Kalp hastalarında pre-operatif ve post-operatif MYH7 düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed-Rank testi uygulandı. Pre-operatif ve post-operatif

MYH7 düzeyleri arasındaki fark (Δ MYH7) ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafiklerin hazırlanması ve görsel sunumları GraphPad Prism 10.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Sağlıklı grup ve kalp tanısı almış gruplarının demografik özellikleri ve MYH7 düzeyleri

Değişken	Sağlıklı Grup (n=40)	Kalp Tanısı Almış Grup (n=40)	P değeri
MYH7	1,68 ± 0,33	1,81 ± 0,40	0,113^a
Yaş (yıl)	37,95 ± 14,19	55,53 ± 11,16	p<0.001^a
Cinsiyet*	1,43 ± 0,50	1,43 ± 0,50	0,013^a

Sağlıklı bireyler ile kalp tanısı almış hastalar karşılaştırıldığında, MYH7 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (1,68 ± 0,33 vs. 1,81 ± 0,40; $p=0,113$). Buna karşın, kalp tanısı almış grubun yaş ortalaması sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir (55,53 ± 11,16 yıl vs. 37,95 ± 14,19 yıl; $p<0,001$). Cinsiyet dağılımı ise her iki grupta benzer olup gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

Çizelge 4.2. Sağlıklı bireyler ile kalp hastalığı tanısı almış bireylerin cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

Cinsiyet	Sağlıklı Grup (n=40)	Kalp Tanısı Almış Grup (n=40)	Toplam (n=80)
Kadın, n (%)	23 (57,5)	12 (30,0)	35 (43,8)
Erkek, n (%)	17 (42,5)	28 (70,0)	45 (56,2)

Grupların cinsiyet dağılımları Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sağlıklı grupta kadın oranı %57,5 (n=23), erkek oranı %42,5 (n=17) iken; kalp hastalığı tanısı almış grupta kadın oranı %30,0 (n=12), erkek oranı %70,0 (n=28) olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($\chi^2=6,146$; $sd=1$; $p=0,013$).

Çizelge 4.3. Pre-operatif ve post-operatif MYH7 düzeylerinin Wilcoxon Signed-Rank testi ile karşılaştırılması

Değişken	Pre-operatif (n=40)	Post-operatif (n=40)	Z	p değeri
MYH7	2,44 ± 0,07	2,55 ± 0,10	-5,291	<0,001

Çizelge 4.4. Dipnot: Veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak sunulmuştur. Pre-operatif ve post-operatif ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed-Rank testi kullanılmıştır.

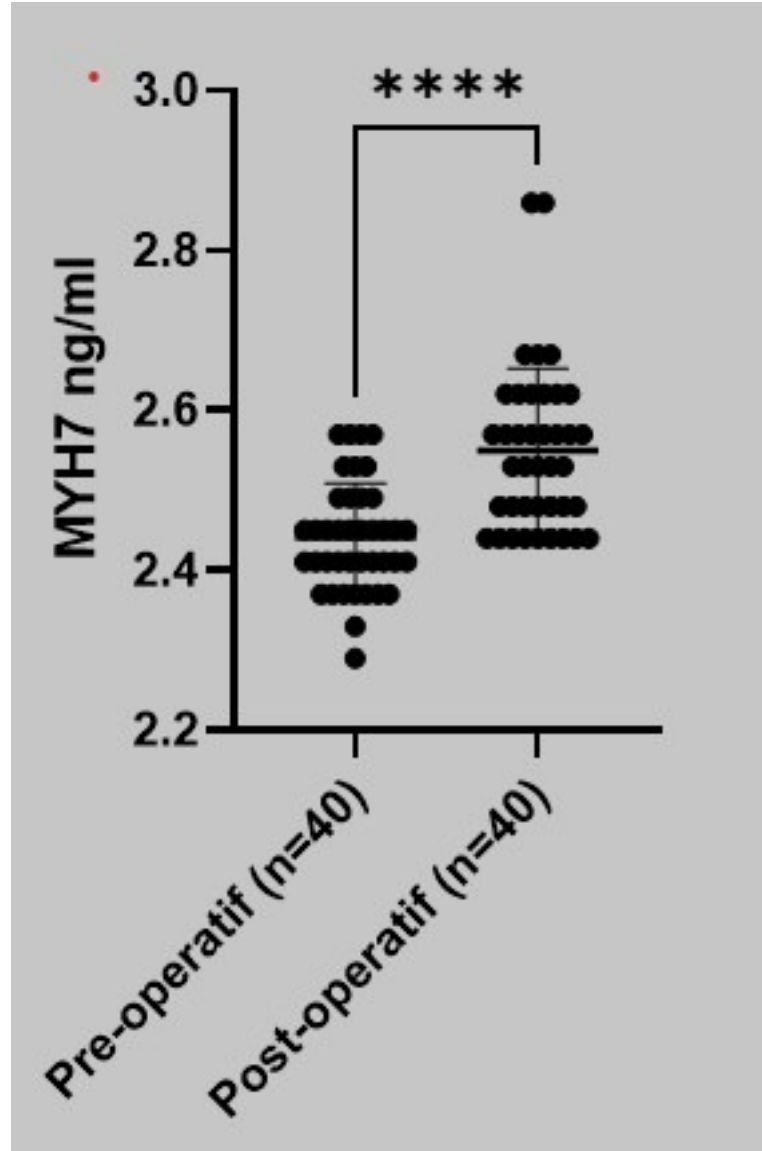
Sıralama	n
Negatif sıralar (Post-op < Pre-op)	3
Pozitif sıralar (Post-op > Pre-op)	35
Eşit değerler (Post-op = Pre-op)	2
Toplam	40

Pre-operatif ve post-operatif MYH7 düzeyleri Wilcoxon Signed-Rank testi ile karşılaştırıldı. Analiz sonucunda post-operatif dönemde MYH7 düzeylerinin pre-operatif döneme göre anlamlı derecede arttığı belirlendi ($Z=-5,291$; $p<0,001$). Toplam 40 hastanın 35'inde MYH7 düzeylerinde artış, 3'ünde azalma gözlenirken, 2 hastada değişiklik saptanmadı.

