



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN HASTALARDA İNTERLÖKİN-41,
GALEKTİN-3 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Gizem SEYMAN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ**

**ŞANLIURFA
2026**



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN HASTALARDA İNTERLÖKİN-41,
GALEKTİN-3 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Gizem SEYMAN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ**

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

**ŞANLIURFA
2026**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi, değerlendirilmesi ve tamamlanması sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, bilimsel bakış açısı ve değerli önerileriyle her aşamada destek olan, tez danışmanım ve Perfüzyon Bölüm Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK'a

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih AYDIN'a

Tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde malzeme temini ve laboratuvar çalışmalarında değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. İsmail KOYUNCU'ya

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinin planlanması, uygulanması ve yorumlanması sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, değerli katkıları ve destekleri için Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye

Tez çalışmam kapsamında gerçekleştirilen laboratuvar analizlerinin titizlikle yürütülmesindeki katkıları, özverili çalışmaları ve destekleri için Uzm. Biyolog Özgür YÜKSEKDAĞ'a

Tez çalışmam kapsamında gerçekleştirilen kan örneklerinin alınması sürecindeki katkıları ve destekleri için Öğr. Gör. Ezhar KORKMAZ ERSÖZ'e

Klinik uygulamalar süresince bilgi, deneyim ve rehberliğiyle bana her zaman destek olan, perfüzyon mesleğine olan ilgimin ve bu mesleği yapma isteğimin gelişmesinde önemli katkıları bulunan, mesleki gelişimim için elinden gelen her türlü desteği sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Murat Ziya BAĞIŞ'a

Akademik kariyer hedeflerimin şekillenmesinde önemli katkıları bulunan, bilimsel bakış açımın gelişmesine destek olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, moral ve motivasyonu bana güç veren Prof. Dr. Ercan ÇELİK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle akademik gelişimime katkı sağlayan, destek ve yardımlarını her zaman hissettiren Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ'a

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi, deneyim ve değerli destekleriyle her zaman yanımda olan, yardım ve katkılarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Yasemin HACANLI'ya

Akademik hayatıma katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, destekleri ve dostluklarıyla yanımda olan değerli arkadaşlarım Musa DEMİR, Salih KAPLAN, Mehmet BİLEN ve Mehmet ÇAYIR'a

Hayatım boyunca sevgileri, emekleri, sabırları ve fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan; bana olan inançlarını hiçbir zaman kaybetmeyen, eğitim hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda bana umut, güç ve cesaret veren; koşulsuz sevgileri, sonsuz anlayışları ve sarsılmaz güvenleriyle bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan canım annem Hürriyet SEYMAN ile kıymetli babam İbrahim Halil SEYMAN'a

Eğitim hayatım boyunca sevgileri, anlayışları, destekleri ve bana duydukları güvenle her zaman yanımda olan, başarılarımda sevincimi, zorluklarımda ise yükümü paylaşan değerli kardeşlerim M. Mustafa SEYMAN ve Y. Emre SEYMAN'a

Bu tez; Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 25254 proje numarası ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı HÜBAP'a en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ONAY

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	6
1.1.1. Kalbin Anatomisi ve Fizyolojisi	6
1.1.1.1. Kalbin Anatomisi	6
1.1.1.2. Kalbin Fizyolojisi	11
1.1.2. Kardiyopulmoner Bypass	12
1.1.2.1. Kardiyopulmoner Bypassın Tanımı	12
1.1.2.2. Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçesi	12
1.1.2.3. Kardiyopulmoner Bypassın Uygulama Prensipleri	13
1.1.2.4. Kardiyopulmoner Bypass Devresinin Bileşenleri	14
1.1.2.5. Kardiyopulmoner Bypassın Endikasyonları ve Kullanım Alanları	16
1.1.2.6. Kardiyopulmoner Bypassın Fizyolojik ve Patofizyolojik Etkileri.....	17
1.1.3. İnterlökinler ve İnterlökin-41	18
1.1.3.1. İnterlökin-41'in Yapısı ve Biyolojik Fonksiyonları	18
1.1.3.2. İnterlökin-41'in Bağışıklık Düzenlenmesi ve İnflamasyondaki Rolü	20
1.1.3.3. İnterlökin-41'in Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü	21
1.1.3.4. İnterlökin-41: Kardiyovasküler Hastalıklarda Potansiyel Bir Biyobelirteç ve Terapötik Hedef.....	24
1.1.4. Galektin-3	25
1.1.4.1. Galektin-3'ün Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü	26
1.1.5. Klotho	28
1.1.5.1. Klotho'nun Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü	29
1.1.5.2. Klotho'nun Biyobelirteç Potansiyeli	31
1.1.5.3. Klotho'nun Ölçümü ve Klinik Değerlendirilmesi	31
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	33
2.1. İnterlökin-41 ile İlgili Çalışmalar	33
2.2. Galektin-3 ile İlgili Çalışmalar	33
2.3. Klotho ile İlgili Çalışmalar	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Dizaynı ve Katılımcılar	36
3.2. Etik Kurul Onayı	36
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler	36
3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler	37
3.5. ELISA Çalışması	37
3.5.1. Human Interleukin-41 (IL-41) ELISA Kit Çalışma Protokolü	38
3.5.2. Human Galectin-3 (LGALS3) ELISA Kit Çalışma Protokolü	39
3.5.3. Human Klotho (KL) ELISA Kit Çalışma Protokolü	40
3.6. Operatif Veriler	41
3.7. İstatistiksel Analiz	41

