



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOPULMONER BYPASS'IN RESOLVİN DOKOSAHEKSAENOİK ASİT 1 ve
RESOLVİN EİKOSAPENTAENOİK ASİT 1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Mikail MUSAOĞLU
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ
PROGRAMI**

**ŞANLIURFA
2026**



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOPULMONER BYPASS'IN RESOLVİN DOKOSAHEKSAENOİK ASİT 1 ve
RESOLVİN EİKOSAPENTAENOİK ASİT 1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Mikail MUSAOĞLU
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ
PROGRAMI**

DANIŞMAN: Prof. Dr. Mehmet Salih AYDIN

**ŞANLIURFA
2026**

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince her zaman fikirlerinden istifade ettiğim ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam, Harran Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana desteklerini hiç eksik etmeyen ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yardım eden ve yol gösteren değerli Harran Üniversitesi hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasın değerli katkılarını ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ'a teşekkür ederim.

Tüm bu akademik sürecin başından beri sabrıyla, sevgisiyle ve bitmek bilmeyen desteğiyle yanımda olan en büyük destekçim yol arkadaşım Dr. Merve GÜNEŞ'e sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
SİMGELER.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. KARDİYOPULMONER BYPASS	2
1.1.1. Tanım.....	2
1.1.2. Kalp cerrahisinde inflamatuvar	2
1.1.2.1. Kan-yapay yüzey etkileşimi	5
1.1.2.2. İskemi-reperfüzyon hasarı	6
1.1.2.3. Endotoksemi.....	6
1.1.2.4. Cerrahi travma.....	7
1.2. LİPİD MEDİATÖRLERİ.....	7
1.2.1. Resolvinler.....	14
1.2.1.1. Resolvin Dokosapentaenoik Asit 1 (RvD1)	14
1.2.1.2. Resolvin Eikosapentaenoik Asit 1 (RvE1)	16
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM.....	21
3.1.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	21
3.2. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU	21
3.3. LABORATUVAR VE ELISA ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	22
3.3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	22
3.3.2. Human RvD1 (Resolvin D1) Elisa Kiti Çalışma Protokolü	23
3.3.3. Human RvE1 (Resolvin E1) Elisa Kiti Çalışma Protokolü	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR	35
7. ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR.....	38
ÖZ GEÇMİŞ	45

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOPULMONER BYPASS'IN RESOLVİN DOKOSAHEKSAENOİK ASİT 1 ve RESOLVİN EİKOSAPENTAENOİK ASİT 1 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mikail MUSAOĞLU

HARRAN ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ PROGRAMI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Salih AYDIN

Yıl: 2026, Sayfa: 45

Resolvin Dokosaheksaenoik asit 1 (RvD1) ve Resolvin Eikosapentaenoik asit 1 (RvE1), inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve inflamasyonun çözülme fazında görev alan özel pro-çözücü lipid mediatörleridir. Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulanan hastalarda gelişen sistemik inflamatuvar yanıtta bu mediatörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, KPB uygulanan koroner arter hastalarında (KAH) ameliyat öncesi ve sonrası serum RvD1 ve RvE1 düzeylerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak KPB'nin bu mediatörler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde gerçekleştirilen çalışmada, KPB uygulanacak olan ve ek bir işlem uygulanmayan 40 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 40 kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcılardan tek seferlik periferik venöz kan örneği alınırken; hasta grubundan koroner arter hastalığı tanısı konulduktan hemen sonra, ameliyat öncesi (preoperatif) ve ameliyat sonrası (postoperatif) olmak üzere üç farklı zaman noktasından kan örneği alınmıştır. Elde edilen kan örneklerinde RvD1 ve RvE1 düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi kullanılarak kantitatif olarak belirlenmiştir. Çalışmanın başlıca bulgusu, koroner arter hastalarında KAH tanısı sonrası, preoperatif ve postoperatif dönemlerde ölçülen serum RvD1 ve RvE1 düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi. Kontrol grubunda ölçülen ortalama serum RvD1 ve RvE1 düzeyleri açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunda KAH tanısı sonrası ile preoperatif dönem arasında RvD1 ve RvE1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, postoperatif dönemde her iki mediatör düzeyinin de preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Koroner arter hastalarında RvD1 ve RvE1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, buna karşın KPB sonrasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıtla eşlik eden süreçte her iki mediatörün serum düzeylerinde preoperatif döneme göre anlamlı bir artış meydana geldiği göstermektedir. Bu bulgular, KPB sürecinde inflamasyonun çözülme fazında görev alan özel pro-çözücü lipid mediatörlerin dolaşımdaki düzeylerini etkilediğini göstermektedir. Postoperatif dönemde RvD1 ve RvE1 düzeylerinde gözlenen artış, bu mediatörlerin inflamasyonun çözülme sürecinde aktive olabileceğini desteklemektedir. RvD1 ve RvE1'in KPB ile ilişkili inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi; inflamasyonun çözülme fazındaki düzenleyici etkileri göz önünde bulundurulduğunda ise yalnızca biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda KPB'ye bağlı inflamatuvar yanıtın kontrolüne yönelik potansiyel terapötik hedefler olarak da değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Söz konusu lipid mediatörlerinin klinik uygulamadaki yerinin belirlenmesine yönelik ileri deneysel ve klinik

Çalışmaların literatüre önemli katkılar sağlayacağı öngörülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Resolvin Dokosaheksanoik asit 1, Resolvin Eikosapentaenoik asit 1, Anti-inflamatuvar, Kardiyopulmoner bypass, İnflamasyon

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

THE EFFECT OF CARDIOPULMONARY BYPASS ON LEVELS OF RESOLVIN DOCOSAHEXAENOIC ACID 1 AND RESOLVIN EICOSAPENTAENOIC ACID

Mikail MUSAOĞLU

HARRAN UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL

**DEPARTMENT OF CARDIOVASCULAR SURGERY PERFUSION TECHNOLOGY
PROGRAMME**

Thesis Advisor: Prof. Mehmet Salih AYDIN

Year: 2026, Page: 45

Resolvin docosahexaenoic acid 1 (RvD1) and resolvin eicosapentaenoic acid 1 (RvE1) are specific pro-resolving lipid mediators involved in the regulation of the inflammatory response and the resolution phase of inflammation. It is thought that these mediators may play a role in the systemic inflammatory response that develops in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). The aim of this study was to assess pre- and post-operative serum RvD1 and RvE1 levels in coronary artery disease (CAD) patients undergoing CPB and to evaluate the effect of CPB on these mediators by comparing them with a healthy control group. The study, conducted at Harran University Research and Training Hospital, included 40 patients scheduled to undergo CPB without any additional procedures, along with 40 control subjects matched for age and sex. Whilst a single peripheral venous blood sample was collected from participants in the control group, blood samples were collected from the patient group at three different time points: immediately after diagnosis of coronary artery disease, preoperatively and postoperatively. RvD1 and RvE1 levels in the blood samples obtained were quantitatively determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The main finding of the study was that serum RvD1 and RvE1 levels measured in patients with coronary artery disease following diagnosis, and during the pre-operative and post-operative periods, were found to be statistically significantly lower than those in the control group. No statistically significant difference was observed between the sexes in terms of the mean serum RvD1 and RvE1 levels measured in the control group. Whilst no statistically significant change in RvD1 and RvE1 levels was observed between the period following the diagnosis of CAD and the pre-operative period in the patient group, it was determined that levels of both mediators increased to a statistically significant extent in the post-operative period compared with pre-operative values. This indicates that RvD1 and RvE1 levels are lower in patients with coronary artery disease compared with the control group; however, during the process accompanying the systemic inflammatory response developing following CPB, a significant increase in the serum levels of both mediators occurred compared with the preoperative period. These findings indicate that specific pro-resolving lipid mediators, which play a role in the resolution phase of inflammation during CPB, influence their circulating levels. The increase observed in RvD1 and RvE1 levels during the postoperative period supports the notion that these mediators may be activated during the resolution phase of inflammation. It is thought that RvD1 and RvE1 could be used as potential biomarkers in the assessment of the inflammatory response associated with CPB; furthermore, given their regulatory effects during the resolution phase of inflammation, they could be considered not only

as biomarkers but also as potential therapeutic targets for controlling the CPB-associated inflammatory response. It is anticipated that further experimental and clinical studies aimed at determining the role of these lipid mediators in clinical practice will make significant contributions to the literature.

KEYWORDS: Resolvin docosahexaenoic acid 1, Resolvin eicosapentaenoic acid 1, Anti-inflammatory, Cardiopulmonary bypass, Inflammation

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	Omega-3 yağ asitlerinin kimyasal karakterizasyonu (Serefko vd., 2024).	10
Çizelge 1.2.	RvD1 ve RvE1 kimyasal isimleri (Serhan vd., 2008; Uddin ve Levy, 2011; Yılmaz, 2024).	18
Çizelge 4.1.	Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri . . .	28
Çizelge 4.2.	Kontrol grubu ve hasta grubunda RvD1 ve RvE1 düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal ve subgroup analizi.	29
Çizelge 4.3.	Hasta grubunda perioperatif resolvin değişimleri ile klinik ve perfüzyon ilişkili parametreler arasındaki korelasyon analizi . .	30
Çizelge 4.4.	RvD1 ve RvE1'in hasta-kontrol ayırımındaki ROC analizi . . .	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Alfa-linolenik asitten EPA ve DHA'ya dönüşüm yolu şematiği (Emery vd., 2013; Ferreira vd., 2022; Serefko vd., 2024; Suchner, 2026).	9
Şekil 1.2.	DHA ve EPA'dan lipid mediatörlerin biyosentez yolları. (Baker vd., 2016; Bielech-Bazyluk vd., 2025; Calder, 2013; Emery vd., 2013; Erat Çelik, 2017; Ferreira vd., 2022; Harwood, 2023; Kulkarni vd., 2021; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024; Spite ve Serhan, 2026; Yüksel Öksüz, 2018).	13
Şekil 1.3.	D serisi resolvin olan RvD1'in yapısı ve reseptörleri (Bannenberg ve Serhan, 2010; Basil ve Levy, 2016; Joffre vd., 2019).	16
Şekil 1.4.	E serisi resolvin olan RvE1'in yapısı ve reseptörleri (Bannenberg ve Serhan, 2010; Basil ve Levy, 2016; Joffre vd., 2019).	17
Şekil 4.1.	RvD1 ve RvE1 İçin ROC Eğrisi Analizi	31

KISALTMALAR

ALA	Alfa-linolenik asit
ALX/FPR2	Lipoksin A4/Formil peptid reseptörü-2
BLT1	Lökotrien B4 reseptörü 1
ChemR23	Kemokin benzeri reseptör 23
CXCL8	Kemokin ligandı 8
CXC	α -kemokin
CYP	Sitokrom P450 monooksijenaz
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DPA	Dokosapentaenoik asit
ELISA	enzim bağlantılı immünosorbent analiz

SİMGELER

α	Alfa
β	Beta
Δ	Delta
ω -3 (n-3)	Omega-3 yağ asitleri
R	Molekülün R stereokimyasal konfigürasyonu
S	Molekülün S stereokimyasal konfigürasyonu
g	Gram
ng	Nanogram
pg	Pikogram
kD	Kilodalton
mL	Millilitre
μL	Mikrolitre
EPA	Eikosapentaenoik asit
GPCR	G protein-bağlı reseptör
GPR32	G protein-bağlı reseptör 32
IL	İnterlökin
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
LOX	Lipoksijenaz
12- LOX	12-lipoksijenaz
15- LOX	15-lipoksijenaz
LPS	Lipopolisakkarit
MaR	Maresin
MaR1	Maresin 1
MaR2	Maresin 2
NPD1	Nöroprotektin D1

PD1	Protektin D1
Rv	Resolvin
RvD1	Resolvin Dokosaheksaenoik asit 1
RvE1	Resolvin Eikosapentaenoik 1
SDA	Stearidonik asit
TNF-α	Tümör nekroz faktörü-alfa
14S- HpDHA	14S-Hidroperoksi-dokosaheksaenoik asit
17S- HDHA	17S-Hidroksi-dokosaheksaenoik asit
17S- HpDHA	17S-Hidroperoksi-dokosaheksaenoik asit
18R- HEPE	18R-Hidroksi-eikosapentaenoik asit
18R- HpEPE	18R-Hidroperoksi-eikosapentaenoik asit
Δ5- Desatüraz	Delta-5 desatüraz
Δ6- Desatüraz	Delta-6 desatüraz

1. GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalp cerrahisi sırasında kalp ve akciğer fonksiyonlarının geçici olarak devre dışı bırakıldığı ve sistemik dolaşımın “kalp-akciğer makinesi” aracılığıyla sürdürüldüğü bir tekniktir. Bu süreçte kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon mekanizmaları ve cerrahi travma gibi faktörler, organizmada belirgin bir sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun gelişmesine yol açmaktadır. Bu nedenle KPB, yoğun ve kompleks bir inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı bir cerrahi uygulama olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar yanıt; doku hasarı, enfeksiyon, travma veya cerrahi girişimler sonrasında organizmanın homeostazı yeniden sağlamak amacıyla başlattığı savunma mekanizmasıdır. Bu süreç yalnızca inflamasyonun başlatılmasını değil, aynı zamanda kontrollü bir şekilde sonlandırılmasını da içermektedir (Binicier, 2013; Ferreira vd., 2023; Gündöner, 2023; Ismail vd., 2024; Li vd., 2005; Nuño-Pulido vd., 2026; Padak, 2013; Pintar ve Collard, 2003; Spite ve Serhan, 2010; Topak, 2022). İnflamasyonun çözülme fazında rol oynayan lipid mediatörler arasında yer alan resolvinler, D ve E serileri de dâhil olmak üzere, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri olan dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asitten (EPA) sentezlenen lipid mediatörlerdir (Ji vd., 2011). Bu resolvinler arasında özellikle Resolvin Dokosaheksaenoik asit 1 (RvD1) ve Resolvin Eikosapentaenoik asit 1 (RvE1), inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kilit rol oynayan endojen lipid araçları olarak tanımlanmaktadır. DHA’dan türetilen RvD1 güçlü anti-inflamatuvar ve pro-çözülme özellikleri nedeniyle resolvinler arasında en fazla incelenen lipid mediatörlerinden biri olarak dikkat çekmektedir (Joffre vd., 2019). RvE1 ise EPA’dan türetilen ve anti-inflamatuvar özellikler gösteren bir lipid mediatör olup inflamasyonun aktif çözülme sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir (Aoki vd., 2008). KPB süresince ve sonrasında gelişen aşırı inflamatuvar yanıtın dengelenmesinde bu çözümleyici lipid mediatörlerin etkinliği kritik öneme sahiptir. Bu doğrultuda, araştırmanın KPB’ye bağlı RvD1 ve RvE1 düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmış olup, inflamasyonu azaltmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi ve hasta prognozunun iyileştirilmesi açısından önemli bir hedef ortaya konulmaktadır.