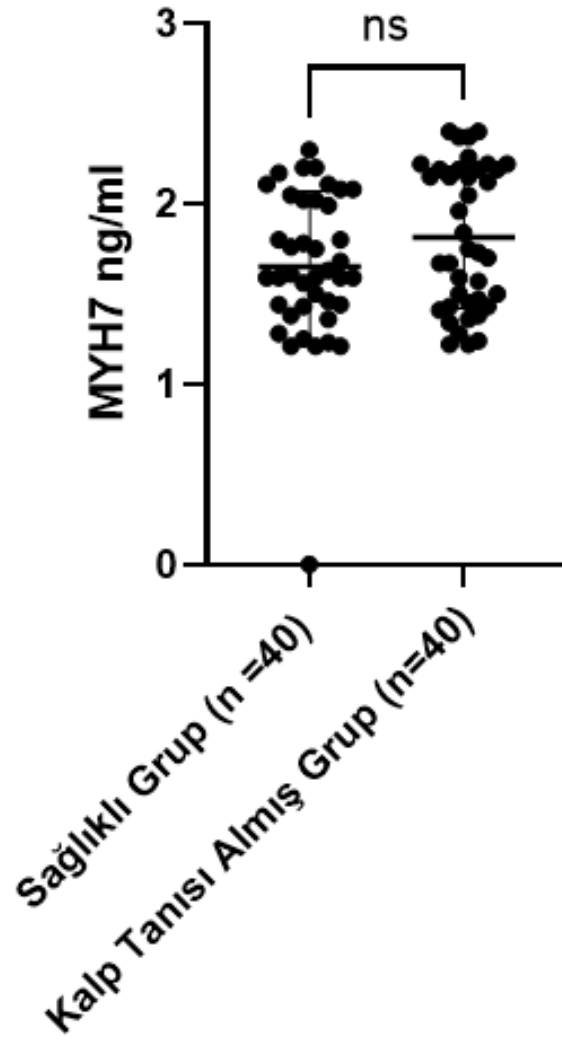
Çizelge 4.5. Δ MYH7 düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları

Değişken	r	p değeri
Yaş	-0,264	0,100
Cinsiyet	0,118	0,470

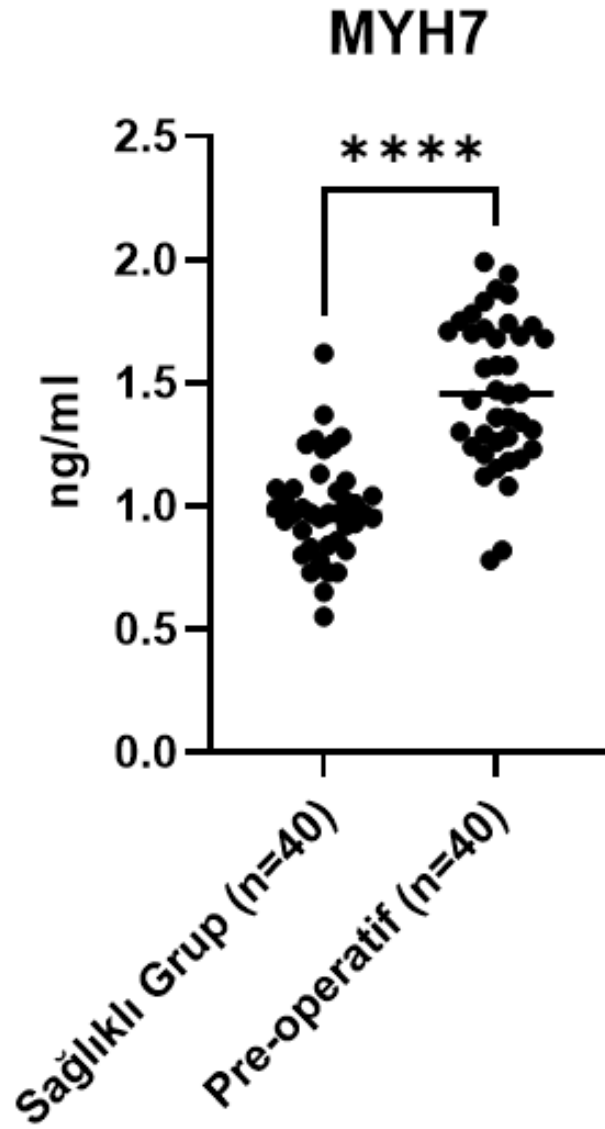
Δ MYH7 düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda MYH7 düzeyleri ile yaş arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki gözlenmesine rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r=-0,264$; $p=0,100$). Benzer şekilde MYH7 düzeyleri ile cinsiyet arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,118$; $p=0,470$).



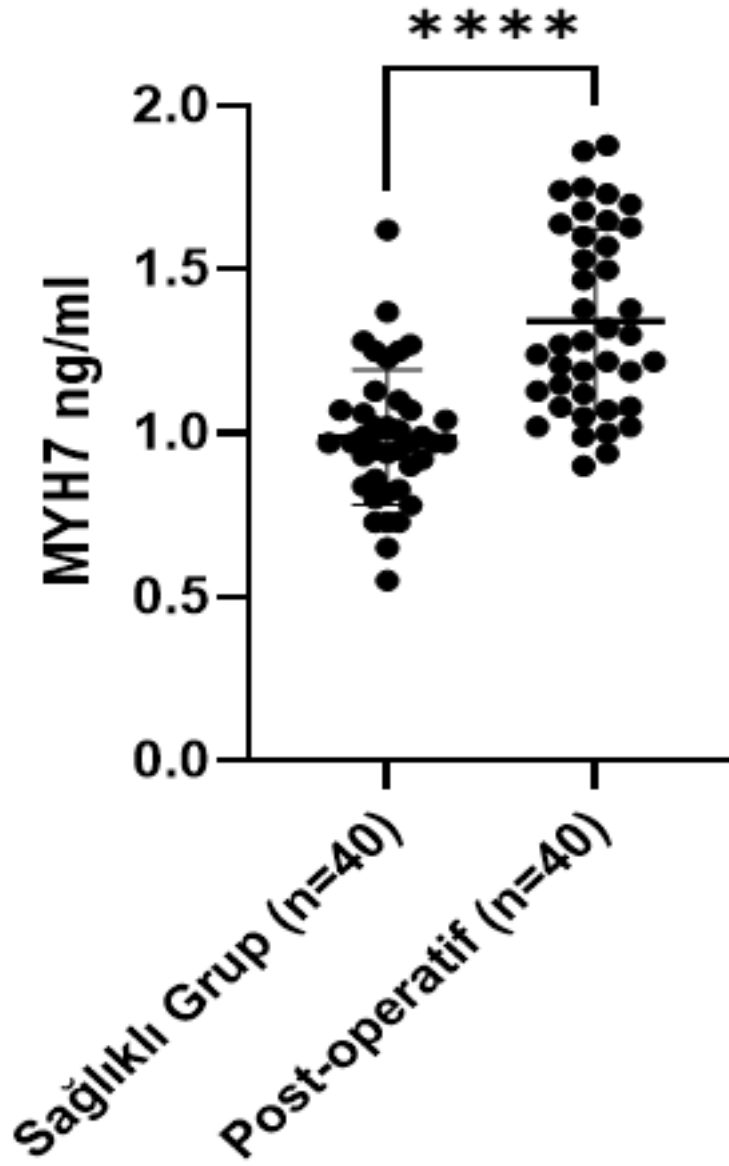
Şekil 4.1. Pre-operatif (n=40) ve post-operatif (n=40) gruplarda plazma MYH7 düzeyleri. Post-operatif dönemde MYH7 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır (**** $p < 0.0001$).



