



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİOVASKÜLER HASTALIK TANISI ALAN BİREYLER İLE
KARDİOVASKÜLER CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA ALFA LİPOİK ASİT
VE TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Zeliha BİLGİN YILMAZ
HARRAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ KALP DAMAR
CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**ŞANLIURFA
2026**



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİOVASKÜLER HASTALIK TANISI ALAN BİREYLER İLE
KARDİOVASKÜLER CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA ALFA LİPOİK ASİT
VE TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Zeliha BİLGİN YILMAZ
HARRAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ KALP DAMAR
CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

**ŞANLIURFA
2026**

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve her aşamasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleriyle yol gösteren, akademik desteklerini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen Harran Üniversitesi öğretim üyesi ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK'a en içten şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmanın her aşamasında bilgi, rehberlik ve değerli katkılarıyla bana ışık tutan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Aydın'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmanın her aşamasındaki değerli yardım ve katkılarının yanı sıra, akademik hayatım boyunca desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat Ziya BAĞIŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın gelişim sürecinde ve akademik kurullarda fikir, eleştiri ve önerileriyle katkıda bulunan Harran Üniversitesi öğretim üyeleri Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye teşekkür ederim.

Araştırmanın saha ve uygulama aşamalarında teknik ve operasyonel desteklerini esirgemeyen Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Sayın Dr. Mustafa ABANOZ'a, Sayın Dr. Alaa HİCAZİ'ye ve Sayın Dr. Nazım KANKILIÇ'a; ayrıca başta Anjiyo Sorumlusu olmak üzere tüm anjiyo laboratuvarı ekibine özverili katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmanın veri toplama sürecine sağladıkları değerli katkılardan, sabır ve hoşgörülerinden ötürü Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi Sorumlusu Sayın Mehmet Ercan KIZILAY'a ve tüm kan merkezi personeline şükranlarımı sunarım.

Tezin uygulama ve yürütülme aşamalarındaki kıymetli destekleri, emekleri ve katkılarından dolayı mesai arkadaşlarım Sayın Kadir RASTGELDİ'ye, Sayın Mehmet Ali HATİPOĞLU'na, Sayın Ecehan BALTACI'ya ve Sayın Ayşe ERBİL'e teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitimim boyunca süreçleri paylaştığım, akademik ve moral desteğini her

zaman hissettiğim yüksek lisans dönem arkadaşım Sayın Gafure ÖZEN'e, diğer tüm yüksek lisans arkadaşlarıma, ayrıca değerli katkılarından dolayı Sayın Zafer TOPAL ve Sayın Erdal TAŞALAN'a teşekkür ederim.

Son olarak, bu yoğun ve uzun çalışma süreci boyunca her türlü fedakârlığı göstererek beni destekleyen, sabrı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Sinan YILMAZ'a akademik çalışmalarım nedeniyle kendilerine ayırmam gereken zamanlardan fedakârlık ettiğim, hayatımın en büyük motivasyon kaynağı olan iki minik kızıma ve daima desteklerini arkamda hissettiğim değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya 25220 proje numarası ile maddi destek sağlayan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
SİMGELER.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisi	1
1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass'ın Gelişimi	1
1.1.2. Kalp-Akciğer Makinesi (KAM / CPB).....	2
1.1.2.1. Venöz kanüller.....	4
1.1.2.2. Venöz rezervuar.....	4
1.1.2.3. Oksijenatör	4
1.1.2.4. Arter kanülü.....	4
1.1.2.5. Isı değiştirici	5
1.1.2.6. Filtreler	6
1.1.2.7. Pompa	6
1.1.2.8. Venöz ve arteriyel hatlar (devre elemanları)	6
1.1.3. Kardiyopleji Stratejileri	6
1.1.3.1. Retrograd kardiyopleji.....	7
1.1.3.2. Antegrad kardiyopleji.....	7
1.1.4. Aspirasyon Sistemleri.....	7
1.1.5. Hemifiltrasyon/Ultrafiltrasyon	8
1.1.5.1. Ultrafiltratörler	8
1.1.5.2. Cell Saver	8
1.1.6. Ekstrakorporeal Dolaşıma Geçiş	9
1.1.7. Kardiyopulmoner Bypassın Organ Sistemleri Üzerine Etkileri	9
1.1.7.1. CPB'nin Böbrekler Üzerine Etkileri	10
1.1.7.2. CPB'nin Akciğerler Üzerine Etkileri	11
1.1.7.3. CPB'nin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	11
1.1.7.4. CPB'nin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	12
1.1.7.5. CPB'nin Serebral Perfüzyon Üzerindeki Etkileri	12
1.1.7.6. CPB'nin Hematolojik Etkileri	14
1.1.7.7. CPB'nin Kompleman Sisteminin Etkileri	15
1.1.7.8. CPB'nin kalp üzerine etkileri.....	15
1.1.8. İnflamasyonun Genel Tanımı.....	17
1.1.8.1. Kardiyak Cerrahi ve Sistemik İnflamasyon Arasındaki İlişki	18
1.1.9. Oksidatif Stres, Başlıca Serbest Radikaller, Antioksidanlar	19
1.1.9.1. Oksidatif Stres	19
1.1.9.2. Kardiyovasküler Sistemde Oksidatif Stres	21
1.1.9.3. Başlıca Serbest Radikaller.....	21
1.1.9.4. Serbest Radikallerin Vücutta Yarattığı Etkiler	22
1.1.9.5. Antioksidanlar	23
1.1.10. Tiyol/Disülfid Dengesi	25

1.1.10.1. Tiyoller	25
1.1.10.2. Disülfidler	27
1.1.10.3. Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazı (TDH)	29
1.1.10.4. Tiyollerin ve Disülfidler Biyolojik Önemi	31
1.1.10.5. TDH'nin kalp hastalıkları ile ilişkisi	31
1.1.10.6. İskemi/Reperfüzyon Hasarında Tiyol/Disülfid Homeostazı ve Protein SGlutasyonilasyonu	32
1.1.11. Alfa Lipoik Asit.....	33
1.1.11.1. Genel Özellikleri ve Kimyasal Yapısı	33
1.1.11.2. İzomerik Formları	34
1.1.11.3. Üretimi, Emilimi ve Farmakokinetiği.....	35
1.1.11.4. Etki Mekanizması	37
1.1.11.5. Antioksidan Özellikleri	38
1.1.11.6. İltihap Önleyici (Antiinflamatuvar) Etkisi.....	39
1.1.11.7. Nöroprotektif Etkileri	39
1.1.11.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	40
1.1.11.9. Diğer Etkileri ve Potansiyel Faydaları	41
1.1.11.10. Gıda Takviyesi Olarak Alfa Lipoik Asit.....	41
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi	47
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	47
3.1.2. Dışlanma Kriterleri.....	48
3.2. Çalışmanın Etik Boyutu	49
3.3. Laboratuvar Analizleri	49
3.3.1. Plazma Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	49
3.3.2. Alfa Lipoik Asit (ALA) ELISA Kiti Çalışma Protokolü	50
3.3.3. Dinamik Tiyol/Disülfid Homeostazının Ölçülmesi	51
3.3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler	52
3.3.5. İstatistiksel Analizler	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR	64
7. ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	67
ÖZ GEÇMİŞ	76

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOYASKÜLER HASTALIK TANISI ALAN BİREYLER İLE KARDİYOYASKÜLER CERRAHİ GEÇİREN HASTALARDA ALFA LİPOİK ASİT VE TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI

Zeliha BİLGİN YILMAZ

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HARRAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ KALP DAMAR
CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

Yıl: 2026, Sayfa: 76

Amaç: Açık kalp cerrahisinde kullanılan kardiyopulmoner bypass (CPB) sistemi; iskemi-reperfüzyon hasarı, sistemik inflamasyon ve oksidatif stresi tetikler. Bu çalışmada, sağlıklı bireyler ile koroner arter hastalığı (KAH) olan ve ameliyat edilen hastalarda plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeylerini ve tiyol/disülfid dengesini karşılaştırmalı incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 40 sağlıklı kontrol, kronik KAH tanısı alan 40 hasta ve CPB eşliğinde açık kalp cerrahisi (çoğunluğu koroner arter baypas greftleme, %95) uygulanan 40 hasta dahil edildi. Cerrahi hastalarından ameliyat öncesi ve sonrasında kan örnekleri toplandı. Plazma ALA düzeyleri ELISA, tiyol/disülfid parametreleri ise spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Analizlerde Kruskal-Wallis ve Wilcoxon testleri kullanıldı; çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni, korelasyonlar için Benjamini-Hochberg düzeltmeleri uygulandı ($p < 0,05$).

Bulgular: Sağlıklı gruptan KAH ve ameliyat öncesi cerrahi grubuna doğru gidildikçe native tiyol ($371,33 \pm 54,74$; $325,64 \pm 67,10$; $305,54 \pm 69,69$ nM) ve total tiyol ($406,00 \pm 56,31$; $366,71 \pm 70,73$; $349,30 \pm 73,56$ nM) düzeylerinin basamaklı azaldığı, disülfid düzeylerinin ise arttığı görüldü (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p = 0,027$). Ameliyat sonrasında plazma ALA düzeyleri, cerrahi öncesine göre $6,23 \pm 0,66$ nM'den $7,01 \pm 0,38$ nM'ye belirgin artış gösterdi ($p < 0,001$). Ameliyat ardından native ve total tiyol düzeylerinde yükselme, disülfid seviyesinde ise düşme yönünde bir toparlanma eğilimi saptansa da bu değişimler anlamsızdı ($p = 0,057$, $p = 0,111$ ve $p = 0,264$). Tiyol/disülfid oranlarında (%SS/SH, %SS/Total Tiyol) ham analizde saptanan ameliyat öncesi-sonrası farklar ($p < 0,05$), Bonferroni düzeltmesi yapıldığında anlamlılığını kaybetti. Benzer şekilde, ham analizde görülen ameliyat öncesi total tiyol-perfüzyon süresi ($r = 0,314$) ve ALA-kan ürünü kullanımı ($r = 0,333$) arasındaki pozitif ilişkiler de Benjamini-Hochberg düzeltmesinden sonra kalıcı olmadı.

Sonuç: KAH ve açık kalp cerrahisi süreci, tiyol/disülfid dengesini oksidan süreç lehine bozarak antioksidan rezervleri tüketmektedir. Ameliyat sonrasında tiyol havuzundaki toparlanma eğiliminin, plazma ALA düzeylerindeki anlamlı artışla eş zamanlı seyretmesi dikkat çekicidir. Bu bulgular, ALA ve tiyol/disülfid parametrelerinin kalp cerrahisi hastalarında oksidatif stres yükünü izlemek için kullanışlı biyobelirteçler olabileceğine işaret etmektedir. ALA'nın cerrahi süreçteki rolünü netleştirmek için çoklu zaman noktalarından örnek alınan, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Tiyo/ disülfıt homeostazı, Kardıopulmoner Bypass, Antioksidan., Oksidatif stres., Alfa lipoik asit., Kardıovasküler cerrahi

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

INVESTIGATION OF ALPHA-LIPOIC ACID AND THIOL/DISULFIDE BALANCE IN INDIVIDUALS DIAGNOSED WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND PATIENTS UNDERGOING CARDIOVASCULAR SURGERY

Zeliha BİLGİN YILMAZ

**HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL**

**HARRAN UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES DEPARTMENT OF
CARDIOVASCULAR SURGERY**

Thesis Advisor: Asst. Prof. Mahmut PADAK

Year: 2026, Page: 76

ABSTRACT

Objective: The cardiopulmonary bypass (CPB) system used in open-heart surgery triggers ischemia-reperfusion injury, systemic inflammation, and oxidative stress. In this study, we aimed to comparatively examine plasma alpha-lipoic acid (ALA) levels and the thiol/disulfide balance in healthy individuals and in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing surgery.

Methods: The study included 40 healthy controls, 40 patients diagnosed with chronic CAD, and 40 patients undergoing open-heart surgery with CPB (predominantly coronary artery bypass grafting, 95%). Blood samples were collected from surgical patients before and after the operation. Plasma ALA levels were measured using ELISA, while thiol/disulfide parameters were measured via spectrophotometry. The Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests were used for analyses; Bonferroni corrections were applied for multiple comparisons, and Benjamini-Hochberg corrections were applied for correlations ($p < 0.05$).

Results: A stepwise decrease in native thiol ($\$371.33 \pm \54.74 ; $\$325.64 \pm \67.10 ; $\$305.54 \pm \69.69 nM) and total thiol ($\$406.00 \pm \56.31 ; $\$366.71 \pm \70.73 ; $\$349.30 \pm \73.56 nM) levels, alongside an increase in disulfide levels, was observed when progressing from the healthy group to the CAD group and the preoperative surgical group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p = 0.027$, respectively). Postoperatively, plasma ALA levels showed a significant increase compared to preoperative values, rising from $\$6.23 \pm \0.66 nM to $\$7.01 \pm \0.38 nM ($p < 0.001$). Although a trend toward recovery—characterized by rising native and total thiol levels and falling disulfide levels—was noted after surgery, these changes were not statistically significant ($p = 0.057$, $p = 0.111$, and $p = 0.264$). The preoperative-postoperative differences in thiol/disulfide ratios (%SS/SH, %SS/Total Thiol) observed in the raw analysis ($p < 0.05$) lost their significance following Bonferroni correction. Similarly, the positive correlations observed in the raw analysis between preoperative total thiol and perfusion time ($r = 0.314$), and between ALA and blood product usage ($r = 0.333$), did not remain significant after Benjamini-Hochberg correction.

Conclusion: The process of cardiovascular surgery and open-heart surgery depletes antioxidant reserves by shifting the thiol/disulfide balance in favor of oxidative processes. It is noteworthy that the trend of recovery in the thiol pool following surgery coincides with a significant increase in plasma ALA levels. These findings suggest that ALA and thiol/disulfide parameters could serve as useful biomarkers for monitoring the oxidative stress burden in cardiac surgery patients. Further large-scale studies involving

sampling at multiple time points are needed to clarify the role of ALA during the surgical process.

KEYWORDS: Thiol/disulfide homeostasis, Cardiopulmonary Bypass, Antioxdant., Oxidative stress., Alpha lipoic acid., Cardiovascular surgery

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	Kardiyak Cerrahide Hipotermi Düzeyine Göre Perfüzyon Akımı Ayarlaması	13
Çizelge 4.1.	Grupların demografik, klinik, operasyonel ve perfüzyon özellikleri	54
Çizelge 4.2.	Gruplara göre lipoik asit ve tiyol-disülfid homeostazı sonuçları .	55
Çizelge 4.3.	İntraoperatif tekrarlı laboratuvar ölçümleri	56
Çizelge 4.4.	Ameliyat öncesi biyokimyasal belirteçler ile klinik, perfüzyon ve T4 laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyonlar	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Kalp Akciğer Makinesi ve Kurulu Devresi	3
Şekil 1.2.	Isıtıcı-Soğutucu Ünitesi	5
Şekil 1.3.	Kalbin aspire edilmesi	8
Şekil 1.4.	ROS oluşumuna katkıda bulunan çoklu oksidan sistemler . . .	20
Şekil 1.5.	Antioksidanların Sınıflandırılması (Sen ve Chakraborty'den (2011) uyarlanmıştır)	24
Şekil 1.6.	Tiyol disülfid homeostazı	26
Şekil 1.7.	Alfa Lipoik Asidin Moleküler Yapısı	33
Şekil 1.8.	R-Alfa-Lipoik Asit ve S-Alfa-Lipoik Asit İzomerlerinin Kimyasal Yapıları	35
Şekil 1.9.	Alfa Lipoik Asidin Formları ve Birbirine Dönüşümleri	37
Şekil 1.10.	Alfa Lipoik Asidin Biyolojik Etkinlik Mekanizmaları	38
Şekil 4.1.	Gruplara göre lipoik asit ve tiyol-disülfid homeostazı parametre- lerinin karşılaştırılması	56

KISALTMALAR

ALA	Alfa lipoik asit
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ASD	Atrial Septal Defekt
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
BSA	Vücut yüzey alanı (Body Surface Area)
CABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
EKD	Ekstrakorporeal Dolaşım
DHLA	Dihidrolipoik asit
GSSG	Oksitlenmiş glutatyon disülfid
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
ROS	Reaktif oksijen türleri
DM	Diabetes Mellitus
EVAR	Abdominal Endovasküler Anevrizma Tamiri
EKYD	Ekstrakorporeal Yaşam Desteği
GSH	İndirgenmiş glutatyon
HHCY	Hiperhomosisteinemi
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
TOS	Total Oksidatif Stres
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
İ/R	İskemi /Reperfüzyon
PN	Periferik nöropati
MI	Myokard Infarktüsü
TAD	Total Antioksidan Durum
TAK	Total Antioksidan Kapasite
ECMO / EKMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenatör
KAM	Kalp Akciğer Makinesi
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
TAO	Total Antioksidan

VF	ventriküler fibrilasyon
TDP	Tiyol Disülfid Dengesi
ARDS:	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
BSA	Vücut yüzey alanı
CABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
DM	Diabetes Mellitus
DHLA	Dihidrolipoik asit
EKD	Ekstrakorporeal Dolaşım
GPx	glutasyon peroksidaz
GSH	İndirgenmiş glutasyon
GSSG	Oksitlenmiş glutasyon disülfid
KAM	Kalp Akciğer Makinesi
CPB	Kardiyopulmoner Bypass
MI	Myokard Infarktüsü
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
TAD	Total Antioksidan Durum
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TAO	Total Antioksidan

SİMGELER

mg	Miligram
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
nM	Nanomolar
SS-	Disülfit bağı
SH	Serbest (native) tiyol grubu

1. GİRİŞ

1.1. Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisi

Kalp cerrahisinin güvenle gerçekleştirilebilmesi için, kalp ve akciğer fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen mekanik dolaşım destek cihazının kullanılmasıyla sağlanmaktadır. Bu cihaz sayesinde kalp ve akciğerler geçici olarak devre dışı bırakılarak, cerrahin hareketsiz ve kansız bir cerrahi alan içerisinde operasyon yapabilmesi mümkün olur. (Edmunds, 1997). Kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında hastanın venöz dolaşımından kanül ve setler aracılığıyla alınan kan, kalp-akciğer makinesine yönlendirilir. Burada kan oksijenlendirilip karbondioksitten arındırıldıktan sonra, aort yoluyla yeniden sistemik dolaşıma kazandırılır. Bu işleme ekstrakorporeal dolaşım adı verilmektedir. CPB uygulamaları iki temel grupta değerlendirilmektedir. Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın toplanarak dolaşımın tamamının makine üzerinden sağlanması Total CPB olarak adlandırılırken, venöz kanın yalnızca bir kısmının makineye yönlendirilmesi ise Parsiyel CPB olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntem, başta koroner arter bypass greftleme, kalp kapak cerrahileri ve büyük damar operasyonları olmak üzere birçok açık kalp cerrahisinin güvenle uygulanabilmesini sağlayan temel tekniklerden biri haline gelmiştir.

1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass'ın Gelişimi

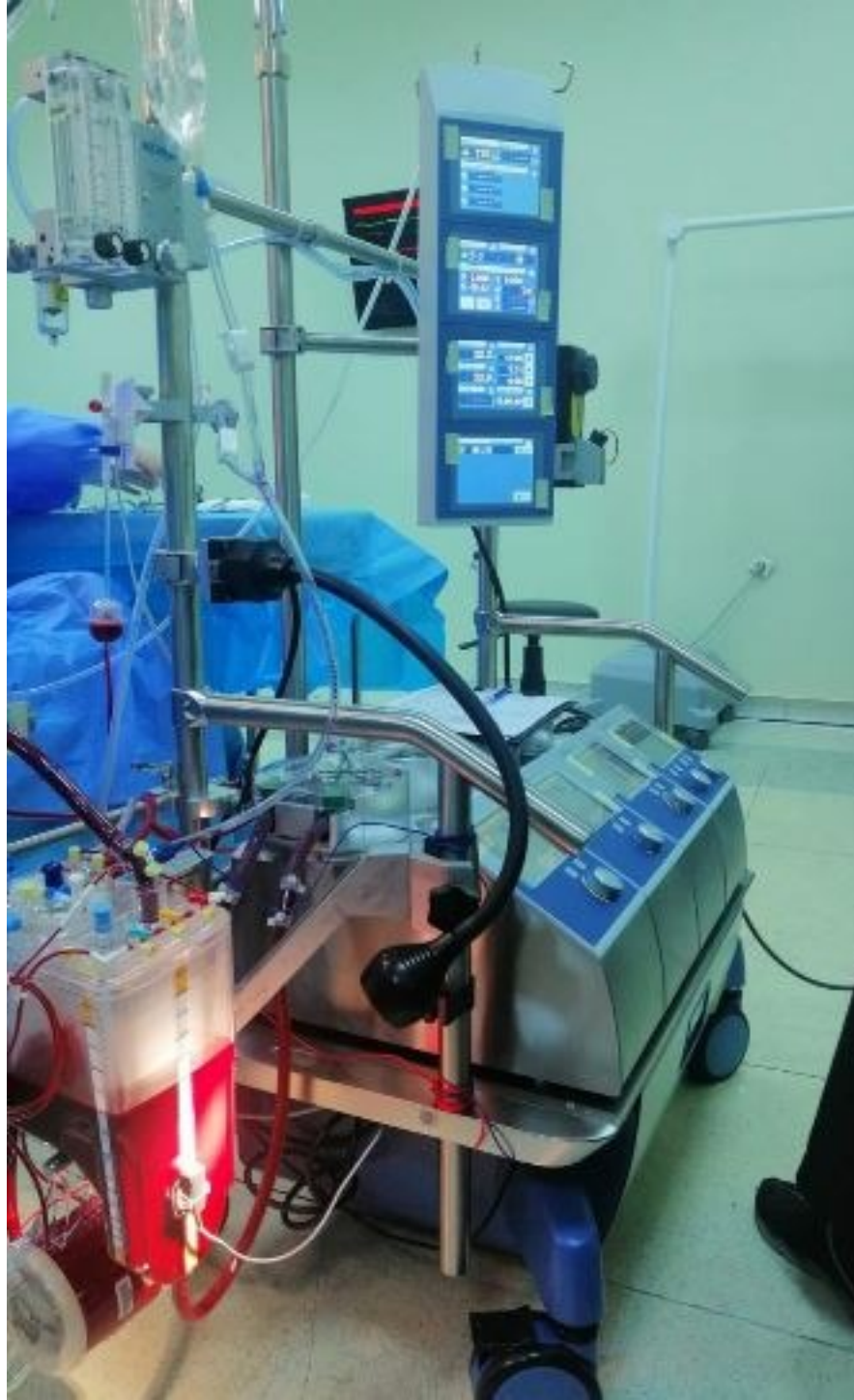
Kardiyopulmoner bypass (CPB), kalp cerrahisinin temel yapı taşlarından biri olup, kalp ve akciğer fonksiyonlarını geçici olarak devralarak cerrahların kalp üzerinde güvenli bir şekilde çalışabilmesini sağlar. Bu teknoloji, 1953 yılında Dr. John H. Gibbon'ın geliştirdiği ilk başarılı kalp-akciğer makinesiyle hayata geçmiştir. Gibbon, 1931 yılında bir hastanın pulmoner emboli nedeniyle ölümünü gözlemleyerek, kalp-akciğer fonksiyonlarını dışarıdan sağlayacak bir cihazın gerekliliğini fark etmiştir. Uzun yıllar süren deneysel çalışmaların ardından, 6 Mayıs 1953'te Philadelphia'daki Jefferson Medical College Hospital'da 18 yaşındaki bir kadına atriyal septal defekt onarımı gerçekleştirmiştir; bu işlem, kalp-akciğer makinesiyle yapılan ilk başarılı açık kalp ameliyatı olarak tarihe geçmiştir.