4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	50
5.1. Biyobelirteçlerin Birlikte Değerlendirilmesi ve Perfüzyon Teknolojisi Açısından Bulguların Yorumu	57
5.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları.....	60
6. SONUÇLAR	63
7. ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	68
ÖZ GEÇMİŞ	79

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOPULMONER BYPASS UYGULANAN HASTALARDA İNTERLÖKİN-41, GALEKTİN-3 VE KLOTHO DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gizem SEYMAN

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK

Yıl: 2026, Sayfa: 79

ÖZET

İnterlökin-41 (IL-41), Galektin-3 ve Klotho; immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon ve fibrotik yeniden yapılanma ile oksidatif stres ve hücreyel korunma mekanizmalarında rol oynadığı bildirilen biyobelirteçler arasında yer almaktadır. Galektin-3 ve Klotho'nun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konulmuş olmakla birlikte, özellikle IL-41'in kardiyovasküler hastalıklardaki biyolojik rolü ve kardiyopulmoner bypass cerrahisi sürecindeki değişimi yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Ayrıca bu üç biyobelirtecın kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan aynı hasta grubunda birlikte değerlendirildiği çalışmaların sınırlı olması, bu alanda yeni araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda plazma IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeylerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemdeki değişiminin değerlendirilmesi ve elde edilen bulguların sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmaya elektif kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan 40 hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grubundan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde, kontrol grubundan ise tek seferde venöz kan örnekleri toplandı. Plazma IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeyleri ticari ELISA kitleri kullanılarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı ile gerçekleştirildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hasta grubunda ameliyat öncesi plazma IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek, Klotho düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Ameliyat sonrasında IL-41 ve Galektin-3 düzeyleri anlamlı düzeyde azalırken, Klotho düzeyleri anlamlı düzeyde arttı ($p<0,001$). IL-41 düzeyleri ile kardiyopulmoner bypass süresi arasında negatif yönlü, Klotho düzeyleri ile aort kros klemp süresi arasında ise zayıf pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Biyobelirteçler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmezken, ROC analizi IL-41, Galektin-3 ve Klotho'nun kardiyovasküler hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede yüksek tanısal performansa sahip olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak, kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeylerinde gözlenen değişiklikler, kardiyopulmoner bypass sonrasında gelişen inflamatuvar, fibrotik ve oksidatif stres ile ilişkili biyolojik süreçleri yansıtabilecek niteliktedir. Ameliyat sonrasında IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinde gözlenen azalma ile Klotho düzeylerindeki artış, revaskülarizasyon sonrasında gelişen biyolojik yanıtın göstergelerinden biri olabilir. Özellikle IL-41'in kardiyovasküler hastalık ve kardiyopulmoner bypass sürecindeki klinik rolüne ilişkin çalışmaların sınırlı olduğu dikkate alındığında, çalışmamızın bu alandaki mevcut bilgi birikimine katkı sağlayacağı değerlendirilmektedir. Ayrıca, bu

üç biyobelirtecın birlikte değerdendirilmesinin kardiyovasküler hastalıkların biyolojik süreçlerini daha kapsamlı ortaya konulmasına katkı sağlayabileceği ve gelecekte tanısıal ile prognostik biyobelirteç panellerinin geliştirilmesine ışıık tutabileceği düşünölmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Kardiyopulmoner bypass, İnterlökin-41, Galektin-3, Klotho, Biyobelirteç