1.1. KARDİYOPULMONER BYPASS

1.1.1. Tanım

KPB, kalp cerrahisinde kalp ve akciğer fonksiyonlarının geçici olarak devre dışı bırakıldığı ve bu fonksiyonların vücut dışı mekanik bir dolaşım sistemi aracılığıyla sürdürüldüğü hayati bir teknolojidir. KPB devresi; kanın dolaşımını sağlayan bir pompa ve gaz değişimini gerçekleştiren bir oksijenatörden oluşarak kalp ve akciğerlerin fizyolojik işlevlerini taklit eder. Yirminci yüzyılın ortalarından bu yana KPB, koroner arter bypass greftleme, kapak cerrahileri ve konjenital kalp hastalıkları gibi karmaşık kalp ameliyatlarının güvenli şekilde uygulanmasına olanak sağlamıştır (Binicier, 2013; Ferreira vd., 2023; Gündöner, 2023; İsmail vd., 2024; Li vd., 2005; Nuño-Pulido vd., 2026; Padak, 2013; Pintar ve Collard, 2003; Spite ve Serhan, 2010; Topak, 2022).

1.1.2. Kalp cerrahisinde inflamatuvar

Kalp cerrahisi, vücut dışı dolaşım sistemlerinin kullanılması nedeniyle diğer cerrahi girişimlerden belirgin biçimde ayrılmaktadır. Cerrahi işlemin güvenli şekilde gerçekleştirilebilmesi için operasyon sahasının kansız ve hareketsiz olması gerekmekte olup, bu koşullar KPB aracılığıyla sağlanmaktadır. Teknolojik gelişmeler KPB uygulamalarının güvenliğini artırmış ve hasta sonuçlarında belirgin iyileşmeler sağlamış olsa da, KPB'ye bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt ve ilişkili komplikasyonlar klinik önemini korumaktadır. Bu nedenle KPB teknikleri, mevcut riskleri azaltmaya yönelik olarak sürekli geliştirilmekte ve modifiye edilmektedir (Padak, 2013; Pintar ve Collard, 2003; Spite ve Serhan, 2010; Topak, 2022). KPB sırasında kanın endotel ile kaplı olmayan yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon süreci, endotoksemi, cerrahiye bağlı doku hasarı gibi faktörler inflamatuvar yanıtın başlıca tetikleyicilerini oluşturmaktadır. Bu uyarılar sonucunda immün sistem aktive olmakta ve hem spesifik hem de non-spesifik immün yanıtlar gelişmektedir. Ancak KPB sürecinde spesifik immün yanıt genellikle sınırlı kalırken, non-spesifik inflamatuvar yanıt erken dönemde hızlı bir şekilde aktive olmaktadır. Bu yanıtın sonucunda ortaya çıkan klinik ve biyokimyasal değişiklikler sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmaktadır. Süreç boyunca kompleman sistemi, lökositler ve endotel hücreleri aktive olmakta; tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve

interlökin-8 (IL-8) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı artmaktadır (Aoki vd., 2008; Binicier, 2013; Ferreira vd., 2023; Gündöner, 2023; Ismail vd., 2024; Ji vd., 2011; Joffre vd., 2019; Li vd., 2005; Nuño-Pulido vd., 2026; Padak, 2013; Pintar ve Collard, 2003; Spite ve Serhan, 2010; Tassani vd., 2002; Topak, 2022). Bu olumsuz etkilerin azaltılmasına yönelik olarak, KPB devrelerinin biyouyumluluğunun artırılması, sistem tasarımının geliştirilmesi ve farmakolojik yaklaşımların optimize edilmesine ilişkin çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Özellikle anti-inflamatuvar tedavi stratejileri, inflamatuvar yanıtın ve buna bağlı komplikasyonların azaltılmasında umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır.

Sitokinler

Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan, düşük molekül ağırlıklı 6 ile 60 kilo dalton (kD) protein yapısında çözünebilir moleküllerdir. Bu moleküller, etkilerini hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak gösterir ve başta immün-inflamatuvar yanıt olmak üzere yara iyileşmesi, hematopoez, hücresel farklılaşma, proliferasyon ve migrasyon gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar. Başlıca lökositler ve endotel hücreleri tarafından salgılanmakla birlikte, farklı hücre tipleri de sitokin üretimine katkıda bulunmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda dahil yüksek biyolojik aktivite gösterebilmeleri, bu mediatörlerin fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerdeki önemini artırmaktadır. Sitokinler, çeşitli uyarılara yanıt olarak sentezlenmekte ve tek başlarına etkili olabilmelerine rağmen çoğunlukla birbirleriyle etkileşim içinde biyolojik yanıt basamaklarını başlatıp sürdürmektedir.

Sitokinlerin isimlendirilmesinde iki temel sınıflandırma kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, IL (interlökin) olup keşif sırasına göre numaralandırılmaktadır. Diğer numaralandırma işlemi de TNF- α gibi fonksiyonel özelliklerine dayalı özel isimlendirmeyi içermektedir. TNF- α ve diğer IL'ler, vücutta gelişen inflamatuvar ve bazıları anti-inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynamaktadır. KPB sırasında sitokin yanıtı erken dönemde başlamaktadır. Kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, endotoksemi ve cerrahiye bağlı doku hasarı ve cerrahi travma gibi uyarılar sonucunda sitokin salınımı artmaktadır. Bu süreçte KPB süresi ve aortik kros klemp süresi de sitokin salgısını etkileyen en önemli parametrelerdir. KPB'ye bağlı olarak artan sitokinler (özellikle IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α), inflamatuvar

yanıtın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıtın klinik seyri, başta TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasıyla yakından ilişkilidir. Pro-inflamatuvar yanıtın baskın hale gelmesi, cerrahi sonrası olumsuz klinik sonuçların gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α)

TNF- α , 157 aminoasitten oluşan bir polipeptid olup hem membrana bağlı hem de çözünen formda bulunmakta ve her iki formu da biyolojik olarak aktif özellik göstermektedir. Pro-inflamatuvar sitokinler olarak değerlendirilen TNF- α , IL-1 gibi bir çok interlekin; organizmada gelişen inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır ve hasar yerinde bulunan makrofajlar tarafından erken dönemde salınırlar. TNF- α ve IL-1, üretildikleri hücrenin membranına bağlı durumda iken hedef hücredeki reseptöre bağlanarak etkilerini gösterebilirler. KPB'ye bağlı olarak artan TNF- α gibi sitokinler, inflamatuvar yanıtın oluşumunda belirleyici rol oynadığı bildirilmektedir. Özellikle endotoksinler, TNF- α salınımı için en güçlü uyaranlar arasında yer almakta; pro-inflamatuvar uyarının ardından TNF- α seviyeleri hızla yükselir ve çok çabuk kaybolur. KPB süresi ile salınan pro-inflamatuvar sitokin konsantrasyonları arasında doğrudan ve belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

İnterlekin-1 (IL-1)

IL-1, başlıca hasar bölgesindeki aktive makrofajlar tarafından erken dönemde salınan ve inflamatuvar yanıtın başlatılmasında temel rol oynayan pro-inflamatuvar bir sitokindir. Fizyolojik etkileri TNF- α ile büyük ölçüde benzerlik göstermekte olup, inflamatuvar süreçte arabuluculuk görevi üstlenmektedir. IL-1, immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayarak adaptif immün sistemin yönlendirilmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda akut faz reaksiyonlarının gelişiminde kritik bir mediatör olup, özellikle IL-6 üretiminin regülasyonunda belirleyici etkiye sahiptir. Bu süreçte TNF- α ile sinerjik etkileşim göstererek pro-inflamatuvar yanıtın güçlenmesine katkıda bulunmaktadır (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6; lenfositler, monositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar başta olmak üzere birçok hücre tipi tarafından sentezlenen, çok yönlü etkilere sahip bir sitokindir. KPB sırasında plazma düzeyleri belirgin şekilde artmakta ve bu artış inflamatuvar yanıtın erken döneminde ortaya çıkmaktadır. IL-6'nın başlıca etkileri arasında hepatik akut faz yanıtının başlatılması, hematopoezin ve trombopoezin desteklenmesi ile immün hücrelerin aktivasyonu yer almaktadır. Özellikle IL-1 ve TNF- α ile sinerjik etkileşim göstererek inflamatuvar yanıtın güçlenmesine katkı sağlamaktadır (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, CXC kemokin ailesine ait bir sitokin olup CXC kemokin ligandı 8 (CXCL8) olarak da adlandırılmaktadır. 1987 yılında lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış monositlerden nötrofil-spesifik kemotaktik bir faktör olarak tanımlanmış, daha sonra CXC (α -kemokin) ailesinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıtın erken evresinde üretilen IL-8, bu sürecin önemli bir aracısıdır. Kemokinler, kemotaktik sitokinler olarak adlandırılan ve yaklaşık 8–12 kilo dalton molekül ağırlığında küçük proteinlerden oluşan bir ailedir. Bu mediatörler salgılanarak bağışıklık hücrelerinde kemotaktik yanıtların indüklenmesinde kritik rol oynar, inflamatuvar süreçlerde yer alır ve immün sistemin gelişimi ile homeostazının düzenlenmesine katkı sağlar. Başlıca aktive monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından üretilen IL-8'in temel etkisi, özellikle enfeksiyon ve travma sonrası nötrofillerin aktivasyonunu ve inflamasyon bölgesine yönlendirilmesini sağlamaktır. Nötrofil kümelenmesi hızlı bir süreç olup yaklaşık 30 dakika içerisinde başlamakta ve 6 saat boyunca artış göstermektedir. Ayrıca IL-8, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü artırmakta ve pro-inflamatuvar sitokinlerle birlikte sinyal kaskadında yer alarak sistemik inflamatuvar yanıt sürecine katkıda bulunmaktadır (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Cambier vd., 2023; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Shkundin ve Halaris, 2024; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

1.1.2.1. Kan-yapay yüzey etkileşimi

KPB sırasında kanın endotel ile kaplı olmayan yapay yüzeylerle teması, inflamatuvar

yanıtın başlıca tetikleyicilerinden biridir. Kalp cerrahisinde kullanılan bu ekstrakorporeal sistem, organizma tarafından yabancı olarak algılanmakta ve buna bağlı olarak immün sistem aktive olmaktadır. Bu aktivasyon sonucunda hem spesifik hem de non-spesifik immün yanıtlar ortaya çıkmakla birlikte, spesifik yanıt genellikle sınırlı kalırken, non-spesifik inflamatuvar yanıt KPB'nin erken döneminde hızlı ve belirgin bir şekilde gelişmektedir. Kan yüzeye teması ile birlikte kompleman sistemi aktive olmakta, inflamatuvar mediatörler dolaşıma katılmakta ve bu mediatörler vasküler geçirgenlik ile kalp ve diğer organ fonksiyonları üzerinde etkili olmaktadır. Ortaya çıkan bu yaygın inflamatuvar süreç, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanmakta olup, klinik seyri inflamatuvar mediatör düzeylerinde artış ile sınırlı kalabileceği gibi çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile sonuçlanabilecek ağır tablolara da yol açabilmektedir (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Cambier vd., 2023; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Shkundin ve Halaris, 2024; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

1.1.2.2. İskemi-reperfüzyon hasarı

KPB sırasında aortik kros klemp uygulanması ile birlikte miyokardiyal hipoksi ve iskemi süreci başlamakta ve bu durum pro-inflamatuvar yanıtı başlatmaktadır. Bu süreçte temel hedef, organların iskemiye karşı korunmasıdır. Ancak iskemi sonrası reperfüzyonun başlamasıyla ortaya çıkan hasarın derecesi, iskeminin süresi ve şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, aortik kros klemp süresi iskemi-reperfüzyon hasarının belirleyici unsurlarından biri olarak öne çıkmaktadır. KPB sürecinde gelişen global iskemi ve takiben oluşan reperfüzyon, postoperatif komplikasyonların ortaya çıkışı ile yakından ilişkilidir. Özellikle uzamış iskemi süreleri, reperfüzyonla birlikte oksidatif stres, inflamatuvar mediatör salınımı ve hücresel hasarı artırarak klinik sonuçları olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Cambier vd., 2023; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Shkundin ve Halaris, 2024; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

1.1.2.3. Endotoksemi

Endotoksin, inflamatuvar kaskadın güçlü bir aktivatörü olup KPB sürecinde düzeylerinde belirgin artış gözlenmektedir. Bu artış ile pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri arasında, özellikle KPB süresiyle ilişkili anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. KPB sırasında endo-

toksin kaynağı olarak farklı odaklar tanımlanmış olmakla birlikte, barsaklar başlıca kaynak olarak kabul edilmektedir. KPB'ye bağlı gelişen splanknik vazokonstriksiyon sonucunda bağırsak mukozasında ortaya çıkan iskemi, permeabilite artışına yol açarak endotoksinlerin dolaşıma geçişini hızlandırır. Dolaşımda endotoksin varlığı TNF- α oluşumuna, kompleman alternatif yolun aktivasyonuna ve sitokinlerin salınımına neden olur. Bir çalışmada KPB'nin 90. dakikasında plazma endotoksin seviyesinin maksimuma çıktığı, 6 saatte belirgin düşerek 7. güne kadar yavaş yavaş azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda endotoksemi, KPB ile ilişkili immün yanıtın önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmekte olup, KPB sonrası dönemde hastaların dolaşımında endotoksin varlığı gösterilmiştir (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Cambier vd., 2023; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Shkundin ve Halaris, 2024; Topak, 2022; Tassani vd., 2002; Yenice, 2012).