Gibbon'ın bu buluşu, kalp cerrahisinin önünü açmış ve sonraki yıllarda CPB sistemleri önemli teknik gelişmeler göstermiştir. Modern CPB cihazları; oksijenatörler, ısı değiştiriciler,

kan gazı analizörleri ve güvenlik sistemleri gibi bileşenlerle donatılmıştır. Bu gelişmeler, biyouyumluluğu artırmış, pıhtılaşma risklerini azaltmış ve cerrahların daha güvenli bir ortamda çalışmasına olanak sağlamıştır. Kardiyovasküler cerrahi işlemlerinde, ameliyatın güvenli ve etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için kansız ve hareketsiz bir alanın sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla, kalbin pompa ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen perfüzyon cihazları kullanılmaktadır. Kalp ve akciğerler devre dışı bırakılarak dolaşımın bu cihaz aracılığıyla sürdürüldüğü sisteme “beden-dışı dolaşım” denir ve bu yöntemin kullanıldığı cerrahi girişimlere ise açık kalp ameliyatı adı verilmektedir.

1.1.2. Kalp-Akciğer Makinesi (KAM / CPB)

Kalp-akciğer makinesi ya da kardiopulmoner bypass (CPB), kalp ile akciğerin doğal işlevleri olan kan pompalama ve ventilasyon işlevlerini geçici bir süreliğine üstlenen cihazlardır.



Şekil 1.1. Kalp Akciğer Makinesi ve Kurulu Devresi

Kalp-akciğer makinesi, kardiyopulmoner bypass sırasında dolaşımın ve gaz değişiminin sürekliliğini sağlamak üzere tasarlanmış karmaşık bir sistemdir. Bu sistem temel

olarak üç ana bölümden oluşmaktadır: temel bölümler, kardiyopleji sistemi ve kardiyotomi aspiratörleri.

1.1.2.1. Venöz kanüller

Venöz kanüller, hastadan alınan venöz kanın ekstrakorporeal dolaşım sistemine aktarılmasını, yerçekimine bağlı seviye farkı (60–75 cm) veya pompa-oksijenatör desteği aracılığıyla sağlar.

1.1.2.2. Venöz rezervuar

Venöz hattan ve emici sistemden gelen kan, rezervuara iletilerek Heparin edilmişkanın yeniden dolaşıma kazandırılması ve olası kan kayıplarının önlenmesi amaçlanmaktadır. Venöz kan, yerçekimi etkisiyle rezervuara doğru akış göstermektedir. Klinik uygulamalarda kullanılan venöz rezervuarların kapasitesi yaklaşık 3000–5000 cc arasında değişmektedir. Rezervuarlar yapısal özelliklerine göre sert (“hard shell”) ya da yumuşak polivinil–polikarbonat (“soft shell”) materyallerden üretilmektedir. Sert tip rezervuarlar; volüm ölçümüne olanak sağlamaları, prime eklenmesinin kolay olması ve venöz havanın dışarıya uzaklaştırılabilmesi açısından avantajlıdır. (Açık , 2014).

1.1.2.3. Oksijenatör

Oksijenatörler, kardiyopulmoner bypass (CPB) devresinde akciğerin görevini üstlenen, oksijen ve karbondioksit değişiminin gerçekleştiği temel bileşendir. Bu sistemde, oksijenatörler atmosfere açık olduğundan gaz değişimi atmosferik basınç altında meydana gelmektedir. Günümüzde iki tip oksijenatör kullanılmaktadır;

- Kabarcıklı (bubble) oksijenatörler
- Membran oksijenatörler (Solak ve Görmüş, 2005).

1.1.2.4. Arter kanülü

Arteriyel kanüller en sık asendan aortaya yerleştirilmekle birlikte; aksiller, iliak ve femoral arterler ile desendan torasik ve abdominal aorta gibi büyük arterlere de uygulanabilmektedir. Uygun çapta bir arter bulunması durumunda arteriyel kanülizasyon farklı damarlar üzerinden de gerçekleştirilebilir.

1.1.2.5. Isı değıştirici

Kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında başta miyokard ve santral sinir sistemi olmak üzere tüm organ ve dokuların korunması ve metabolik gereksinimlerinin en aza indirilmesi temel bir hedeftir. Bu amaçla sistemik hipotermi uygulanarak metabolik hız düşürölür ve organ koruması sağlanır. Operasyonun tamamlanmasının ardından ise hastanın güvenli bir şekilde yeniden normotermik ısıya ulaştırılması gerekmektedir. Bu süreçte ısı değıştiriciler (Heat Exchanger) kullanılmaktadır. (Brodie ve Johnson, 1999). Yetişkin hastalarda kontrollü sıcaklık değışiminin sağlanabilmesi için soğutma hızının dakikada 0,7–1,5 °C, yeniden ısıtma hızının ise dakikada 0,2–0,5 °C aralığında tutulması önerilmektedir. (Solak ve Görmüş, 2005).



Şekil 1.2. Isıtıcı-Soğutucu Ünitesi

1.1.2.6. Filtreler

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında gelişebilecek hava ve partikül embolileri, önemli komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Dolaşıma katılan partiküller; cerrahi saha aspirasyonu sırasında taşınan yağ ve kemik dokusu parçacıkları, prime solüsyonuyla sisteme geçen yabancı materyaller veya aktive olmuş trombosit agregatlarından kaynaklanabilmektedir (Boztepe Derici ve Altok Reis, 2002). Filtreler, sistem içerisinde süzgeç görevi üstlenen bölümlerdir. Kardiyopulmoner bypass devrelerinde kullanılan filtreler temel olarak iki gruba ayrılmaktadır: tarama filtreleri (ekran filtreler) ve derinlik filtreleri (Hammon, 2008).

1.1.2.7. Pompa

Pompa sistemi, venöz dolaşımdan gelen ve venöz rezervuarda toplanan kanı belirlenen basınç ile akım değerlerinde oksijenatöre ardından arteriyel dolaşıma aktararak kardiyopulmoner bypass sırasında kalbin pompalama işlevini geçici olarak üstlenmektedir. Ayrıca, cerrahi sahada biriken kanın aspire edilip yeniden dolaşıma verilmesi, sol ventrikülün dekompresyonunun sağlanması ve kardiyopleji solüsyonunun koroner arterlere ulaştırılması gibi önemli görevleri de yerine getirmektedir.

Kardiyopulmoner bypass (CPB) devresinde sürekli kan akışının sağlanabilmesi amacıyla üç temel pompa sistemi kullanılmaktadır (Solak ve Görmüş, 2005). Bunlar;

- a) Roller (döner) pompa (en sık tercih edilen)
- b) İmpeller pompa
- c) Santrifüj pompa

1.1.2.8. Venöz ve arteriyel hatlar (devre elemanları)

Devre elemanlarını oluşturan sistemler genellikle şu bileşenlerden oluşur; venöz hat, arteriyel filtre, arteriyel hat, arteriyel pompa hattı, arteriyel çıkış hattı, aspiratörler, kardiotomi hatları, vent hatları, quick prime hattı ve manifold sistemi

1.1.3. Kardiyopleji Stratejileri

Kardiyopleji stratejilerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda; hemodinamik performans, inotropik destek gereksinimi, miyokard enfarktüsü gelişimi ve mortalite gibi

klirik sonuçların yanı sıra, miyokard hasarının duyarlı biyobelirteçlerinden biri olan troponin düzeyleri de incelenmiştir. Yapılan araştırmalardan birinde, antegrad kardiyopleji uygulanan hastalarda troponin düzeylerinin retrograd uygulamaya göre daha yüksek olduğu bildirilmiş, ancak bu biyokimyasal farklılığın klinik sonuçlara anlamlı düzeyde yansımadığı gösterilmiştir (Sen vd., 2010).

Kardiyopleji uygulamaları genel olarak  temel aşamada değerlendirilmektedir:

1.Başlangıç (indüksiyon) kardiyoplejisi

2.İdame (maintenance) kardiyoplejisi

3.Reperfüzyon (hot-shot) kardiyoplejisi

1.1.3.1. Retrograd kardiyopleji

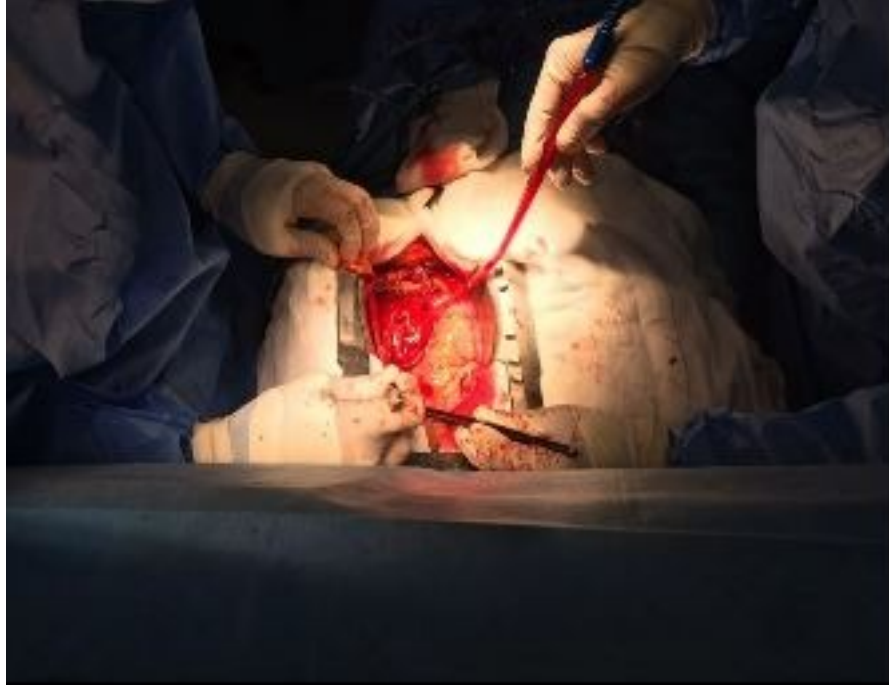
Bu yöntemde, kanül ucunda yer alan şişirilebilir balon venöz geri akışı engellemekte, böylece kardiyopleji solüsyonu koroner venöz sistemden kapiller yatak aracılığıyla arteriyel dolaşıma doğru dağılım göstermektedir.

1.1.3.2. Antegrad kardiyopleji

Bu yöntemde kullanılan kanülün iğne ucu daha kısa yapıdadır ve kardiyopleji solüsyonu aort kökü ya da doğrudan koroner arterler aracılığıyla uygulanmaktadır. Kardiyopleji, uygulama sıcaklığına göre soğuk, ılık veya normotermik şekilde gerçekleştirilebilmekte olup, temel hedef kardiyak arrest sağlandıktan sonra miyokardın metabolik gereksinimini azaltarak etkin biçimde korunmasını sağlamaktır. (Brodie ve Johnson, 1999).

1.1.4. Aspirasyon Sistemleri

CPB sırasında cerrahi alandaki kanın temizlenmesi ve tekrar dolaşıma kazandırılması amacıyla kullanılan sistemlerdir. Aspirasyon yoluyla toplanan kan, dolaşıma geri verilmeden önce mutlaka filtrelerden geçirilmelidir (Edmunds vd.,1978).



Şekil 1.3. Kalbin aspire edilmesi

1.1.5. Hemifiltrasyon/Ultrafiltrasyon

1.1.5.1. Ultrafiltratörler

Ultrafiltratörler, yarı geçirgen membranlardan yapılmıştır. EKD (Ekstrakorporeal Devre) sisteminde fazla sıvıyı uzaklaştırarak hemokonsantrasyon sağlamak amacıyla kullanılırlar. Bu sayede kontrollü bir sıvı ve elektrolit çekişi gerçekleşir, trombositler ve plazma proteinleri korunur, ayrıca fazla potasyumun atılımı sağlanır.(Cooley, 2003).

Ameliyat sırasında ve sonrasında CPB devresindeki fazla sıvıyı uzaklaştırarak hemokonsantrasyon oluşturmak için ultrafiltrasyon yöntemi uygulanır. Ancak özellikle pediatrik hastalarda hematokrit değerinin yükseltilmesi açısından klasik ultrafiltrasyon yetersiz kalabilir; bu durumda modifiye ultrafiltrasyon yönteminden faydalanılır. Modifiye ultrafiltrasyon, CPB sonrasında uygulanır ve antieflamatuar mediyatörlerin uzaklaştırılmasını sağlayarak klinik prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

1.1.5.2. Cell Saver

Cell Saver sistemi, iki aspiratör ve kontrollü vakum yardımıyla cerrahi alandan aspire edilen kanın geri kazanılmasını sağlar. Aspire edilen kan, işlem sırasında hemen heparinize

edilir ve 20 µm filtreden geçirilerek rezervuara yönlendirilir. Burada salin solüsyonları ile yıkanan kan, santrifüj işlemine tabi tutulur ve konsantre hale getirilir.

1.1.6. Ekstrakorporeal Dolaşıma Geçiş

Oksijenatör ve ekstrakorporeal dolaşım (EKD) devresinin hazırlıkları tamamlandıktan ve aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) 450–480 saniye aralığına ulaştıktan sonra, EKD cerrahın talimatı doğrultusunda başlatılır. İşlem süresince yeterli venöz drenajın sağlanması, oksijenatör performansının ve oksijen basıncının izlenmesi ile ortalama arter basıncının 60–80 mmHg arasında korunmasına özen gösterilir. Tam pompa akımına ulaşıldığında mekanik ventilasyon sonlandırılır. Ardından aortaya kros klemp uygulanarak kardiyopleji solüsyonu verilmesiyle kalpte diyastolik arrest oluşturulur.

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında yeterli kan akımının sürdürülmesi, başta beyin olmak üzere tüm organların uygun perfüzyonunun devamı açısından büyük önem taşımaktadır. Düşük perfüzyon akımı özellikle serebral dokuda iskemi riskini artırabileceğinden, vücut sıcaklığı da dikkate alınarak ortalama arter basıncının 55–60 mmHg'nin üzerinde tutulması önerilmektedir (Günaydın ve Yılmaz, 2008) ;(Ak, 2015).

1.1.7. Kardiyopulmoner Bypassın Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

Günümüzde açık kalp cerrahisinde sıklıkla kullanılan kardiyopulmoner bypass (CPB), cerrahi işlemin güvenle uygulanabilmesine olanak sağlayan vazgeçilmez bir yöntemdir. CPB sayesinde cerrah, kalbi geçici olarak durdurabilir; kalp ve büyük damarlar üzerinde rahatlıkla çalışabilir. Bu durum, hastalığın tedavi edilmesine ve bireye daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sunulmasına katkı sağlamaktadır.

Bununla birlikte, CPB'nin kullanımı sırasında kanın yapay devre elemanları (oksijenatör, tüpler, rezervuar vb.) ile teması organizmada fizyolojik olmayan süreçleri tetiklemektedir. Bu durum; inflamatuvar yanıt, hemoliz, koagülasyon bozuklukları ve mikrosirkülasyonun etkilenmesi gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Sonuç olarak, başta beyin, kalp, böbrek, akciğer ve gastrointestinal sistem olmak üzere birçok organ sisteminde geçici veya kalıcı fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir.

CPB'nin organ sistemleri üzerindeki bu etkilerinin iyi anlaşılması, komplikasyonların

önlenmesi ve cerrahi sonuçların iyileştirilmesi açısından son derece önemlidir.

CPB sırasında organizmada gelişen sistemik inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca stres faktörleri şunlardır.

- Kanın damar dışı yapay yüzeylerle (kanüller, tüpler, oksijenatör vb.) teması
- Non-pulsatil (atım olmayan) kan akımının oluşturulması
- Aortik kros klemp uygulanmasına bağlı koroner dolaşımın geçici olarak durdurulması (iskemi)
- Anestezik ajanların oksidatif stres üzerine etkileri
- Cerrahi travmaya bağlı miyokard hasarı
- Kompleman sisteminin aktivasyonu ve sistemik inflamatuvar yanıtın başlaması
- Kros klempin kaldırılmasıyla gelişen reperfüzyon süreci ve buna bağlı iskemi-reperfüzyon hasarı

Bu faktörlerin ortak etkisi sonucunda reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi artmakta, oksidatif stres gelişmekte ve başta kalp, akciğer, böbrek, beyin ve diğer organ sistemlerinde fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir.

1.1.7.1. CPB'nin Böbrekler Üzerine Etkileri

Kardiyopulmoner bypass (CPB) sonrası en sık görülen önemli komplikasyonlardan biri akut böbrek yetmezliğidir. Hastanın anatomik ve fizyolojik özellikleri ile birlikte diyabet, hipertansiyon gibi ek hastalıkların varlığı, böbrek fonksiyon bozukluğuna eğilimi artırmaktadır.

CPB sırasında kullanılan pulsatil olmayan akım, renal kan akımını azaltarak renin salınımını ve anjiyotensin II üretimini tetiklemektedir. Ayrıca, pompa esnasında gelişen periferik vasküler rezistans artışı nedeniyle böbrek kan akımı yaklaşık % 30 oranında azalabilmektedir.

Akut böbrek yetmezliği (ABY), kardiyovasküler cerrahi sonrası ortaya çıkan önemli komplikasyonlardan biridir. Kardiyovasküler cerrahi sonrasında akut böbrek yetmezliği gelişme olasılığı %5-31 arasında değişmektedir. Bu olguların yaklaşık %1'inde diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği gelişmektedir. Günümüzde ABY, akut böbrek hasarı

olarak da tanımlanmaktadır (Stehling ve Zauder, 1991).

1.1.7.2. CPB'nin Akciğerler Üzerine Etkileri

Kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında akciğerler ciddi fonksiyonel değişikliklere uğrar ve preoperatif dönemde akciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda postoperatif komplikasyon riski artar. Pompa hatlarının neden olduğu yabancı yüzey teması, kompleman (C3a, C5a) ve nötrofil aktivasyonunu tetikleyerek pulmoner mikrovasküler yatakta nötrofillerin sekestrasyonuna ve lipit peroksidasyon ürünlerinin salınımına neden olur. Aktive olmuş nötrofiller, kapiller permeabiledaki artışa bağlı olarak perivasküler ve interstisyel ödem gelişimine yol açar.

CPB, alveoler surfaktan kompozisyonunu değiştirerek alveoler stabilitenin bozulmasına ve atelektazi gelişimine zemin hazırlar. Bu durum özellikle sigara kullanan, KOAH'lı, obez veya akciğer ödemi bulunan hastalarda daha belirgindir. Sol alt lob, trakeobronşiyal açının sağa eğimli olması nedeniyle sekresyonların yeterince aspire edilememesine bağlı olarak sıklıkla etkilenir.

CPB sırasında akciğerler sönmüş, sürekli şişirilmiş veya aralıklı olarak şişirilmiş durumda tutulabilir. Bu durum fonksiyonel rezidüel volümün ve akciğer kompliyansının azalmasına, solunum iş yükünün artmasına, fizyolojik şantın ve arteriyovenöz oksijen farkının yükselmesine yol açar. Bazı olgularda alveol içine kan ekstrasvazasyonu gelişerek akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ortaya çıkabilir. "Pompa akciğeri" olarak adlandırılan bu tablo; interstisyel ödem, atelektazi ile alveol içi ödem ve konjesyonu içerir.

Arteriyel filtreler, lökosit kümelerini, trombosit agregatlarını ve parçalanmış materyalleri tutarak akciğerler üzerinde koruyucu etki gösterir. Pulmoner arter basıncının yükselmesi önlenmeli; kalp ve pulmoner yatağın aşırı gerilmesini engellemek amacıyla sol kalbin vent edilmesi ve gerektiğinde pompa akımının geçici olarak azaltılması uygulanabilir (Chenoweth vd., 1981; Menninger vd., 1980).

1.1.7.3. CPB'nin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Postoperatif inme sıklığı %1 ile %5 arasında değişmektedir. (Abel vd., 1976). Nörolojik sorunlar, ileri yaş, mevcut serebrovasküler hastalık ve asendan aortta aterosklerotik plakların bulunması durumunda daha yüksek oranda görülmektedir (Tuman vd., 1992). İnme

yaşayan hastaların büyük kısmında sebepler embolik olaylardır ve bu durum kanülasyon, cerrahi müdahale ve CPB ile gerçekleşir (Clark vd., 1995). Nonpulsatil akım ile nörolojik komplikasyonlar arasındaki ilişkiye dair kanıtlar yeterli değildir. Düşük arteriyel PaCO₂ ve uzun süreli çok yüksek PaO₂, beyin damarlarında daralma ve hasara neden olabilir. Birçok hastada nörolojik bozukluklar geçici olurken, bazı durumlarda bir yıla kadar devam edebilir. Uzun süreli nörolojik defisitlerin ise mikroembolilerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

1.1.7.4. CPB'nin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyopulmonerbypass sonrası ortaya çıkan gastrointestinal sistem komplikasyonlarının en sık karşılaşılan nedeni, organların yetersiz kanlanmasıyla ilgili olarak gelişen iskemik hasar ve nekrozdur. Özellikle nonpulsatil kardiyopulmoner bypass uygulamalarında, gastrointestinal sistemde hipoperfüzyon ve iskeminin meydana geldiğini gösteren birçok deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır (Ohri vd., 1993). Hipotermik kardiyopulmoner bypass esnasında yapılan lazer Doppler akım ölçümleri, gastrik mukozada %46, hepatik akımda ise %20 azalma tespit etmiştir. Normotermik kardiyopulmoner bypass'ın başlangıcında, fizyolojik kan akım miktarı 3-3.2 L/dak/m² 'den 2.4 L/dak/m² seviyesine gerilemektedir. Bu durum, sistemik yanıtın hipovolemiye bağlı şokla benzerlik gösterdiği bir durumdur. Otoregülasyon sayesinde sistemik kan basıncının 30-50 mmHg seviyesinde tutulabilmesi için splanknik alanda damar daralmaları gerçekleşir ve kan akışı, beyin gibi öncelikli organlara yönlendirilir (Ohri vd., 1993).

Gastrointestinal sistem komplikasyonları kapsamında, bakteriyemi ve endotokseminin gelişiminin multiorgan yetmezliğine yol açabileceği bildirilmektedir.

1.1.7.5. CPB'nin Serebral Perfüzyon Üzerindeki Etkileri

Serebral perfüzyon, kardiyopulmoner bypass sırasında beyin dokusunun oksijenle sağlanması açısından son derece önemlidir. Operasyon esnasında kullanılan yöntem, perfüzyon izleme kriterleri, hastanın genel sağlık durumu ve nörolojik risk faktörleri dikkate alınarak uygulama yapılmalıdır.

CPB sırasında serebral kan akışı, normal işleyişten farklı olarak nonpulsatil bir forma geçiş yapar; kalp atışlarının oluşturduğu doğal pulsatil akış kaybolur. Uzun süreli nonpulsatil perfüzyonun serebral otoregülasyon üzerindeki etkisi hükmündedir. Serebral kan akım

hızının düşmesine hipoperfüzyon denir ve bu durum beyin iskemi riskini artırır. Serebral kan akımının aşırı yükselmesi, yüksek perfüzyon basıncına ulaşmak anlamına gelir ve buna hiperperfüzyon denir; bu da serebral ödem ve kanama gibi sorunlara yol açabilir.

Kalp cerrahisinde serebral monitörizasyon; beyin işlevlerini ve fizyolojik durumunu incelemek amacıyla uygulanmakta olan bir yöntemdir. Cerrahi işlemler, travmalar, felçler ve yoğun bakım koşullarında beyin kan akışını ve oksijen seviyelerini takip etmek için faydalanılır. Serebral monitörizasyon sayesinde oksijen seviyelerini ve kan akışını izlemek, iskemi ve hipoksi risklerini azaltmak ve nörolojik fonksiyonların korunması açısından büyük bir öneme sahiptir. Beyin perfüzyonunu gözlemlemek için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:

Serebral monitörizasyon, fizyolojik süreçlerin sürdürülebilirliğini sağlamak ve hastalık durumlarının önlenmesine katkıda bulunmak açısından önem taşımaktadır. Nörolojik komplikasyon risklerini azaltmak ve hastaların çıkış sonuçlarını iyileştirmek için önemli bir araç hâline gelmektedir.