Şekil 4.2. Sağlıklı grup (n=40) ile kalp tanısı almış grup (n=40) arasında plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması. Gruplar arasında MYH7 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (ns, $p > 0.05$). Veriler bireysel ölçümler ve ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Sağlıklı grup (n=40) ve pre-operatif grup (n=40) plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması. Pre-operatif grupta MYH7 düzeyleri anlamlı olarak yüksektir (**** $p < 0.0001$).



Şekil 4.4. Sağlıklı grup (n=40) ve post-operatif grup (n=40) plazma MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması. Post-operatif grupta MYH7 düzeyleri anlamlı olarak yüksektir (**** $p < 0.0001$).

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında yer almakta olup, erken tanı, hastalık progresyonunun izlenmesi ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir biyobelirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır (Kim vd., 2023). Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, yalnızca klasik kardiyak biyobelirteçlerin değil, aynı zamanda kardiyak kasın yapısal proteinlerini kodlayan gen ve proteinlerin de hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu biyobelirteçlerden biri olan MYH7 (Myosin Heavy Chain 7), kardiyak sarkomerin temel kontraktıl proteinlerinden biri olan β -miyozin ağır zincirini kodlamakta ve kalp kasının kasılma fonksiyonunun sürdürülmesinde kritik rol üstlenmektedir. Sarkomer organizasyonunun korunması, aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimin düzenlenmesi ve mekanik kuvvet üretiminin sağlanması büyük ölçüde MYH7 proteininin normal fonksiyonuna bağlıdır (Govindan vd., 2012; Sellers, 2000). Bu nedenle MYH7’de meydana gelen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin kardiyak kontraktileti doğrudan etkileyebildiği ve birçok kalp hastalığının patogeneğinde rol oynayabileceği bildirilmektedir.

Fizyolojik koşullarda MYH7, miyokardın normal kasılma fonksiyonunun sürdürülmesinde görev alan temel sarkomer proteinlerinden biridir. Bununla birlikte, kardiyak stres, basınç yüklenmesi, miyokard hasarı ve ventriküler yeniden şekillenme gibi patolojik süreçlerde MYH7 ekspresyonunda değişiklikler meydana gelebildiği bildirilmektedir. Özellikle hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği gibi hastalıklarda fetal gen programının yeniden aktive olmasıyla birlikte MYH7 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Ciarambino vd., 2021). Son yıllarda yapılan çalışmalar, MYH7’nin yalnızca sarkomer fonksiyonunu yansıtan yapısal bir protein olmadığını, aynı zamanda miyokardiyal stresin, hücresel yeniden yapılanmanın ve metabolik adaptasyon süreçleriyle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Kim vd., 2023). Bu nedenle plazma MYH7 düzeylerinin incelenmesi, hem kardiyak hastalıklara eşlik eden moleküler değişimlerin daha iyi anlaşılmasına hem de yeni biyobelirteçlerin araştırılmasına katkı sağlayabilecek bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda KPB, iskemi-reperfüzyon hasarı ve cerrahi travmaya bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın; sitokin salınımı, oksidatif stres ve miyokardiyal hücre hasarı gibi biyolojik süreçlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Çelebioğlu vd., 2004; Evora vd., 2018; Wang vd., 2025). Bu süreçlerin yalnızca inflamatuvar belirteçleri değil, aynı zamanda kardiyak kas hücrelerinde görev alan yapısal proteinlerin ekspresyonunu ve dolaşımdaki düzeylerini de etkileyebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların plazma MYH7 düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendiren klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle cerrahi öncesi ve sonrası plazma MYH7 düzeylerinin incelenmesi, kardiyak cerrahiye bağlı gelişen moleküler yanıtın daha iyi anlaşılmasına ve MYH7'nin olası biyobelirteç değerinin değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Bu süreç, yalnızca inflamatuvar belirteçleri değil, aynı zamanda kardiyak kas hücrelerinde görev alan yapısal proteinlerin ekspresyonunu ve dolaşımdaki düzeylerini de etkileyebilir. Bu nedenle cerrahi öncesi ve sonrası plazma MYH7 düzeylerinin değerlendirilmesi, kardiyak cerrahiye eşlik eden biyolojik değişimlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Son yıllarda yeni nesil kardiyovasküler biyobelirteçlere yönelik ilginin artmasıyla birlikte, yapısal proteinlerin dolaşımdaki düzeylerinin hastalık tanısı, izlenmesi ve prognozun değerlendirilmesindeki olası rolleri araştırılmaktadır (Kim vd., 2023). Bununla birlikte, plazma MYH7 düzeylerinin özellikle açık kalp cerrahisi uygulanan hastalardaki klinik önemini değerlendiren çalışmaların sınırlı olması, bu alanda yeni araştırmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunun hem pre-operatif hem de post-operatif plazma MYH7 düzeyleri değerlendirilmiş, ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte, hasta grubunun genel değerlendirmesinde pre-operatif ve post-operatif ölçümlerin birlikte yer almasının grup ortalamasını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle biyolojik yorumlar özellikle pre-operatif ve post-operatif karşılaştırmalar temel alınarak yapılmıştır. kalp hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 40 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılabilir özelliklere sahip 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 80 birey değerlendirilmiştir. Sağlıklı grubun %57,5'ini kadınlar ve %42,5'ini erkekler oluştururken, hasta grubunda kadın oranı %30,0, erkek oranı ise %70,0 olarak belirlenmiştir. Ayrıca hasta grubunda cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası plazma MYH7

düzeyleri karşılaştırılarak cerrahi girişimin bu biyobelirteç üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın temel amacı, MYH7'nin kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek ve plazma düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin mevcut literatür ışığında yorumlanmasıdır.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri, pre-operatif dönemde plazma MYH7 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. Buna karşın hasta grubunun pre-operatif ve post-operatif ölçümlerinin birlikte değerlendirildiği analizde sağlıklı grup ile toplam hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, cerrahi sonrasında meydana gelen bireysel değişkenlik ve post-operatif ölçümlerin grup ortalamasını etkilemesi ile açıklanabilir. Dolayısıyla çalışmamızın temel biyolojik yorumu pre-operatif ve post-operatif karşılaştırmalar üzerine kurulmuştur. Bu sonuç, MYH7'nin kardiyak hastalıklarda artan miyokardiyal stres ve ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkili olduğunu gösteren güncel çalışmalarla uyumludur. Hipertrofik kardiyomiyopatide sarkomer proteinlerini kodlayan genlerde meydana gelen değişikliklerin, kardiyomiyositlerde yapısal adaptasyon ve kontraktıl fonksiyon değişikliklerine neden olduğu bilinmektedir. Özellikle MYH7 geni, bu hastalık grubunda en sık etkilenen genlerden biri olup, hem kalıtsal mutasyonlar hem de artmış ekspresyon düzeyleri hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.