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

INVESTIGATION OF INTERLEUKIN-41, GALECTIN-3, AND KLOTHO LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING CARDIOPULMONARY BYPASS

Gizem SEYMAN

**HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL
CARDIOVASCULAR SURGERY**

Thesis Advisor: Asst. Prof. Mahmut PADAK

Year: 2026, Page: 79

Interleukin-41 (IL-41), Galectin-3, and Klotho are among the biomarkers reported to play roles in the regulation of immune responses, inflammation and fibrotic remodeling, oxidative stress, and cellular protective mechanisms. Although the associations of Galectin-3 and Klotho with cardiovascular diseases have been demonstrated in various clinical and experimental studies, the biological role of IL-41 in cardiovascular diseases and its alterations during cardiopulmonary bypass surgery remain insufficiently elucidated. Furthermore, the limited number of studies concurrently evaluating these three biomarkers within the same patient population undergoing cardiopulmonary bypass surgery highlights the need for further research in this field. This study aimed to evaluate perioperative changes in plasma IL-41, Galectin-3, and Klotho levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery and to compare the findings with those obtained from a control group of healthy individuals.

The study included 40 patients undergoing elective cardiopulmonary bypass surgery and 40 healthy volunteers without any systemic disease. Venous blood samples were collected from the patient group during the preoperative and postoperative periods, whereas a single venous blood sample was obtained from each participant in the control group. Plasma IL-41, Galectin-3, and Klotho levels were determined using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant. Compared with the control group, preoperative plasma IL-41 and Galectin-3 levels were significantly higher, whereas Klotho levels were significantly lower in the patient group ($p < 0.001$). Following surgery, IL-41 and Galectin-3 levels decreased significantly, whereas Klotho levels increased significantly ($p < 0.001$). A significant negative correlation was observed between IL-41 levels and cardiopulmonary bypass duration, while a weak but significant positive correlation was identified between Klotho levels and aortic cross-clamp duration. No significant correlations were observed among the biomarkers. Receiver operating characteristic (ROC) analysis demonstrated that IL-41, Galectin-3, and Klotho exhibited high diagnostic performance in distinguishing patients with cardiovascular disease from healthy individuals. In conclusion, the observed alterations in IL-41, Galectin-3, and Klotho levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery may reflect biological processes associated with inflammation, fibrosis, and oxidative stress following cardiopulmonary bypass. The postoperative decrease in IL-41 and Galectin-3 levels, together with the increase in Klotho levels, may represent indicators of the biological response following revascularization. Given the limited number of studies investigating the clinical role of IL-41 in cardiovascular disease and during cardiopulmonary bypass, the present study is expected to contribute to

the existing body of knowledge in this field. Moreover, the combined evaluation of these three biomarkers may facilitate a more comprehensive characterization of the biological processes underlying cardiovascular diseases and may provide a basis for the future development of diagnostic and prognostic biomarker panels.