Çizelge 1.1. Kardiyak Cerrahide Hipotermi Düzeyine Göre Perfüzyon Akımı Ayarlaması

Hipotermi Kategorisi	Nazofarengial Sıcaklık (°C)	Önerilen Perfüzyon Akımı (L/dk/m ²)
Hafif hipotermi	28,1–34,0	1,8–2,6
Orta dereceli hipotermi	20,1–28,0	1,6–2,2
Derin hipotermi	14,1–20,0	1,4–1,8
Çok derin hipotermi	≤ 14,0	≤ 1,4*

CPB'nin açık kalp cerrahisinde kullanıma girmesi, teknolojik ilerlemeler ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sayesinde pek çok kardiyak patolojiye müdahale edilebilmesini sağlamıştır. Bu yöntem, kalp cerrahisinin gelişmesine büyük katkıda bulunmuştur.

Bu anormal durum, çok sayıda mikroembolinin meydana gelmesine ve interstisyel sıvının artmasına yol açmaktadır. Mikroemboller, 500 mikrondan daha küçük boyuttaki parçacıkları tanımlar ve bir dizi nedeni bulunmaktadır. Bunları ana başlıklar altında ele alacak olursak, gaz embolisi, yabancı cisim ve kan embolilerini sayabiliriz. Gaz embolileri arasında CPB devresine giren hava en büyük riski taşımaktadır. Yabancı cisim embolileri genellikle

cerrahi yaralardan kaynaklanır ve bu tür emboliler arasında özellikle yağ embolileri dikkate değerdir. Meydana gelen pıhtılaşma aktivasyonu ve kanın şekilli elemanlarında yaşanan hasarlar, kan kaynaklı embolileri ortaya çıkarır. Bu durum, CPB süresi ile birlikte artış gösterme eğilimindedir.

Bu anormal sistemin başlatılması ve sonrasında oluşan inflamatuvar ve nörohumoral salınımların yarattığı medyatörlerin tüm vücutta oluşturduğu yerel ve genel yıkım etkisi, tüm organlarda az çok hasar meydana getirmektedir (Taşoğlu ve Başaran, 2015).

1.1.7.6. CPB'nin Hematolojik Etkileri

CABG ameliyatı sırasında hipotermi, kanın viskozitesini azaltmakta ve bypass sırasında düşük kan akış hızında yeterli doku dolaşımını sağlamaya yardımcı olmaktadır. Hemodilüsyonun yararları arasında; daha az kan ve kan ürünü kullanımı, kan hücreleri ve proteinlerde daha az zarar görme, plazma hemoglobin üretiminin azalması, idrar çıkışı, sodyum, potasyum ve kreatinin atılımının artmasıyla birlikte kanın viskozitesinin düşmesi ve akış özelliklerinin iyileştirilmesi yer almaktadır. Hemodilüsyon, plazma hacmindeki artışla birlikte başta eritrositler olmak üzere kanın katı bileşenlerinde bir azalmaya yol açar. Bu sayede yüksek perfüzyon basıncına ihtiyaç duymadan yeterli kan akışı ve dolaşım sağlanır. Hemodilüsyon, kanın oksijen taşıma yeteneğini azaltmasına karşın, viskozitedeki düşüş dolayısıyla perfüzyon artar ve oksijenin ulaşımı dengede kalır. Hemodilüsyonun bir olumsuz yönü ise damar içinde ozmotik basıncın değişmesi ve dolayısıyla ödem oluşmasıdır (Spahn vd., 1994).

CABG operasyonu sırasında allojenik kan transfüzyonunu azaltmak için en yaygın kullanılan teknik ANH'dir. Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH); hastanın anestezi indüksiyonunun hemen öncesinde ya da sonrasında, kalın bir periferik ven, santral kateter veya arter yoluyla kan alımı gerçekleştirilirken, aynı zamanda normovolemi sağlamak için kristaloid ya da kolloid gibi kan içermeyen aselüler çözümlerle sıvı replasmanının yapılması ve ihtiyaç duyulan kanın hastaya geri verilmesidir. Bu yöntem, güvenilir oluşu, düşük maliyeti, ek personel ve pahalı teknolojik ekipman gerektirmemesi, hastada önemli yan etkilerinin bulunmaması gibi sebeplerle kolayca uygulanabilir. ANH'nin kanın yoğunluğunu düşürerek mikrosirkülasyonu iyileştirdiği, iltihabi yanıtı azaltarak iskemik-reperfüzyon

sonrası birçok organdaki hasarı azalttığı ve organ işlevlerini koruduğu gösterilmiştir (Tokur vd., 2016).

Kalp cerrahisinde kanama sık karşılaşılan bir durumdur. Hastaların %5'i kanama nedeni ile tekrar operasyona alınabilmektedir. CPB için yapılan sistemik heparinizasyon uygulaması ve kanın yabancı yüzey ile teması, kanda ve pıhtılaşma özelliklerinde değişime neden olur. Heparin, temas aktivasyonunda ortaya çıkan fibrinolizi engellemek için uygulanır ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı ile monitörize edilir. CPB hatları için kullanılan prime solüsyonları ile oluşan hemodilüsyon da kanı etkileyen faktörlerdendir. Hemodilüsyon nedeni ile trombosit sayısında %50 oranında azalma, hipotermi ve temas aktivasyonu nedeni ile trombosit fonksiyon bozukluğu görülür. Ayrıca elektrolit değişiklikleri ortaya çıkar. Kalsiyum, sodyum ve magnezyum dilüsyona bağlı olarak azalabilir (Brodie ve Johnson, 1999).

1.1.7.7. CPB'nin Kompleman Sisteminin Etkileri

Kompleman sistemi, enfeksiyonlara ve yabancı nesnelere karşı antikorlarla etkileşime giren karmaşık proteinlerden oluşur. Şiddetli alerjik tepkimeler de bu sistemi etkileyebilir. Kompleman proteinleri birbiriyle ardışık tepkimeler gerçekleştirerek pek çok bağışıklık yanıtı yaratır. Ancak kompleman sisteminin yanlış bir şekilde aktif hale gelmesi hastaya zarar verebilir. Bu durum, damarların geçirgenliğini artırarak ödem ve düz kasların kasılması gibi sorunlara neden olan anaflatoksinlerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Ayrıca, beyaz kan hücrelerinin iltihaplı bölgelere yönelmesini sağlayan kemotaktik faktörler, zararlı serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerin üretilmesine yol açabilir. Otoimmün hemolitik anemi gibi bazı durumlarda, kırmızı kan hücreleri kompleman aktivasyonu sonucu parçalanabilir. Baypas cerrahisi de belli düzeyde kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır. C3a ve C5a anaflatoksinlerinin oluşması, nötrofillerin damar duvarına göç etmesine yol açar. Ayrıca araşidonik asit metabolitleri de salınarak damar geçirgenliğini artırır, bu da akciğerlerdeki kılcal damarlardan sıvı sızmasına neden olabilir.

1.1.7.8. CPB'nin kalp üzerine etkileri

Kardiyopulmoner bypass (CPB) sırasında meydana gelen en önemli komplikasyonlardan biri miyokardiyal hasardır. Bu hasarın gelişiminde yetersiz miyokard perfüzyonu,

ventrikül distansiyonu, ventrikül kollapsı, koroner emboliler, katekolaminlerin etkileri, aortik kros klemp uygulanması, iskemi-reperfüzyon süreci, inflamatuvar yanıt ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bu faktörlerin ortak etkisi kardiyak fonksiyonların bozulmasına ve postoperatif dönemde miyokard performansının azalmasına neden olabilmektedir.

Fizyolojik koşullar altında organizmada reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Ancak ROS üretiminin artması veya antioksidan kapasitenin azalması bu dengeyi bozarak oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda lipitler, proteinler ve nükleik asitlerde oksidatif hasar meydana gelmekte, mitokondriyal fonksiyonlar bozulmakta ve hücre ölüm mekanizmaları aktive olmaktadır.

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda miyokardiyal hasarın en önemli nedenlerinden biri iskemi-reperfüzyon sürecidir. Miyokardın korunması amacıyla aortik kros klemp süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması önerilmekle birlikte, iskemi yalnızca klemp süresi ile ilişkili değildir. Kros klemp uygulanmadan önce veya kaldırıldıktan sonra gelişebilen hipotansiyon, hava, yağ, trombus veya kalsiyum kaynaklı koroner emboliler ile cerrahi manipülasyonlar da miyokardın iskemiye maruz kalmasına neden olabilmektedir.

İskemik süreçte oksijen sunumunun azalması nedeniyle hücreler enerji gereksinimlerini anaerobik metabolizma yoluyla karşılamaya çalışmaktadır. Ancak bu mekanizma kısa sürede yetersiz kalmakta, ATP depoları tükenmekte, laktat birikimine bağlı metabolik asidoz gelişmekte ve hücre içi kalsiyum düzeyi artmaktadır. Hücre içi kalsiyum yüklenmesi ile birlikte mitokondriyal fonksiyonlar daha da bozulmakta ve miyokard hücre hasarı derinleşmektedir.

İskemiye takiben koroner dolaşımın yeniden sağlanması, dokunun canlılığını korumak açısından gerekli olmakla birlikte, reperfüzyon sırasında ani oksijenlenme nedeniyle yüksek miktarda reaktif oksijen türü oluşmaktadır. Bu durum iskemi-reperfüzyon hasarı olarak tanımlanmakta olup, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı ve inflamatuvar hücre aktivasyonunu artırarak miyokard hasarının ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

CPB sonrasında görülen ve "sersemlemiş miyokard" (myocardial stunning) olarak

tanımlanan geçici miyokardiyal kontraktilite kaybı, düşük kardiyak debi sendromunun önemli nedenlerinden biridir. Bunun yanında CPB sırasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıt ve nötrofil aktivasyonu miyokarda ödem oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Plazma onkotik basıncındaki azalma, yüksek koroner perfüzyon basıncı ve ventriküler fibrilasyon da bu süreci destekleyen faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca aortik kros klemp uygulanması miyokardiyal stunning gelişimini kolaylaştıran önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir (Kayış, 2013).

Sonuç olarak, kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı ve buna eşlik eden oksidatif stres, miyokard hücrelerinde tiyol/disülfid homeostazının bozulmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle oksidatif stres biyobelirteçleri ile antioksidan savunma mekanizmalarının değerlendirilmesi, kardiyak hasarın derecesinin belirlenmesi ve koruyucu tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

1.1.8. İnflamasyonun Genel Tanımı

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku zararı gibi durumlarda kan damarlarıyla ilgili dokuların gösterdiği bir tepkidir. Bu yanıt, vücudun savunma hücreleri ve moleküllerinin ihtiyaç duyulan bölgeye ulaşmasını sağlar. Hem hücre hasarlarının başlıca nedenleri (mikroplar, toksinler vb.) hem de sonuçları (ölü hücreler ve dokular) açısından vücudu koruma işlevi görür. İnflamatuvar tepki, zaten dolaşımda bulunan beyaz kan hücreleri, antikorlar ve kompleman proteinlerinden oluşur ve ihtiyaç halinde ilgili dokuda toplanarak etkili olur. Ayrıca, inflamatuvar tepkide yer alan bazı hücreler de aynı zamanda dokularda bulunarak bekçi görevi üstlenirler.

İnflamasyon akut ve kronik olmak üzere iki tip olabilir. Akut inflamasyon, enfeksiyonlara ve doku hasarına karşı hızlıca verilen ilk yanıttır. Dakikalar veya saatler içinde gelişen bu yanıt genellikle birkaç saat veya birkaç gün sürer. Sıvı ve plazma proteinlerinin eksüdasyonu ile oluşan ödem ve ağırlıklı olarak nötrofiller olmak üzere lökositlerin göçü ile karakterizedir. Akut inflamasyon, sorunu ortadan kaldırabilirse reaksiyon azalır ve kalan hasar onarılır. Fakat bu akut tepki başarısız olursa, süreç kronik inflamasyon adı verilen uzun süreli bir reaksiyona doğru ilerler. Kronik inflamasyon akut inflamasyonu takip edebilir veya

tamamen yeni bir süreç olarak ortaya çıkabilir. Uzun sürelidir ve daha fazla doku yıkımıyla seyreder. Ayrıca lenfosit ve makrofajların varlığı, kan damarlarının çoğalması ve fibrozis ile ilişkilidir (Brodie ve Johnson, 1999).

1.1.8.1. Kardiyak Cerrahi ve Sistemik İnflamasyon Arasındaki İlişki

Kardiyak cerrahi, klinik etkileri göz ardı edilemeyecek derecede güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Kardiyotorasik Cerrahi Derneği Ulusal Veri Tabanı (STS National Database) raporuna göre, erişkin kalp cerrahisi hastalarının en az %25.6'sında ameliyat sonrası komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (Fernandez vd., 2019). Bir hastanın ciddi perioperatif komplikasyon riskini etkileyen pek çok faktör, nispeten değiştirilemez unsurlardan (genotip, ameliyat öncesi sağlık durumu, cerrahinin zorluğu vb.) kaynaklanmaktadır. İnflamatuvar yanıtın hasta sonuçlarına etkisi potansiyel olarak düzeltilebileceğinden, bu durum dikkate alınmalıdır (Wartier vd., 2002).

CPB'ye ait başlıca stres unsurları şunlardır:

- Kan ile damar dışı yüzeylerin teması
- Kan akımında non-pulsatil akım
- Aortik kros klemp ile koroner beslenmenin durdurulması
- Anestezi ilaçlarının oksidatif etkileri
- Cerrahi esnasında miyokard hasarı
- Kompleman sisteminin aktivasyonu
- Reperfüzyon aşaması

İnflamatuvar yanıtın sıklığı, şiddeti ve klinik sonuçları üzerinde etkili olan faktörler, özellikle de bazı hastalarda yaşamı tehdit eden perioperatif komplikasyonların nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. İnflamatuvar yanıt ile olumsuz klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olan üç ayrı perspektif bulunmaktadır. İlk olarak, humoral proinflamatuvar ve antiinflamatuvar moleküllerin etkileşimi önemlidir. Kalp cerrahisi sonrasında klinik seyri belirleyen proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin dengesi, sistemik inflamatuvar yanıtın klinik sunumunu ve gelişimini etkileyebilir (McBride ve McBride, 1998). Ayrıca, kardiyopulmoner bypass (CPB) sonrasında sitokin salınımının ölçeği ya da düzenindeki değişiklikler, kalp cerrahisine verilen inflamatuvar yanıtta

anormalliklere katkıda bulunabilir (Laffey vd., 2002).

İkincisi, enfeksiyon veya devam eden organ hipoperfüzyonu gibi olumsuz durumlar sonucunda kalp ameliyatı sonrası ciddi komplikasyonların ortaya çıkabileceği çeşitli patolojik senaryolar birlikte görülebilir. Bu kombinasyon, doğası gereği kendiliğinden sınırlı ve dikkatle kontrol edilen homeostatik bir tepkimenin, organ işlev bozukluğuna yol açan kontrolsüz yıkıcı bir sürece dönüşmesiyle sonuçlanabilir. Üçüncüsü, inflamatuvar yanıtla ilgili temel bir yanlış anlamının olabileceği belirtilmiştir. Bu durum şu şekilde özetlenebilir; proinflamatuvar durum, çok yönlü bir yanıtın yalnızca bir boyutu olabilir. Tam tersine, sistemik yanıt, telafi edici bir antiinflamatuvar sürecin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Kardiyopulmoner bypass'ın (CPB) neden olduğu genel immün baskılama, enfeksiyon komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir etkiye sahip olabilir (Wan vd., 1996). Bir araya gelerek bu yanıtlar, vücudun homeostazisini yeniden düzenleme çabasını temsil eder ve klinikte ağırlıklı olarak proinflamatuvar veya antiinflamatuvar, hatta bir kombine yanıt şeklinde kendini gösterebilir (Laffey vd., 2002).

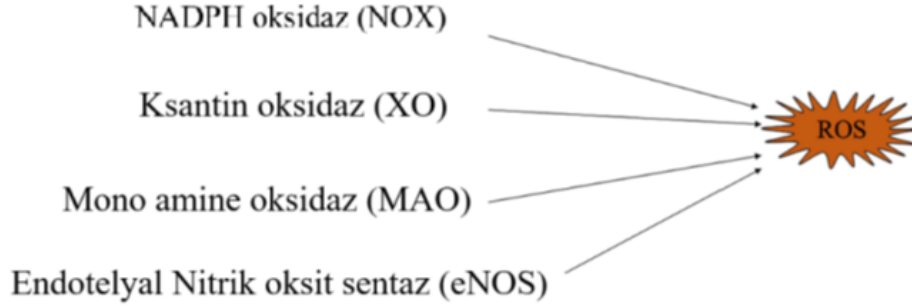
1.1.9. Oksidatif Stres, Başlıca Serbest Radikaller, Antioksidanlar

1.1.9.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stres teriminin ilk defa ortaya çıkışı 1956 yılına dayanır. Bu kavram, kauçuk kimyası alanında ortaya konmuştur (Ore, 1956). 1970 yılında "hücreler oksidatif strese maruz bırakıldı" ifadesi ilk kez, eritrositlere H₂O₂ uygulanmasını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (Paniker vd., 1970). 1985 yılından itibaren oksidatif stres terimi, hücrelerde ve organlarda meydana gelen oksidatif zararları tanımlamak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Sies ve Cadenas, 1985).

Oksidatif stres; serbest radikal çeşitlerinin (reaktif oksijen türleri (ROS)) üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybı nedeniyle moleküler ve hücresel işlevlerde meydana gelen bozulma şeklinde tanımlanır. Ayrıca, ROS üretimi ile bunların etkisiz hale getirilmesi arasındaki dengesizlik olarak da ifade edilir (Ahmed ve Tang, 2012; Ateş vd., 2018). ROS, normal oksijen metabolizmasının yan ürünleri olarak ortaya çıkar ve birden fazla oksidan sistem, ROS oluşumuna katkıda bulunur.

Organizmanın oksidatif durumu, oksidan maddeler ile antioksidan savunmalar arasındaki dengeye bağlıdır (Castillo vd., 2013). Antioksidan savunma, oksidan maddelere karşı yetersiz kaldığında oksidatif stres oluşur.



Şekil 1.4. ROS oluşumuna katkıda bulunan çoklu oksidan sistemler

Antioksidan bileşenlerle yapılan takviyelerin, aşırı oksidatif stresin neden olduğu zararı azaltarak hastalıkların seyrine olumlu katkılarda bulunabileceği ifade edilmiştir (Herb vd., 2021). Antioksidan takviyelerin damar işlevlerinde olumlu gelişmeler sağladığı, gerçekleştirilen araştırmalarda gözlemlenmiştir (Herb vd., 2021).

Oksidatif stres, aterosklerozun ilerlemesinde önemli bir rol oynamakta ve koroner arter hastalığının gelişiminde etkili bir faktördür (Kayalı ve Çakatay, 2004). Önceki araştırmalarda, oksidatif stresle ilgili olan CRP ve NT-proBNP gibi belirteçlerin miyokard infarktüsü sonrasında yükseldiği gözlemlenmiştir (Sen ve Packer, 2000). Ayrıca, oksidatif stres ile koroner arter hastalığı arasında önemli bir ilişki bulunduğu ifade edilmiştir (Turell vd., 2013).

Oksidatif stresin neden olduğu hücre veya doku hasarının seviyesini belirlemek için antioksidan ve oksidan miktarlarıyla birlikte reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesinin ölçülmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, antioksidan savunma sistemindeki serbest radikallerin ve diğer parametrelerin yanı sıra, toplam oksidan ve antioksidan durumunun analizi, organizmadaki oksidatif stresin dokularda neden olduğu zararı ifade etmek açısından önemlidir. Dokularda ROS'un artışı, redoks sinyallerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, enzimler, lipitler, karbonhidratlar ve DNA gibi önemli biyomoleküllere geri dönüşümsüz hasarlar verebilirler.

1.1.9.2. Kardiyovasküler Sistemde Oksidatif Stres

Kardiyovasküler sistemdeki oksidatif stres, kronik kardiyomiyopatilerin ortaya çıkmasına yol açan miyokardın sistolik işlev bozukluğu, patolojik yeniden şekillenme, fibroblastların uyarılması ve metalloproteinazların aktivasyonu ile ilişkili yolları etkiler (Tsutsui vd., 2011). Reaktif oksijen türleri, kinaz sinyal yollarının aktif hale gelmesi aracılığıyla kalp hipertrofisinin tetiklenmesine neden olabilir (Dhalla vd., 1996; Sari vd., 2021; Steinberg, 2013). Ayrıca, oksidatif stresin kalp kası hücrelerinde hipertrofi, hasar, apoptoz ve nekroza yol açabileceği, HCM'nin gelişiminde veya hastalığın ilerlemesinde önemli bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Jonas vd., 2002; Sugden ve Clerk, 2006; Patel vd., 2001).

İskemi durumunda, arteriyel akışın kesilmesi sonucu meydana gelen hipoksi, doku metabolizmasını etkileyerek reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve erken aşamada iltihabi yanıtların başlamasını sağlar (Gürler vd., 2021; Taskiran-Sag vd., 2018). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar, reaktif oksijen türlerinin damar içi hasar oluşumuna yol açarak geri dönüşü olmayan mikrovasküler tıkaçların meydana gelmesine neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca, vazodilatör nitrojen oksit miktarını düşürerek damarların kasılmasına yol açar ve bu durum damar lümeninin daralmasına neden olur (Zhang vd., 1999; Yemisci vd., 2009).

1.1.9.3. Başlıca Serbest Radikaller

Oksijen, yaşam için hayati bir unsur olarak kabul edilmektedir. Mitokondriler, oksijeni normal bir şekilde kullanırken sürekli olarak serbest radikaller üretir. Metabolizma süreçleri sırasında bu serbest radikaller, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerin yapısında değişiklikler meydana getirebilir. Bununla birlikte, serbest radikaller mitokondriler dışında birçok içsel (vücut kaynaklı) ve dışsal (çevreden gelen) kaynaktan da üretilmektedir. Bu serbest radikallerin hücrelere zarar verme riski olmakla birlikte, aynı zamanda vücudun çeşitli biyolojik işlevlerinde yararlı olabilmektedirler.

Serbest radikaller, yüksek enerjili atomlar veya moleküller olarak tanımlanır ve dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron barındırırlar (Halliwell vd., 1985). Bu eşleşmemiş elektronlar, serbest radikallerin oldukça reaktif hale gelmelerine neden olur ve

diğer moleküllerle hızlıca reaksiyona girmelerini kolaylaştırır. Buna karşılık, elektronları çift halinde bulunan atomlar veya moleküller daha stabil bir yapı sergiler ve diğer moleküllerle etkileşime girme ihtimalleri daha düşüktür. Eşleşmemiş elektron taşımayan bu tür stabil yapılar ise nonradikaller olarak adlandırılır (Valko vd., 2007).

Fizyolojik koşullarda serbest radikaller düşük konsantrasyonlarda hücre içi sinyal iletimi, bağışıklık yanıtı, mikroorganizmaların eliminasyonu ve hücrel homeostazın sürdürülmesinde önemli görevler üstlenmektedir. Ancak serbest radikal üretiminin antioksidan savunma kapasitesini aşması durumunda oksidatif stres gelişmektedir. Oksidatif stres; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi hücrel hasarlara yol açmaktadır. Bu süreç ateroskleroz, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser başta olmak üzere birçok kronik hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon süreci de reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak tiyol/disülfid homeostazının bozulmasına ve oksidatif hasarın şiddetlenmesine neden olmaktadır (Sen vd., 2010).