Bu bulgu, Foglieni ve dostlarının (2022) obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati nedeniyle septal miyektomi uygulanan hastalarda gerçekleştirdiği çalışmayla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar, cerrahi sırasında elde edilen miyokard dokularında MYH7 gen ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir. Ayrıca MYH7 ile birlikte diğer miyozin ailesi genleri ve miyokardiyal yeniden şekillenmede görev alan düzenleyici mikroRNA'larda da önemli ekspresyon değişiklikleri belirlenmiştir. Araştırmacılar bu artışın, kardiyak hipertrofiye eşlik eden yapısal yeniden organizasyonun ve miyokardiyal adaptasyon mekanizmalarının bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir. Her ne kadar Foglieni ve dostlarının çalışması doğrudan miyokard dokusunda gen ekspresyonunu değerlendirmiş, bizim çalışmamız ise plazma MYH7 düzeylerini incelemiş olsa da her iki çalışmanın ortak sonucu, MYH7'nin kardiyak

patolojiler sırasında artış göstermesidir. Bu durum plazma MYH7 düzeylerinin miyokarda meydana gelen moleküler değişiklikleri dolaylı olarak yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte Foglieni ve dostlarının çalışmasında miyokard dokusunda gen ekspresyonu değerlendirilirken, bizim çalışmamızda dolaşımdaki plazma MYH7 protein düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Doku ekspresyonu ile plazma protein düzeyleri aynı biyolojik süreci tam olarak yansıtmayabileceğinden bu benzerlik dikkatli yorumlanmalıdır. Ancak her iki çalışmada da MYH7'nin kardiyak patoloji ile ilişkili bulunması ortak biyolojik mekanizmaların varlığına işaret etmektedir.

Benzer şekilde Lee ve dostlarının (2024), MYH7 genindeki G256E mutasyonunun oluşturduğu hipertrofik kardiyomiyopati modelinde kardiyomiyositlerin kontraksiyon gücünün arttığını, mitokondriyal solunumun hızlandığını ve enerji metabolizmasının önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir. Araştırmacılar, MYH7'nin yalnızca mekanik kasılmadan sorumlu bir sarkomer proteini olmadığını, aynı zamanda hücrel metabolizma, mitokondri fonksiyonları ve stres yanıt mekanizmalarının düzenlenmesinde de etkili olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda pre-operatif dönemde belirlenen yüksek MYH7 düzeyleri, Lee ve dostlarının ortaya koyduğu bu moleküler mekanizmalar ile uyumlu görünmektedir. Mevcut kardiyak hastalık sürecinde gelişen metabolik stres ve hücrel adaptasyon mekanizmalarının plazma MYH7 düzeylerinde artışa katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici bulgularından biri, post-operatif dönemde plazma MYH7 düzeylerinin pre-operatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olmasıdır. Wilcoxon Signed-Rank testi sonucunda 40 hastanın 35'inde MYH7 düzeylerinde artış saptanırken yalnızca 3 hastada azalma, 2 hastada ise herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuç, cerrahi girişim sonrasında gelişen biyolojik yanıtın MYH7 ekspresyonu veya dolaşımdaki düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan kardiyopulmoner bypassın oluşturduğu fizyolojik değişiklikler dikkate alındığında, bu artışın yalnızca mevcut kardiyak hastalık ile değil, aynı zamanda cerrahi travmaya bağlı gelişen moleküler yanıtlarla da ilişkili olduğu değerlendirilmektedir.

Kardiyopulmoner bypass, modern kardiyak cerrahinin vazgeçilmez bileşenlerinden biri olmasına rağmen, kanın yapay yüzeylerle teması sonucunda kompleman sistemi, koagülasyon kaskadı ve inflamatuvar yolakların aktive olmasına neden olmaktadır (Hammon, 2008; Carrel, 2023). Bunun sonucunda tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve çeşitli kemokinlerin salınımı artmakta, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişebilmektedir (Çelebioğlu vd., 2004; Evora vd., 2018). İnflamatuvar süreç boyunca miyokard dokusunda oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, hücrel apoptoz ve geçici kontraktıl fonksiyon bozukluğu meydana gelebilmektedir. Wang ve dostlarının (2025), immün sistem ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki çift yönlü ilişkiyi değerlendirdikleri kapsamlı derlemede, inflamasyonun yalnızca bağışıklık hücrelerini değil, kardiyomiyositlerin gen ekspresyonunu da değiştirdiğini ve doku yeniden şekillenmesinin temel belirleyicilerinden biri olduğunu bildirmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda değerlendirildiğinde, çalışmamızda cerrahi sonrasında saptanan MYH7 artışının inflamasyon ve miyokardiyal yeniden yapılanma süreçlerinin bir yansıması olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres belirteçleri veya miyokard hasarını gösteren klasik biyobelirteçler eş zamanlı olarak değerlendirilmediğinden, post-operatif MYH7 artışının hangi biyolojik mekanizmalar sonucunda geliştiği doğrudan gösterilememektedir. Bu nedenle inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve miyokardiyal yeniden şekillenmeye ilişkin yorumlar mevcut literatür doğrultusunda olası mekanizmalar olarak değerlendirilmelidir.