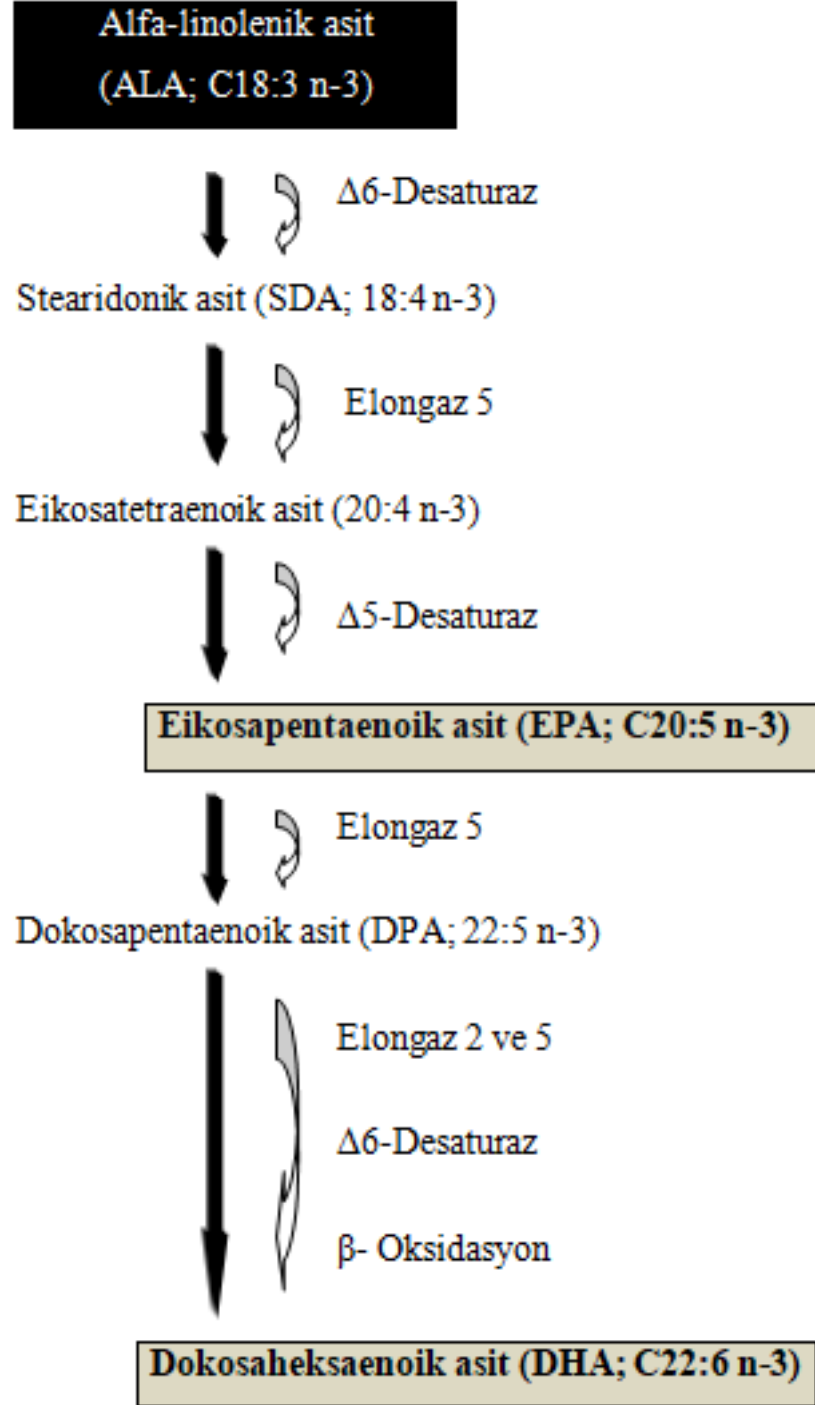
1.1.2.4. Cerrahi travma

KPB sırasında cerrahi travma, inflamatuvar yanıtın önemli tetikleyicilerinden biridir. Cerrahi girişime bağlı olarak dokularda meydana gelen mekanik hasar, hücresel bütünlüğün bozulmasına ve hasar ilişkili moleküler paternlerin açığa çıkmasına yol açarak immün hücrelerin aktivasyonunu ve pro-inflamatuvar sitokin salınımını artırır. Bu süreç; kompleman sistemi aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve lökosit aktivasyonu ile birlikte ilerleyerek sistemik inflamatuvar yanıtın artmasına neden olup IL-8 gibi kemokinler, nötrofillerin inflamasyon bölgesine kemotaksisini ve aktivasyonunu artırarak bu yanıtın güçlenmesinde önemli rol oynar. Aktive nötrofiller ise endotel hücrelerini doğrudan etkileyerek vasküler geçirgenliği artırır; perivasküler ödem gelişimine ve lökositlerin hücre dışı matrikse göçünün artmasına neden olur (Araz, 2005; Ayaz, 2005; Cambier vd., 2023; Ferreira vd., 2023; Ismail vd., 2024; Kılınç, 2012; Özgüler, 2012; Paparella vd., 2002; Shkundin ve Halaris, 2024; Topak, 2022; Yenice, 2012).

1.2. LİPİD MEDIATÖRLERİ

Yağ asitlerinin biyolojik sistemlerdeki önemi 1929 yılında, yağdan yoksun diyetle beslenen deney hayvanlarında büyüme geriliği, hastalık ve ölümün meydana geldiğinin gösterildiği çalışmalarla ortaya konulmuştur (Karakoç Güvenç, 2021). Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalar, çoklu doymamış yağ asitlerinin yalnızca enerji kaynağı ve

hücre membranlarının yapısal bileşeni olmadığını, aynı zamanda birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde görev alan biyoaktif moleküllerin öncüsü olduğunu göstermiştir. Omega-3 (ω -3 veya n-3) yağ asitlerinin sağlık üzerindeki önemi ise 1970’li yıllarda Grönland Eskimoları üzerinde yapılan araştırmalarda fark edilmiştir. Geleneksel besinleri yüksek oranda yağ içermesine rağmen, eskimoların kalp ve romatizmal hastalıklar, astım ve endüstriyel ülkelerde sıklıkla görülen pek çok hastalığa karşı dirençli oldukları gözlenmiştir. Bunun nedeninin doymamış yağları içeren balık etleri ve deniz memelilerinin yağlarını yaygın olarak tüketmeleri olduğu ileri sürülmüştür. Takip eden yıllarda gerçekleştirilen çok sayıda gözlemsel ve klinik çalışma, omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkilerini desteklemiştir. Artmış omega-3 yağ asidi alımının koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Aydın, 2024; Bannenberg ve Serhan, 2010; Karakoç Güvenç, 2021; Rasquel-Oliveira vd., 2023).

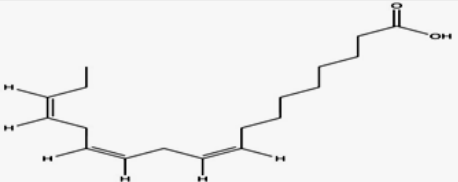
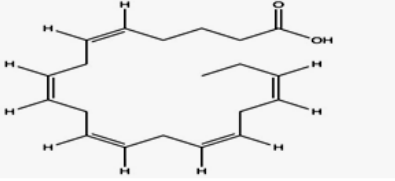
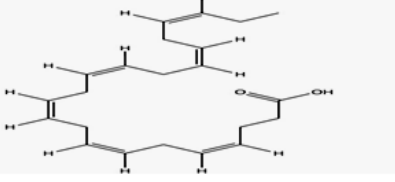


Şekil 1.1. Alfa-linolenik asitten EPA ve DHA'ya dönüşüm yolu şematiği (Emery vd., 2013; Ferreira vd., 2022; Serefko vd., 2024; Suchner, 2026).

Şekil 1.1'de görüldüğü üzere Alfa-linolenik asitten (ALA), EPA ve DHA'ya dönüşüm yolu şematiği gösterilmektedir. Omega-3 yağ asitleri, 18 karbon atomu ve üç çift bağ içeren

ALA'dan köken almaktadır. İnsan organizmasında ALA; desatüraz ve elongaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda metabolize edilerek, başta 20 karbon atomlu ve beş çift bağ içeren EPA (C20:5 n-3) ile 22 karbon atomlu ve altı çift bağ içeren DHA'ya (C22:6 n-3) dönüştürülür. EPA oluşumu; $\Delta 6$ -desatüraz, elongaz-5 ve $\Delta 5$ -desatüraz enzimlerinin aktiviteleriyle gerçekleşir. DHA sentezi ise EPA'ya iki karbon eklenerek dokosapentaenoik asidin (DPA; 22:5n-3) oluşmasıyla başlamakta, ardından zincirin uzatılmasıyla 24:5n-3 meydana gelir. Daha sonra $\Delta 6$ -desatüraz aracılığıyla 24:6n-3 oluşur ve bu ara ürün endoplazmik retikulumdan peroksizomlara taşınmaktadır. Peroksizomlarda gerçekleşen β -oksidasyon (beta oksidasyon) sonucunda iki karbon atomunun uzaklaştırılmasıyla DHA sentezlenmektedir. Bu süreçte desatüraz enzimleri yağ asidi zincirine çift bağ eklerken, elongaz enzimleri ise karbon zincirinin uzamasını sağlamaktadır (Emery vd., 2013; Ferreira vd., 2022; Serefko vd., 2024; Suchner, 2026).

Çizelge 1.1. Omega-3 yağ asitlerinin kimyasal karakterizasyonu (Serefko vd., 2024).

Omega-3 Yağ Asidi Adı	Moleküler Formül	Kimyasal Yapı
Alfa-linolenik asit (ALA)	$C_{18}H_{30}O_2$	
Eikosapentaenoik asit (EPA)	$C_{20}H_{30}O_2$	
Dokosahexaenoik asit (DHA)	$C_{22}H_{32}O_2$	

Çizelge 1.1'de görüldüğü üzere omega-3 yağ asitlerinin kimyasal karakterizasyonu gösterilmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin biyosentezinde önemli rol oynayan delta-12 ve delta-15 desatüraz enzimleri, sırasıyla yağ asitlerinin 12. ve 15. karbon pozisyonlarına çift

bağ eklemektedir. Ancak insanlar da dahil memeliler bu enzimlerden yoksun oldukları için omega-3 yağ asitlerini de novo sentezleyememektedir. Ayrıca, öncül molekül olan ALA'nın organizma içerisinde EPA ve DHA'ya metabolik dönüşüm verimi oldukça düşüktür; özellikle DHA'ya dönüşümün genellikle zayıf olduğunu ve DHA'ya kadar olan dönüşümün çok sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, vücutta bu yağ asitlerini artırmanın en etkili yöntemi EPA ve DHA'yı doğrudan gıda ve/veya diyet takviyeleri yoluyla tüketmektir (Baker vd., 2016; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024).

Lipoksijenazlar (LOX), DHA ve EPA başta olmak üzere çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasını katalizleyen önemli enzimlerdir. Bu enzimler, çoklu doymamış yağ asitlerinden çeşitli biyoaktif lipid mediatörlerinin oluşumunda görev alarak inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. LOX enzimleri, lipidlerin dioksijenasyonu ile hidroperoksit oluşumu, hidroperoksidasyonu ile keto lipid oluşumu ve lökotrien sentaz reaksiyonu yoluyla epoksi lökotrien oluşumu sentezlenmesi olmak üzere çok işlevli yapıları nedeniyle farklı reaksiyonları katalize edebilmektedir. Bunun sonucunda, hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahip çok sayıda lipid mediatörü oluşmakta; resolvinler, protektinler ve maresinler gibi inflamasyonun çözülmesinde görev alan özel pro-çözücü mediatörlerin biyosentezinde de farklı LOX enzimleri kritik rol üstlenmektedir. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden türeyen özel pro-çözücü lipid mediatörler arasında; EPA'dan E serisi resolvinler, DHA'dan ise D serisi resolvinler, protektinler ve maresinler gibi lipid mediatörleri oluşmaktadır (Baker vd., 2016; Bielach-Bazyluk vd., 2025; Calder, 2013; Emery vd., 2013; Erat Çelik, 2017; Ferreira vd., 2022; Harwood, 2023; Kulkarni vd., 2021; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024; Spite ve Serhan, 2026; Yüksel Öksüz, 2018).