1.1.9.4. Serbest Radikallerin Vücutta Yarattığı Etkiler

a) Yağ Asitlerine Etkileri

Serbest radikaller, biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine saldırarak yağların oksitlenmesine yol açarlar. Bu kimyasal olaylar zincirleme bir biçimde meydana gelir ve geri dönüşü yoktur. Toksik etkisi, yağ peroksitlerinin miktarını ölçerek anlaşılır. Doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomunun ayrılması, oksitlenme sürecini başlatır ve böylece yağ asidi zinciri radikal hale gelir. Bu radikal istikrarsızdır, çift bağların konumunu değiştirir ve oksijenle tepkimeye girerek yağ peroksil radikaline dönüşür. Yağ peroksil radikalleri, bir yandan diğer doymamış yağ asitlerine etki ederek yeni radikaller üretir, diğer yandan da hidrojen atomlarını salarak hidrojen peroksitlerin oluşmasına neden olurlar. Hidrojen peroksitlerin parçalanması sonucu yağ alkoksil radikalleri ortaya çıkar. Oksidasyona uğrayan yağ asitleri, demir ve bakır gibi redoks yapan metallerin varlığında daha fazla artar. Oksitlenme sonucu ortaya çıkan yağ peroksitleri, hidroperoksitler ve aldehitler, membran yapısına doğrudan zarar verirken, diğer hücrel bileşenlere de aldehitler yoluyla dolaylı

zarar verir. Bu durum, birçok hastalığın ve doku hasarının ortaya çıkmasına sebep olur. Membran yapısının bozulması malondialdehit (MDA) oluşumuna yol açar (Moraes vd., 1990).

b) Proteinlere Etkileri

Proteinler, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasara lipitlere kıyasla daha dirençli olmakla birlikte, bu duyarlılık proteinlerin amino asit kompozisyonuna göre farklılık göstermektedir. Özellikle doymamış bağlar ile kükürt içeren amino asit kalıntıları, serbest radikallerle etkileşime daha yatkındır. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi amino asitleri yüksek oranda içeren proteinler oksidatif stresten daha fazla etkilenmektedir. Bunun sonucunda, disülfid bağlarından zengin olan immünoglobulin G ve albümin gibi proteinlerin üç boyutlu yapılarında bozulmalar meydana gelebilmektedir.

c) Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin kendi kendine oksitlenmesi sonucu hidrojen peroksit, peroksil ve okzoaldehitler oluşur. Ortaya çıkan okzoaldehitler, proteinlere bağlanabilme özellikleri sayesinde antimitotik etkiler gösterir. Bu da kanserin gelişmesine ve yaşlanmaya yol açar (Moraes vd., 1990).

1.1.9.5. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu sınırlandıran, bunların neden olduğu oksidatif hasarı azaltan ve detoksifikasyon süreçlerine katkı sağlayan biyolojik savunma mekanizmaları antioksidan savunma sistemi olarak tanımlanmaktadır (Şener ve Yeğen, 2009). Bu sistem, serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini sınırlandırarak hücrel bütünlüğün ve homeostazın korunmasında önemli rol oynamaktadır (Gupta vd., 2014). Antioksidanlar, ROS'u nötralize ederek, oksidatif zincir reaksiyonlarını sonlandırarak ve geçiş metallerini şelatlayarak oksidatif hasarın azaltılmasına katkı sağlarlar (Gutteridge, 1995)

Antioksidan savunma sistemi; lipit, protein ve nükleik asitlerin oksidatif hasardan korunmasını sağlayan enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşmaktadır. Kaynaklarına göre endojen ve eksojen olarak sınıflandırılan antioksidanlardan endojen olanlar

organizma tarafından sentezlenirken, eksojen antioksidanlar besinler veya takviyeler yoluyla alınmaktadır (Sen ve Chakraborty, 2011). Endojen antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik antioksidanlar ile glutatyon, ürik asit ve bilirubin gibi enzimatik olmayan antioksidanlar bulunmaktadır. Eksojen antioksidanlar arasında ise C, E ve A vitaminleri, karotenoidler, polifenoller ve alfa lipoik asit yer almakta olup, bu bileşikler endojen antioksidan savunmayı destekleyerek oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlamaktadır.

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR	
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon (GSH)
Katalaz (CAT)	Ürik asit
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Bilirubin
Glutatyon redüktaz (GR)	Albumin
Peroksiredoksinler (Prx)	Melatonin
Tiyoredoksin (Trx) sistemi	Koenzim Q10
Tiyoredoksin redüktaz	Seruloplazmin
	Transferrin
	Ferritin

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
BESİN KAYNAKLI ANTİOKSİDANLAR	FARMAKOLOJİK / TERAPÖTİK ANTİOKSİDANLAR
Vitamin C (Askorbik asit)	Alfa lipoik asit*
Vitamin E (α-Tokoferol)	N-asetilsistein (NAC)
Vitamin A ve Karotenoidler (β-karoten, likopen vb.)	Desferoksamin
Folik asit (Vitamin B9)	Ebselen
Polifenoller (resveratrol, kuersetin, kateşin vb.)	Rekombinant süperoksit dismutaz (rSOD)
Flavonoidler	Ksantin oksidaz inhibitörleri
Selenyum	NADPH oksidaz inhibitörleri
Koenzim Q10 (diyetle alınan)	Trolox-C (vitamin E analogu)

ETKİ MEKANİZMASINA GÖRE ANTİOKSİDANLAR			
1. Primer Antioksidanlar (Serbest Radikal Temizleyiciler)	2. Sekonder Antioksidanlar (Metal Şelatörleri)	3. Enzimatik Antioksidanlar	4. Sinyal Yollarını Düzenleyen (Nrf2 Aktivasyonu)
Vitamin C Vitamin E Glutatyon Alfa lipoik asit N-asetilsistein (NAC) Koenzim Q10	Transferrin Ferritin Seruloplazmin Desferoksamin Albumin Sistein, Metiyonin	Süperoksit dismutaz (SOD) Katalaz (CAT) Glutatyon peroksidaz (GPx) Glutatyon redüktaz (GR) Peroksiredoksinler (Prx) Tiyoredoksin sistemi (Trx/TrxR)	Alfa lipoik asit Sulforafan Kurkumin Resveratrol Epigallocateşin gallat (EGCG) Honokiol

* Alfa lipoik asit organizmada düşük miktarlarda sentezlenebilmesine rağmen, klinik uygulamalarda ve deneysel çalışmalarda çoğunlukla farmakolojik amaçla eksojen olarak uygulandığından terapötik antioksidanlar arasında değerlendirilmektedir.

Şekil 1.5. Antioksidanların Sınıflandırılması (Sen ve Chakraborty'den (2011) uyarlanmıştır)

Antioksidanların kullanımı, oksidatif stresin artış gösterdiği durumlarda hücrel hasarın azaltılması ve antioksidan savunma kapasitesinin desteklenmesi amacıyla araştırılmaktadır. Genetik etkenler, kötü beslenme alışkanlıkları, otoimmün hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı, UV ışınları ve radyasyon gibi faktörler serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese bağlı hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle dışarıdan alınan antioksidanların, oksidatif dengenin korunmasında ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde destekleyici bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Zehiroğlu ve Öztürk-Sarıkaya, 2019).

Antioksidanların kullanımı; kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalığın önlenmesi açısından önemli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Ginter ve Simko, 2015; Demirel vd., 2019).

1.1.10. Tiyol/Disülfid Dengesi

1.1.10.1. Tiyoller

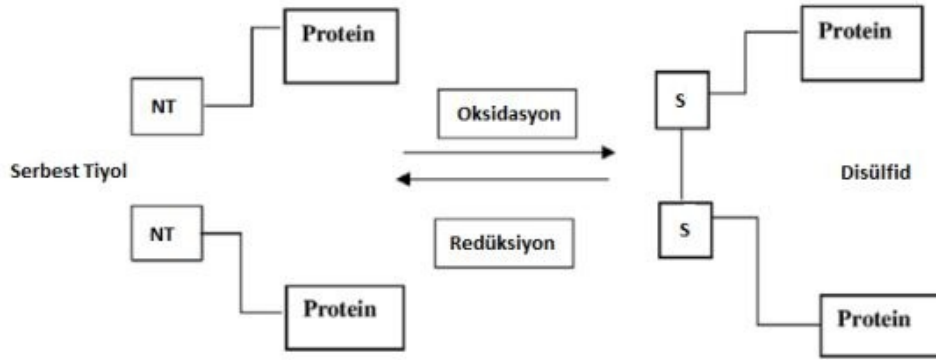
Plazmadaki temel antioksidanlar, protein tiyol gruplarıdır. Plazmadaki tiyol havuzu; albümin tiyollerinin yanı sıra sisteinilglisin, sistein, homosistein, glutatyon ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollardan oluşur (Erel ve Neşelioğlu, 2014). Tiyoller (-SH), kükürt ve hidrojen atomlarını içeren sülfidril gruplarına sahip organik bileşiklerdir. Tiyoller, hücrelerdeki oksidatif stresin azaltılmasında önemli rol üstlenen sülfidril grubu içeren moleküllerdir. Sistein, sahip olduğu tiyol grubu sayesinde vücuttaki oksidatif hasarın önlenmesinde önemli bir işleve sahiptir (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Tiyoller, kararsız serbest radikalleri azaltarak elektron bağışçısı olarak görev yapar; bu nedenle güçlü antioksidanlar olarak değerlendirilmektedir (Osik vd., 2021). Glutatyon, tüm hücre tiplerinde bulunan ve karaciğerde sentezlenen düşük molekül ağırlıklı bir hücre içi tiyoldür. İndirgenmiş glutatyon (GSH) ve oksitlenmiş glutatyon (GSSG) olmak üzere iki farklı formda bulunur. Glutatyon, hücre içi redoks dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan başlıca tiyollardan biridir.

Tiyol-disülfid dengesi (TDH), vücutta birçok önemli biyolojik işlevin sürdürülmesinde rol oynar. Antioksidan özellikler, toksinlerin uzaklaştırılması, hücrel gelişim ve hücre ölüm süreçlerinin düzenlenmesi bu işlevler arasında yer almaktadır (Erel ve Neşelioğlu, 2014). TDH'nin immün sistem üzerinde önemli etkileri olduğu ve bu dengenin bozulması

durumunda oksidatif stresin artarak doku hasarına yol açabileceği düşünülmektedir. TDH ile ilgili birçok klinik çalışma yapılmış ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi ortaya konulmuştur.

Reaktif oksijen türleri, organizmada proteinlerin oksidasyonu, aromatik amino asitlerin nitrasyonu, tiyol gruplarının oksidasyonu ve bazı amino asitlerin karbonil bileşiklerine dönüşümü gibi süreçlere neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, sülfür içeren amino asitlerdeki sülfidril gruplarının (-SH) oksidasyonuna yol açar (Kayalı ve Çakatay, 2004). Tiyoller, sülfidril grubu içeren organik moleküllerdir ve merkaptanlar olarak da bilinmektedir (Sen ve Packer, 2000). Plazmada bulunan tiyoller büyük ölçüde albümin ve diğer protein yapıları moleküllerden oluşmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı sistein, glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi tiyoller ise bu grubun önemli bileşenleri arasında yer almaktadır (Turell vd., 2013)



Şekil 1.6. Tiyol disülfid homeostazı

Tiyol molekülleri, oksidanlarla etkileşime girerek oksidasyon reaksiyonları oluşturabilir ve disülfür bağları meydana getirebilir (Cremers ve Jakob, 2013). Bu bağ, SS bağı veya disülfür köprüsü olarak bilinen kovalent bir bağıdır. Oksidatif stres durumunda, sistein kalıntıların oksidasyonu ile birlikte proteinlerin tiyol grupları ile düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında kompleks disülfid yapıları oluşmaktadır. Bu moleküller geri dönüşümlüdür. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Bu tür reaksiyonlar, dinamik disülfid dengesinin korunmasına katkı sağlamaktadır (Jones ve Liang, 2009). Dinamik tiyoldisülfid dengesi; detoksifikasyon, apoptoz, hücrel sinyal mekanizmaları ve antioksidan aktivite gibi birçok önemli biyolojik sürecin korunmasını ve düzenlenmesini sağlamaktadır

(Biswas vd., 2006).

Tiyol grupları organizmada önemli antioksidan bileşenler olarak görev yaparken, bunların oksidasyonu sonucunda oluşan disülfid bağları oksidatif sürecin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik koşullarda tiyol ve disülfid yapıları arasında dinamik bir denge bulunmakta olup, oksidatif stresin artmasıyla birlikte tiyol düzeylerinde azalma, disülfid düzeylerinde ise artış meydana gelmektedir. Bu dengenin bozulması; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz ve çeşitli karaciğer hastalıkları başta olmak üzere birçok patolojik durumun gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmektedir (Erel ve Neşelioğlu , 2014).

Oksidatif stresin hücre ve dokulardaki hasarın oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Antioksidanların ise oksidatif doku hasarını önlemeye yönelik etkili yaklaşımlardan biri olabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stresin çeşitli hastalıkların gelişimi ve yaşlanma süreçlerindeki rolünü ortaya koyan çalışmaların artmasıyla birlikte, gelecekte hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde antioksidanların rolü ve öneminin daha da artacağı düşünülmektedir (Erel ve Neşelioğlu , 2014).

1.1.10.2. Disülfidler

Disülfidler (-SS-), iki tiyol grubunu birleştiren, redoks duyarlılığı olan kovalent bağları ifade eder (Erel ve Erdoğan, 2020). Disülfidler, yapısal işlevlerinin yanı sıra farklı enzimlerin işlevsel özelliklerinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Bechtel ve Weerapana, 2017).

Tiyollerin disüfidlere dönüşümü birçok reaksiyon aracılığıyla gerçekleşebilir. Bu süreç temel olarak üç aşamada incelenebilir:

(a) Tiyollerin doğal olarak disüfidlere dönüşmesi,

(b) Tiyoller ile iki elektronlu oksidanlar arasında meydana gelen reaksiyon sonucunda, tiyol ve disüfidler oluşumunda ara ürün olarak rol oynayan kararsız bir bileşik olan sülfonik asidin meydana gelmesi,

(c) Oksidasyon aşamasından sonra tiyol radikallerinin oluşması ve bunun sonucunda disüfidler meydana gelmesi.

Sonuç olarak disülfidler, disülfür bağlarını koparan bir enzim olan redüktaz aracılığıyla tekrar tiyollere dönüştürülür (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Tiyol-disülfid dengesinin değerlendirilmesinde farklı ölçüm teknikleri kullanılmaktadır (Erel ve Erdoğan, 2020). Bu alanda Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen otomatik spektrofotometrik yöntem, günümüzde tiyol-disülfid homeostazisinin (TDH) değerlendirilmesinde en sık kullanılan yaklaşımlardan biri hâline gelmiştir (Erel ve Neşelioğlu, 2014). Söz konusu çalışmanın öncül bulguları, dejeneratif hastalık süreçlerinde tiyol düzeylerinde azalma gözlendiğini, buna karşılık proliferatif özellik gösteren hastalıklarda tiyol seviyelerinin daha yüksek seyrettiğini ortaya koymuştur (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Yakın zamanda Erel ve Neşelioğlu, Ellman yöntemini modifiye ederek serum ve plazmada hem tiyol hem de disülfid düzeylerinin eş zamanlı olarak ölçülmesini sağlayan yeni bir yöntem geliştirmiştir. Bu yöntemde ilk olarak, herhangi bir ön işleme gerek duyulmaksızın serum veya plazmadaki serbest tiyol grupları ölçülmüş ve elde edilen değer "doğal tiyol" (NT) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, dinamik disülfid bağları sodyum borohidrür (NaBH_4) ile serbest sülfhidril gruplarına indirgenmiş ve ikinci ölçüm gerçekleştirilerek "toplam tiyol" (TT) değeri elde edilmiştir.

İndirgeme işlemi sonrasında ortamda kalan NaBH_4 , DTNB'yi indirgeme ve yeni oluşan disülfid bağlarını yeniden indirgeme potansiyeline sahip olduğundan, oluşabilecek pozitif girişimi önlemek amacıyla formaldehit ile tamamen tüketilmiştir. Böylece yalnızca örnekte bulunan tiyol gruplarının doğru şekilde ölçülmesi sağlanmıştır.

Disülfid düzeyi, toplam tiyol ile doğal tiyol arasındaki farkın yarısının alınmasıyla hesaplanmıştır. Ölçümlerin doğrusal kalibrasyonu için 2-merkaptetanol kullanılmış; absorbans ölçümleri ise ana dalga boyu 415 nm ve isteğe bağlı bikromatik analiz için 700 nm'de gerçekleştirilmiştir. Uç nokta (endpoint) analizinde başlangıç absorbansı, Reajan 2 ve Reajan 3 karıştırılmadan önce; son absorbans ise reaksiyon eğrisi plato fazına ulaştığında kaydedilmiştir. Reajanların içerikleri ve hacimleri ilgili tabloda sunulmuştur.

Bu yöntemde doğal tiyol (NT), indirgenmiş tiyol (-SH) havuzunu; disülfid ise oksitlenmiş tiyol (-S-S) formunu temsil etmektedir. Toplam tiyol (TT) değeri ise doğal tiyol ve disülfid havuzunun toplamını yansıtmaktadır. Geliştirilen yöntem sayesinde yalnızca

doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid düzeyleri değil; aynı zamanda disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol oranları da hesaplanabilmektedir. Böylece organizmadaki dinamik tiyol-disülfid homeostazının kapsamlı şekilde değerlendirilmesine olanak sağlanmaktadır.

1.1.10.3. Dinamik Tiyol-Disülfid Homeostazı (TDH)

Canlı organizmaların yaşamsal faaliyetleri oksijene ve aerobik metabolizmaya dayanır; bu sürecin kaçınılmaz bir sonucu olarak ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS), organizma metabolizmasının istenmeyen yan ürünleri arasında yer alır (Anwar vd., 2026). Süperoksit anyon radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi çeşitli bileşenlerden oluşan bu türler, protein sentezi ve mitokondriyal metabolizma gibi olağan hücresel işlevler sırasında hücrelerin doğal bir ürünü olarak ortaya çıkmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1985).

Hücrenin antioksidan kapasitesi, ROS'un yol açtığı oksidatif etkileri dengeleyerek oksidatif strese karşı bir denge mekanizması oluşturur (Birben vd., 2012). Redoks çiftlerinin denetimi hücre içinde belirli bölgelere özgüdür; bu kontrol özellikle mitokondri, endoplazmik retikulum (ER) ve çekirdek gibi organellerde gerçekleşir (Go ve Jones, 2008). Buna ek olarak, hücre dışı alanlar da dış kaynaklı oksidanlara karşı koruyucu bir savunma hattı oluşturur. İnsan plazmasındaki başlıca düşük molekül ağırlıklı tiyol/disülfid çiftini sistein (Cys) ve onun disülfid formu olan sistin (CySS) meydana getirir; Cys/CySS havuzu biyolojik sinyal iletiminde önemli bir redoks kontrol noktası olarak görev yapar (Jones vd., 2002).

Yapısında sülfidril grubu (-SH) barındıran organik bileşiklere tiyol adı verilir. Bu bileşikler kükürt ve hidrojen atomlarından oluşur ve -SH grupları sayesinde oksidasyona karşı oldukça duyarlıdır. İki tiyol grubu arasında oluşan, dinamik ve redoksa duyarlı kovalent bağların en önemli türü ise disülfitlerdir (-SS-). Proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun geri dönüşünü ifade eden dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), tiyol ve disülfid düzeyleri arasındaki dengeyi yansıtır (Erel ve Erdoğan, 2020). Bu sürece ilişkin görsel Şekil 1.7'de sunulmuştur.

TDH; protein işlevlerinin düzenlenmesi, protein yapısının kararlılığının sağlanması, sistein kalıntılarının geri dönüşümsüz oksidasyona uğramasının önlenmesi, şaperon işlevi,

enzimatik faaliyetlerin düzenlenmesi ve transkripsiyon gibi birçok biyokimyasal süreçle ilişkili önemli bir gösterge niteliğindedir (Ellgaard vd., 2018; Chen vd., 2008; Brulisaer vd., 2014). Ayrıca antioksidan savunma, hücrel sinyal iletimi, enzim işlevlerinin düzenlenmesi ve apoptoz gibi süreçlerde de rol almaktadır (Yüksel vd., 2019). Tiyol-disülfid dengesindeki bozulmaların, özellikle kronik inflamasyonla seyreden hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir (Sezgin vd., 2021; Cakina vd., 2020; Akoglu vd., 2018).

Disülfid düzeylerinin ölçümü, son dönemde Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik bir yöntemle gerçekleştirilmeye başlanmıştır (Erel ve Erdoğan, 2020). Bu yaklaşımda, doğal tiyol olarak adlandırılan tiyol düzeylerinin yanı sıra disülfid düzeyleri de ölçülmekte; doğal tiyol ile disülfid değerlerinin toplamı ise toplam tiyol olarak tanımlanmaktadır. Böylece TDH'nin organizmadaki işleyişi daha ayrıntılı şekilde değerlendirilebilmektedir (Erel ve Erdoğan, 2020).

Sağlıklı bireylerde TDH belirli sınırlar içerisinde dengede tutulur; bu dengenin bozulması ise çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Artan sayıdaki araştırma bulgusu, tiyol-disülfid homeostazının diyabet, hipertansiyon, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, ailevi Akdeniz ateşi (FMF), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, meslek hastalıkları, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi farklı hastalık tablolarında rol oynadığını ortaya koymaktadır (Erel ve Erdoğan, 2020). Elde edilen bu bulgular, bazı hastalık mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği gibi, tanısal, prognostik veya tedaviye yönelik bir gösterge niteliği de taşıyabilir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, tiyol-disülfid homeostazının korunması insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, mevcut bilimsel kanıtların tiyol-disülfid homeostazını tüm boyutlarıyla açıklamak için henüz yeterli olmadığı ve konunun daha kapsamlı araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (Erel ve Erdoğan, 2020).

Sonuç olarak, mevcut bilimsel veriler tiyol-disülfid homeostazının hücrel redoks dengesinin korunmasında temel bir rol oynadığını ve oksidatif stresle ilişkili birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak bu mekanizmaların tam olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için daha geniş örneklemli ve ileri

düzey çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

1.1.10.4. Tiyollerin ve Disülfidlerin Biyolojik Önemi

Tiyoller ve disülfidler, protein yapılarının stabilizasyonunda ve proteinler ile enzimlerin, reseptörlerin, taşıyıcıların, Na/K kanallarının ve transkripsiyon süreçlerinin düzenlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Tiyol-disülfid dengesi (TDH); antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptoz, enzim aktivitesinin kontrolü, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletim mekanizmaları açısından kritik bir role sahiptir. Anormal TDH düzeyleri; diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde etkili olabilmektedir.

1.1.10.5. TDH'nin kalp hastalıkları ile ilişkisi

Tiyol-disülfid homeostazı (TDH) ile koroner aterosklerozun ciddiyeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, yüksek Syntax skorunun azalmış doğal tiyol (NT) düzeyi ve NT/disülfid oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Kundi vd., 2015). Ayrıca, stabil angina pectoris ve akut miyokard enfarktüsü hastalarında NT, total tiyol (TT) ve disülfid düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (Altıparmak vd., 2016; Kundi vd., 2015). Disülfid yapısındaki hücre dışı sistein çiftlerinin reaktif tiyol gruplarını koruyucu etkisi ile protein stabilitesi ve fonksiyonunu destekleyici rolü, bu hasta gruplarında gözlenen düşük disülfid düzeylerinin altında yatan mekanizma olarak öne sürülmektedir (Fass, 2012).