Açık kalp cerrahisi sonrasında ortaya çıkan iskemi-reperfüzyon hasarı da kardiyak hücrelerde önemli moleküler değişikliklere neden olmaktadır. Aortik klemp uygulanması sırasında gelişen geçici iskemi ve reperfüzyonun başlamasıyla birlikte oluşan serbest oksijen radikalleri, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve hücrel enerji metabolizmasındaki değişiklikler miyokard hücrelerinde stres yanıtını artırmaktadır. Bu süreçte sarkomer proteinlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki denge değişebilmekte, kardiyak kas hücreleri yeniden şekillenme sürecine girmektedir (Kehlet, 1989; Carrel, 2023). Çalışmamızda post-operatif MYH7 düzeylerinde belirlenen anlamlı artışın, cerrahi sonrası gelişen bu fizyopatolojik süreçlerin doğal bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Lee ve dostlarının (2024) deneysel çalışması bu değerlendirmeyi desteklemektedir. Araştırmacılar, MYH7 mutasyonu taşıyan kardiyomiyositlerde kontraksiyon gücünün artmasına rağmen enerji tüketiminin de belirgin şekilde yükseldiğini, mitokondriyal solunumun hızlandığını ve hücrel stres yanıtlarının aktive olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, MYH7'nin yalnızca kontraktıl fonksiyonu düzenleyen yapısal bir protein olmadığını, aynı zamanda metabolik adaptasyon mekanizmalarında da görev aldığını ortaya koymaktadır. Cerrahi girişim sonrasında gelişen oksidatif stres ve enerji metabolizmasındaki değişikliklerin de benzer mekanizmalar aracılığıyla MYH7 düzeylerini artırabileceği değerlendirilmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda gözlenen post-operatif MYH7 artışı, kardiyak cerrahi sonrasında meydana gelen metabolik yeniden programlanmanın dolaylı bir göstergesi olabilir. Ayrıca dolaşımda ölçülen MYH7'nin hangi hücrel mekanizmalar aracılığıyla ve artış gösterdiği henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. plazma MYH7 düzeylerinin kardiyomiyosit hasarı, hücrel protein salınımı veya ekstrasellüler veziküller aracılığıyla dolaşıma geçebileceği düşünülmekle birlikte, bu mekanizmalar çalışmamız kapsamında değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgu, sağlıklı grup ile kalp hastalığı tanısı almış grubun birlikte değerlendirilmesinde MYH7 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen, pre-operatif grubun sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmasıdır. Bu durum ilk bakışta çelişkili görünmekle birlikte, hasta grubunun hem pre-operatif hem de post-operatif ölçümlerinin birlikte analiz edilmesinden kaynaklanan biyolojik değişkenlikle açıklanabilir. Cerrahi sonrasında bazı hastalarda belirgin MYH7 artışı meydana gelirken bireysel yanıtların farklılık göstermesi toplam grup ortalamalarını etkileyebilmektedir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve hasta grubunun farklı klinik özelliklere sahip bireylerden oluşması da istatistiksel anlamlılığı azaltmış olabilir. Daha geniş örneklemli çalışmalarda bu ilişkinin yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Araştırmamızda MYH7 düzeylerindeki değişim ile yaş arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon bulunmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde cinsiyet ile MYH7 değişimi arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kardiyovasküler

hastalıkların görülme sıklığının ileri yaş ve erkek cinsiyette daha yüksek olduğu bilinmesine rağmen (Ciarambino vd., 2021), moleküler biyobelirteçlerin ekspresyon düzeylerinin her zaman demografik özelliklerden etkilenmediği bildirilmektedir. Bulgularımız, MYH7 düzeylerinin yaş ve cinsiyetten çok miyokardiyal hasarın şiddeti, cerrahi travma ve hücrel stres yanıtı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hasta grubunun sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha ileri yaşta olması ve cinsiyet dağılımlarının benzer olmaması, sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken potansiyel karıştırıcı değişkenlerdir. Her ne kadar Δ MYH7 ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olsa da, bu değişkenlerin plazma MYH7 düzeyleri üzerindeki bağımsız etkisi çok değişkenli analizlerle araştırılmamıştır. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmalarda yaş ve cinsiyet açısından daha iyi eşleştirilmiş hasta gruplarının kullanılması yararlı olacaktır. Bununla birlikte yaş ile negatif yönlü korelasyon eğiliminin daha geniş hasta gruplarında araştırılması yararlı olacaktır. Ayrıca bu durum istatistiksel açıdan tekrarlı ölçüm tasarımının doğal bir sonucudur. Cerrahi sonrası MYH7 düzeylerindeki belirgin artış, hasta grubunun genel ortalamasını yükseltmiş ve pre-operatif dönemde gözlenen farkın toplam grup analizinde kaybolmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle pre-operatif ve post-operatif ölçümlerin ayrı değerlendirilmesi biyolojik açıdan daha anlamlı görünmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, aynı hastalarda cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası MYH7 düzeylerinin karşılaştırılması ve sağlıklı kontrol grubunun bulunmasıdır. Böylece yalnızca hastalık varlığının değil, cerrahi girişimin oluşturduğu biyolojik değişimin de değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Ayrıca güncel literatürde MYH7'nin çoğunlukla genetik mutasyonlar veya miyokard doku ekspresyonu açısından incelendiği görülmektedir. Buna karşın plazma MYH7 düzeylerini değerlendiren klinik çalışmaların sınırlı sayıda olması, çalışmamızın literatüre katkı sağlayabilecek yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir. Bildiğimiz kadarıyla plazma MYH7 düzeylerini açık kalp cerrahisi öncesi ve sonrasında aynı hastalarda değerlendiren klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu yönüyle çalışmamız, plazma MYH7'nin kardiyak cerrahiye bağlı biyolojik yanıtı yansıtmaya potansiyelini araştıran özgün çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Araştırma tek merkezde

gerçekleştirilmiş ve örneklem sayısı sınırlı kalmıştır. MYH7 yalnızca plazma düzeyinde değerlendirilmiş olup eş zamanlı olarak miyokard dokusunda gen veya protein ekspresyon analizleri yapılmamıştır. Ayrıca hastaların cerrahi teknikleri, kardiyopulmoner bypass süreleri, aortik klemp süreleri, eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçların MYH7 düzeyleri üzerindeki olası etkileri ayrıntılı olarak analiz edilmemiştir. Post-operatif değerlendirmelerin erken dönemi kapsamı nedeniyle uzun dönem prognoz ile MYH7 arasındaki ilişki de ortaya konulamamıştır. Bu nedenle gelecekte daha geniş örneklemli, çok merkezli ve uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, kalp cerrahisi uygulanan hastalarda plazma MYH7 düzeylerinin hem hastalığın varlığı hem de cerrahi girişime bağlı gelişen biyolojik yanıt açısından önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir. Pre-operatif dönemde sağlıklı bireylere göre yüksek bulunan MYH7 düzeyleri miyokardiyal yeniden şekillenme sürecini yansıtırken, post-operatif dönemde gözlenen belirgin artış kardiyopulmoner bypass, inflamatuvar yanıt ve hücrel stres mekanizmaları ile ilişkili görünmektedir. Bulgularımız, Foglieni ve dostlarının miyokard dokusunda gösterdiği artmış MYH7 ekspresyonu ile Lee ve dostlarının MYH7'nin metabolik ve kontraktil fonksiyonlar üzerindeki etkilerini ortaya koyan sonuçlarını destekler niteliktedir. Bununla birlikte, plazma MYH7 düzeylerinin tanısal, prognostik ve tedavi yanıtını değerlendirmedeki klinik değerinin netleştirilebilmesi için farklı kardiyovasküler hastalık gruplarında, daha geniş örneklemli ve uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu doğrultuda MYH7'nin gelecekte kardiyovasküler cerrahi pratiğinde kullanılabilecek yeni nesil biyobelirteçler arasında yer alma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, kalp hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda plazma MYH7 düzeylerinin değerlendirilmesi ve kardiyak cerrahinin MYH7 düzeyleri üzerindeki olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular, pre-operatif dönemde plazma MYH7 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu ve cerrahi girişim sonrasında bu düzeylerin pre-operatif döneme göre anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Buna karşılık, MYH7 düzeylerindeki değişim ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Elde edilen bulgular, MYH7'nin yalnızca kardiyak kasın temel kontraktıl proteinlerinden biri olmanın ötesinde, miyokardiyal stres ve kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili biyolojik süreçleri yansıtabilecek aday biyobelirteçlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut veriler MYH7'nin klinik kullanımını desteklemek için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle, daha geniş örneklemli, çok merkezli, uzun dönem takip içeren ve klasik kardiyak biyobelirteçlerle karşılaştırmalı prospektif çalışmalarla bulguların doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Cerrahi sonrasında gözlenen MYH7 artışının, kardiyopulmoner bypassa bağlı gelişen inflamatuvar yanıt, iskemi-reperfüzyon hasarı, oksidatif stres veya miyokardiyal yeniden yapılanma süreçleriyle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak bu mekanizmalar çalışmamızda doğrudan değerlendirilmediğinden, bu yorumların mevcut literatür doğrultusunda olası açıklamalar olarak ele alınması gerekmektedir.