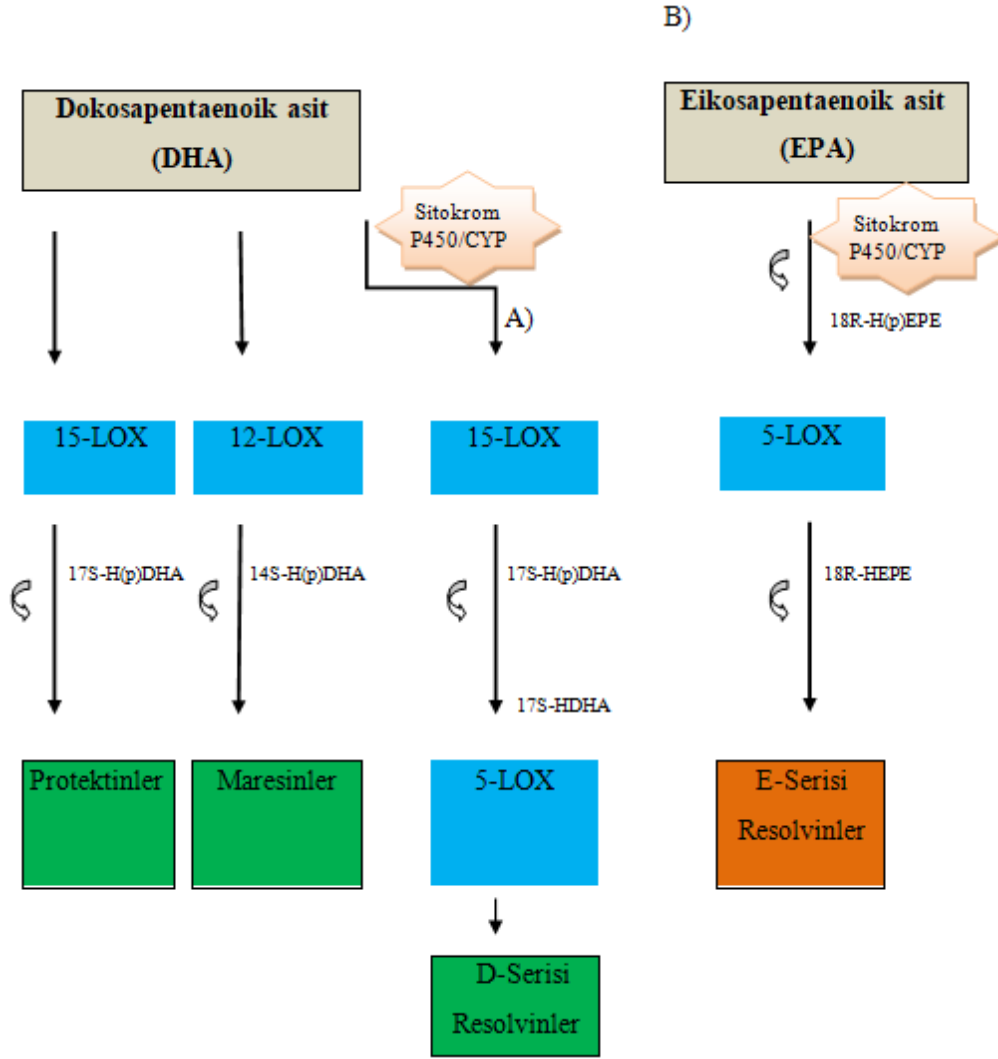
Protektinler

Protektinler, DHA' dan D serisi resolvinlere ek olarak, 15-lipoksijenaz (15-LOX) aracılı bir yolak ile sentezlenen özel pro-çözücü mediatörlerdir. Protektin D1 (PD1), sinir sistemlerinde üretildiklerinde ve belirgin nöroprotektif etkiler gösterdiğinde nöroprotektin D1 (NPD1) olarak adlandırılmaktadır. NPD1 terimindeki "nöro" öneki, molekülün biyosentez gerçekleşen dokusunu ve güçlü nöroprotektif özelliklerini yansıtmaktadır. DHA

türevi bir özel pro-çözücü mediatör olan PD1/NPD1, inflamasyonun çözülme sürecinde önemli rol oynamakta olup etkileri bulunduğu doku ve hücre tipine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (Baker vd., 2016; Bielach-Bazyluk vd., 2025; Calder, 2013; Emery vd., 2013; Erat Çelik, 2017; Ferreira vd., 2022; Harwood, 2023; Kulkarni vd., 2021; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024; Spite ve Serhan, 2026; Yüksel Öksüz, 2018).

Maresinler

Maresinler (MaR) daha yakın zamanda keşfedilmiş olup, DHA'dan biyosentezlenen üçüncü en büyük anti-inflamatuvar özel pro-çözücü aracı maddeler ailesini oluşturmaktadır. Maresinler (MaR), daha yakın zamanda keşfedilen ve DHA'dan 12-lipoksijenaz (12-LOX) aracılığıyla biyosentezlenen üçüncü en büyük anti-inflamatuvar özel pro-çözücü aracı maddeler ailesini oluşturmaktadır. Maresin ailesinin başlıca üyeleri Maresin 1 (MaR1) ve Maresin 2 (MaR2) olup makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan, güçlü anti-inflamatuvar ve pro-çözücü özelliklere sahip mediatörlerdir. Bu mediatörler, inflamasyonun sonlandırılmasını desteklemenin yanı sıra oksidatif stresin azaltılmasına, bağışıklık yanıtının düzenlenmesine ve doku homeostazının korunmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca doku rejenerasyonu, yara iyileşmesi ve ağrı kontrolü süreçlerinde de önemli roller üstlendikleri gösterilmiştir (Baker vd., 2016; Bielach-Bazyluk vd., 2025; Calder, 2013; Emery vd., 2013; Erat Çelik, 2017; Ferreira vd., 2022; Harwood, 2023; Kulkarni vd., 2021; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024; Spite ve Serhan, 2026; Yüksel Öksüz, 2018).



Şekil 1.2. DHA ve EPA'dan lipid mediatörlerin biyosentez yolları. (Baker vd., 2016; Bielach-Bazyluk vd., 2025; Calder, 2013; Emery vd., 2013; Erat Çelik, 2017; Ferreira vd., 2022; Harwood, 2023; Kulkarni vd., 2021; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024; Spite ve Serhan, 2026; Yüksel Öksüz, 2018).

Şekil 1.2'de görüldüğü üzere DHA ve EPA'dan lipid mediatörlerin biyosentez yolları gösterilmiştir. (A) DHA, 15-LOX enzimi aracılığıyla 17S-hidro(peroksi)dokosaheksaenoik aside [17S-H(p)DHA] dönüştürülür. 17S-H(p)DHA ara ürünü, transselüler (hücreler arası) biyosentez yoluyla 5-LOX tarafından 7(S)8-epoksit ara bileşiğine dönüştürülür. Oluşan bu epoksit ara ürünü, hücresel düzeyde enzimatik olarak hidrolize edilerek RvD1 sentezi tanımlanmış olur. DHA ayrıca 15-LOX ve 12-LOX yolları aracılığıyla sırasıyla protektinler ve maresinler gibi diğer özel pro-çözücü lipid mediatörlere dönüşmektedir.

(B) EPA'nın sitokrom P450 (CYP450) güdümlü oksijenasyonu sonucunda molekül, 18R-hidro(peroksi)eikosapentaenoik aside [18R-H(p)EPE] dönüştürülür. Ardından 5-LOX yardımıyla bu 18R-H(p)EPE ara ürünü doğrudan hedef hücreye girer ve 5S-hidroperoksi-18R-hidroksi-EPE formuna dönüştürülür. Son aşamada, 5(S),6-epoksit ara ürününün enzimatik hidrolizi sonucunda RvE1 sentezlenmiş olur (Baker vd., 2016; Bielech-Bazyluk vd., 2025; Calder, 2013; Emery vd., 2013; Erat Çelik, 2017; Ferreira vd., 2022; Harwood, 2023; Kulkarni vd., 2021; Lee vd., 2016; Serefko vd., 2024; Spite ve Serhan, 2026; Yüksel Öksüz, 2018).

1.2.1. Resolvinler

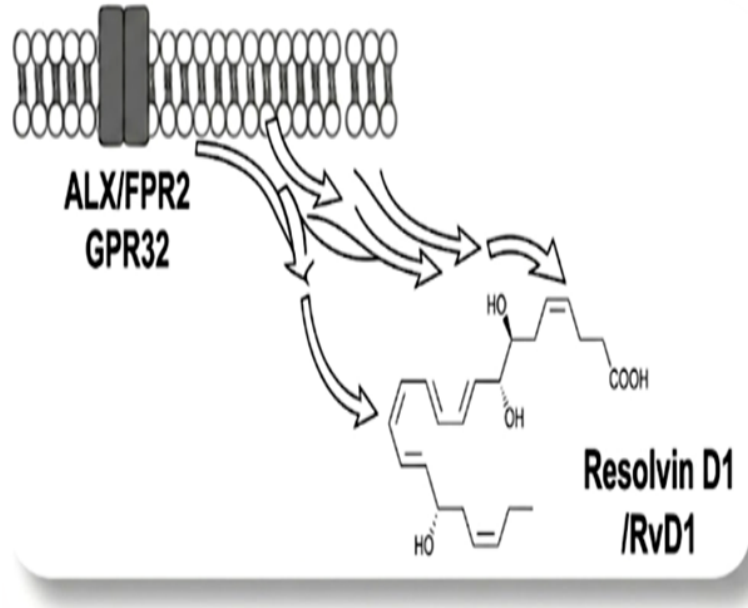
DHA ve EPA, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan omega-3 çoklu doymamış yağ asitleridir. Bu yağ asitleri, çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucunda resolvinler olarak adlandırılan özel pro-çözücü lipid mediatörlere dönüştürülmektedir. DHA'dan türeyen resolvinler D serisi resolvinler (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5 ve RvD6) ve EPA'dan türeyen resolvinler ise E serisi resolvinler (RvE1, RvE2, RvE3 ve RvE4), olarak sınıflandırılmaktadır. Resolvinler, akut inflamasyonun çözülme fazında aktif olarak sentezlenmekte ve inflamasyonun sonlandırılmasında önemli görevler üstlenmektedir. Bu mediatörler, inflamasyon bölgesine nötrofil göçünü ve birikimini sınırlandırarak eksüdasyonu azaltmakta, böylece inflamatuvar yanıtın kontrollü bir şekilde çözülmesine katkı sağlamaktadır. Deneysel çalışmalar, resolvinlerin güçlü anti-inflamatuvar ve pro-çözücü özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Resolvinlerin pro-çözünürlük ve anti-inflamatuvar etkileri, ağırlıklı olarak özelleşmiş G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler) aracılığıyla sağlanır. GPCR'ler, transmembran reseptörlerin en büyük ve en çeşitli ailesidir (Aydın, 2024; Basil ve Levy, 2016; Ferreira vd., 2022; Li vd., 2020; Liu vd., 2022; López-Vicario vd., 2016; Öner, 2019; Serhan vd., 2004; Yüksel Öksüz, 2018).

1.2.1.1. Resolvin Dokosapentaenoik Asit 1 (RvD1)

RvD1, DHA'dan türeyen D serisi resolvinlerin en önemli metabolitlerinden biri olup, güçlü anti-inflamatuvar ve pro-çözücü özelliklere sahiptir. D serisi resolvinleri (Resolvin D1 veya RvD1) olarak gösterilir. 1 rakamı, bu ailedeki biyoaktif bileşikler belirtir (Liu vd., 2022; Serhan vd., 2004). Yapısal olarak 7S,8R,17S-trihidroksi-dokosa-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-

heksaenoik asit olarak tanımlanmıştır (Basil ve Levy, 2016; Krishnamoorthy vd., 2010; Liu vd., 2022; Yılmaz, 2024).

RvD1, biyolojik etkilerini başlıca iki G protein-bağlı reseptör (GPCR) olan lipoksin A4/formil peptid reseptörü-2 (ALX/FPR2) ve G protein-bağlı reseptör 32 (GPR32) aracılığıyla göstermektedir (Bannenberg ve Serhan, 2010; Chiang vd., 2012; Dalli vd., 2013; Krishnamoorthy vd., 2010; Li vd., 2020; Liu vd., 2022; Oehler vd., 2017; Yılmaz, 2024). Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucunda nötrofil kemotaksisi ve transmigrasyonu baskılanmakta, inflamasyon bölgesine nötrofil infiltrasyonu sınırlandırılmakta ve makrofajların fagositik aktivitesi artırılarak apoptotik hücrelerin temizlenmesi desteklenmektedir. Ayrıca RvD1'in, lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı endotel hücre geçirgenliğindeki artışı azaltarak LPS'nin neden olduğu bariyer bütünlüğünün korunmasına katkı sağladığı ve TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler başta olmak üzere pro-inflamatuvar mediatörlerin üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Bu özellikleri sayesinde RvD1, iskemi-reperfüzyon hasarı ve çeşitli inflamatuvar durumlarda doku koruyucu etkiler göstermektedir (Aydın, 2024; Basil ve Levy, 2016; Chattopadhyay vd., 2017; Chiang vd., 2012; Dalli vd., 2013; Day ve Taylor, 2005; Ferreira vd., 2023; Karaaslanlı, 2023; Kasuga vd., 2008; Krishnamoorthy vd., 2010; Liu vd., 2022; Oehler vd., 2017; Uddin ve Levy, 2011; Valente vd., 2022; Wei vd., 2021; Yılmaz, 2024; Zhang vd., 2013).



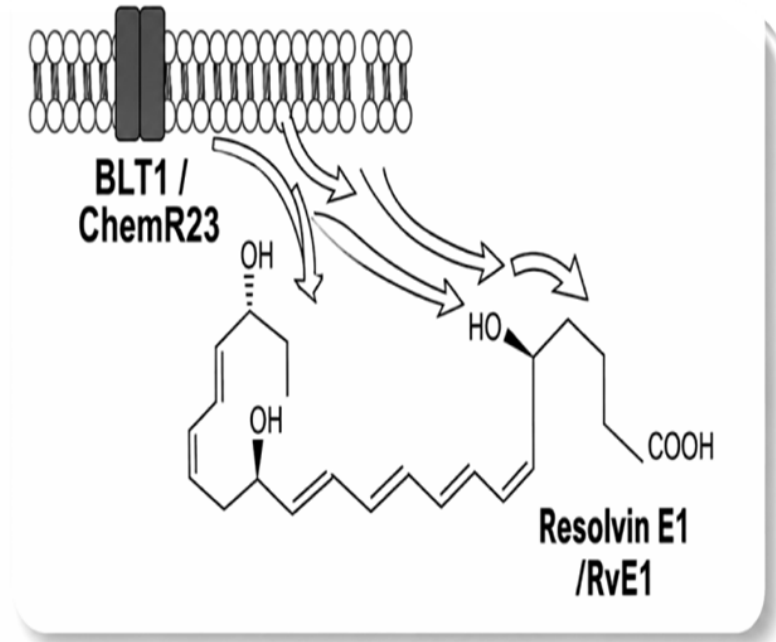
Şekil 1.3. D serisi resolvin olan RvD1'in yapısı ve reseptörleri (Bannenberg ve Serhan, 2010; Basil ve Levy, 2016; Joffre vd., 2019).