Total tiyol düzeyinin, koroner sendrom X için bağımsız bir tanısal öngörücü olabileceği bildirilmiştir (Altıparmak vd., 2016). Bunun yanı sıra, azalmış NT ve artmış disülfid düzeyleri koroner arter ektazisi ile ilişkilendirilmiş (Kızıltunç vd., 2016); azalmış NT/disülfid oranı ise yavaş koroner akım ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Kundi vd., 2016).

Literatürdeki bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, koroner arter hastalığının farklı klinik formlarında (aterosklerozun ciddiyeti, akut ve kronik iskemik tablolar, koroner ektazi, yavaş koroner akım ve koroner sendrom X) tutarlı bir örüntünün varlığına işaret etmektedir. Bu örüntü; antioksidan kapasiteyi yansıtan tiyol düzeylerinde azalma ve oksidatif stresle

ilişkili disülfid düzeylerinde artış eğilimi şeklinde ifade eder.

1.1.10.6. İskemi/Reperfüzyon Hasarında Tiyol/Disülfid Homeostazı ve Protein

S-Glutatyonilasyonu

Miyokardiyal iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı, kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresin en önemli nedenlerinden biridir. İskemi sırasında azalan oksijen düzeyi ve enerji üretimi hücre içi redoks dengesini bozarken, reperfüzyon ile birlikte yeniden oksijenlenme sonucunda reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi meydana gelmektedir. Bu süreçte protein tiyol gruplarında meydana gelen geri dönüşümlü oksidatif değişiklikler, hücrel savunma mekanizmalarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Dalle-Donne vd., 2009; Mieyal vd., 2008).

Protein S-glutatyonilasyonu, glutatyonun proteinlerdeki sistein kalıntılarına geri dönüşümlü olarak bağlanmasıyla oluşan posttranslasyonel bir modifikasyondur. Bu mekanizma yalnızca oksidatif hasarın bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda protein tiyollerini geri dönüşümsüz oksidasyondan koruyan önemli bir redoks düzenleme mekanizmasıdır. Hafif ve orta düzeyde oksidatif stres koşullarında gelişen S-glutatyonilasyon, birçok yapısal, metabolik ve düzenleyici proteinin fonksiyonunu geçici olarak değiştirerek hücrel adaptasyona katkı sağlamaktadır.

İskemi sırasında gelişen S-glutatyonilasyonun kontraktıl proteinler, metabolik enzimler ve iyon taşıyıcıları üzerinde düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Bu değişiklikler, hücrel ATP tüketiminin sınırlandırılmasına, enerji rezervlerinin korunmasına ve kardiyomiyositlerin düşük oksijen koşullarına uyum sağlamasına katkıda bulunmaktadır. Reperfüzyon döneminde ise oksidatif yükün artmasıyla birlikte bu modifikasyonlar, glutaredoksin sistemi aracılığıyla büyük ölçüde geri döndürülerek protein fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesi sağlanmaktadır.

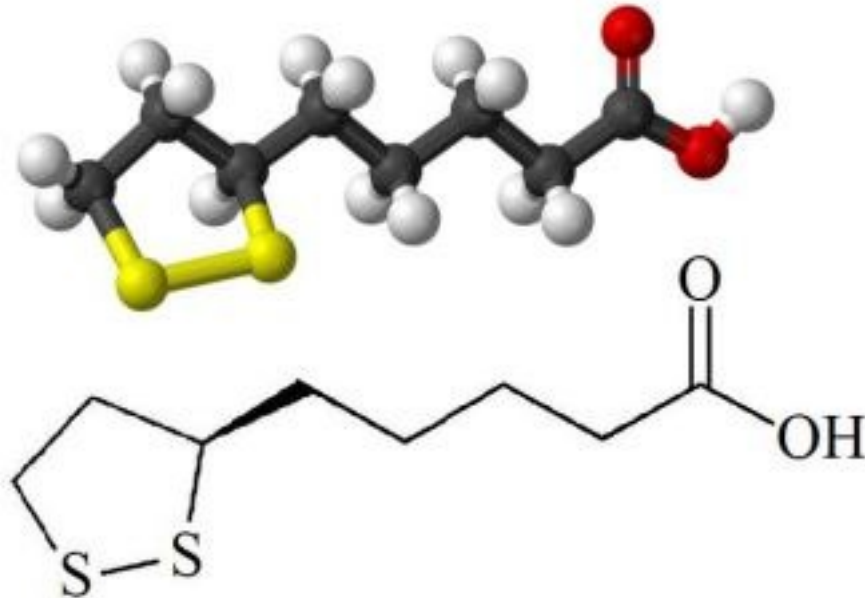
Protein S-glutatyonilasyonu ile tiyol/disülfid homeostazı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Hücre içi redoks dengesinin oksitlenmiş formlar lehine değişmesi disülfid stresine yol açmakta; bu durum ise hücrel sinyal iletimini, enerji metabolizmasını ve anti-oksidan savunma mekanizmalarını etkilemektedir. Bu nedenle tiyol/disülfid homeostazının korunması, iskemi/reperfüzyon hasarının sınırlandırılmasında ve miyokardın oksidatif strese

karşı korunmasında temel biyolojik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir.

1.1.11. Alfa Lipoik Asit

1.1.11.1. Genel Özellikleri ve Kimyasal Yapısı

Alfa lipoik asit (ALA), tiyotik asit olarak da bilinen, doğal olarak var olan ve kimyasal adı 1,2-ditiolan-3-pentanoik asit (5-(1,2-ditiyolan-3-il) pentanoik asit) olan bir organosülfür bileşiğidir. Molekül formülü $C_8H_{14}O_2S_2$ ve molekül ağırlığı 206,35 g/mol olan bu bileşik, iki kükürt atomu içeren beş üyeli bir ditiolan halkasına sahiptir. ALA, bitki ve hayvan hücrelerinin mitokondrisinde oktanoik (kaprilik) asit ile sistein kaynaklarından enzimatik yollarla sentezlenir ve piruvat dehidrogenaz ile α -ketoglutarat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzim komplekslerinin temel kofaktörlerinden biri olarak piruvatın AsetilCoA'ya dönüşümünde kritik rol oynar. İnsan vücudunda başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda düşük miktarlarda sentezlenebilmekte, ayrıca kırmızı et, sakatat, ıspanak, brokoli, domates, bezelye ve pirinç gibi besinlerle de dışarıdan alınabilmektedir. Son otuz yıldır besin takviyesi olarak yaygın biçimde kullanılan ALA (Esposito vd., 2021; Shanida vd., 2024), günümüzde diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve oksidatif stresle ilişkili birçok klinik durumda potansiyel bir tedavi ajanı olarak araştırılmaktadır.



Şekil 1.7. Alfa Lipoik Asidin Moleküler Yapısı

1.1.11.2. İzomerik Formları

ALA molekülündeki asimetrik karbon atomu, biri doğal (R-ALA) diğeri sentetik (S-ALA) olmak üzere iki farklı optik izomerin (enantiyomer) oluşmasına yol açar. Bu iki form atom sayısı ve konumu bakımından özdeş olmakla birlikte, atomların uzaydaki dizilişi farklılık göstermektedir. R-enantiyomeri, ALA'nın biyolojik olarak aktif doğal şeklidir; hücre içinde çeşitli mitokondriyal proteinlerin lizin kalıntılarına kovalent bağla bağlanarak bulunur ve metabolik süreçlerde temel koenzim işlevi görür. S-enantiyomeri ise büyük ölçüde sentetik üretimin bir ürünüdür ve doğrudan biyolojik aktivitesi R formuna kıyasla daha düşüktür; buna karşılık R-ALA'nın polimerleşmesini engelleyerek biyoyararlanımının artmasına katkı sağlayabilir. Dışarıdan takviye yoluyla alınan ALA, çoğunlukla R ve S formlarının rasemik karışımı ve proteine bağlı olmayan bir yapıdadır.



R-ALA



S-ALA

Şekil 1.8. R-Alfa-Lipoik Asit ve S-Alfa-Lipoik Asit İzomerlerinin Kimyasal Yapıları

1.1.11.3. Üretimi, Emilimi ve Farmakokinetiği

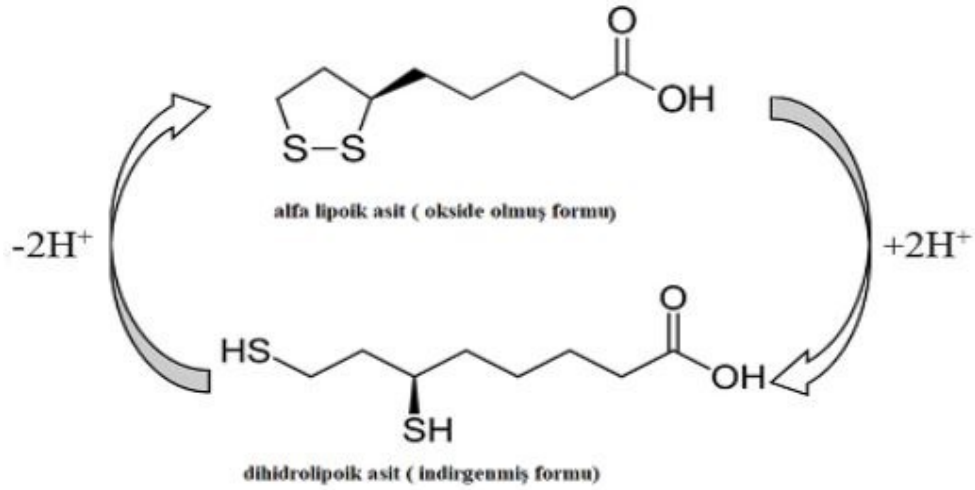
ALA; insan ve hayvan organizmalarında başta kalp, karaciğer ve böbrek gibi metabolik aktivitesi yüksek dokularda, ayrıca bitki ve bakterilerde oktanoik asit veya sisteinden enzimatik yollarla sentezlenmektedir. Bitkisel kaynaklar arasında en yüksek ALA içeriğine sahip kaynak ıspanaktır. Bunu sırasıyla brokoli, domates, bezelye, Brüksel lahanası ve pirinç takip etmektedir. Bununla birlikte, bitkisel kaynaklardan alınan ALA miktarının sınırlı olduğu ve organizmanın gereksinimini karşılayacak düzeyde biyoyararlanım sağlamadığı düşünülmektedir.

Oral yolla alınan ALA, ince bağırsaktan hızlı bir şekilde emilmekte ve plazmadaki

maksimum konsantrasyonuna yaklaşık 30-60 dakika içerisinde ulaşmaktadır. Emilim açlık durumunda daha yüksek olmakta, besinlerle birlikte alınması ise mide boşalmasının gecikmesi ve diyet bileşenleriyle oluşabilecek etkileşimler nedeniyle biyoyararlanımı azaltabilmektedir. Dolaşımda büyük ölçüde albümine bağlı olarak taşınan ALA, amfipatik yapısı sayesinde hücre membranlarından kolaylıkla geçebilmekte ve karaciğer, kalp ile iskelet kası gibi çeşitli dokulara dağılmaktadır. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçebilmesi, merkezi sinir sistemi üzerindeki olası koruyucu etkileri açısından önem taşımaktadır (Khan vd., 2022).

Hücre içine alınan ALA, mitokondri içeren hücrelerde NADH ve lipoamid dehidrojenaz aracılığıyla; mitokondri dışındaki hücresel yapılarda ise glutatyon ve tiyoredoksin redüktaz sistemleri tarafından NADPH kullanılarak dihidrolipoik aside (DHLLA) indirgenmektedir. Mitokondride bu dönüşümden sorumlu temel enzim dihidrolipoil dehidrojenaz iken, sitozolde glutatyon redüktaz (GR) enzimi DHLLA'nın yeniden ALA'ya oksidasyonunda rol almaktadır.

ALA'nın DHLLA'ya indirgenmesinde görev alan enzimler enantiyomere özgüllük göstermektedir. R-ALA formu daha çok lipoamid dehidrojenaz aracılığıyla metabolize edilirken, S-ALA formu glutatyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz ile etkileşime girmektedir. Oral uygulama sonrasında ALA'nın yarı ömrü yaklaşık 30-40 dakika, intravenöz uygulamada ise yaklaşık 12 dakika olarak bildirilmektedir. ALA, dokulara hızlı bir şekilde dağıldıktan sonra temel olarak böbrekler yoluyla organizmadan uzaklaştırılmaktadır.



Şekil 1.9. Alfa Lipoik Asidin Formları ve Birbirine Dönüşümleri

1.1.11.4. Etki Mekanizması

ALA'nın biyolojik etkileri yalnızca serbest radikallerin doğrudan temizlenmesiyle sınırlı değildir. ALA ve indirgenmiş formu DHLA; süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve peroksinitrit gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize edebilmekte, demir ve bakır gibi geçiş metallerini şelatlayarak yeni serbest radikal oluşumunu azaltabilmektedir. Ayrıca glutatyon, C vitamini ve E vitamini gibi endojen ve eksojen antioksidanların yeniden oluşumunu destekleyerek hücrel antioksidan kapasiteyi artırmakta ve oksitlenmiş proteinlerin onarımına katkı sağlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ALA'nın antioksidan etkilerinin Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) sinyal yolunun aktivasyonu ve NF- κ B (Nuclear factor kappa B) yolunun baskılanmasıyla da ilişkili olduğunu göstermektedir. Nrf2 aktivasyonu; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve hem oksijenaz-1 gibi antioksidan enzimlerin sentezini artırırken, NF- κ B'nin baskılanması proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır. Böylece ALA, hem oksidatif stresi hem de inflamatuvar yanıtı azaltan çok yönlü bir biyolojik etki göstermektedir. Lipoik asit ayrıca proteinlerle kalıcı bağlar kurarak Krebs döngüsünde önemli bir işlev görmektedir; mitokondriyal α -keto asit dehidrojenazların (piruvat dehidrojenaz, 2-okso-glutarat dehidrojenaz, dallı zincirli keto asit dehidrojenaz ve α -ketoglutarat dehidrojenaz) oksidatif dekarboksilasyonunu ve glisin metabolizmasını hızlandırmaktadır (Tripathi vd., 2023).

1.1.11.5. Antioksidan Özellikleri

ALA, hem lipofilik hem de hidrofilik ortamlarda etkili olabilen nadir antioksidanlardan biridir; bu özelliği sayesinde hücre zarı, sitoplazma ve mitokondri gibi farklı hücresel kompartımanlarda görev yapabilmektedir. Bu nedenle ALA ve DHLA birlikte "evrensel antioksidan" ya da "antioksidanların antioksidanı" olarak tanımlanmaktadır. ALA'nın hem oksitlenmiş hem de indirgenmiş formları; radikal metabolitlerin oluşumunu engelleme, oluşan radikallerin vücuttan uzaklaştırılması, hücre hasarının onarılması, ikincil radikal üreten zincir reaksiyonlarının sonlandırılması ve vücuttaki toplam antioksidan kapasitenin artırılması gibi mekanizmalarla etki göstermektedir.



Şekil 1.10. Alfa Lipoik Asidin Biyolojik Etkinlik Mekanizmaları

ALA ve DHLA, -0,32 V standart indirgeme potansiyeline sahip güçlü bir redoks çifti oluşturur. Ancak antioksidan etkinlik açısından iki form arasında farklılık bulunmaktadır. DHLA, ALA'ya kıyasla antioksidan görevlerini yerine getirmede daha etkilidir ve E ile C vitaminleri gibi diğer antioksidanları, glutatyon veya α -tokoferole gerek duymadan yeniden aktif hâle getirebilmektedir.

Hem ALA hem de DHLA, hipokloriti temizleyerek protein karbonil oluşumunu engelleyebilmekte, hidroksil radikallerini ve hipokloröz asidi uzaklaştırabilmektedir. Buna karşın, her iki form da hidrojen peroksite karşı belirgin bir etkinlik göstermemektedir (Choudhary vd., 2023). Tekli oksijen ile ise yalnızca ALA etkileşime girerek tiyosülfanat ve

tiyosülfonat bileşiklerini oluşturmaktadır (Abdel Hamid vd., 2022).

Randomize kontrollü çalışmaları değerlendiren güncel sistematik derleme ve metaanalizlerde, ALA kullanımının oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerini azalttığı, özellikle kronik inflamatuvar hastalıklarda antioksidan kapasiteyi artırdığı bildirilmiştir. Ağızdan uygulamada sıklıkla günlük 600-1200 mg ALA dozu önerilmektedir.

1.1.11.6. İltihap Önleyici (Antiinflamatuvar) Etkisi

İnflamasyon, zararlı uyaranlara karşı vücudun geliştirdiği doğal bir savunma mekanizması olup dokunun korunmasını ve iyileşme sürecinin başlatılmasını amaçlamaktadır. Ancak uzun süre devam eden inflamatuvar süreçler, çeşitli hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

ALA'nın, inflamasyonla ilişkili birçok genin düzenlenmesinde önemli rol oynayan NF- κ B üzerinde inhibitör etki gösterdiği ortaya konmuştur. ALA'nın, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) tarafından uyarılan beyin ve aort damar hücrelerinde hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerindeki artışı baskılayabildiği gösterilmiştir.

ALA'nın antioksidan özellikleri nedeniyle sitokin kaynaklı inflamasyon üzerindeki etkileri araştırılmış olmakla birlikte, TNF- α aracılı vasküler aktivasyonun baskılanmasının büyük ölçüde metal şelatlama kapasitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. NF- κ B aktivasyonunun engellenmesi, sitoplazmada bulunan NF- κ B inhibitörü I κ B'nin yıkımının önlenmesi yoluyla gerçekleşmektedir. NF- κ B, I κ B ile bağlı durumda iken çekirdeğe geçememekte ve inflamasyonla ilişkili genlerin promotör bölgelerine bağlanamamaktadır.

1.1.11.7. Nöroprotektif Etkileri

Periferik sinir sistemini etkileyen ilk lezyon veya işlev bozukluğu periferik nöropati (PN) olarak adlandırılmakta olup mononöropati (tek bir siniri etkileyen) ve polinöropati (birden fazla siniri etkileyen) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. En sık görülen mononöropatiler arasında yüz felcine neden olan Bell felci ile genellikle median sinirin bası ve mekanik hasarına bağlı olarak gelişen karpal tünel sendromu yer almaktadır.

Diyabet, tiroid bozuklukları, B12 vitamini eksikliği, alkol bağımlılığı, kemoterapi

ve HIV enfeksiyonu polinöropatinin başlıca nedenleri arasında bulunmaktadır. Bununla birlikte, olguların yaklaşık üçte birinde ayrıntılı incelemelere rağmen herhangi bir neden belirlenememekte ve bu durum idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Periferik nöropatide klinik tedavinin temel hedefleri; metabolik bozuklukların düzeltilmesi, sinir onarımının desteklenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve mikrodolaşımın iyileştirilmesidir. ALA'nın kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve sinir hücrelerinde oksidatif stresi azaltabilmesi nedeniyle, özellikle diyabetik nöropati gibi sinir hasarı ile ilişkili durumlarda semptomların hafifletilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, sinir sağlığını desteklemeye yönelik bilimsel temelli takviyelere olan ilgi giderek artmaktadır.

1.1.11.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler hastalıklarda gelişen oksidatif stres ve inflamasyon; endotel fonksiyon bozukluğu, miyokard hasarı ve iskemi/reperfüzyon hasarının temel mekanizmaları arasında yer almaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar, ALA'nın endotel fonksiyonlarını desteklediğini, inflamatuvar yanıtı azalttığını ve miyokard hücrelerini oksidatif hasara karşı koruduğunu göstermektedir. Ayrıca ALA, mitokondriyal fonksiyonların korunmasına katkı sağlayarak enerji üretiminin devamlılığını desteklemektedir.

Kardiyopulmoner baypas sırasında oluşan yoğun reaktif oksijen türleri, proteinlerde bulunan sülfidril (-SH) gruplarının oksidasyonuna neden olarak tiyol/disülfid homeostazının disülfid yönüne kaymasına yol açmaktadır. Bu dengenin bozulması; hücrel redoks düzeninin bozulmasına, antioksidan kapasitenin azalmasına ve oksidatif hasarın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

ALA'nın glutatyon düzeylerini desteklemesi, serbest radikalleri nötralize etmesi, protein tiyol gruplarını oksidatif hasardan koruması ve hücrel redoks dengesinin sürdürülmesine katkı sağlaması nedeniyle, kardiyopulmoner baypas uygulanan hastalarda miyokardiyal korunmaya ve tiyol/disülfid homeostazının devamlılığına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde güvenilir biyobelirteçlere duyulan ilginin artmasıyla birlikte, alfa lipoik asidin (ALA) tiyol/disülfid homeostazı üzerindeki etkileri de araştırmacıların yoğunlaştığı konular arasında yer almaktadır.

1.1.11.9. Diğer Etkileri ve Potansiyel Faydaları

ALA'nın yukarıda ele alınan antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilerine ek olarak, literatürde farklı biyolojik süreçler üzerindeki potansiyel faydalarından da söz edilmektedir:

Enerji üretimi: ALA, hücrel enerji üretimini destekleyerek mitokondri işlevine katkı sağlar; bu etki, kas ve beyin gibi yüksek enerji talebine sahip dokularda özellikle önem taşır.

Kan şekeri düzenlenmesi: İnsülin duyarlılığını artırarak kan glukoz seviyesinin dengelenmesine ve insülin direncinin uzun vadede azaltılmasına katkı sağlayabilir; bu nedenle diyabet yönetiminde tamamlayıcı bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Detoksifikasyon ve karaciğer sağlığı: Vücuttan zararlı maddelerin uzaklaştırılmasını destekleyerek karaciğer sağlığına katkı sağlar; özellikle ağır metal toksisitesine karşı koruyucu etki gösterebilir.

Kilo kontrolü: Metabolizmayı destekleyerek yağ metabolizmasına olumlu katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.

Cilt sağlığı: Antioksidan özellikleri sayesinde ciltteki oksidatif yaşlanma belirtilerinin azaltılmasına, cilt elastikiyetinin korunmasına katkı sağlayabilir.

Bununla birlikte, bu alanlardaki bulguların önemli bir bölümü ön çalışmalar ve sınırlı sayıdaki klinik araştırmalara dayanmaktadır. Bu nedenle, ALA'nın söz konusu etkilerinin daha kesin şekilde ortaya konulabilmesi için kapsamlı ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.1.11.10. Gıda Takviyesi Olarak Alfa Lipoik Asit

ALA, küresel besin takviyesi pazarında film kaplı tabletler (çoğunlukla 600 mg), yumuşak kapsüller (300–600 mg), sert kapsüller (200 mg), toz ve sıvı formlar dâhil olmak üzere çeşitli oral preparatlar şeklinde sunulmaktadır. Aksi belirtilmediği sürece, takviye ürünlerinde genellikle R ve S izomerlerinin birlikte bulunduğu rasemik ALA karışımı kullanılmaktadır. Biyolojik olarak aktif doğal form olan R-ALA ise ticari ürünlerde çoğunlukla sodyum tuzu (Na-R-ALA) şeklinde formüle edilmektedir.

R-ALA, Na-R-ALA veya rasemik ALA formlarından hangisinin en uygun takviye şekli olduğu henüz kesin olarak belirlenmemiştir. R-ALA'nın biyolojik aktivitesinin daha yüksek olduğu düşünülmeyle birlikte, polimerleşme eğilimi nedeniyle rasemik ALA'ya kıyasla daha düşük stabilite ve biyoyararlanıma sahip olabileceği bildirilmektedir. Nitekim rasemik karışım içerisinde bulunan S-enantiyomerinin, R-ALA'nın polimerizasyonunu kısmen engelleyerek bileşiğin stabilitesini ve biyoyararlanımını artırabileceği gösterilmiştir.