Çalışmamızın bulguları, hipertrofik kardiyomiyopatide MYH7 ekspresyonunda artış olduğunu gösteren Foglieni ve dostlarının çalışması ile MYH7'nin hücrel enerji metabolizması ve stres yanıtındaki rolünü ortaya koyan Lee ve dostlarının bulgularıyla genel olarak uyumludur. Bununla birlikte, kardiyopulmoner bypassın oluşturduğu inflamatuvar yanıtın kardiyak hücrelerde moleküler değişikliklere yol açtığını bildiren güncel çalışmalar ile de uyum göstermektedir. Söz konusu çalışmaların büyük ölçüde miyokard dokusunda gen ekspresyonunu değerlendirdiği, bizim çalışmamızda ise plazma MYH7 protein düzeylerinin ölçüldüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle iki yaklaşımın doğrudan karşılaştırılması yerine, sonuçların birbirini tamamlayıcı nitelikte değerlendirilmesi daha

uygun görünmektedir. Bu durum, plazma MYH7 düzeylerinin yalnızca mevcut kardiyak hastalığı değil, aynı zamanda cerrahi sonrasında gelişen fizyopatolojik değişimleri de yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızın yorumlanmasına katkı sağlamaktadır.

Araştırmanın tek merkezde yürütülmüş olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı kalması ve yalnızca erken post-operatif dönemin değerlendirilmesi çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Bunun yanında, plazma MYH7 düzeyleri ile klinik prognoz, post-operatif komplikasyonlar ve uzun dönem hasta sonuçları arasındaki ilişki incelenmemiştir. Ayrıca inflamatuvar belirteçler, klasik kardiyak biyobelirteçler ve çok değişkenli analizlerin çalışmaya dahil edilmemiş olması, elde edilen bulguların yorumlanmasında dikkate alınması gereken diğer sınırlılıklar arasındadır. Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmaların, MYH7'nin tanısal ve prognostik değerini daha kapsamlı biçimde ortaya koyması beklenmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma plazma MYH7 düzeylerinin kalp hastalarında özellikle cerrahi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, MYH7'nin kardiyak cerrahi sonrasında gelişen biyolojik yanıtların değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç adayı olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, MYH7'nin rutin klinik uygulamadaki yerinin belirlenebilmesi için farklı kardiyovasküler hastalık gruplarında, daha geniş hasta popülasyonlarını kapsayan ve moleküler bulguların klinik sonuçlarla birlikte değerlendirildiği ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

7. ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, plazma MYH7 düzeylerinin kardiyak cerrahi sonrası gelişen biyolojik süreçlerdeki rolünün daha kapsamlı olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli ve prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalarda hastaların yalnızca erken post-operatif dönemde değil, orta ve uzun dönem takiplerinde de değerlendirilmesi; plazma MYH7 düzeyleri ile mortalite, morbidite, post-operatif komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin incelenmesi, bu biyobelirtecın prognostik değerin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Bunun yanı sıra, plazma MYH7 düzeylerinin kardiyak troponin, CK-MB, BNP veya NT-proBNP gibi yaygın olarak kullanılan kardiyak biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, MYH7'nin tanısal ve prognostik açıdan sağlayabileceği ek katkının ortaya konulmasına olanak sağlayabilir. Cerrahi sonrasında gözlenen MYH7 artışının altında yatan biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres belirteçleri ve iskemi-reperfüzyon hasarını gösteren biyobelirteçlerin eş zamanlı olarak incelendiği çalışmaların planlanması yararlı olacaktır.