1.2.1.2. Resolvin Eikosapentaenoik Asit 1 (RvE1)

RvE1, EPA'dan türeyen E serisi resolvinlerin ilk tanımlanan üyesidir. E serisi resolvinleri (Resolvin E1 veya RvE1) olarak gösterilir. 1 rakamı, bu ailedeki biyoaktif bileşikler belirtir (Serhan vd., 2004). Yapısal olarak 5S,12R,18R-trihidroksi-6Z,8E,10E,14Z,16E-eikosapentaenoik asit şeklinde tanımlanmıştır (Arita vd., 2005; Serhan vd., 2008).

RvE1'in biyolojik etkileri başlıca kemokin benzeri reseptör-1 (CMKLR1; aynı zamanda ChemR23 olarak da bilinir) ve lökotrien B4 reseptörü-1 (BLT1) aracılığıyla gerçekleşmektedir (Arita vd., 2005; Bannenberg ve Serhan, 2010; Gao vd., 2013; Haworth vd., 2011; Karakoç Güvenç, 2021; Li vd., 2020; Serhan vd., 2008; Uddin ve Levy, 2011). RvE1, ChemR23'e bağlanarak anti-inflamatuvar ve doku koruyucu etkilerini ortaya koyarken, BLT1 üzerinde antagonist veya parsiyel agonist özellik göstererek lökotrien B4'e bağlı pro-inflamatuvar sinyalleme baskılamaktadır. RvE1, doku nötrofilisini önlemek için endotel ve epitel bariyerleri boyunca nötrofil transmigasyonunu engeller. IL-8 aracılı kemotaktik yanıt azaltılmakta ve inflamasyon bölgesindeki nötrofil birikimi sınırlandırılmaktadır. Ayrıca RvE1'in makrofaj aracılı fagositozu artırarak inflamasyonun

çözülmesine katkıda bulunduğu ve çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalarda güçlü anti-inflamatuvar ve doku koruyucu etkiler sergilediği gösterilmiştir (Bannenberg ve Serhan, 2010; Basil ve Levy, 2016; Chattopadhyay vd., 2017; Chiang vd., 2012; Dalli vd., 2013; Hasturk vd., 2007; Joffre vd., 2019; Karaaslanlı, 2023; Kasuga vd., 2008; Oehler vd., 2017; Serhan vd., 2022; Shkundin ve Halaris, 2024; Wei vd., 2021; Zhang vd., 2013).



Şekil 1.4. E serisi resolvin olan RvE1'in yapısı ve reseptörleri (Bannenberg ve Serhan, 2010; Basil ve Levy, 2016; Joffre vd., 2019).

Şekil 1.3. ve Şekil 1.4'te görüldüğü üzere, D serisi resolvin olan RvD1 ve E serisi resolvin olan RvE1 kimyasal yapıları ile RvD1'in reseptörleri olan ALX/FPR2 ile RvE1'in reseptörleri olan BLT1/ChemR2 reseptörleri göstermiştir.

Çizelge 1.2. RvD1 ve RvE1 kimyasal isimleri (Serhan vd., 2008; Uddin ve Levy, 2011; Yılmaz, 2024).

MEDIATÖR AÇIK ADI	
RvD1	7S,8R,17S-trihidroksi-dokosa-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-heksaenoikasit
RvE1	5S,12R,18R-trihidroksi-6Z,8E,10E,14Z,16E-eikosapentaenoik asit

Çizelge 1.2’de görüldüğü üzere DHA’dan türeyen RvD1 ile EPA’dan türeyen RvE1’in sistematik kimyasal açık adları gösterilmiştir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, kardiyovasküler sistem üzerinde hem elektrofizyolojik hem de yapısal düzeyde koruyucu etkiler gösterdiği bilinmektedir (Driscoll vd., 2023). Bu yağ asitlerinin plazma lipid düzeylerini ve kan basıncını düşürdüğü, miyokardın elektriksel stabilitesini desteklediği, kardiyak yeniden şekillenmeyi sınırladığı ve ani kardiyak ölüm riskini azalttığı önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin güçlü anti-inflamatuvar ve anti-aritmik özelliklere sahip olduğu, inflamatuvar süreçlerde görev alan çeşitli pro-inflamatuvar sitokin ve mediatörlerin üretimini baskılayarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimini ve ilerlemesini sınırlandırabileceği gösterilmiştir (Colussi vd., 2019; Driscoll vd., 2023).

Koroner arter bypass greftleme (CABG) cerrahisi ile KPB uygulamalarında gelişen sistemik inflamatuvar yanıt ve buna bağlı komplikasyonların azaltılmasında omega-3 yağ asitlerinin olası koruyucu etkileri son yıllarda dikkat çekmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar, ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında çeşitli yöntemlerle uygulanan omega-3 yağ asidi desteğinin KPB'nin tetiklediği inflamatuvar yanıtı azaltabileceğini, miyokardın metabolik iyileşmesini destekleyebileceğini ve kardiyoprotektif etki gösterebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle balık yağı kaynaklı omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, KPB tarafından tetiklenen sistemik inflamasyonu azaltabilecek anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Berger vd., 2013; Feguri vd., 2017; Heidt vd., 2009; Veljović vd., 2013).

Literatürde, omega-3 yağ asitlerinin ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon gelişimini önlemedeki etkinliği üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar ve meta-analizlerde, ameliyat öncesi omega-3 yağ asidi desteğinin özellikle CABG uygulanan hastalarda ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon insidansını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada; sabit etkili modeller kullanılarak yapılan havuzlanmış analiz, ameliyat öncesi omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonda anlamlı bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Rastgele etkili bir model kullanılarak azalma ortalama %25 olarak bulunmuştur. Sadece izole CABG cerrahisi dikkate alındığında sabit etkili modelde ortalama %34'lük anlamlı bir koruma gözlemlenmiştir.

Ameliyat öncesi karbonhidrat yüklemesi ile birlikte uygulanan omega-3 yağ asidi tedavisinin değerlendirildiği çalışmalarda, hastaların KPB'den ayrılma sürecinde vazodilatör ilaç gereksiniminin azaldığı, yoğun bakım döneminde hemodinamik stabilitenin daha iyi korunduğu ve postoperatif atriyal fibrilasyon sıklığının anlamlı düzeyde düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca ameliyat öncesi ve sonrası intravenöz omega-3 yağ asidi infüzyonunun, koroner arter bypass cerrahisi sonrasında atriyal fibrilasyon gelişimini azaltmasının yanı sıra yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini de kısalttığı gösterilmiştir (Andreasen ve Schmidt, 2012; Calò vd., 2005; Christensen, 2003; Christou vd., 2015; Costanzo vd., 2013; Driscoll vd., 2023; Feguri vd., 2017; Heidt vd., 2009; Veljović vd., 2013).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM

Bu çalışma, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda KPB uygulanan 40 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 40 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Hasta grubundan koroner arter hastalığı (KAH) tanısı konulduktan hemen sonra, ameliyat öncesi (preoperatif) ve ameliyat sonrası (postoperatif) olmak üzere üç farklı zaman noktasında, kontrol grubundan ise tek seferlik periferik venöz kan örneği alındı. Elde edilen kan örneklerinde RvD1 ve RvE1 düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi kullanılarak kantitatif olarak belirlendi.

3.1.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil Etme Kriterleri:

- 18–80 yaş arası bireyler
- İzole koroner arter bypass hastalığı olanlar (Hasta grubu için)
- KPB uygulanan erkek ve kadın hastalar (hasta grubu için)
- Herhangi bir kronik sistemik hastalık öyküsü bulunmayan gönüllüler (kontrol grubu için)

Dışlanma Kriterleri:

- Aktif enfeksiyon veya kanser tanısı olanlar
- Gebelik veya emzirme dönemi
- İmmünespresif tedavi altında olan bireyler
- Acil kardiyak cerrahi yapılan hastalar
- KPB sırasında eşlik eden başka cerrahisi olanlar

3.2. ÇALIŞMANIN ETİK BOYUTU

Bu çalışma için gerekli izinler, çalışmanın yürütüldüğü kurumdan alınmış ve Harran Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından etik onay verilmiştir (Tarih: 01.12.2025 - Karar No: HRÜ/25.19.65). Araştırma, Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam

alınmıştır.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayandırıldı. Katılımcılara, herhangi bir gerekçe göstermeksizin çalışmadan ayrılacakları ve bu durumun tanı, tedavi veya sağlık hizmeti alma süreçlerini hiçbir şekilde etkilemeyeceği açıklandı. Hasta grubundan ilk tanılama döneminde, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerde, kontrol grubundan ise tek seferlik periferik venöz kan örneği alındı. Kan örneği alma işlemi dışında katılımcılara çalışma amacıyla ek girişimsel işlem uygulanmadı.

Çalışma kapsamında elde edilen tüm kişisel ve klinik veriler gizlilik ilkelerine uygun olarak değerlendirildi. Katılımcıların kimlik bilgileri çalışma verilerinden ayrıştırıldı ve analizlerde anonimleştirilmiş veriler kullanıldı. Elde edilen biyolojik örnekler yalnızca bu araştırmanın amacı doğrultusunda RvD1 ve RvE1 düzeylerinin değerlendirilmesi için kullanıldı. Araştırma verileri yalnızca bilimsel amaçlarla değerlendirildi ve üçüncü kişilerle paylaşılmadı.

3.3. LABORATUVAR VE ELISA ÇALIŞMA YÖNTEMİ

3.3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Hasta grubundan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerde, kontrol grubundan ise tek seferde periferik venöz kan örnekleri biyokimyasal analizler için uygun vakumlu serum tüplerine alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra kısa süre içerisinde 5000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum fraksiyonu hücresel elemanlardan ayrıldı. Elde edilen serumlar her katılımcı için ayrı ayrı isimlendirilmiş steril 2 mL Eppendorf tüplerine aktarıldı. Serum 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 RvD1 ve RvE1 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ELISA analizine hazır hale getirildi.

Kullanılan Araç ve Gereçler:

Santrifüj (Hermle)

Vorteks (Isolab)

Distile su cihazı (Nüve)

Derin dondurucu (-80 °C)

Otomatik pipet (Eppendorf)

Biyokimya sarı tüp (BD Vacutainer)

Falcon tüp (Isolab)

Pipet uçları (Isolab)

Reaksiyon tüpü/Ependorf (2ml)

Spektrofotometre (Thermo)

Etüv (Thermo)

3.3.2. Human RvD1 (Resolvin D1) Elısa Kiti Çalışma Protokolü

ELK0604 kodlu kit, ELK Biotechnology Human RvD1(Resolvin D1) ELISA kitidir. Bu kit insan serum örneklerinde Human RvD1 düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesi için kullanıldı. Kit competitiveinhibition ELISA prensibine göre çalışmaktadır. Kitin standart eğri aralığı 15.63–1000 pg/mL, duyarlılığı ise 5.68 pg/mL olarak verildi. Ölçüm 450 nm dalga boyunda yapıldı.

ELK0604 Human RvD1 ELISA kiti çalışılmadan önce tüm reaktifler, standartlar ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak kuyucuk sayısı belirlendi ve gerekli stripler plakaya yerleştirildi. Kullanılmayan stripler ve reaktifler kit prosedürüne uygun şekilde saklandı. Yıkama tamponu, 25X WashBuffer'ın distile/deiyonize su ile 1X olacak şekilde seyreltilmesiyle hazırlandı.

Standart çözelti, kit prosedürüne uygun olarak hazırlandı. Bunun için liyofilize standart tüpü 1000 × g'de 1 dakika santrifüj edildi ve üzerine 1 mL Standard DiluentBuffer eklendi. Standart çözelti oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika bekletildi ve köpük oluşturulmadan hafifçe karıştırıldı. Böylece 1000 pg/mL konsantrasyonunda standart stok çözelti elde edildi. Daha sonra seri dilüsyon yapılarak 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 15.63 pg/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Blank kuyucuğu ise 0 pg/mL olarak değerlendirildi.

Biotinylated-Conjugate ve Streptavidin-HRP reaktifleri kullanım öncesinde kısa

süre santrifüj edildi. Biotinylated-Conjugate, kendi dilüenti ile 100 kat seyreltilerek 1X Biotinylated-Conjugate Working Solution hazırlandı. Streptavidin-HRP ise HRP Diluent ile 100 kat seyreltilerek 1X Streptavidin-HRP Working Solution hazırlandı.

Standart, blank ve örnek kuyucukları belirlendi. Standart kuyucuklarına 50 µL standart çözelti, örnek kuyucuklarına 50 µL serum örneği eklendi. Blank kuyucuğuna 50 µL Standard Diluent Buffer eklendi. Ardından tüm kuyucuklara 50 µL 1X Biotinylated-Conjugate Working Solution ilave edildi. Plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

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

Yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 100 µL 1X Streptavidin-HRP Working Solution eklendi. Plaka tekrar kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka 1X yıkama tamponu ile toplam 5 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plaka ters çevrilerek absorbent kâğıt üzerine vuruldu ve kuyucuklarda kalan sıvı tamamen uzaklaştırıldı.

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

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

ELK0604 kiti competitive inhibition prensibine göre çalıştığı için örnekteki Human RvD1 konsantrasyonu arttıkça absorbans değerinin azaldığı kabul edildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Örneklerdeki Human RvD1 konsantrasyonları bu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden değerlendirildi.

3.3.3. Human RvE1 (Resolvin E1) Elısa Kiti Çalışma Protokolü

ELK11277 kodlu kit, ELK Biotechnology Human RvE1 (Resolvin E1) ELISA kitidir. Bu kit insan serum örneklerinde Human RvE1 düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesi için kullanıldı. Kit competitiveinhibition ELISA prensibine göre çalışmaktadır. Kitin standart eğri aralığı 15.63–1000 pg/mL, duyarlılığı ise 6.71 pg/mL olarak verildi. Ölçüm 450 nm dalga boyunda yapıldı.