Bu nedenle piyasadaki ticari ALA ürünlerinde, stabiliteyi artırmak ve optimal emilimi sağlamak amacıyla polimer içeriği düşük gıda sınıfı rasemik ALA türevleri tercih edilmektedir. Bu formülasyonlar, yumuşak jel kapsüllerde ince toz formunda, tabletlerde ise granül yapıda hazırlanmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Tiyol/disülfid homeostazının güvenilir ve pratik biçimde değerlendirilebilmesine yönelik en önemli gelişmelerden biri, Erel ve Neşelioğlu (2014) tarafından geliştirilen ve uygulanan otomatik spektrofotometrik ölçüm yöntemidir. Bu yöntem ile birlikte doğal tiyol ve toplam tiyol düzeyleri aynı anda ölçülebilmekte, toplam tiyol ile doğal tiyol arasındaki farkın yarısından disülfid düzeyi hesaplanabilmektedir. Ayrıca disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol oranlarının otomatik olarak belirlenebilmesi, oksidatif stresin objektif olarak değerlendirilmesini mümkün hâle getirmiştir. Geliştirilen bu yöntem sonrasında tiyol/disülfid homeostazı; kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, inflamatuvar hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve malignitelerde oksidatif stresin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Elektif koroner arter bypass greftleme cerrahisi uygulanan hastalarda alfa lipoik asidin kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen inflamatuvar yanıt üzerindeki etkisi randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Alfa lipoik asit uygulanan hastalarda interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ile kompleman bileşenleri C3 ve C4 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular, alfa lipoik asidin inflamatuvar yanıtı baskılayarak oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterebileceğini ve kardiyak cerrahide yardımcı bir antioksidan tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Uyar vd., 2013).

Orak vd. (2022) kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda farklı mekanik ventilasyon stratejilerinin oksidatif stres üzerine etkilerini incelemiştir. Araştırmada glutatyon peroksidaz (GPx), toplam antioksidan kapasite (TAS), toplam oksidan düzeyi (TOS), malondialdehit (MDA), katalaz ile doğal ve toplam tiyol düzeyleri değerlendirilmiştir. Düşük tidal volüm uygulanan hastalarda postoperatif toplam tiyol düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı, buna karşın intraoperatif doğal tiyol düzeylerinin tüm gruplarda azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca PEEP uygulanan grupta postoperatif MDA düzeylerinin daha yüksek bulunması, düşük tidal volüm stratejisinin oksidatif stresi azaltmada daha etkili olabileceğini göstermiştir.

Kardiyopulmoner bypassın tiyol/disülfid homeostazı üzerindeki etkisini doğrudan inceleyen çalışmalardan birinde doğumsal kalp cerrahisi uygulanan çocuk hastalarda doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid düzeyleri değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda doğal ve toplam tiyol düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, kardiyopulmoner bypass sonrasında ise disülfid düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, kardiyopulmoner bypassın oksidatif stresi artırarak tiyol/disülfid homeostazını olumsuz etkileyebileceğini ve bu parametrelerin postoperatif dönemde oksidatif durumun değerlendirilmesinde yararlı biyobelirteçler olabileceğini ortaya koymuştur (Tanyıldız vd., 2023).

Kardiyopulmoner bypass uygulanan koroner arter cerrahisi hastalarında hipoksik-hiperoksik ön koşullandırmanın endotelial hasar ve postoperatif sonuçlar üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Hipoksik-hiperoksik ön koşullandırma uygulanan hastalarda endotelial hasar belirteçlerinin daha iyi korunduğu ve postoperatif komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik koruyucu yaklaşımların kardiyopulmoner bypass cerrahisinde klinik açıdan yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Mandel vd., 2023).

Özgüner vd. (2024) koroner arter bypass greftleme cerrahisi uygulanan hastalarda deksmedetomidinin dinamik tiyol/disülfid homeostazı üzerine etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada deksmedetomidin uygulanan grupta disülfid düzeyi ile disülfid/doğal tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük, doğal tiyol/toplam tiyol oranının ise daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, deksmedetomidinin kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen oksidatif stresi azaltabileceğini ve dinamik tiyol/disülfid homeostazının tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek güvenilir biyobelirteçlerden biri olabileceğini göstermektedir.

Koroner arter bypass greftleme cerrahisi uygulanan hastalarda plazma ve perikardiyal sıvıda tiyol/disülfid homeostazının değerlendirildiği bir çalışmada, ameliyat sonrasında albümin ve iskemi modifiye albümin düzeylerinin arttığı; buna karşılık doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca perikardiyal sıvıda iskemi modifiye albümin ile tiyol/disülfid parametreleri arasında anlamlı negatif korelasyon

saptanmıştır. Elde edilen bulgular, tiyol/disülfid homeostazının kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen oksidatif stresin değerlendirilmesinde güvenilir biyobelirteçlerden biri olabileceğini desteklemektedir (Dikme ve Taşkın, 2025).

Literatürde yer alan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt ve artan serbest oksijen radikali üretiminin oksidatif stresin temel nedenleri arasında yer aldığı görülmektedir. Bu süreçte antioksidan savunma sisteminin önemli bileşenlerinden biri olan dinamik tiyol/disülfid homeostazı bozulmakta; doğal ve toplam tiyol düzeylerinde azalma görülürken disülfid oluşumu artmaktadır. Bunun yanında, tiyol/disülfid homeostazındaki değişimlerin yalnızca kardiyopulmoner bypass cerrahisine özgü olmadığı; diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar ve çeşitli malignitelerde de oksidatif stresin güvenilir göstergelerinden biri olarak değerlendirildiği bildirilmektedir. Bu bilgiler, dinamik tiyol/disülfid homeostazının hücrel redoks dengesini yansıtan önemli biyobelirteçlerden biri olduğunu desteklemektedir (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Kardiyopulmoner bypass sırasında ortaya çıkan oksidatif stresi azaltmaya yönelik olarak literatürde hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik çeşitli yaklaşımlar değerlendirilmiştir. Güçlü antioksidan özelliklere sahip olan alfa lipoik asidin reaktif oksijen türlerini doğrudan nötralize edebildiği, endojen antioksidan savunma sistemlerini desteklediği ve inflamatuvar yanıtı baskılayabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların önemli bir bölümünde oksidatif stres tek yönlü belirteçler üzerinden değerlendirilmiş, alfa lipoik asit düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazı arasındaki ilişki birlikte ele alınmamıştır.

Mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu belirli hasta gruplarında yürütülmüş olup, elde edilen bulguların sağlıklı bireyler ve kardiyovasküler hastalığı bulunan ancak kardiyopulmoner bypass uygulanmayan bireylerle birlikte değerlendirildiği araştırmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu durum, kardiyovasküler hastalığın oluşturduğu oksidatif stres ile kardiyopulmoner bypassın neden olduğu ek oksidatif yükün birbirinden ayrıntılı olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle alfa lipoik asit düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazının sağlıklı bireylerde, kardiyovasküler hastalığı bulunan olgularda ve kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda birlikte incelenmesinin, oksidatif stres

mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu yaklaşımın, alfa lipoik asidin olası koruyucu etkilerinin değerlendirilmesine de katkı sunabileceği öngörülmektedir. Bu kapsamda planlanan çalışmanın, mevcut literatürdeki sınırlı bilgileri tamamlayarak kardiyopulmoner bypass cerrahisinde oksidatif stresin değerlendirilmesine yönelik yeni veriler sağlayacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışma, alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazındaki değişimleri değerlendirmek amacıyla planlandı. Araştırma, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi ile Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütüldü. Çalışma toplam 120 birey üzerinde gerçekleştirildi.

Katılımcılar üç gruba ayrıldı:

- Sağlıklı kontrol grubu (n=40): Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran, yapılan klinik değerlendirme sonucunda herhangi bir kardiyovasküler veya sistemik hastalık tanısı bulunmayan gönüllü bireylerden oluşturuldu.
- Kardiyovasküler hastalık grubu (n=40): Koroner anjiyografi sonucunda kardiyovasküler hastalık tanısı alan, kardiyovasküler cerrahi endikasyonu bulunmasına rağmen cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya cerrahi uygulanmayan bireylerden oluşturuldu.
- Kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde kardiyovasküler cerrahi uygulanan grup (n=40): Elektif şartlarda KPB eşliğinde kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastalardan oluşturuldu.

Kardiyovasküler cerrahi grubunda yer alan hastalardan operasyon sırasında, anestezi indüksiyonu sonrasında ve KPB'dan ayrılma aşamasında olmak üzere iki farklı zaman noktasında 10'ar cc kan örneği alındı. Kan örneklerinin alınmasında mevcut santral venöz kateter ve kalp-akciğer makinesi manifoldu kullanıldı ve bu amaçla ek bir girişimsel işlem uygulanmadı.

Elde edilen plazma örneklerinde alfa lipoik asit düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazı parametreleri değerlendirildi.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri olan, çalışmaya katılmayı kabul ederek yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan bireyler dahil edildi. Kardiyovasküler cerrahi grubunda yer alan hastaların elektif şartlarda kardiyopulmoner bypass eşliğinde cerrahi uygulanmış olması dahil edilme kriterleri arasında yer aldı.

Araştırmanın temel amacı, alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazındaki değişimleri değerlendirmek olduğundan, yalnızca çalışma kapsamında belirlenen zaman noktalarında kan örneği alınabilen ve klinik verilerine eksiksiz ulaşılabilen bireyler çalışmaya dahil edildi. Ayrıca plazma ALA düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazı parametrelerini etkileyebilecek belirgin akut sistemik durumların bulunmaması ve katılımcıların takip sürecinin erken postoperatif döneme kadar tamamlanmış olması dahil edilme açısından esas kabul edildi.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri aşağıda özetlendi:

- 18 yaş ve üzerinde olmak,
- Çalışmaya katılmayı kabul ederek yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak,
- Kardiyovasküler cerrahi grubunda elektif şartlarda kardiyopulmoner bypass eşliğinde cerrahi uygulanmış olmak,
- Çalışma kapsamında belirlenen zaman noktalarında kan örneği alınabilmiş olmak,
- Klinik ve laboratuvar verilerine eksiksiz olarak ulaşılabilmiş olmak.

3.1.2. Dışlanma Kriterleri

Acil cerrahi uygulanan hastalar, kardiyopulmoner bypass sırasında ek veya kombine kompleks kardiyak dışı cerrahi girişim yapılan olgular ile aktif enfeksiyon, sepsis, malignite, kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalık öyküsü bulunan bireyler çalışma dışında bırakıldı.

Bunun yanında immüsupresif tedavi alanlar, gebelik veya emzirme döneminde olan hastalar, ileri karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunanlar, preoperatif dönemde hemodinamik instabilitesi olanlar ve çalışma için belirlenen zaman noktalarında kan örnekleri eksik alınan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Ayrıca hemolizli, yetersiz hacimli veya uygun koşullarda saklanmamış plazma örnekleri analiz dışı bırakıldı. Böylece alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazında meydana gelen değişimlerin mümkün olduğunca kardiyopulmoner bypass ve cerrahi sürece bağlı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

3.2. Çalışmanın Etik Boyutu

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ile Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli etik kurul izinleri alındı. Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen etik kurul onayı, 29.09.2025 tarihli toplantıda saat 16:30'da alınan HRÜ/25.16.22 sayılı karar ile verildi.

Araştırma, insan katılımcılar üzerinde yürütülen tıbbi araştırmalara ilişkin etik ilkeleri belirleyen Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara araştırmanın amacı, kapsamı ve uygulanacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve çalışmaya katılım öncesinde yazılı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alındı.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayandırıldı ve katılımcılara herhangi bir gerekçe göstermeksizin istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları, bu durumun tanı, tedavi veya sağlık hizmeti alma süreçlerini etkilemeyeceği açıklandı.

Çalışma kapsamında biyolojik örnekler, araştırma protokolünde belirlenen zaman noktalarında alındı ve rutin klinik uygulamalar dışında katılımcılara ek girişimsel işlem uygulanmadı. Elde edilen tüm kişisel, klinik ve biyolojik veriler gizlilik ilkelerine uygun olarak anonimleştirildi ve yalnızca alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazı parametrelerinin değerlendirilmesi ve bilimsel amaçlar doğrultusunda kullanıldı.

3.3. Laboratuvar Analizleri

3.3.1. Plazma Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Katılımcılardan biyokimyasal analizler için uygun vakumlu plazma tüplerine kan örnekleri alındı. Kardiyovasküler cerrahi grubunda yer alan hastalardan operasyon sırasında anestezi indüksiyonu sonrasında ve kardiyopulmoner bypass (KPB)'dan ayrılma aşamasında olmak üzere iki farklı zaman noktasında 10'ar cc kan örneği alındı. Kan örneklerinin alınmasında mevcut santral venöz kateter ve kalp-akciğer makinesi manifoldu kullanıldı ve bu amaçla ek bir girişimsel işlem uygulanmadı.

Kan örnekleri alındıktan kısa süre sonra 5000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek plazma fraksiyonu hücresel elemanlardan ayrıldı. Elde edilen plazmalar, her katılımcı ve her zaman noktası için ayrı ayrı etiketlenmiş steril 2 mL Eppendorf tüplerine aktarıldı. Plazma örnekleri analiz gününe kadar biyolojik stabilitenin korunması amacıyla -80°C ’de saklandı.

Analiz öncesinde örnekler kontrollü koşullarda oda sıcaklığında çözündürüldü ve homojenizasyonun sağlanması amacıyla vortekslendi. Daha sonra plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ELISA analizine, dinamik tiyol/disülfid homeostazı parametrelerinin belirlenmesi amacıyla ise Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen otomatik spektrofotometrik yöntemle uygun biyokimyasal analizlere hazır hale getirildi.

3.3.2. Alfa Lipoik Asit (ALA) ELISA Kiti Çalışma Protokolü

Plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri, Cell Biolabs Inc. (San Diego, CA, USA) tarafından üretilen Lipoic Acid ELISA Kit (Catalog No: MET-5207) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda kantitatif olarak belirlendi. Ölçümler mikropilaya okuyucuda 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi.

ELISA analizine başlamadan önce tüm reaktifler, standart çözeltiler ve plazma örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak kuyucuk sayısı belirlendikten sonra gerekli stripler plakaya yerleştirildi. Kullanılmayan stripler ve reaktifler üretici firmanın önerdiği koşullarda saklandı. Yıkama tamponu, kit protokolünde belirtilen oranda distile/deiyonize su ile seyreltilerek hazırlandı.

Standart çözeltiler kit prosedürüne uygun olarak hazırlanarak seri dilüsyonlar oluşturuldu ve standart eğri elde edildi. Blank, standart ve örnek kuyucukları belirlendikten sonra standart çözeltiler ile plazma örnekleri ilgili kuyucuklara eklendi. Ardından sırasıyla biyotin işaretli antikor, enzim konjugatı, substrat çözeltisi ve durdurma çözeltisi uygulanarak analiz tamamlandı.

İnkübasyon ve yıkama basamakları üretici firmanın önerdiği süre, sıcaklık ve yıkama sayısına uygun olarak gerçekleştirildi. Substrat reaksiyonu tamamlandıktan sonra durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda

mikroplaka okuyucu ile ölçüldü.

Standart çözeltilerden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu ve plazma örneklerine ait ALA konsantrasyonları hesaplandı. Sonuçlar nM (nanomolar) cinsinden ifade edildi.

3.3.3. Dinamik Tiyol/Disülfid Homeostazının Ölçülmesi

Bu çalışmada oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla dinamik tiyol/disülfid homeostazı analiz edildi. Değerlendirmede doğal tiyol (native thiol), total tiyol ve disülfid düzeyleri ile bu parametrelerden hesaplanan oranlar kullanıldı.

- Doğal tiyol (Native Thiol, SH): Serbest halde bulunan indirgenmiş tiyol grupları,
- Total tiyol: Serbest tiyoller ile disülfid bağlarının indirgenmesi sonucu oluşan toplam tiyol miktarı,
- Disülfid (SS): Total tiyol ile doğal tiyol arasındaki farkın yarısının alınmasıyla hesaplanan oksitlenmiş tiyol formu,
- Oranlar (%SS/SH, %SS/Total Tiyol ve %SH/Total Tiyol): Oksidatif ve antioksidatif dengeyi nicel olarak gösteren parametreler,

Dinamik tiyol/disülfid homeostazı, Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen tam otomatik spektrofotometrik yöntem kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntemde öncelikle disülfid bağları sodyum borohidrit ile indirgenerek serbest tiyol gruplarına dönüştürüldü. Reaksiyona girmeyen sodyum borohidrit formaldehit ile uzaklaştırıldı. Daha sonra doğal tiyol ve total tiyol düzeyleri, modifiye Ellman reaktifi kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Disülfid düzeyi, total tiyol ile doğal tiyol düzeyleri arasındaki farkın yarısının alınmasıyla hesaplandı:

$$\text{Disülfid (SS)} = (\text{Total Tiyol} - \text{Doğal Tiyol}) / 2$$

Elde edilen değerlerden aşağıdaki oranlar hesaplandı:

- Disülfid/Doğal Tiyol (%) = $(SS \times 100) / SH$
- Disülfid/Total Tiyol (%) = $(SS \times 100) / \text{Total Tiyol}$
- Doğal Tiyol/Total Tiyol (%) = $(SH \times 100) / \text{Total Tiyol}$

Analizlerde REL Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) firmasına ait Native Thiol Assay Kit (Ref No: RL0196) ve Total Thiol Assay Kit (Ref No: RL0178) kullanıldı. Doğal tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri $\mu\text{mol/L}$ cinsinden ifade edildi.

Elde edilen parametreler çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. Ayrıca kardiyovasküler cerrahi grubunda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası alınan örnekler arasındaki değişimler değerlendirilerek kardiyopulmoner bypassın dinamik tiyol/disülfid homeostazı üzerindeki etkisi incelendi.

3.3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmada aşağıdaki araç ve gereçler kullanıldı:

- Santrifüj cihazı (Hermle)
- Vorteks cihazı (Isolab)
- Distile su cihazı (Nüve)
- Derin dondurucu ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Otomatik pipet (Eppendorf)
- Biyokimya sarı kapaklı vakumlu kan tüpleri (BD Vacutainer)
- Falcon tüpleri (Isolab)
- Pipet uçları (Isolab)
- Reaksiyon tüpleri (2 mL Eppendorf tüpleri)
- Spektrofotometre/mikroplaka okuyucu (Thermo Scientific)
- Etüv/inkübatör cihazı (Thermo Scientific)

3.3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA®) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SD}$), normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan ($Q1-Q3$), kategorik değişkenler ise n (%) olarak sunuldu. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Kruskal–Wallis testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Ameliyat öncesi

ve sonrası eşleştirilmiş biyokimyasal ölçümler, dağılıma göre eşleştirilmiş (paired) t testi veya Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırıldı. Planlı ikili karşılaştırmalarda uygunluğa göre bağımsız örneklem t testi, Welch t testi veya Mann–Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Dört intraoperatif zaman noktasındaki tekrarlı ölçümler Friedman testi ile değerlendirildi. Biyokimyasal belirteçler ile klinik, perfüzyon ve T4 laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle incelendi; çoklu korelasyonlar için Benjamini–Hochberg yanlış keşif oranı düzeltmesi uygulandı. Tüm testler iki yönlü yapıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Grupların demografik, klinik, operasyonel ve perfüzyon özellikleri

Değişken		Sağlıklı kontrol grubu (n=40), Ort±SD / n(%)	KAH tanısı alan grup (n=40), Ort±SD / n(%)	Cerrahi hasta grubu (n=40), Ort±SD / n(%)	P
Yaş, yıl		51,15 ± 19,38	60,43 ± 10,58	59,50 ± 11,19	0,058
Boy, cm		—	—	165,05 ± 10,24	—
Kilo, kg		68,10 ± 10,60	74,20 ± 7,80	72,82 ± 14,26	0,030
BSA, m ²		—	—	1,79 ± 0,21	—
Cinsiyet, n (%)	Kadın	23 (57,5)	—	15 (37,5)	0,073
	Erkek	17 (42,5)	—	25 (62,5)	—
Diabetes mellitus		—	—	5 (12,5)	—
Hipertansiyon		—	—	7 (17,5)	—
Sigara kullanımı		—	—	2 (5,0)	—
Ön tanı, n (%)	KAH	—	—	34 (85,0)	—
	MVR + KAH	—	—	3 (7,5)	—
	Asendan aort anevrizması	—	—	1 (2,5)	—
	Aort stenozu	—	—	1 (2,5)	—
	AVR + aort grefti	—	—	1 (2,5)	—
Operasyon türü, n (%)	CABG	—	—	38 (95,0)	—
	AVR	—	—	1 (2,5)	—
	AVR + aort grefti	—	—	1 (2,5)	—
Ejektasyon fraksiyonu, %		—	—	55,26 ± 6,67	—
Giriş hematokriti, %		—	—	37,48 ± 5,76	—
Giriş ACT, sn		—	—	165,23 ± 21,49	—
Tam flow, L/dk		—	—	4,29 ± 0,50	—
Gaz flow, L/dk		—	—	2,72 ± 0,31	—
Priming volümü, mL		—	—	1306,00 ± 12,15	—
İstenen ısı, °C		—	—	31,55 ± 0,96	—
Total perfüzyon süresi, dk		—	—	127,15 ± 41,37	—
Aortik kross klemp süresi, dk		—	—	97,48 ± 35,58	—
İdrar miktarı, mL		—	—	1153,75 ± 646,43	—
Sıvı dengesi, mL		—	—	1348,25 ± 1072,52	—
Kan ve kan ürünleri, mL		—	—	290,00 ± 347,00	—

ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı; AVR: Aort kapak replasmanı; BSA: Vücut yüzey alanı; CABG: Koroner arter baypas greftleme; KAH: Koroner arter hastalığı; MVR: Mitral kapak replasmanı; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma.

Tablo 4.1’de görüldüğü üzere, yaş ortalamaları sağlıklı kontrol grubunda 51,15 ± 19,38 yıl, KAH tanısı alan grupta 60,43 ± 10,58 yıl ve cerrahi hasta grubunda 59,50 ± 11,19 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,058). Vücut ağırlığı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,030). Sağlıklı kontrol grubunda kadınların oranı %57,5, cerrahi hasta grubunda ise %37,5 olup cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,073). Cerrahi hasta grubunun ortalama boyu 165,05 ± 10,24 cm, BSA değeri 1,79 ± 0,21 m² ve ejeksiyon fraksiyonu %55,26 ± 6,67 idi. Hastaların %12,5’inde diabetes mellitus, %17,5’inde hipertansiyon ve %5,0’ında sigara kullanımı bulunmaktaydı. Ön tanılarının %85,0’ını KAH oluştururken,

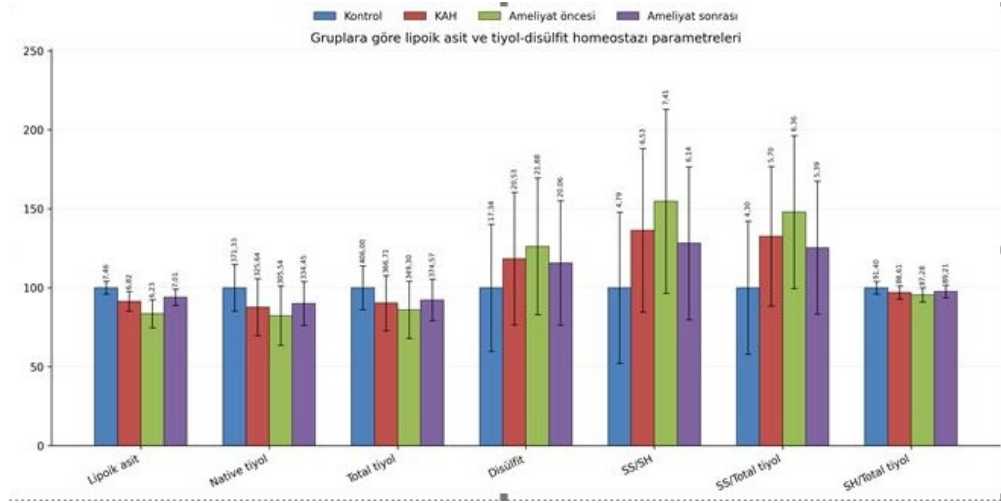
gerçekleştirilen operasyonların %95,0'ı CABG idi. Cerrahi hastalarda giriş ACT değeri $165,23 \pm 21,49$ saniye, tam flow $4,29 \pm 0,50$ L/dk ve gaz flow $2,72 \pm 0,31$ L/dk olarak bulundu. Ortalama priming volümü $1306,00 \pm 12,15$ mL ve istenen ısı $31,55 \pm 0,96$ °C idi. Total perfüzyon süresi $127,15 \pm 41,37$ dakika, aortik kross klemp süresi $97,48 \pm 35,58$ dakika, idrar miktarı $1153,75 \pm 646,43$ mL, sıvı dengesi $1348,25 \pm 1072,52$ mL ve kullanılan kan ve kan ürünleri miktarı $290,00 \pm 347,00$ mL olarak hesaplandı.