Gelecekte yapılacak araştırmalarda kardiyopulmoner bypass süresi, aortik klemp süresi, uygulanan cerrahi teknik, eşlik eden sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi klinik değişkenlerin çok değişkenli istatistiksel analizlerle değerlendirilmesi, plazma MYH7 düzeylerini etkileyebilecek bağımsız faktörlerin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca MYH7'nin yalnızca açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda değil, farklı kardiyovasküler hastalık gruplarında da araştırılması ve yaş ile cinsiyet açısından daha homojen hasta popülasyonlarında doğrulanması, biyobelirtecın klinik kullanım alanlarının daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Bu doğrultuda elde edilecek verilerin, plazma MYH7'nin kardiyovasküler hastalıklarda tanısal ve prognostik amaçlarla kullanılabilirliğinin değerlendirilmesine ve gelecekte çoklu biyobelirteç yaklaşımları içerisinde yerinin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Aguilar, H. N., & Mitchell, B. (2010). Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Human reproduction update*, 16(6), 725–744.
- Alexi-Meskishvili, V., & Böttcher, W. (2011). Suturing of Penetrating Wounds to the Heart in the Nineteenth Century: The Beginnings of Heart Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 92, 1926–1931.
- Balzo, U. H. D., Levi, R., & Polley, M. J. (1985). Cardiac Dysfunction Caused by Purified Human C3a Anaphylatoxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82, 886–889.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis [Report of the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee]. *Chest*, 101, 1644–1655.
- Broadwell, L. J., Smallegan, M. J., Rigby, K. M., Navarro-Arriola, J. S., Montgomery, R. L., Rinn, J. L., & Leinwand, L. A. (2021). Myosin 7b is a regulatory long noncoding RNA (lncMYH7b) in the human heart. *Journal of Biological Chemistry*, 296.
- Buss, F., Spudich, G., & Kendrick-Jones, J. (2004). Myosin VI: cellular functions and motor properties. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 20, 649–676.
- Carrel, T. (2023). Reduced invasiveness of cardiopulmonary bypass: the mini-circuit and the micro-cardioplegia. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(7), 290.
- Castillo, C. F.-d., Harringer, W., Warshaw, A. L., vd. (1991). Risk Factors for Pancreatic Cellular Injury After Cardiopulmonary Bypass. *New England Journal of Medicine*, 325, 382.
- Çelebioğlu, B., & Özer, E. (2004). Kardiyopulmoner By-pass ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35(1), 18–26.
- DeBois, W. J., Lee, L. Y., & Krieger, K. H. (2002). Safety of Low Hematocrits During Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74, 296–297.
- de Carvalho Lima, R., de Mendonça, J. T., Wanderley, J., de Escobar, M. A. S., Filho, J. G. L., & de Sales Cabral, J. R. L. (2025). A Pioneer of Cardiothoracic Surgery—the Brazilian Northeast Heart Transplant Program. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 40(4), e2024128.
- Dereli, Y. (2008). *Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi Sonrası Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu İnsidansını Azaltmada Statinlerin Etkinliğinin Araştırılması* [Uzmanlık Tezi]. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
- Dow, J. W., Dickson, J. F., Hammer, N. A., & Doddoy, H. L. (1960). Anaphylactoid Shock Due to Homologous Blood Exchange in the Dog. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 39, 449–456.

- Durmaz, I., Buket, S., Atay, Y., vd. (1999). Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass in Patients with Chronic Renal Failure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 118, 306–315.
- Edmunds, L. H. J. (1996). Cardiopulmonary Bypass for Open Heart Surgery. İçinde A. E. Baue, A. S. Geha & G. L. Hammond (Ed.), *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery* (6. bs., ss. 1631–1653). Appleton & Lange.
- Esato, K., & Eiseman, B. (1975). Experimental Evaluation of the Gore-Tex Membrane Oxygenator. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 69, 690–697.
- Evora, P. R. B., Tenório, D. F., & Braile, D. M. (2018). Is the cardiopulmonary bypass systemic inflammatory response overestimated?
- Fisher, A. R., Jones, P., Barlow, P., Kennington, S., Saville, S., Farrimond, J., & Yacoub, M. (1998). The Influence of Mannitol on Renal Function During and After Open-Heart Surgery. *Perfusion*, 13(3), 181–186.
- Foglieni, C., Lombardi, M., Lazzeroni, D., Zerboni, R., Lazzarini, E., Bertoli, G., Pisano, A., Girolami, F., Andolfo, A., Magagnotti, C., vd. (2022). Myosins and myomiR network in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Biomedicines*, 10(9), 2180.
- Gaylor, J. D. S. (1988). Membrane Oxygenators: Current Developments in Design and Application. *Journal of Biomedical Engineering*, 10, 541–547.
- Govindan, S., McElligott, A., Muthusamy, S., Nair, N., Barefield, D., Martin, J. L., Gongora, E., Greis, K. D., Luther, P. K., Winegrad, S., vd. (2012). Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 52(1), 154–164.
- Groom, R. C., & Stammers, A. H. (2011). Extracorporeal Devices and Related Technologies. İçinde J. A. Kaplan (Ed.), *Kaplan's Cardiac Anesthesia* (6. bs., ss. 888–992). Saunders.
- Hammon, J. W. (2008). Extracorporeal Circulation. İçinde L. H. Cohn (Ed.), *Cardiac Surgery in the Adult* (3. bs., ss. 349–414). McGraw-Hill.
- Hessel, E. A. I. (2015). History of Cardiopulmonary Bypass (CPB). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 29(2), 99–111.
- Hettmann, C., Herm, A., Geiter, A., Frank, B., Schwarz, E., Soldati, T., & Soldati, D. (2000). A dibasic motif in the tail of a class XIV apicomplexan myosin is an essential determinant of plasma membrane localization. *Molecular biology of the cell*, 11(4), 1385–1400.
- Holló, A., Billington, N., Takagi, Y., Kengyel, A., Sellers, J. R., & Liu, R. (2023). Molecular regulatory mechanism of human myosin-7a. *Journal of Biological Chemistry*, 299(10).
- Hosain, N., & Anisuzzaman, M. (2023). Heart Surgery Before the Cardiopulmonary Bypass Era. *Cor et Vasa*, 65, 741–748.

- Inoue, A., Saito, J., Ikebe, R., & Ikebe, M. (2002). Myosin IXb is a single-headed minus-end-directed processive motor. *Nature cell biology*, 4(4), 302–306.
- Jonas, R. A. (2001). Optimal Hematocrit for Adult Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 15(5), 672.
- Jones, T., & Elliott, M. J. (2006). Perfusion Techniques. İçinde J. F. Stark, M. R. de Leval & V. T. Tsang (Ed.), *Surgery for Congenital Heart Defects* (3. bs., ss. 167–186). John Wiley & Sons.
- Kaier, T. E., Alaour, B., & Marber, M. (2019). Cardiac myosin-binding protein C—from bench to improved diagnosis of acute myocardial infarction. *Cardiovascular drugs and therapy*, 33(2), 221–230.
- Kanassatega, R.-S., Bunch, T. A., Lepak, V. C., Wang, C., & Colson, B. A. (2022). Human cardiac myosin-binding protein C phosphorylation-and mutation-dependent structural dynamics monitored by time-resolved FRET. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 166, 116–126.
- Kehlet, H. (1989). Surgical Stress: The Role of Pain and Analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, 63, 189–195.
- Khan, S., Hasan, A., Attar, F., Sharifi, M., Siddique, R., Mraiche, F., & Falahati, M. (2020). Gold nanoparticle-based platforms for diagnosis and treatment of myocardial infarction. *ACS biomaterials science & engineering*, 6(12), 6460–6477.
- Kim, S. J., Mesquita, F. C. P., & Hochman-Mendez, C. (2023). New Biomarkers for Cardiovascular Disease. *Texas Heart Institute Journal*, 50(5), e238178.
- Kirklin, J. W., DuShane, J. W., Patrick, R. T., Donald, D. E., Hetzel, P. S., Harshbarger, H. G., vd. (1955). Intracardiac Surgery with the Aid of a Mechanical Pump-Oxygenator System (Gibbon Type): Report of Eight Cases. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 30(10), 201–206.
- Krasna, M. J., Flancbaum, L., Trooskin, S. Z., vd. (1988). Gastrointestinal Complications After Cardiac Surgery. *Surgery*, 104, 773.
- Kurusz, M., & Wheeldon, D. R. (1990). Risk Containment During Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2(4), 400–409.
- Lee, S., Roest, A. S. V., Blair, C. A., Kao, K., Bremner, S. B., Childers, M. C., Pathak, D., Heinrich, P., Lee, D., Chirikian, O., vd. (2024). Incomplete-penetrant hypertrophic cardiomyopathy MYH7 G256E mutation causes hypercontractility and elevated mitochondrial respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(19), e2318413121.
- Leontyev, S., Borger, M. A., Legare, J. F., Merk, D., Hahn, J., Seeburger, J., Lehmann, S., & Mohr, F. W. (2012). Iatrogenic Type A Aortic Dissection During Cardiac Procedures: Early and Late Outcome in 48 Patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(1), 64–69.