ELK11277 Human RvE1 ELISA kiti çalışılmadan önce tüm reaktifler, standartlar ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak kuyucuk sayısı belirlendi ve gerekli stripler plakaya yerleştirildi. Kullanılmayan stripler ve reaktifler kit prosedürüne uygun şekilde saklandı. Yıkama tamponu, 25X WashBuffer'ın distile/deiyonize su ile 1X olacak şekilde seyreltilmesiyle hazırlandı.

Standart çözelti, kit prosedürüne uygun olarak hazırlandı. Bunun için liyofilize standart tüpü 1000 × g'de 1 dakika santrifüj edildi ve üzerine 1 mL Standard DiluentBuffer eklendi. Standart çözelti oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika bekletildi ve köpük oluşturulmadan hafifçe karıştırıldı. Böylece 1000 pg/mL konsantrasyonunda standart stok çözelti elde edildi. Daha sonra seri dilüsyon yapılarak 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 15.63 pg/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Blank kuyucuğu ise 0 pg/mL olarak değerlendirildi.

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

Standart, blank ve örnek kuyucukları belirlendi. Standart kuyucuklarına 50 µL standart çözelti, örnek kuyucuklarına 50 µL serum örneği eklendi. Blank kuyucuğuna 50 µL Standard DiluentBuffer eklendi. Ardından tüm kuyucuklara 50 µL 1X Biotinylated-ConjugateWorking Solution ilave edildi. Plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyucuğa 200 µL 1X yıkama tamponu eklendi ve 1–2 dakika bekletildi. Sıvı uzaklaştırıldıktan sonra plaka

absorbent kâğıt üzerine vurularak kurutuldu. Bu yıkama işlemi toplam 3 kez tekrarlandı.

Yıkama işleminin ardından her kuyucuğa 100 µL 1X Streptavidin-HRP Working Solution eklendi. Plaka tekrar kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka 1X yıkama tamponu ile toplam 5 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra plaka ters çevrilerek absorbent kâğıt üzerine vuruldu ve kuyucuklarda kalan sıvı tamamen uzaklaştırıldı.

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

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

ELK11277 kiti competitiveinhibition prensibine göre çalıştığı için örnekteki Human RvE1 konsantrasyonu arttıkça absorbans değerinin azaldığı kabul edildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Örneklerdeki Human RvE1 konsantrasyonları bu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics 25®) (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler dağılım özelliklerine göre medyan (çeyrekler arası aralık, Q1–Q3) veya ortalama ± standart sapma (minimum–maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] olarak ifade edildi.

Kontrol grubu ile hasta grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için dağılım durumuna göre Student t testi veya Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya gerekli

durumlarda düzeltilmiş Ki-kare testi kullanıldı.

RvD1 ve RvE1 düzeylerinin kontrol grubu ile hasta grubunun farklı zaman noktaları arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda KAH tanısı sonrası, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerde ölçülen RvD1 ve RvE1 düzeylerinin ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmalar nedeniyle Bonferroni düzeltmesi dikkate alındı.

Perioperatif resolvin değişimlerini değerlendirmek amacıyla $\Delta RvD1$ ve $\Delta RvE1$ değerleri hesaplandı. $\Delta RvD1$, ameliyat sonrası RvD1 düzeyinden ameliyat öncesi RvD1 düzeyinin çıkarılmasıyla; $\Delta RvE1$ ise ameliyat sonrası RvE1 düzeyinden ameliyat öncesi RvE1 düzeyinin çıkarılmasıyla elde edildi. $\Delta RvD1$ ve $\Delta RvE1$ değerleri ile klinik ve perfüzyon ilişkili parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayıları r değeri ve ilgili p değeri ile birlikte sunuldu. RvD1 ve RvE1 düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme performansını değerlendirmek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Kontrol grubu n=40 (Grup 1)	Hasta grubu n=40 (Grup 2)	P*
Yaş, yıl	53,00 (34,75–68,25)	60,00 (55,00–67,00)	0,055
Erkek cinsiyet, n (%)	17 (42,5)	25 (62,5)	0,073
Kadın cinsiyet, n (%)	23 (57,5)	15 (37,5)	0,073
Vücut ağırlığı, kg	67,50 (58,00–76,00)	70,00 (62,75–83,75)	0,097
Kan grubu dağılımı, n			0,359
A Rh (+)	16	13	
O Rh (+)	14	13	
B Rh (+)	4	3	
AB Rh (+)	6	6	
A Rh (–)	0	2	
AB Rh (–)	0	3	
Diabetes mellitus, n (%)	—	5 (12,5)	—
Hipertansiyon, n (%)	—	7 (17,5)	—
KOAH, n (%)	—	0 (0,0)	—
Sigara kullanımı, n (%)	—	2 (5,0)	—
Ejeksiyon fraksiyonu, %	—	60,00 (50,00–60,00)	—
BSA, m ²	—	1,81 (1,62–1,96)	—
Toplam perfüzyon süresi, dk	—	128,50 (96,75–157,25)	—
Aortik kross klemp süresi, dk	—	97,50 (74,75–117,00)	—

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; Rh: Rhesus Faktörü; BSA: Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area).

*Sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak sunuldu ve gruplar arası karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu ve gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı.

Çizelge 4.1’de de görüldüğü üzere, kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı ve kan grubu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunun yaş ortancası kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p=0,055$). Erkek cinsiyet hasta grubunda daha yüksek oranda izlense de bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,073$). Kısaca kontrol ve hasta grubunun demografik özellikleri benzerdi. Diabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, sigara kullanımı, ejeksiyon fraksiyonu, VYA, toplam perfüzyon süresi ve aortik kros klemp süresi yalnızca hasta grubu için raporlandı.

Çizelge 4.2. Kontrol grubu ve hasta grubunda RvD1 ve RvE1 düzeylerinin karşılaştırmalı zamansal ve subgroup analizi.

Biyobelirteç	Kontrol Ort±SS (min-maks)		KAH tanı sonrası Ort±SS (min-maks)		Preop Ort±SS (min-maks)		Postop Ort±SS (min-maks)	
RvD1, pg/mL	252,84±45,65 (138,87-329,01)		129,29±23,50 (93,98-188,58)		119,93±25,21 (87,54-198,95)		182,29±45,48 (103,70-270,05)	
RvE1, pg/mL	219,77±46,40 (105,92-338,09)		123,29±37,86 (59,99-223,58)		110,62±24,93 (73,44-168,69)		172,30±55,74 (93,01-303,35)	
Subgroup Analizi	Kontrol vs KAH p	Kontrol vs Preop p	Kontrol vs Postop p	KAH vs Preop p	KAH vs Postop p	Preop vs Postop p		
RvD1, pg/mL	<0,001	<0,001	<0,001	0,079	<0,001	<0,001		
RvE1, pg/mL	<0,001	<0,001	<0,001	0,039	<0,001	<0,001		

KAH: Koroner Arter Hastalığı; Min-Maks: Minimum-Maksimum; Postop: Ameliyat Sonrası (Postoperatif) Dönem; Preop: Ameliyat Öncesi (Preoperatif) Dönem; RvD1: Resolvin D1; RvE1: Resolvin E1; Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma.

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Kontrol grubu ile hasta grubunun üç farklı zamanda ölçülen (KAH tanı sonrası, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası) RvD1/RvE1 düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda KAH tanı sonrası, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası tekrarlı ölçümlerin ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar nedeniyle Bonferroni düzeltmesi dikkate alındı.

Çizelge 4.2’de de görüldüğü üzere, kontrol grubuna kıyasla hasta grubunun üç farklı zamanda ölçülen yani KAH tanı sonrası, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerindeki RvD1 ve RvE1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. RvD1 düzeyi kontrol grubunda $252,84 \pm 45,65$ pg/mL iken, KAH tanı sonrası $129,29 \pm 23,50$ pg/mL, ameliyat öncesi $119,93 \pm 25,21$ pg/mL ve ameliyat sonrası $182,29 \pm 45,48$ pg/mL olarak saptandı. Kontrol grubu ile bu üç zaman noktası arasındaki tüm karşılaştırmalar anlamlıydı (her biri için $p < 0,001$). Hasta grubunda KAH tanı sonrası ile ameliyat öncesi RvD1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken ($p = 0,079$), ameliyat sonrası RvD1 düzeyi hem KAH tanı sonrasına hem de ameliyat öncesine göre anlamlı şekilde yüksekti (her ikisi için $p < 0,001$).

RvE1 düzeyi kontrol grubunda $219,77 \pm 46,40$ pg/mL olarak bulundu. Hasta grubunda ise KAH tanı sonrası $123,29 \pm 37,86$ pg/mL, ameliyat öncesi $110,62 \pm 24,93$ pg/mL ve ameliyat sonrası $172,30 \pm 55,74$ pg/mL idi. Kontrol grubu ile hasta grubunun tüm zaman noktaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (her biri için $p < 0,001$). Hasta grubunda KAH tanı sonrası ile ameliyat öncesi RvE1 düzeyi arasında $p = 0,039$ saptansa da, Bonferroni düzeltmesine göre bu fark anlamlı kabul edilmedi. Buna karşılık, ameliyat sonrası RvE1 düzeyi hem KAH tanı sonrasına hem de ameliyat öncesine göre anlamlı olarak arttı (her ikisi için $p < 0,001$). Bu bulgular, KAH hastalarında RvD1 ve RvE1 düzeylerinin sağlıklı

kontrollere göre düşük olduğunu, ancak KPB/cerrahi sonrası dönemde her iki biyobelirtekte belirgin bir artış meydana geldiğini göstermektedir.

Çizelge 4.3. Hasta grubunda perioperatif resolvin değişimleri ile klinik ve perfüzyon ilişkili parametreler arasındaki korelasyon analizi

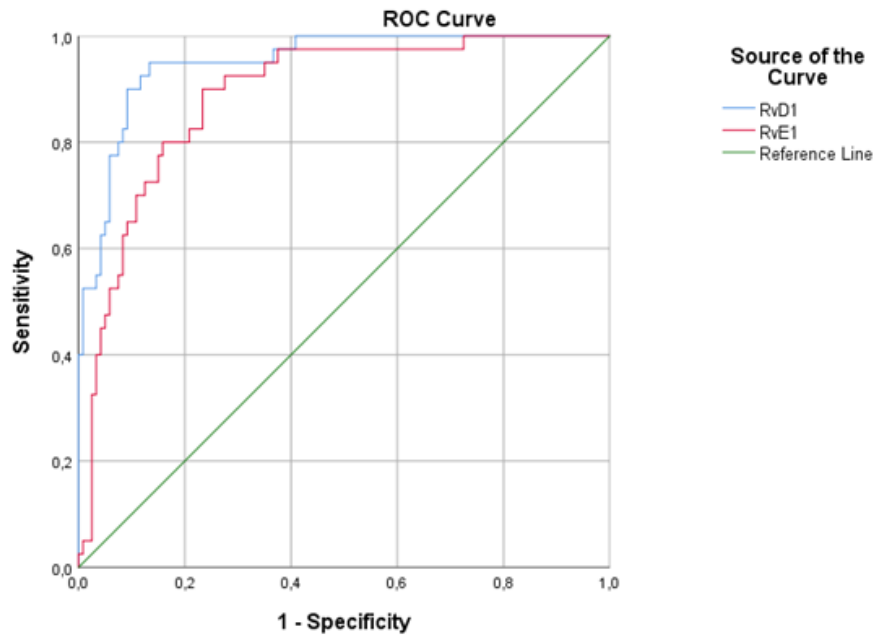
Klinik/perfüzyon parametresi	$\Delta RvD1$ r	$\Delta RvD1$ p	$\Delta RvE1$ r	$\Delta RvE1$ p
Yaş, yıl	-0,091	0,576	-0,174	0,283
Ejeksiyon fraksiyonu, %	-0,166	0,319	0,269	0,102
BSA, m ²	0,346	0,029	0,026	0,873
Total perfüzyon süresi, dk	-0,038	0,816	-0,007	0,968
Aortik kross klemp süresi, dk	-0,015	0,928	-0,100	0,541
KPB çıkış laktat, mmol/L	0,239	0,137	-0,089	0,585
İdrar çıkışı, mL	-0,166	0,305	-0,181	0,264
Priming volüm, mL	0,060	0,715	0,027	0,868
Sıvı girişi (Verilen sıvı), mL	-0,268	0,095	-0,119	0,465
Drenaj/Kanama Miktarı, mL	-0,124	0,445	-0,099	0,544
Sıvı dengesi, mL	-0,090	0,582	-0,044	0,785
Kan ve kan ürünleri, mL	0,020	0,930	-0,205	0,373

BSA: Vücut yüzey alanı (Body Surface Area); $\Delta RvD1$: Ameliyat sonrası RvD1 – ameliyat öncesi RvD1; $\Delta RvE1$: Ameliyat sonrası RvE1 – ameliyat öncesi RvE1; r: Korelasyon katsayısı; RvD1: Resolvin D1; RvE1: Resolvin E1.

Hasta grubunda perioperatif resolvin değişimleri ile klinik ve perfüzyon ilişkili parametreler arasındaki ilişkiler Spearmen korelasyon analizi ile değerlendirildi. $\Delta RvD1$ ve $\Delta RvE1$ değerleri ameliyat sonrası ölçümden ameliyat öncesi ölçüm çıkarılarak hesaplandı ($\Delta RvD1$ = Ameliyat sonrası RvD1 - Ameliyat öncesi RvD1) ($\Delta RvE1$ = Ameliyat sonrası RvE1 - Ameliyat öncesi RvE1).