Çizelge 4.2. Gruplara göre lipoik asit ve tiyol-disülfid homeostazı sonuçları

Değişken	Kontrol. Ort±SD	KAH tanısı alan, Ort±SD	Ameliyat öncesi, Ort±SD	Ameliyat sonrası, Ort±SD	Bağımsız gruplar P	Önce- sonra P
Lipoik asit, nM	7,46±0,30	6,82 ± 0,46	6,23 ± 0,66	7,01 ± 0,38	<0,001	<0,001
Native tiyol (SH)	371,33±54,74	325,64±67,10	305,54±69,69	334,45±51,70	<0,001	0,057
Total tiyol	406,00±56,31	366,71±70,73	349,30±73,56	374,57±53,34	<0,001	0,111
Disülfid (SS)	17,34±6,97	20,53 ± 7,27	21,88 ± 7,51	20,06 ± 6,83	0,027	0,264
% SS/SH	4,79 ± 2,29	6,53 ± 2,48	7,41 ± 2,79	6,14 ± 2,32	<0,001	0,030
% SS/Total tiyol	4,30 ± 1,81	5,70 ± 1,90	6,36 ± 2,08	5,39 ± 1,81	<0,001	0,032
% SH/Total tiyol	91,40 ± 3,63	88,61 ± 3,79	87,28 ± 4,15	89,21 ± 3,62	<0,001	0,032

Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; nM: Nanomolar; SH: Native tiyol; SS: Disülfid.

Tablo 4.2’de lipoik asit düzeylerinin kontrol, KAH tanısı alan ve ameliyat öncesi gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görüldü ($p<0,001$). Cerrahi hastalarda lipoik asit düzeyi ameliyat öncesi $6,23 \pm 0,66$ nM’den ameliyat sonrası $7,01 \pm 0,38$ nM’ye yükseldi ($p<0,001$). Native tiyol ve total tiyol düzeyleri bağımsız gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (her ikisi için $p<0,001$); ancak ameliyat öncesi-sonrası değişimler anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,057$ ve $p=0,111$). Disülfid düzeyi bağımsız gruplar arasında farklıydı ($p=0,027$), fakat ameliyat öncesi-sonrası değişim anlamlı değildi ($p=0,264$). SS/SH, SS/total tiyol ve SH/total tiyol oranları bağımsız gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (tümü için $p<0,001$). Bu oranların ameliyat öncesi-sonrası ham p değerleri sırasıyla $p=0,030$, $p=0,032$ ve $p=0,032$ idi; ancak Bonferroni düzeltmesi sonrasında bu değişimler istatistiksel anlamlılığını korumadı.



Şekil 4.1. Gruplara göre lipoik asit ve tiyol-disülfid homeostazi parametrelerinin karşılaştırılması

Çizelge 4.3. İntraoperatif tekrarlı laboratuvar ölçümleri

Değişken	Ölçüm 1, Medyan (Q1-Q3)	Ölçüm 2, Medyan (Q1-Q3)	Ölçüm 3, Medyan (Q1-Q3)	Ölçüm 4, Medyan (Q1-Q3)	P
Laktat, mmol/L	1,66 (1,15–2,10)	1,80 (1,30–2,23)	2,03 (1,38–2,58)	1,50 (1,29–2,59)	0,007
pH	7,44 (7,39–7,49)	7,43 (7,40–7,45)	7,45 (7,41–7,46)	7,45 (7,39–7,46)	0,213
PCO ₂ , mmHg	35,00 (30,75–40,00)	37,00 (33,00–39,25)	36,50 (33,75–38,25)	36,60 (32,25–37,00)	0,721
PO ₂ , mmHg	283,50 (231,00–312,25)	278,50 (242,75–300,00)	285,50 (248,50–307,75)	303,00 (275,00–309,00)	0,020
Hematokrit, %	24,00 (21,00–26,25)	25,00 (23,00–27,25)	24,00 (23,00–27,25)	24,50 (23,00–29,00)	0,008
Potasyum, mmol/L	4,85 (4,50–5,33)	4,90 (4,30–5,30)	4,90 (4,67–5,50)	5,10 (4,65–5,30)	<0,001
Baz açığı, mmol/L	–0,50 (–1,62–0,12)	0,00 (–1,35–1,10)	0,70 (0,00–1,75)	0,00 (–1,00–1,23)	0,074
Glukoz, mg/dL	128,50 (115,75–149,00)	159,50 (131,75–172,00)	178,00 (154,00–193,00)	167,00 (145,00–197,25)	<0,001

PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı; PO₂: Parsiyel oksijen basıncı.

Tablo 4.4'te görüldüğü üzere, dört intraoperatif ölçüm zamanında laktat, PO₂, hematokrit, potasyum ve glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı. Laktat düzeyi Ölçüm 1'de 1,66 (1,15–2,10) mmol/L, Ölçüm 3'te 2,03 (1,38–2,58) mmol/L ve Ölçüm 4'te 1,50 (1,29–2,59) mmol/L olarak belirlendi (p=0,007). PO₂ değerleri ölçümler arasında anlamlı farklılık gösterdi ve Ölçüm 4'te 303,00 (275,00–309,00) mmHg olarak saptandı (p=0,020). Hematokrit değerlerinde de zaman içinde anlamlı değişim bulundu (p=0,008). Potasyum düzeyi Ölçüm 1'de 4,85 (4,50–5,33) mmol/L iken Ölçüm 4'te 5,10 (4,65–5,30) mmol/L olarak belirlendi ve ölçümler arasındaki fark anlamlıydı.

($p<0,001$). Glukoz düzeyi Ölçüm 1’de 128,50 (115,75–149,00) mg/dL, Ölçüm 3’te 178,00 (154,00–193,00) mg/dL ve Ölçüm 4’te 167,00 (145,00–197,25) mg/dL olarak saptandı ($p<0,001$). Buna karşılık pH, PCO₂ ve baz açığı değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmadı (sırasıyla $p=0,213$, $p=0,721$ ve $p=0,074$).

Çizelge 4.4. Ameliyat öncesi biyokimyasal belirteçler ile klinik, perfüzyon ve T4 laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyonlar

Klinik/perfüzyon/laboratuvar değişkeni	Lipoik asit	Native tiyol (SH)	Total tiyol	Disülfid (SS)	SS/SH, %	SS/Total tiyol, %	SH/Total tiyol, %
Yas. yıl	0,039 (0,811)	-0,088 (0,590)	-0,076 (0,642)	0,035 (0,831)	0,125 (0,441)	0,125 (0,441)	-0,125 (0,441)
BSA, m ²	-0,052 (0,749)	0,023 (0,888)	0,008 (0,960)	-0,144 (0,376)	-0,124 (0,447)	-0,124 (0,447)	0,124 (0,447)
Ejektasyon fraksiyonu, %	-0,001 (0,994)	0,009 (0,959)	0,050 (0,764)	0,133 (0,427)	0,130 (0,438)	0,130 (0,438)	-0,130 (0,438)
Giriş hematokriti, %	-0,180 (0,267)	-0,080 (0,623)	0,010 (0,952)	0,240 (0,136)	0,263 (0,101)	0,263 (0,101)	-0,263 (0,101)
Total perfüzyon süresi, dk	-0,106 (0,516)	0,253 (0,115)	0,314 (0,048)	0,285 (0,075)	0,180 (0,267)	0,180 (0,267)	-0,180 (0,267)
Aortik kross klemp süresi, dk	-0,146 (0,368)	0,226 (0,160)	0,254 (0,113)	0,218 (0,176)	0,114 (0,482)	0,114 (0,482)	-0,114 (0,482)
İdrar miktarı, mL	0,059 (0,717)	0,089 (0,584)	0,169 (0,296)	0,297 (0,063)	0,204 (0,206)	0,204 (0,206)	-0,204 (0,206)
Sıvı dengesi, mL	0,206 (0,202)	0,203 (0,209)	0,163 (0,315)	-0,015 (0,925)	-0,051 (0,754)	-0,051 (0,754)	0,051 (0,754)
Kan ve kan ürünleri, mL	0,333 (0,036)	0,054 (0,739)	0,033 (0,839)	0,003 (0,984)	0,010 (0,950)	0,010 (0,950)	-0,010 (0,950)
T4 laktat, mmol/L	0,138 (0,396)	-0,242 (0,133)	-0,155 (0,340)	0,061 (0,707)	0,175 (0,280)	0,175 (0,280)	-0,175 (0,280)
T4 potasyum, mmol/L	0,022 (0,894)	-0,004 (0,980)	0,011 (0,947)	0,067 (0,681)	0,062 (0,704)	0,062 (0,704)	-0,062 (0,704)
T4 glukoz, mg/dL	-0,096 (0,556)	0,264 (0,100)	0,262 (0,102)	0,063 (0,701)	-0,161 (0,322)	-0,161 (0,322)	0,161 (0,322)
T4 hematokrit, %	0,011 (0,945)	-0,092 (0,571)	-0,117 (0,473)	-0,161 (0,322)	-0,156 (0,337)	-0,156 (0,337)	0,156 (0,337)
T4 baz açığı, mmol/L	-0,319 (0,045)	0,122 (0,454)	0,084 (0,604)	0,116 (0,477)	0,053 (0,743)	0,053 (0,743)	-0,053 (0,743)
T4 pH	-0,113 (0,488)	-0,071 (0,664)	-0,022 (0,891)	0,124 (0,447)	0,181 (0,263)	0,181 (0,263)	-0,181 (0,263)
T4 PCO ₂ , mmHg	0,022 (0,891)	0,046 (0,778)	-0,007 (0,965)	-0,096 (0,555)	-0,124 (0,447)	-0,124 (0,447)	0,124 (0,447)
T4 PO ₂ , mmHg	0,101 (0,535)	-0,038 (0,818)	-0,019 (0,906)	0,044 (0,789)	0,039 (0,810)	0,039 (0,810)	-0,039 (0,810)

BSA: Vücut yüzey alanı; SH: Native tiyol; SS: Disülfid; PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı; PO₂: Parsiyel oksijen basıncı; T4: İntraoperatif dördüncü ölçüm zamanı.

*Her hücrede Spearman rho katsayısı ve parantez içinde p değeri sunuldu.

Tablo 4.5’te görüldüğü üzere, ameliyat öncesi biyokimyasal belirteçler ile klinik, perfüzyon ve T4 laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ham analizde ameliyat öncesi total tiyol düzeyi ile total perfüzyon süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı ($\rho=0,314$; $p=0,048$). Ameliyat öncesi lipoik asit düzeyi ile kullanılan kan ve kan ürünleri miktarı arasında da pozitif yönlü bir ilişki

bulundu ($\rho=0,333$; $p=0,036$). Buna ek olarak ameliyat öncesi lipoik asit düzeyi ile T4 baz açığı arasında negatif yönlü bir korelasyon belirlendi ($\rho=-0,319$; $p=0,045$). Ameliyat öncesi lipoik asit düzeyi ile yaş, BSA, ejeksiyon fraksiyonu, giriş hematokriti, total perfüzyon süresi, aortik kross klemp süresi, idrar miktarı, sıvı dengesi, T4 laktat, T4 potasyum, T4 glukoz, T4 hematokrit, T4 pH, T4 PCO₂ ve T4 PO₂ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tüm $p>0,05$). Native tiyol düzeyi ile incelenen klinik, perfüzyon ve T4 laboratuvar değişkenleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (tüm $p>0,05$). Total tiyol düzeyi ile total perfüzyon süresi dışında kalan değişkenler arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tüm $p>0,05$). Disülfit, SS/SH, SS/total tiyol ve SH/total tiyol değerleri ile yaş, BSA, ejeksiyon fraksiyonu, giriş hematokriti, total perfüzyon süresi, aortik kross klemp süresi, idrar miktarı, sıvı dengesi, kan ve kan ürünleri miktarı ile T4 laboratuvar ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (tüm $p>0,05$). Ham analizde $p<0,05$ düzeyinde bulunan total tiyol–total perfüzyon süresi, lipoik asit–kan ve kan ürünleri miktarı ve lipoik asit–T4 baz açığı ilişkileri Benjamini–Hochberg düzeltmesi sonrasında istatistiksel anlamlılığını korumadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sağlıklı bireyler, koroner arter hastalığı tanısı alan bireyler ve kardiyopulmoner bypass (CPB) eşliğinde kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastalarda plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklikler karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, sağlıklı bireylerden koroner arter hastalarına ve cerrahi grubuna doğru ilerledikçe doğal tiyol ve toplam tiyol düzeylerinin düzenli olarak azalması, buna karşılık disülfid düzeyleri ile disülfid oranlarının artış göstermesiydi. Bu değişim, kardiyovasküler hastalığın ilerleyişi sırasında oksidatif stres yükünün arttığını ve cerrahi girişim öncesinde redoks dengesinin daha da bozulduğunu düşündürmektedir. Ameliyat sonrasında doğal ve toplam tiyol düzeylerinde artış, disülfid düzeyinde ise azalma eğilimi izlenmiş olmakla birlikte bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Buna karşın plazma ALA düzeyinin ameliyat sonrası belirgin şekilde yükselmesi çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri olmuştur.

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin artışı, lipidler, proteinler ve nükleik asitlerde oksidatif hasara yol açarken endotel fonksiyonunun bozulmasına, inflamasyonun artmasına ve aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu süreçte antioksidan savunmanın temel bileşenlerinden biri olan tiyol grupları oksidanlarla reaksiyona girerek disülfid bağlarına dönüşmekte ve oluşan dinamik denge oksidatif stresin önemli biyokimyasal göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Dinamik tiyol/disülfid homeostazının sağlıklı bireylerde belirli bir denge içinde sürdürüldüğü, bu dengenin bozulmasının ise birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Erel ve Erdoğan, 2020).

Bizim çalışmamızda da bu mekanizmayla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda en yüksek doğal ve toplam tiyol düzeyleri saptanırken, bu değerler önce koroner arter hastalarında, ardından cerrahi grubunda kademeli olarak azalmıştır. Buna karşılık disülfid düzeyleri ve disülfid oranlarının artması, oksidan yük arttıkça antioksidan rezervlerin tükendiğini göstermektedir. Cerrahi grubunda gözlenen bozulmanın koroner arter hastalarına göre daha belirgin olması ise yalnızca mevcut kardiyovasküler hastalığın değil, yaklaşan cerrahi girişimin de redoks dengesi üzerinde ek bir yük oluşturabileceğini

düşündürmektedir.

Akut miyokard enfarktüsü ve ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü hastalarında doğal ve toplam tiyol düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde azaldığı, ayrıca tiyol/disülfid dengesindeki bozulmanın koroner arter hastalığının yaygınlığını gösteren SYNTAX skoru ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kundi vd., 2015a; 2015b). Çalışmamızda da koroner arter hastalarında doğal ve toplam tiyol düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunması bu sonuçlarla uyumludur. Buna karşın disülfid düzeyleri açısından farklı bir tablo ortaya çıkmıştır. Kundi vd.'lerinin çalışmasında disülfid düzeyi düşük bulunurken, bizim çalışmamızda yüksek saptanmıştır. Bu farklılığın, akut koroner sendrom ile kronik koroner arter hastalığında gelişen oksidatif stres yanıtlarının birbirinden farklı olmasının yanı sıra örnekleme zamanı, uygulanan tedaviler ve hasta özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, kompleman aktivasyonu ve sistemik inflamatuvar yanıt reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırmakta, buna bağlı olarak antioksidan savunma sistemi baskılanmakta ve redoks dengesi bozulmaktadır. Serum ve perikardiyal sıvıda SDF-4(Stromal Cell-Derived Factor 4) düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazının birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, perikardiyal sıvıda doğal ve toplam tiyol düzeylerinin daha düşük, disülfid düzeylerinin ise daha yüksek olduğu gösterilmiş; bu durum artmış lokal oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (Bağış vd., 2024). Bizim çalışmamızda da sağlıklı bireylerden cerrahi grubuna doğru ilerledikçe doğal ve toplam tiyol düzeylerinin azalması ve disülfid düzeylerinin artması, bu bulgularla uyumlu görünmektedir. Özellikle cerrahi öncesinde antioksidan kapasitedeki azalmanın belirlenmesi, kardiyovasküler cerrahiye alınan hastaların ameliyat başlamadan önce bile artmış oksidatif stres yükü taşıdığını düşündürmektedir.

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda iskemi döneminde doğal tiyol düzeylerinin azaldığı, disülfid düzeylerinin arttığı ve aortik kros klemp süresi uzadıkça bu değişimin daha belirgin hâle geldiği; reperfüzyon sonrasında ise tiyol/disülfid dengesinin yeniden değişim gösterdiği bildirilmiştir (Sanrı vd., 2019). Bizim çalışmamızda ameliyat sonrasında doğal ve toplam tiyol düzeylerinde artış, disülfid düzeylerinde ise azalma

eğilimi gözlenmiş olmakla birlikte bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bununla birlikte, değişimin yönü antioksidan kapasitenin yeniden toparlanmaya başladığını düşündürmektedir. Bu durumun örnekleme zamanından, sınırlı hasta sayısından ve bireysel biyolojik farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmektedir.

Pompa destekli koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda remifentanil ve deksmedetomidinin oksidatif stres üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, deksmedetomidin kullanılan hastalarda doğal tiyol düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bunun ajanın antioksidan özellikleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (İzgi vd., 2023). Benzer şekilde, deksmedetomidin uygulanan hastalarda disülfid düzeylerinin azaldığı ve oksidatif stres göstergelerinde iyileşme sağlandığı da gösterilmiştir (Özgüner vd., 2024). Bizim çalışmamızda ameliyat sonrasında doğal ve toplam tiyol düzeylerinde artış, disülfid düzeylerinde ise azalma eğilimi gözlenmesi bu bulgularla benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda kullanılan anestezi ajanlarının antioksidan etkisini değerlendirmeye yönelik bir analiz yapılmadığından, gözlenen değişikliklerin doğrudan bu ajanlara bağlanması mümkün değildir.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri de plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeylerindeki değişimdi. Sağlıklı bireylerde en yüksek ALA düzeyi saptanırken, koroner arter hastalarında bu değerin azaldığı, cerrahi grubunda ise ameliyat öncesinde en düşük düzeye ulaştığı görüldü. Ameliyat sonrasında plazma ALA düzeyinin anlamlı olarak yükselmesi, cerrahi sonrasında gelişen biyokimyasal değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Alfa lipoik asit hem suda hem de lipit ortamında etkili olabilen güçlü bir antioksidandır. Serbest radikalleri doğrudan nötralize etmesinin yanı sıra glutatyon, C vitamini ve E vitamini gibi endojen antioksidan sistemlerin yeniden etkinleşmesine katkıda bulunur. Ayrıca geçiş metallerini şelatlayarak oksidatif reaksiyonları sınırlar ve antioksidan savunma mekanizmalarını destekler. Deneysel ve klinik çalışmalarda ALA'nın endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, oksidatif hasarı azalttığı ve iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etki gösterebildiği bildirilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda destekleyici antioksidan tedaviler arasında yer almaktadır.

Bizim çalışmamızda ameliyat sonrasında plazma ALA düzeyinin anlamlı şekilde yükselmesine karşın, tiyol/disülfid parametrelerindeki değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bununla birlikte doğal ve toplam tiyol düzeylerinde artış, disülfid düzeylerinde ise azalma yönünde bir eğilim izlenmiştir. Bu bulgular, ALA düzeyindeki artış ile antioksidan sistemin yeniden denge kurma sürecinin zamansal olarak birlikte gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda ALA ile tiyol/disülfid parametreleri arasında doğrudan bir korelasyon analizi yapılmadığından, bu ilişkinin nedensel olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu nedenle, elde edilen sonuçların yalnızca zamansal birlikteliği gösterdiği şeklinde değerlendirilmesi daha doğru olacaktır.

Çalışmamızda ayrıca ameliyat öncesi biyokimyasal belirteçler ile klinik ve perfüzyon değişkenleri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Ham analizde total tiyol düzeyi ile total perfüzyon süresi arasında pozitif yönlü, ALA düzeyi ile kullanılan kan ve kan ürünleri miktarı arasında pozitif yönlü, ALA düzeyi ile T4 baz açığı arasında ise negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Ancak Benjamini–Hochberg düzeltmesi sonrasında bu ilişkilerin hiçbirisi istatistiksel anlamlılığını korumamıştır. Bu durum, biyokimyasal belirteçlerle klinik değişkenler arasındaki olası ilişkilerin daha geniş örneklemli çalışmalarda yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın önemli güçlü yönlerinden biri, sağlıklı bireyler, koroner arter hastaları ve kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastaların aynı araştırma kapsamında karşılaştırılmış olmasıdır. Ayrıca yalnızca tiyol/disülfid homeostazının değil, plazma alfa lipoik asit düzeylerinin de birlikte değerlendirilmiş olması çalışmanın özgün yönünü oluşturmaktadır. Literatürde bu iki biyobelirtecin aynı hasta grubunda birlikte incelendiği çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle, elde edilen bulguların kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Araştırmanın tek merkezde yürütülmüş olması ve örneklem sayısının sınırlı kalması, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca kan örneklerinin yalnızca belirli zaman noktalarında alınmış olması, kardiyopulmoner bypass sürecinde tiyol/disülfid homeostazında meydana gelen dinamik değişikliklerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak vermemiştir. Beslenme

alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve yaşam tarzı gibi oksidatif stresi etkileyebilecek bazı değişkenlerin tam olarak kontrol edilememiş olması da çalışmanın diğer sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, kardiyovasküler hastalık varlığında ve cerrahiye hazırlanan hastalarda oksidatif stresin arttığı ve bunun tiyol/disülfid homeostazındaki değişikliklerle yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrasında gözlenen, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tiyol/disülfid dengesindeki toparlanma eğilimi ile plazma ALA düzeyindeki anlamlı artış birlikte değerlendirildiğinde, ALA'nın kardiyovasküler cerrahi sonrasında gelişen oksidatif stres yanıtında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Tiyol/disülfid homeostazı ile plazma ALA düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, kardiyovasküler cerrahi hastalarında oksidatif stresin izlenmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, sağlıklı bireyler, kardiyovasküler hastalık (KVH) tanısı alan hastalar ve kardiyopulmoner bypass (CPB) eşliğinde kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastalarda plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazındaki değişiklikler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, sağlıklı bireylerden KVH grubuna ve cerrahi hasta grubuna doğru ilerledikçe doğal tiyol, toplam tiyol ve ALA düzeylerinin azaldığını, buna karşılık disülfid düzeyinin arttığını ortaya koymuştur. Bu değişim, kardiyovasküler hastalık sürecinde oksidatif stresin arttığını ve redoks dengesinin olumsuz yönde etkilendiğini desteklemektedir.