- Leschinsky, B. M., & Zimin, N. K. (1991). Centrifugal Blood Pump: A Brief Analysis. Development of New Designs. *Perfusion*, 6, 115–121.
- Mahmood, S., Bilal, H., Zaman, M., & Tang, A. (2012). Is a Fully Heparin-Bonded Cardiopulmonary Bypass Circuit Superior to a Standard Cardiopulmonary Bypass Circuit? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 14, 406–414.
- Marchant, W. A., Wright, S., & Porter, J. B. (2001). Coronary Artery Bypass Graft Surgery in a Patient with Hemoglobin SC Disease. *Anaesthesia*, 56(7), 667–669.
- McGowan, F. X. J., Ikegami, M., Nido, P. J. D., vd. (1993). Cardiopulmonary Bypass Significantly Reduces Surfactant Activity in Children. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 106, 968–977.
- McLean, J. (1959). The Discovery of Heparin. *Circulation*, 19(1), 75–78.
- Murkin, J. M. (1995). The Role of Cardiopulmonary Bypass Management in Neurobehavioral Outcomes After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 59, 1308–1315.
- O'Donnell, A., & Yutzey, K. E. (2020). Mechanisms of heart valve development and disease. *Development*, 147(13), dev183020.
- Peckham, M. (2014). Marcin Wolny*, Matthew Batchelor*, Peter J. Knight1, Emanuele Pacil, Lorna Dougan1, and.
- Polanzo, D. A. (1997). Perfusion Safety: Past, Present, and Future. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 11(3), 383–390.
- Ropars, V., Yang, Z., Isabet, T., Blanc, F., Zhou, K., Lin, T., Liu, X., Hissier, P., Samazan, F., Amigues, B., vd. (2016). The myosin X motor is optimized for movement on actin bundles. *Nature communications*, 7(1), 12456.
- Rosen, H. R., Vlahakes, G. J., & Rattner, D. V. (1992). Fulminant Peptic Ulcer Disease in Cardiac Surgical Patients: Pathogenesis, Prevention and Management. *Critical Care Medicine*, 20, 354–359.
- Sarıbülbul, O. (t.y.). Kalp Akciğer Makinası – Ekstrakorporeal Dolaşım [Publication year not specified in the source]. İçinde E. Duran (Ed.), *Kalp ve Damar Cerrahisi* (ss. 1047–). Çapa Tıp Kitabevi.
- Sattarzadeh, A., Krahmer, J., Germain, A. D., & Hanson, M. R. (2009). A myosin XI tail domain homologous to the yeast myosin vacuole-binding domain interacts with plastids and stromules in *Nicotiana benthamiana*. *Molecular Plant*, 2(6), 1351–1358.
- Sellers, J. R. (2000). Myosins: a diverse superfamily. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1496(1), 3–22.
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, 18(3), 121.
- Spiess, B. D., Ley, C., Body, S. C., Siegel, L. C., Stover, E. P., Maddi, R., D'Ambra, M., Jain, U., Liu, F., Herskowitz, A., Mangano, D. T., & Levin, J. (1998). Hematocrit Value on

- Intensive Care Unit Entry Influences the Frequency of Q-Wave Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Grafting [The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group]. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 116(3), 460–467.
- T. C. Millî Eğitim Bakanlığı. (2010). *Biyomedikal Cihaz Teknolojileri: Kalp-Akciğer Makineleri*. Millî Eğitim Bakanlığı.
- Taketani, S., Sawa, Y., Massai, T., Ichikawa, H., Kagisaki, K., Yamaguchi, T., Ohtake, S., & Matsuda, H. (1998). A Novel Technique for Cardiopulmonary Bypass Using Vacuum System for Venous Drainage with Pressure Relief Valve: An Experimental Study. *Artificial Organs*, 22, 337.
- Tang, A. T., Alexiou, C., Hsu, J., Sheppard, S. V., Haw, M. P., & Ohri, S. K. (2002). Leukodepletion Reduces Renal Injury in Coronary Revascularization: A Prospective Randomized Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74(2), 372–377.
- Teerlink, J. R. (2009). A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators. *Heart failure reviews*, 14(4), 289–298.
- Tominaga, M., Kojima, H., Yokota, E., Orii, H., Nakamori, R., Katayama, E., Anson, M., Shimmen, T., & Oiwa, K. (2003). Higher plant myosin XI moves processively on actin with 35 nm steps at high velocity. *The EMBO journal*, 22(6), 1263–1272.
- Tuman, K. J., McCarthy, R. J., Najafi, H., & Ivankovich, A. D. (1992). Differential Effects of Advanced Age on Neurologic and Cardiac Risk of Coronary Artery Operations. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 104, 1510–1517.
- Vicente-Manzanares, M., Ma, X., Adelstein, R. S., & Horwitz, A. R. (2009). Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(11), 778–790.
- Wang, X., Chen, L., Wei, J., Zheng, H., Zhou, N., Xu, X., Deng, X., Liu, T., & Zou, Y. (2025). The immune system in cardiovascular diseases: from basic mechanisms to therapeutic implications. *Signal transduction and targeted therapy*, 10(1), 166.
- Yalçınbaş, Y. K., & Sarıoğlu, T. (2013). Pediyatrik Kardiyopulmoner Bypass ve Miyokard Korunması. İçinde M. Paç, A. Akçevin, A. S. Aka, S. Büket & T. Sarıoğlu (Ed.), *Kalp ve Damar Cerrahisi* (2. bs., ss. 695–1710, C. 2). MN Medikal & Nobel.
- Yenice, H. (2012). *Kardiyopulmoner Bypass Uygulanan Hastalarda Melatonin SIRS Bağlantısı* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Mersin Üniversitesi.
- Zimmermann, D., Santos, A., Kovar, D. R., & Rock, R. S. (2015). Actin age orchestrates myosin-5 and myosin-6 run lengths. *Current Biology*, 25(15), 2057–2062.