Çizelge 4.3'te de görüldüğü üzere, hasta grubunda ameliyat sonrası dönemde meydana gelen resolvin değişimleri ile klinik ve perfüzyon ilişkili parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, $\Delta RvD1$ ile BSA arasında pozitif yönde, zayıf-orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,346$; $p=0,029$). Bu bulgu, vücut yüzey alanı arttıkça ameliyat sonrası RvD1 artışının daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın $\Delta RvD1$ ile yaş ($r=-0,091$; $p=0,576$), ejeksiyon fraksiyonu ($r=-0,166$; $p=0,319$), total perfüzyon süresi ($r=-0,038$; $p=0,816$), aortik kross klemp süresi ($r=-0,015$; $p=0,928$), KPB çıkışındaki laktat düzeyi ($r=0,239$; $p=0,137$), intraoperatif idrar miktarı ($r=-0,166$; $p=0,305$), priming volümü ($r=0,060$; $p=0,715$), operasyon sırasında hastaya verilen sıvı miktarı ($r=-0,268$; $p=0,095$), operasyon sırasındaki drenaj/kanama miktarı ($r=-0,124$; $p=0,445$), sıvı dengesi ($r=-0,090$; $p=0,582$) ve kan/kan ürünü kullanımı ($r=0,020$; $p=0,930$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. $\Delta RvE1$ açısından değerlendirildiğinde ise incelenen klinik ve perfüzyon ilişkili parametrelerin hiçbirinde anlamlı korelasyon saptanmadı; yaş ($r=-0,174$; $p=0,283$), ejeksiyon fraksiyonu ($r=0,269$; $p=0,102$), BSA ($r=0,026$; $p=0,873$), total perfüzyon süresi ($r=-0,007$; $p=0,968$), aortik kross klemp süresi

($r=-0,100$; $p=0,541$), KPB çıkışı sırasındaki laktat düzeyi ($r=-0,089$; $p=0,585$), idrar çıkışı ($r=-0,181$; $p=0,264$), priming volümü ($r=0,027$; $p=0,868$), sıvı girişi (verilen sıvı) ($r=-0,119$; $p=0,465$), drenaj/kanama miktarı ($r=-0,099$; $p=0,544$), sıvı dengesi ($r=-0,044$; $p=0,785$) ve kan/kan ürünü kullanımı ($r=-0,205$; $p=0,373$) ile $\Delta RvE1$ arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi. Genel olarak bu bulgular, ameliyat sonrası dönemde gözlenen RvD1 ve RvE1 artışının temel klinik ve intraoperatif perfüzyon parametreleriyle güçlü bir ilişki göstermediğini; yalnızca $\Delta RvD1$ ile BSA arasındaki anlamlı ilişkinin dikkat çekici ancak zayıf-orta düzeyde bir korelasyon olarak yorumlanması gerektiğini göstermektedir.



Şekil 4.1. RvD1 ve RvE1 İçin ROC Eğrisi Analizi

Çizelge 4.4. RvD1 ve RvE1'in hasta-kontrol ayrımındaki ROC analizi

Biyobelirteç	AUC	Standart hata	p değeri	%95 GA alt sınıır	%95 GA üst sınıır
RvD1	0,950	0,017	<0,001	0,916	0,984
RvE1	0,888	0,028	<0,001	0,833	0,943

AUC: Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve); GA: Güven Aralığı; ROC: Receiver Operating Characteristic; RvD1: Resolvin D1; RvE1: Resolvin E1.

Çizelge 4.4. ve Şekil 4.1'de görüldüğü üzere, RvD1 ve RvE1 düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme performansı Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi

ile değerlendirildi. RvD1 için eğri altında kalan alan (AUC) 0,950 olarak saptandı ve bu değer mükemmel düzeyde ayırt edici performansa işaret etti (%95 GA: 0,916–0,984; $p<0,001$). RvE1 için AUC değeri 0,888 olarak bulundu ve bu değer iyi düzeyde ayırt edici performans gösterdi (%95 GA: 0,833–0,943; $p<0,001$). ROC eğrilerinde RvD1’in referans çizgisinden daha belirgin şekilde uzaklaştığı ve daha geniş eğri altında kalan alan oluşturduğu izlendi. RvE1 de hasta-kontrol ayırımında anlamlı ve güçlü bir ayırt edici performans göstermekle birlikte, AUC değerinin RvD1’e göre daha düşük olması, hasta-kontrol ayırımında RvD1’in daha güçlü bir biyobelirteç potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

KPB uygulanan koroner arter bypass greftleme hastalarında inflamasyonun çözülme fazında görev alan özel pro-çözücü lipid mediatörlerden RvD1 ve RvE1 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın temel bulgusu; KPB uygulanacak hastalarda serum RvD1 ve RvE1 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması ve her iki mediatörün postoperatif dönemde preoperatif değerlere kıyasla anlamlı artış göstermesidir. Elde edilen bu bulgular, KPB ile tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıtı karşı inflamasyonun çözülme mekanizmalarının da aktive olduğunu düşündürmektedir. KPB, kardiyak cerrahide vazgeçilmez bir yöntem olmakla birlikte kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, endotoksemi, cerrahi travma gibi nedenlerle güçlü bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bu süreçte kompleman sistemi aktive olmakta, nötrofiller ve monositler uyarılmakta, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 başta olmak üzere çok sayıda pro-inflamatuvar mediatör dolaşıma salınmaktadır. Son yıllarda inflamasyonun yalnızca baskılanan pasif bir süreç olmadığı, resolvinler gibi özel pro-çözücü lipid mediatörler tarafından aktif olarak sonlandırıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle KPB nedeniyle yalnızca pro-inflamatuvar belirteçlerin değil, inflamasyonun çözülmesini sağlayan mediatörlerin de değerlendirilmesi önem kazanmıştır.

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden biyosentezlenen resolvinler, inflamasyonun çözülme fazının en önemli düzenleyicileri arasında yer almaktadır. RvD1, DHA'dan; RvE1 ise EPA'dan sentezlenmekte olup nötrofil infiltrasyonunun sınırlandırılması, makrofaj fagositozunun artırılması, apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve pro-inflamatuvar sitokin üretiminin baskılanması gibi çok yönlü biyolojik etkiler göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi birçok inflamatuvar durumda biyobelirteç ve potansiyel tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmada koroner arter hastalarında preoperatif serum RvD1 ve RvE1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunması, koroner arter hastalığında inflamasyonun uzun süredir devam etmesine bağlı olarak inflamasyonun çözülme mekanizmalarının da aktive olmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın en dikkat çekici bulgularından biri postoperatif dönemde hem RvD1 hem

de RvE1 düzeylerinin preoperatif döneme göre anlamlı artış göstermesidir. Cerrahi travma ve KPB nedeniyle oluşan yoğun inflamatuvar uyarının yalnızca pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını değil, inflamasyonun çözülmesini sağlayan mediatörlerin biyosentezini de aktive ettiği düşünülmektedir. Postoperatif dönemde gözlenen bu artış, inflamasyonun çözülme fazının fizyolojik olarak başlatıldığını ve organizmanın doku homeostazını yeniden sağlamaya yönelik koruyucu mekanizmalarının devreye girdiğini göstermektedir.

RvD1'in ALX/FPR2 ve GPR32 reseptörleri üzerinden; RvE1'in ise ChemR23 ve BLT1 reseptörleri aracılığıyla etkilerini göstermesi, nötrofil migrasyonunun baskılanması, endotel bariyer fonksiyonunun korunması ve makrofaj aracılı fagositozun artırılması gibi mekanizmalar göz önüne alındığında, postoperatif dönemde artan serum düzeylerinin klinik açıdan koruyucu bir adaptif yanıtı temsil ettiği düşünülebilir. Bu biyolojik mekanizmalar dikkate alındığında resolinlerdeki artış yalnızca inflamasyonun varlığını değil aynı zamanda inflamasyonun çözülme sürecinin başladığını da göstermektedir.

Çalışmada kadın ve erkek sağlıklı bireyler arasında RvD1 ve RvE1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, resolin düzeylerinin fizyolojik koşullarda cinsiyetten bağımsız olarak benzer düzeylerde bulunduğunu düşündürmektedir. Ancak hasta grubunda cinsiyet farklılıklarının daha geniş örneklemlili çalışmalarla değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Literatürde KPB sırasında resolin düzeylerini doğrudan değerlendiren klinik çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmanın bu yönüyle literatüre özgün katkı sağlamaktadır. Bu nedenle elde edilen sonuçların gelecekte yapılacak klinik çalışmalar için önemli bir temel oluşturacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, KPB uygulanan hastalarda RvD1 ve RvE1 düzeylerinin hem koroner arter hastalığının kronik inflamatuvar sürecinde hem de cerrahi sonrası inflamasyonun çözülme fazında önemli değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgularımız, resolinlerin yalnızca inflamasyonun çözülmesini sağlayan biyolojik mediatörler olmadığını, aynı zamanda KPB sonrası inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışma, KPB uygulanacak koroner arter hastalarında serum RvD1 ve RvE1 düzeyleri, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilip ve KPB'nin bu mediatörler üzerindeki etkisi araştırmaktadır.

Koroner arter hastalarında KAH tanısı sonrasında, ameliyat öncesinde ve ameliyat sonrasında ölçülen serum RvD1 ve RvE1 düzeylerinin tüm zaman noktalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Kontrol grubunda ölçülen serum RvD1 ve RvE1 düzeyleri açısından kadın ve erkek katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hasta grubunda KAH tanısı sonrası ile ameliyat öncesi dönemde RvD1 ve RvE1 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmazken, KPB sonrasında her iki mediatör düzeyinde de preoperatif değerlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldiği belirlenmiştir ($p < 0,001$). Hasta grubunda KAH tanısı sonrası ile preoperatif dönem arasında RvD1 ve RvE1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

ROC eğrisi analizi sonuçlarına göre; RvD1 (AUC = 0,950) ve RvE1 (AUC = 0,888) düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede yüksek tanısal güce ve biyobelirteç potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir.

Bu bulgular, koroner arter hastalarında inflamasyonun çözülme fazında görev alan özel pro-çözücü lipid mediatörlerin serum düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu, buna karşın KPB nedeniyle gelişen sistemik inflamatuvar yanıtla eşlik eden süreçte RvD1 ve RvE1 seviyesinde anlamlı artış izlenmiştir. Postoperatif dönemde gözlenen bu artış, inflamasyonun yalnızca pro-inflamatuvar mekanizmalarla sınırlı olmadığını, aynı zamanda inflamasyonun çözülmesini sağlayan endojen düzenleyici mekanizmaların da aktive olduğunu desteklemektedir. RvD1 ve RvE1 artışı, organizmanın inflamasyonu kontrol altına alarak doku homeostazını yeniden sağlamaya yönelik fizyolojik adaptif yanıtının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, RvD1 ve RvE1'in koroner arter hastalığında inflamasyonun çözülme sürecini yansıtan biyobelirteçler olabileceği ve KPB ilişkili sistemik inflamatuvar yanıtın

değerlendirilmesinde kullanılabilecek biyobelirteçler arasında yer alabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu mediatörlerin klinik sonuçlar, postoperatif komplikasyonlar ve uzun dönem prognoz ile ilişkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli ve çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. ÖNERİLER

- Daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çok merkezli prospektif çalışmalar planlanmalıdır.
- Farklı zaman noktalarında seri ölçümler yapılmalıdır.
- Postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon süresi, organ disfonksiyonu ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilmelidir.
- RvD1 ve RvE1'in diğer özel pro-çözücü lipid mediatörleri ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Resolvin düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.
- Omega-3 yağ asidi desteği veya DHA ve EPA temelli tedavilerin KPB sonrası inflamatuvar yanıt üzerindeki etkilerini inceleyen randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılmalıdır.
- RvD1 ve RvE1 yalnızca biyobelirteç değil, inflamasyonun çözülmesini hızlandırabilecek potansiyel tedavi hedefleri olarak da değerlendirilmesine yönelik deneysel ve klinik araştırmalar artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Andreasen, J. J., & Schmidt, E. B. (2012). Therapeutic potential of marine n-3 fatty acids in CABG patients. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(2), 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.01.012>
- Aoki, H., Hisada, T., Ishizuka, T., Utsugi, M., Kawata, T., Shimizu, Y., Okajima, F., Dobashi, K., & Mori, M. (2008). Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 367(2), 509–515. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.012>
- Araz, C. (2005). *Statinlerin kardiyopulmoner bypass'taki antiinflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Başkent Üniversitesi.
- Arita, M., Bianchini, F., Aliberti, J., Sher, A., Chiang, N., Hong, S., & Serhan, C. N. (2005). Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *The Journal of Experimental Medicine*, 201(5), 713–722.
- Ayaz, L. (2005). *Kardiyopulmoner bypass'ta oluşan akut inflamatuvar yanıtta neopterinin yeri* [Yüksek Lisans Tezi]. Mersin Üniversitesi.
- Aydın, G. (2024). *Karaciğer sirozu tanılı hastalarda serum resolvin D1 seviyesinin değerlendirilmesi* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
- Baker, E. J., Miles, E. A., Burdge, G. C., Yaqoob, P., & Calder, P. C. (2016). Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans. *Progress in Lipid Research*, 64, 30–56. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.07.002>
- Bannenberg, G., & Serhan, C. N. (2010). Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(12), 1260–1273.
- Basil, M. C., & Levy, B. D. (2016). Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 51–67.
- Berger, M. M., Delodder, F., Liaudet, L., Tozzi, P., Schlaepfer, J., Chiolerio, R. L., & Tappy, L. (2013). Three short perioperative infusions of n-3 PUFAs reduce systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass surgery: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(2), 246–254. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.046573>
- Bielech-Bazyluk, A., Jakubowicz-Zalewska, O., Myśliwiec, H., & Flisiak, I. (2025). Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators and Dietary Omega-3/6 Fatty Acids in Selected Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Antioxidants*, 15(1), 9.
- Binicier, N. A. (2013). *Çalışan kalpte yapılan koroner baypas cerrahisi ile kardiyopulmoner baypas altında yapılan koroner arter baypas cerrahisinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin karşılaştırılması* [Y. L. tezi, Bursa Uludağ University].

- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645–662.
- Calò, L., Bianconi, L., Colivicchi, F., Lamberti, F., Loricchio, M. L., de Ruvo, E., Meo, A., Pandozi, C., Staibano, M., & Santini, M. (2005). N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1723–1728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.079>
- Cambier, S., Gouwy, M., & Proost, P. (2023). The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cellular & Molecular Immunology*, 20(3), 217–251.
- Chattopadhyay, R., Raghavan, S., & Rao, G. N. (2017). Resolvin D1 via prevention of ROS-mediated SHP2 inactivation protects endothelial adherens junction integrity and barrier function. *Redox Biology*, 12, 438–455.
- Chiang, N., Fredman, G., Bäckhed, F., Oh, S. F., Vickery, T., Schmidt, B. A., & Serhan, C. N. (2012). Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature*, 484(7395), 524–528. <https://doi.org/10.1038/nature11042>
- Christensen, J. H. (2003). n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. Emphasis on heart rate variability. *Danish Medical Bulletin*, 50(4), 347–367.
- Christou, G. A., Christou, K. A., Korantzopoulos, P., Rizos, E. C., Nikas, D. N., & Goudevenos, J. A. (2015). The Current Role of Omega-3 Fatty Acids in the Management of Atrial Fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 22870–22887. <https://doi.org/10.3390/ijms160922870>
- Colussi, G., Catena, C., Fagotto, V., Darsiè, D., Brosolo, G., Bertin, N., & Sechi, L. A. (2019). Atrial fibrillation and its complications in arterial hypertension: The potential preventive role of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(12), 1937–1948. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1434126>
- Costanzo, S., di Niro, V., Castelnuovo, A. D., Gianfagna, F., Donati, M. B., de Gaetano, G., & Iacoviello, L. (2013). Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 146(4), 906–911. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.03.015>
- Çelik, E. E. (2017). *Behçet hastalarında resolvin E1 düzeyinin klinik ve laboratuvar sonuçları ile ilişkisi* [Uzmanlık Tezi]. Ankara Üniversitesi.
- Dalli, J., Winkler, J. W., Colas, R. A., Arnardottir, H., Cheng, C. Y. C., Chiang, N., & Serhan, C. N. (2013). Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are potent immunoresolvents. *Chemistry & Biology*, 20(2), 188–201.

- Day, J. R. S., & Taylor, K. M. (2005). The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery*, 3(2), 129–140.
- Driscoll, D. F., Welty, F. K., & Bistran, B. R. (2023). Omega-3 Fatty Acids as Antiarrhythmic Drugs: Upstream Target Modulators Affecting Acute and Long-Term Pathological Alterations in Cardiac Structure and Function. *Critical Care Explorations*, 5(10), e0977. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000977>
- Emery, J. A., Hermon, K., Hamid, N. K., Donald, J. A., & Turchini, G. M. (2013). Δ -6 desaturase substrate competition: dietary linoleic acid (18:2n-6) has only trivial effects on α -linolenic acid (18:3n-3) bioconversion in the teleost rainbow trout. *PLoS ONE*, 8(2), e57463.
- Feguri, G. R., de Lima, P. R. L., de Cerqueira Borges, D., Toledo, L. R., Batista, L. N., Silva, T. C. E., Segri, N. J., & de Aguilar-Nascimento, J. E. (2017). Preoperative carbohydrate load and intraoperatively infused omega-3 polyunsaturated fatty acids positively impact nosocomial morbidity after coronary artery bypass grafting: a double-blind controlled randomized trial. *Nutrition Journal*, 16(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0245-6>
- Ferreira, I., Falcato, F., Bandarra, N., & Rauter, A. P. (2022). Resolvins, protectins, and maresins: DHA-derived specialized pro-resolving mediators, biosynthetic pathways, synthetic approaches, and their role in inflammation. *Molecules*, 27(5), 1677.
- Ferreira, L. O., Vasconcelos, V. W., Lima, J. S., Neto, J. R. V., da Costa, G. E., Esteves, J. C., de Sousa, S. C., Moura, J. A., Santos, F. R. S., Filho, J. M. L., Protásio, M. R., Araújo, P. S., Lemos, C. J. D. S., Resende, K. D., & Lopes, D. C. F. (2023). Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights. *Journal of Personalized Medicine*, 13(10), 1506. <https://doi.org/10.3390/jpm13101506>
- Gao, L., Faibish, D., Fredman, G., Herrera, B. S., Chiang, N., Serhan, C. N., & Gyurko, R. (2013). Resolvin E1 and chemokine-like receptor 1 mediate bone preservation. *The Journal of Immunology*, 190(2), 689–694.
- Gündöner, S. (2023). Erişkin Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass Yönetimi. *Türk Journal of Clinical Cardiology and Perfusion*, 1(1), 1–7.
- Güvenç, K. K. (2021). *Kardiyovasküler ve periodontal hastalıklı bireylerde periodontal tedavinin salya omega-3 seviyeleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi* [Uzmanlık Tezi]. Süleyman Demirel Üniversitesi.
- Harwood, J. L. (2023). Polyunsaturated fatty acids: conversion to lipid mediators, roles in inflammatory diseases and dietary sources. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8838.
- Hasturk, H., Kantarci, A., Goguet-Surmenian, E., Blackwood, A., Andry, C., Serhan, C. N., & Dyke, T. E. V. (2007). Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *The Journal of Immunology*, 179(10), 7021–7029. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.10.7021>

- Haworth, O., Cernadas, M., & Levy, B. D. (2011). NK cells are effectors for resolvin E1 in the timely resolution of allergic airway inflammation. *The Journal of Immunology*, 186(11), 6129–6135. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004007>
- Heidt, M. C., Vician, M., Stracke, S. K., Stadlbauer, T., Grebe, M. T., Boening, A., Vogt, P. R., & Erdogan, A. (2009). Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 57(5), 276–280. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185301>
- Ismail, A., Semien, G., Sharma, S., Collier, S. A., & Miskolczi, S. Y. (2024). Cardiopulmonary Bypass. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Ji, R. R., Xu, Z. Z., Strichartz, G., & Serhan, C. N. (2011). Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends in Neurosciences*, 34(11), 599–609.
- Joffre, C., Rey, C., & Layé, S. (2019). N-3 polyunsaturated fatty acids and the resolution of neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1022.
- Karaaslanlı, A. (2023). *Anevrizmal subaraknoid kanamalı hastalarda beyin omurilik sıvısında resolvin D1 (RDV1) düzeyi ile vazospazm arasındaki ilişki* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
- Kasuga, K., Yang, R., Porter, T. F., Agrawal, N., Petasis, N. A., Irimia, D., Toner, M., & Serhan, C. N. (2008). Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *The Journal of Immunology*, 181(12), 8677–8687. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8677>
- Kılınç, A. (2012). *Kardiyopulmoner bypass eşliğinde koroner arter bypass greft uygulanan olgularda sistemik enflamatuvar yanıtın azaltılmasında olmesartan medoksimilin etkinliği* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Fırat Üniversitesi.
- Krishnamoorthy, S., Recchiuti, A., Chiang, N., Yacoubian, S., Lee, C. H., Yang, R., Petasis, N. A., & Serhan, C. N. (2010). Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(4), 1660–1665. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907342107>
- Kulkarni, A., Nadler, J. L., Mirmira, R. G., & Casimiro, I. (2021). Regulation of tissue inflammation by 12-lipoxygenases. *Biomolecules*, 11(5), 717.
- Lee, J. M., Lee, H., Kang, S., & Park, W. J. (2016). Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. *Nutrients*, 8(1), 23. <https://doi.org/10.3390/nu8010023>
- Li, C., Wu, X., Liu, S., Shen, D., Zhu, J., & Liu, K. (2020). Role of Resolvins in the Inflammatory Resolution of Neurological Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 612. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00612>
- Li, S., Price, R., Phiroz, D., Swan, K., & Crane, T. A. (2005). Systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass and strategies. *Journal of Extra-Corporeal Technology*, 37(2), 180–188.

- Liu, C., Fan, D., Lei, Q., Lu, A., & He, X. (2022). Roles of resolvins in chronic inflammatory response. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14883.
- López-Vicario, C., Rius, B., Alcaraz-Quiles, J., García-Alonso, V., Lopategi, A., Titos, E., & Clària, J. (2016). Pro-resolving mediators produced from EPA and DHA: Overview of the pathways involved and their mechanisms in metabolic syndrome and related liver diseases. *European Journal of Pharmacology*, 785, 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.092>
- Nuño-Pulido, J. J., Gopar-Nieto, R., Rojas-Velasco, G., & Manzur-Sandoval, D. (2026). Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiopulmonary Bypass: Prevalence, Predictors, and Outcomes. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 502021.
- Oehler, B., Mohammadi, M., Viciano, C. P., Hackel, D., Hoffmann, C., Brack, A., & Rittner, H. L. (2017). Peripheral Interaction of Resolvin D1 and E1 with Opioid Receptor Antagonists for Antinociception in Inflammatory Pain in Rats. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 242. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00242>
- Öksüz, Ö. Y. (2018). *Bipolar bozukluk hastalarının manik ve depresif dönemleri ile ötimik dönemdeki serum resolvin D1 (RvD1) düzeylerinin karşılaştırılması* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
- Öner, F. (2019). *Diyabetin periodontal hastalıkla ilişkisinde yardımcı T hücrelerinin rolü ve resolvinin iltihapsal patogeneze üzerindeki etkisi* [Doktora Tezi]. İstanbul Üniversitesi.
- Özgüler, . M. (2012). *Kardiyopulmoner bypass eşliğinde koroner arter bypass greft uygulanan olgularda sistemik enflamatuvar yanıtın azaltılmasında rosuvastatin'in etkinliği* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Fırat Üniversitesi.
- Padak, M. (2013). *Kardiyopulmoner bypass sırasında akciğer ventilasyonunun total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Harran Üniversitesi.
- Paparella, D., Yau, T. M., & Young, E. (2002). Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 21(2), 232–244.
- Pintar, T., & Collard, C. D. (2003). The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology Clinics of North America*, 21(3), 453–464. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(03\)00039-7](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(03)00039-7)
- Rasquel-Oliveira, F. S., Silva, M. D. V. D., Martelossi-Cebinelli, G., Fattori, V., Casagrande, R., & Jr, W. A. V. (2023). Specialized pro-resolving lipid mediators: endogenous roles and pharmacological activities in infections. *Molecules*, 28(13), 5032.
- Serefko, A., Jach, M. E., Pietraszuk, M., Świąder, M., Świąder, K., & Szopa, A. (2024). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8675.

- Serhan, C. N., Arita, M., Hong, S., & Gotlinger, K. (2004). Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids*, 39(11), 1125–1132. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1339-7>
- Serhan, C. N., Chiang, N., & Dyke, T. E. V. (2008). Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 349–361.
- Serhan, C. N., Dalli, J., Colas, R. A., Winkler, J. W., & Chiang, N. (2015). Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 397–413.
- Serhan, C. N., Libreros, S., & Nshimiyimana, R. (2022). E-series resolvins metabolome, biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammation-resolution: Preparing SPMs for long COVID-19, human clinical trials, and targeted precision nutrition. *Seminars in Immunology*, 59, 101597.
- Shkundin, A., & Halaris, A. (2024). IL-8 (CXCL8) correlations with psychoneuroimmunological processes and neuropsychiatric conditions. *Journal of Personalized Medicine*, 14(5), 488.
- Spite, M., & Serhan, C. N. (2010). Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circulation Research*, 107(10), 1170–1184.
- Suchner, U. (2026). Revisiting Bill Lands' hypotheses: HUFA balance, immuno-metabolic regulation, and conflicting clinical evidence. *Nutrients*, 18(4), 626.
- Tassani, P., Schad, H., Winkler, C., Bernhard, A., Ettner, U., Braun, S. L., & Richter, J. A. (2002). Capillary leak syndrome after cardiopulmonary bypass in elective, uncomplicated coronary artery bypass grafting operations: does it exist? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 123(4), 735–741.
- Topak, R. (2022). *Kardiyopulmoner bypass prime volümündeki değişimin, intraoperatif/postoperatif kan kullanımı ve sistemik enflamasyon üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Uddin, M., & Levy, B. D. (2011). Resolvins: natural agonists for resolution of pulmonary inflammation. *Progress in Lipid Research*, 50(1), 75–88.
- Valente, M., Dentoni, M., Bellizzi, F., Kuris, F., & Gigli, G. L. (2022). Specialized pro-resolving mediators in neuroinflammation: overview of studies and perspectives of clinical applications. *Molecules*, 27(15), 4836.
- Veljović, M., Popadić, A., Vukić, Z., Ilić, R., Trifunović, Z., Antunović, M., Mandarić, V., Tisma, S., & Marković, Z. (2013). Myocardial protection during elective coronary

- artery bypasses grafting by pretreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Vojnosanitetski Pregled*, 70(5), 484–492. <https://doi.org/10.2298/vsp1305484v>
- Wei, C., Guo, S., Liu, W., Jin, F., Wei, B., Fan, H., & Duan, C. (2021). Resolvin D1 ameliorates inflammation-mediated blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in rats by modulating A20 and NLRP3 inflammasome. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 610734.
- Yaşar, S. A. (2020). *Şizofreni hastalarında atak ve remisyon döneminde serum resolvin D1, IFN- γ ve TNF- α düzeylerinin incelenmesi* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
- Yenice, H. (2012). *Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda melatonin SIRS bağlantısı* [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Mersin Üniversitesi.
- Yılmaz, A. (2024). *Pro-çözücü lipid mediyatörlerinin nefrotik sendrom patogenezi ile ilişkisi* [Doktora Tezi]. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa.
- Zhang, X., Wang, T., Gui, P., Yao, C., Sun, W., Wang, L., Wang, H., Xie, W., Yao, S., Lin, Y., & Wu, Q. (2013). Resolvin D1 reverts lipopolysaccharide-induced TJ proteins disruption and the increase of cellular permeability by regulating I κ B α signaling in human vascular endothelial cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 185715. <https://doi.org/10.1155/2013/185715>
- Zia, B., Elmeky, M., Azimullah, S., Jha, N. K., Meeran, M. F. N., & Ojha, S. K. (2025). The Multifaceted Role of Neuroprotectin D1: Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Insights in Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, 23(10), 1215–1231. <https://doi.org/10.2174/011570159X365720250225080257>