Cerrahi uygulanan hastalarda ameliyat sonrasında plazma ALA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Buna karşın doğal tiyol ve toplam tiyol düzeylerinde artış, disülfid düzeyinde ise azalma yönünde bir eğilim gözlenmiştir, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, tiyol/disülfid oranlarında ham analizde anlamlı görülen farklılıklar da çoklu karşılaştırma düzeltilmesi sonrasında anlamlılığını korumamıştır. Bu bulgular, CPB sonrasında oksidatif stres yanıtında düzelme eğilimi olabileceğini düşündürmekle birlikte, çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü dikkate alındığında bu değişimin istatistiksel olarak ortaya konulamadığını göstermektedir.

İntraoperatif değerlendirmelerde laktat, PO₂, hematokrit, potasyum ve glukoz düzeylerinde anlamlı değişiklikler belirlenirken, pH, PCO₂ ve baz açığı değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca ameliyat öncesi toplam tiyol ve ALA düzeyleri ile bazı cerrahi ve biyokimyasal parametreler arasında ham analizde anlamlı ilişkiler belirlenmiş olmakla birlikte, çoklu karşılaştırma düzeltilmesi sonrasında bu ilişkiler istatistiksel anlamlılığını korumamıştır. Bu durum, söz konusu ilişkilerin daha geniş örneklem gruplarında yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulguları birlikte değerlendirildiğinde, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler cerrahi sürecinde gelişen oksidatif stres ile tiyol/disülfid homeostazı arasında yakın bir ilişki olduğu görülmektedir. Cerrahi sonrasında plazma ALA düzeylerinde gözlenen anlamlı artış ise ALA'nın oksidatif stres yanıtında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ALA ile tiyol/disülfid homeostazı arasındaki ilişkinin daha

ayrıntılı olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemler, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmanın önemli yönlerinden biri, sağlıklı bireyler, KVH hastaları ve kardiyopulmoner bypass uygulanan hastaların aynı araştırma kapsamında birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Ayrıca plazma alfa lipoik asit düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazının birlikte incelenmesi, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler cerrahi sürecinde gelişen oksidatif stresin biyokimyasal açıdan daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlamıştır. Elde edilen bulguların, kardiyovasküler cerrahi hastalarında oksidatif stres mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağı ve bu alanda yürütülecek ileri klinik çalışmalara ışık tutacağı değerlendirilmektedir.

7. ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen bulgular ve tartışma bölümünde belirtilen sınırlılıklar doğrultusunda, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler cerrahi alanında yapılacak gelecekteki araştırmalara yönelik bazı öneriler sunulabilir.

Plazma alfa lipoik asit (ALA) düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazının birlikte değerlendirilmesi, kardiyovasküler hastalık ve kardiyopulmoner bypass sürecinde gelişen oksidatif stresin daha kapsamlı ortaya konulmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle, bu biyobelirteçlerin daha geniş hasta gruplarında ve farklı klinik tabloları kapsayan çalışmalarda birlikte incelenmesi yararlı olacaktır.

Çalışmanın tek merkezde ve sınırlı sayıda katılımcıyla yürütülmüş olması nedeniyle, daha geniş örneklemlili, çok merkezli ve prospektif araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca, kardiyopulmoner bypass sonrasında oksidatif stres yanıtının zamana bağlı değişimini daha ayrıntılı değerlendirebilmek amacıyla ameliyat öncesi, intraoperatif ve postoperatif farklı zaman noktalarını kapsayan seri ölçümlerin yapıldığı çalışmaların planlanması önerilmektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda plazma ALA düzeyleri ile dinamik tiyol/disülfid homeostazı arasındaki ilişkinin; postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi klinik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi, bu biyobelirteçlerin klinik kullanım potansiyelinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanında, ALA desteğinin kardiyovasküler cerrahi sürecindeki olası etkilerinin randomize kontrollü çalışmalarla araştırılması ve tiyol/disülfid homeostazının diğer oksidatif stres belirteçleriyle birlikte incelendiği çalışmaların gerçekleştirilmesi, bu alandaki bilgi birikiminin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abel, R. M., Buckley, M. J., Austen, W. G., Barnett, G. O., Beck, C. H., Jr.,
bibinitperiod F., & E., J. (1976). Etiology, incidence, and prognosis of renal failure
following cardiac operations: Results of a prospective analysis of 500 consecutive
patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 71*(3), 323–333.
- Açık, H. B. (2014). *Kardiyopulmoner bypass sırasında homosistein, vitamin B12, folik
asit seviyelerinin değişimi ve birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesi* [Y. L.
tezi]. Harran Üniversitesi.
- Ahmed, Z., & Tang, W. H.
bibinitperiod. (2012). Pharmacologic strategies to target oxidative stress in heart
failure. *Current Heart Failure Reports*, 9*(1), 14–22.
- Ak, K. (2015). Kardiyopulmoner bypass ve optimal koşulları. In A. Dönmez (Ed.), *Kalp ve
anestezi* (pp. 121–140). İntertıp Yayınevi.
- Akoglu, G., Neşelioğlu, S., Karaismailoğlu, E., Aktaş, A., & Erel, Ö.
bibinitperiod. (2018). Plasma thiol levels are associated with disease severity in
nonsegmental vitiligo. *Indian Journal of Dermatology*, 63*(4), 323–327.
- Altıparmak, İ. H., Erkuş, M. E., Sezen, H., Demirbağ, R., Günebakmaz, Ö., Kaya, Z., Sezen,
Y., Aşoğlu, R., Dedeoğlu, İ. H., Neşelioğlu, S., & Erel, Ö.
bibinitperiod. (2016). The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide
homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia Polska*,
74*(11), 1346–1353.
- Anwar, S., Alharbi, H. O. A., Babiker, A. Y., & Rahmani, A. H.
bibinitperiod. (2026). *Oxidative stress in health and disease: Mechanisms and
therapeutic perspectives*. International Journal of Molecular Sciences, 27(6), 2681.
<https://doi.org/10.3390/ijms27062681>
- Ateş, İ., Özkayar, N., İnan, B., Yılmaz, F. M., Topçuoğlu, C., Neşelioğlu, S., Erel, Ö., Dede,
F., & Yılmaz, N.
bibinitperiod. (2018). Yeni tanı hipertansiyon hastalarında tiyol/disülfid dengesi.
Turkish Journal of Biochemistry, 43*(2), 135–140.
- Bağış, M. Z., Ersöz, E., Koyuncu, İ., Eği, K., & Amaç, B.
bibinitperiod. (2025). The molecular relationship between SDF4 and thiol/disulfide
homeostasis and cardiac injury markers in serum and pericardial fluid of patients
undergoing open-heart surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 14(24), 8942.
- Bechtel, T. J., & Weerapana, E.
bibinitperiod. (2017). From structure to redox: The diverse functional roles of
disulfides and implications in disease. *Proteomics*, 17(6), 1600391.
- Birben, E., Şahiner, Ü. M., Saçkesen, C., Erzurum, S., & Kalaycı, Ö.
bibinitperiod. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy
Organization Journal*, 5*(1), 9–19.

- Biswas, S., Chida, A. S., & Rahman, I.
bibinitperiod. (2006). Redox modifications of protein-thiols: Emerging roles in cell signaling. *Biochemical Pharmacology*, 71*(5), 551–564.
- Bozkaya, T. A. (2015). Kalp cerrahisi sonrasında organ hasarının erken belirteçleri olarak biyo-belirteçler. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5*(1), 65–74.
- Brodie, J. E., & Johnson, R. B.
bibinitperiod. (1999). Klinik perfüzyon el kitabı (R. Zeybek & İ. İşkesen, Çev.; 2. baskı). Meta Basım.
- Brülisauer, L., Gauthier, M. A., & Leroux, J. C.
bibinitperiod. (2014). Disulfide-containing parenteral delivery systems and their redox-biological fate. *Journal of Controlled Release*, 195*, 147–154.
- Castillo, C., Pereira, V., Abuelo, A., Guimarey, R., García-Vaquero, M., Benedito, J. L., & Hernández, J.
bibinitperiod. (2013). Preliminary results in the redox balance in healthy cats: Influence of age and gender. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15*(4), 328–332.
- Chen, W., Zhao, Y., Seefeldt, T., & Guan, X.
bibinitperiod. (2008). Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48*(5), 1375–1380.
- Chenoweth, D. E., Cooper, S. W., Hugli, T. E., Stewart, R. W., Blackstone, E. H., & Kirklin, J. W.
bibinitperiod. (1981). Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *The New England Journal of Medicine*, 304*(9), 497–503.
- Choudhary, P., Dutta, S., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C.
bibinitperiod. (2023). Recent developments in encapsulation of α -lipoic acid for enhanced bioavailability and stability. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods*, 15*(1), 123–138.
- Clark, R. E., Brillman, J., Davis, D. A., Lovell, M. R., Price, T. R., & Magovern, G. J.
bibinitperiod. (1995). Microemboli during coronary artery bypass grafting: Genesis and effect on outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 109*(2), 249–257.
- Cooley, D. A. (2003). A milestone in cardiovascular surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 126*(5), 1243–1244.
- Cremers, C. M., & Jakob, U.
bibinitperiod. (2013). Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*, 288*(37), 26489–26496.

- Çakına, S., Aydın, B., & Beyazıt, F.
bibinitperiod. (2020). Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 36*(11), 1006–1009.
- Dalle-Donne, I., Carini, M., Orioli, M., Vistoli, G., Regazzoni, L., Colombo, G., Rossi, R., Milzani, A., & Aldini, G.
bibinitperiod. (2009). Protein carbonylation: 2,4-Dinitrophenylhydrazine reacts with both aldehydes/ketones and sulfenic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 46*(10), 1411–1419.
- Demirel, M. A., Han, S., Tokmak, A., Gokay, N. E., Uludağ, M. O., Üstün, T. Y., & Çiçek, A. F.
bibinitperiod. (2019). Therapeutic effects of resveratrol in Escherichia coli-induced rat endometritis model. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 392*(12), 1577–1589.
- Derici, Ü. B., & Reis, K.
bibinitperiod A. (2002). Hiperhomosisteinemi ve kronik böbrek yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11*(3), 129–134.
- Dhalla, A. K., Hill, M. F., & Singal, P. K.
bibinitperiod. (1996). Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 28*(2), 506–514.
- Dikme, R., & Taşkın, A.
bibinitperiod. (2025). Thiol/disulfide homeostasis in pericardial fluid and plasma of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 40(1), e20220367.
- Edmunds, J., L. H. (1997). *Cardiac surgery in the adult*. McGraw-Hill.
- Edmunds, L. H., Jr., S., C., H. N., P.,
bibinitperiod W., & J., T. (1978). Relationship between platelet count and cardiectomy suction return. *The Annals of Thoracic Surgery*, 25*(4), 306–310.
- Ellgaard, L., Sevier, C. S., & Bulleid, N. J.
bibinitperiod. (2018). How are proteins reduced in the endoplasmic reticulum? *Trends in Biochemical Sciences*, 43(1), 32–43.
- Erel, O., & Neşelioğlu, S.
bibinitperiod. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47*(18), 326–332.
- Erel, Ö., & Erdoğan, S.
bibinitperiod. (2020). Thiol-disulfide homeostasis: An integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50*(SI-2), 1728–1738.
- Esposito, C., Garzarella, E. U., Santarcangelo, C., Minno, A. D., Dacrema, M., Sacchi, R., Piccinocchi, G., Piccinocchi, R., & Daglia, M.

- bibinitperiod. (2021). Safety and efficacy of alpha-lipoic acid oral supplementation in the reduction of pain with unknown etiology: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 144, 112308.
- Fass, D. (2012). Disulfide bonding in protein biophysics. *Annual Review of Biophysics*, 41*(1), 63–79.
- Ginter, E., & Simko, V.
bibinitperiod. (2015). Recent data on Mediterranean diet, cardiovascular disease, cancer, diabetes and life expectancy. *Bratislavské Lekárske Listy*, 116*(6), 346–348.
- Go, Y. M., & Jones, D. P.
bibinitperiod. (2008). Redox compartmentalization in eukaryotic cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1780*(11), 1273–1290.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Choudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Gupta, P. K., & Pakuwal, U.
bibinitperiod. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: A review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15*(11), 4405–4409.
- Gutteridge, J. M. C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41*(12), 1819–1828.
- Günaydın, S., & Yılmaz, S.
bibinitperiod. (2008). Ekstrakorporal devrelerin dizayn ve temel prensipleri–enstrümantasyon. In U. Demirkılıç (Ed.), *Ekstrakorporal dolaşım* (pp. 183–193). Eflatun Yayınevi.
- Gürler, G., Soylu, K. O., & Yemişçi, M.
bibinitperiod. (2021). İskemik inmenin gizemli fenomeni: No-reflow. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 27*(3), 179–190.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C.
bibinitperiod. (1985). The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 8*(2), 89–193.
- Hamid, D. Z. A., Nienaa, Y. A., & Mostafa, T. M.
bibinitperiod. (2022). Alpha-lipoic acid improved anemia, erythropoietin resistance, maintained glycemic control, and reduced cardiovascular risk in diabetic patients on hemodialysis: A multi-center prospective randomized controlled study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26*(7), 2313–2329.
- Hammon, J. W. (2008). Extracorporeal circulation. In L. H. Cohn (Ed.), *Cardiac surgery in the adult* (3rd ed., pp. 349–414). McGraw-Hill.
- Herb, M., Gluschko, A., & Schramm, M.
bibinitperiod. (2021). Reactive oxygen species: Not omnipresent but important in many locations. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 716406.

- Izgi, M., Basaran, B., Bayir, T., Akca, B., & Celebioglu, B.
bibinitperiod. (2023). The effect of remifentanyl and dexmedetomidine on dynamic thiol/disulfide balance in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A prospective case-control study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27*(19), 9050–9057.
- Jonas, C. R., Ziegler, T. R., Gu, L. H., & Jones, D. P.
bibinitperiod. (2002). Extracellular thiol/disulfide redox state affects proliferation rate in a human colon carcinoma (Caco2) cell line. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(11), 1499-1506.
- Jones, D. P., & Liang, Y.
bibinitperiod. (2009). Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 47*(10), 1329–1338.
- Kayalı, R., & Çakatay, U.
bibinitperiod. (2004). Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35*(2), 83–89.
- Kayış, T. (2013). *Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan protamin sülfat maddesi-nin total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi* [Y. L. tezi]. Harran Üniversitesi.
- Khan, H., Singh, T. G., Dahiya, R. S., & Abdel-Daim, M. M.
bibinitperiod. (2022). α -Lipoic acid, an organosulfur biomolecule: A novel therapeutic agent for neurodegenerative disorders: A mechanistic perspective. *Neurochemical Research*, 47*(7), 1853–1864.
- Kızıltunç, E., Gök, M., Kundi, H., Çetin, M., Topçuoğlu, C., Gülkan, B., Çiçekçioğlu, H., & Örnek, E.
bibinitperiod. (2016). Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis*, 253*, 209–213.
- Kundi, H., Ateş, İ., Kızıltunç, E., Çetin, M., Çiçekçioğlu, H., Neşelioğlu, S., Erel, Ö., & Örnek, E.
bibinitperiod. (2015). A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction: Thiol/disulphide homeostasis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33*(11), 1567–1571.
- Kundi, H., Gök, M., Çetin, M., Kızıltunç, E., Topçuoğlu, C., Neşelioğlu, S., Erel, Ö., & Ulusoy, F. V.
bibinitperiod. (2016). Association of thiol disulfide homeostasis with slow coronary flow. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 50*(4), 213–217.
- Laffey, J. G., Boylan, J. F., & Cheng, D. C. H.
bibinitperiod. (2002). The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 97*(1), 215–252.

- Mandel, I. A., Podoksenov, Y. K., Mikheev, S. L., Suhodolo, I. V., Svirko, Y. S., Shipulin, V. M., Ivanova, A. V., Yavorovskiy, A. G., & Yaroshetskiy, A. I. (2023). Endothelial function and hypoxic–hyperoxic preconditioning in coronary surgery with a cardiopulmonary bypass: Randomized clinical trial. *Biomedicines*, 11(4), 1044.
- McBride, W. T., & McBride, S. J. (1998). The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 11*(1), 15–22.
- Menninger, F. J., III, R., R., U. E., R., D. J., P., H. W., R., P. A., & M., R. (1980). Interstitial hydrostatic pressures in patients undergoing CABG and valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 79*(2), 181–187.
- Mieyal, J. J., Gallogly, M. M., Qanungo, S., Sabens, E. A., & Shelton, M. D. (2008). Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10*(11), 1941–1988.
- Moraes, E. C., Keyse, S. M., & Tyrrell, R. M. (1990). Mutagenesis by hydrogen peroxide treatment of mammalian cells: A molecular analysis. *Carcinogenesis*, 11*(2), 283–293.
- Ohri, S. K., Bjarnason, I., Pathi, V., Somasundaram, S., Bowles, C. T., Keogh, B. E., Khaghani, A., Menzies, I., Yacoub, M. H., & Taylor, K. M. (1993). Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *The Annals of Thoracic Surgery*, 55*(5), 1080–1086.
- Ore, S. (1956). Oxidative stress relaxation of natural rubber vulcanized with di-tertiary-butyl peroxide. *Rubber Chemistry and Technology*, 29*, 1043–1046.
- Ozguner, Y., Altinsoy, S., Kültüroğlu, G., Unal, D., Ergil, J., Neşelioğlu, S., & Erel, Ö. (2024). The effects of dexmedetomidine on thiol/disulphide homeostasis in coronary artery bypass surgery: A randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 24, 402.
- Paniker, N. V., Srivastava, S. K., & Beutler, E. (1970). Glutathione metabolism of the red cells: Effect of glutathione reductase deficiency on the stimulation of hexose monophosphate shunt under oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta*, 215*(3), 456–460.
- Patel, R., Nagueh, S. F., Tsybouleva, N., Abdellatif, M., Lutucuta, S., Kopelen, H. A., Quinones, M. A., Zoghbi, W. A., Entman, M. L., & Roberts, R. (2001). Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 104*(3), 317–324.
- Sanrı, U. S., Özsin, K. K., Toktaş, F., Balcı, A. B., Üstündağ, Y., Huysal, K., Erel, Ö., & Yavuz, Ş.

- bibinitperiod. (2019). The effect of thiol-disulfide homeostasis in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 27*(4), 484–492.
- Sari, M., Erkorkmaz, U., Yazar, H., Kocayigit, I., Omar, B., Alizade, E., Aksoy, M. N. M., Uslu, A., Cakar, G. C., & Pala, S.
bibinitperiod. (2021). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Herz*, 46*(2), 164–171.
- Sen, C. K., & Packer, L.
bibinitperiod. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2 Suppl.), 653S–669S.
- Sen, S., & Chakraborty, R.
bibinitperiod. (2011). The role of antioxidants in human health. In V. R. Preedy (Ed.), *Oxidative stress: Diagnostics, prevention, and therapy* (pp. 1–37). American Chemical Society.
- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., & De, B.
bibinitperiod. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3*(1), 91–100.
- Sezgin, B., Pirinççi, F., Camuzcuoğlu, A., Şahin, E. A., Erel, Ö., Neşelioğlu, S., & Camuzcuoğlu, H.
bibinitperiod. (2021). Evaluation of dynamic thiol-disulfide balance in preinvasive lesions of the cervix. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304*, 1195–1203.
- Shanaida, M., Lysiuk, R., Mykhailenko, O., Hudz, N., Abdulsalam, A., Gontova, T., Oleshchuk, O., Ivankiv, Y., Shanaida, V., Lytkin, D., & Bjørklund, G.
bibinitperiod. (2025). Alpha-lipoic acid: An antioxidant with anti-aging properties for disease therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 32*(1), 23–54.
- Sies, H., & Cadenas, E.
bibinitperiod. (1985). Oxidative stress: Damage to intact cells and organs. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 311*(1152), 617–631.
- Solak, H., & Görmüş, N.
bibinitperiod. (2005). *Ekstrakorporal dolaşım*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Spahn, D. R., Leone, B. J., Reves, J. G., & Pasch, T.
bibinitperiod. (1994). Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: A review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesthesia & Analgesia*, 78*(5), 1000–1021.
- Stehling, L., & Zauder, H. L.
bibinitperiod. (1991). Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion*, 31*(9), 857–868.

- Steinberg, S. F. (2013). Oxidative stress and sarcomeric proteins. *Circulation Research*, 112*(2), 393–405.
- Sugden, P. H., & Clerk, A. bibinitperiod. (2006). Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8*(11–12), 2111–2124.
- Şener, G., & Yeğen, B. Ç. bibinitperiod. (2009). İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim*, 22*(3), 5–13.
- Tanyildiz, M., Yetimakman, A. F., Yazici, M. U., Kumbasar, U., Alisik, M., Oguz, S., Bicer, M., Bayrakci, B., & Erel, O. bibinitperiod. (2023). Effect of cardiopulmonary bypass on thiol/disulfide homeostasis in congenital heart surgery. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 31*(4), 454–466.
- Taskiran-Sag, A., Yemisci, M., Gursoy-Ozdemir, Y., Erdener, S. E., Karatas, H., Yuce, D., & Dalkara, T. bibinitperiod. (2018). Improving microcirculatory reperfusion reduces parenchymal oxygen radical formation and provides neuroprotection. *Stroke*, 49*(5), 1267–1275.
- Tokur, M. E., Kılıçaslan, B., Kanbak, M., Çil, H., Çelebioğlu, B., & Aypar, Ü. bibinitperiod. (2016). Açık kalp cerrahisinde HES (130/0.4) ile yapılan akut normovolemik hemodilüsyonun hemodinamik parametrelere etkisi. *Anestezi Dergisi*, 24*(3), 174–181.
- Tripathi, A. K., Ray, A. K., Mishra, S. K., Bishen, S. M., Mishra, H., & Khurana, A. bibinitperiod. (2023). Molecular and therapeutic insights of alpha-lipoic acid as a potential molecule for disease prevention. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 33*(2), 272–287.
- Tsutsui, H., Kinugawa, S., & Matsushima, S. bibinitperiod. (2011). Oxidative stress and heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(6), H2181–H2190.
- Tuman, K. J., McCarthy, R. J., Najafi, H., & Ivankovich, A. D. bibinitperiod. (1992). Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 104, 1510.
- Turell, L., Radi, R., & Alvarez, B. bibinitperiod. (2013). The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65*, 244–253.
- Uyar, I. S., Onal, S., Akpınar, M. B., Gonen, I., Sahin, V., Uguz, A. C., & Burma, O. bibinitperiod. (2013). Alpha lipoic acid attenuates inflammatory response during extracorporeal circulation. *Cardiovascular Journal of Africa*, 24*(8), 322–326.

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. bibinitperiod. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39*(1), 44–84.
- Wan, S., Marchant, A., DeSmet, J. M., Antoine, M., Zhang, H., Vachieri, J.-L., Goldman, M., J.-L. Vincent & LeClerc, J.-L. bibinitperiod. (1996). Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 111*(2), 469–477.
- Yemisci, M., Gursay-Ozdemir, Y., Vural, A., Can, A., Topalkara, K., & Dalkara, T. bibinitperiod. (2009). Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nature Medicine*, 15*(9), 1031–1037.
- Yüksel, M., & Ülfer, G. bibinitperiod. (2019). Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with pityriasis rosea. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 38*(4), 338–343.
- Zehiroglu, C., & Öztürk-Sarıkaya, S. B. bibinitperiod. (2019). The importance of antioxidants and place in today's scientific and technological studies. *Journal of Food Science and Technology*, 56*(11), 4757–4774.
- Zhang, W. J., & Frei, B. bibinitperiod. (2001). Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *The FASEB Journal*, 15*(13), 2423–2432.