KEYWORDS: Cardiopulmonary bypass, Interleukin-41, Galectin-3, Klotho, Biomarker

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Çalışmada incelenen değişkenlerin Shapiro–Wilk normalite analizi sonuçları	43
Çizelge 4.2.	Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Özellikler	44
Çizelge 4.3.	Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri	44
Çizelge 4.4.	Hasta ve kontrol gruplarında IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin karşılaştırılması (Ameliyat öncesi)	45
Çizelge 4.5.	Hasta grubunda ameliyat öncesi ve sonrası IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin karşılaştırılması	46
Çizelge 4.6.	Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası biyobelirteç düzeyleri arasındaki Spearman korelasyon analizi	46
Çizelge 4.7.	Hasta grubunda biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi . .	47
Çizelge 4.8.	Biyobelirteç değişimlerinin (Δ) demografik ve operatif değişkenlerle ilişkisi (Spearman korelasyon analizi)	47
Çizelge 4.9.	Operatif değişkenlerle biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi	48
Çizelge 4.10.	IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin ROC analizi sonuçları	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Kalbin anatomik yapısı (Betts vd., 2013).	7
Şekil 1.2.	Kalbin koroner arter ve venlerinin anatomik dağılımı (ön ve arka görünüm (Betts vd., 2013)).	10
Şekil 1.3.	Kardiyopulmoner bypass devresinin temel bileşenleri ve kan akış yolu. Kardiyopulmoner bypass sırasında venöz kanın ekstrakorporal dolaşıma alınması, rezervuar, pompa, membran oksijenatör, ısı değiştirici ve arteriyel filtre gibi temel devre bileşenlerinden geçirilerek oksijenlendirilmesi ve arteriyel kanül aracılığıyla yeniden sistemik dolaşıma verilmesi şematik olarak gösterilmiştir.	16
Şekil 1.4.	Meteorin benzeri proteinin (Metrnl) biyolojik rolleri. Metrnl'nin nörotrofik, immünomodülatör, metabolik ve kardiyovasküler etkileri şematik olarak gösterilmiştir (Velikova vd., 2025). . . .	20
Şekil 1.5.	IL-41'in miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarındaki koruyucu etkilerine ilişkin önerilen mekanizma. IL-41, AMPK sinyal yolunu aktive ederek makrofaj polarizasyonunu M2 fenotipine yönlendirmekte, inflamatuvar yanıtı baskılamakta ve kardiyomiyo-sit hasarını azaltmaktadır. Bunun sonucunda enfarktüs alanında küçülme ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme meydana gelmektedir. Kaynak olarak Chen vd., (2025)'ten uyarlanmıştır.	24
Şekil 1.6.	Galektin-3'ün moleküler yapısı, biyolojik fonksiyonları, inflamasyon ve fibrotik yeniden yapılanmadaki rolü ile kardiyovasküler hastalıklardaki biyobelirteç potansiyelinin şematik gösterimi (Yazar tarafından Bilimsel literatür temel alınarak hazırlanmıştır).	28
Şekil 1.7.	Klotho proteininin yapısı, başlıca biyolojik etkileri, oksidatif stres ve inflamasyonun düzenlenmesindeki rolü ile kardiyovasküler hastalıklardaki biyobelirteç potansiyelinin şematik gösterimi (Yazar tarafından Bilimsel literatür temel alınarak hazırlanmıştır).	32

KISALTMALAR

ADAM10	Disintegrin ve Metalloproteinaz 10
ADAM17	Disintegrin ve Metalloproteinaz 17
AKT	Protein Kinaz B
AMPK	AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz
ASD	Atriyal Septal Defekt
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
AV	Atriyovenriküler
BSA	Vücut Yüzey Alanı
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CK-MB	Kreatin Kinaz-MB
CO	Kalp Debisi
CRP	C-Reaktif Protein
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GMEM	Glasgow Modified Eagle Medium
FGF23	Fibroblast Büyüme Faktörü-23
HR	Kalp Hızı
hs-CRP	Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
IBM	International Business Machines (SPSS geliştiricisi)
IB	Nükleer Faktör Kappa B İnhibitörü
IQR	Çeyrekler Arası Aralık
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KIT	KIT Reseptör Tirozin Kinaz
LAD	Sol Ön İnen Koroner Arter
LGALS3	Galaktozid Bağlayıcı Lektin Çözünür 3 Geni
MAP	Ortalama Arter Basıncı
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
mTOR	Memeli Rapamisin Hedefi
NF-B	Nükleer Faktör Kappa B

NLRP3	NLR Ailesi Pirin Alanı İçeren 3
NO	Nitrik Oksit
NT-proBNP	N-Terminal Pro-B Tipi Natriüretik Peptit
PI3K	Fosfatidilinozitol 3-Kinaz
PGC1α	Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptör Gama Koaktivatörü-1 Alfa
PKA	Protein Kinaz A
PPARα	Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptör Alfa
PPARδ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edilmiş Reseptör Delta
ROC	Alıcı İşletim Karakteristiği Eğrisi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SA	Sinoatriyal
SIRT1	Sirtuin 1
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı
SV	Atım Hacmi
SvO₂	Miks Venöz Oksijen Satürasyonu
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
ULK1	Unc-51 Benzeri Kinaz 1
VSD	Ventriküler Septal Defekt
DO_{2i}	indekslenmiş oksijen sunumu

1. GİRİŞ

Kardiyopulmoner bypass (KPB), günümüzde açık kalp cerrahisinin güvenli ve etkin bir şekilde uygulanmasını mümkün kılan, kardiyovasküler cerrahide devrim niteliğinde gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Cerrahi girişim sırasında kalp ve akciğerlerin fonksiyonlarını geçici olarak devralarak sistemik dolaşımın, doku perfüzyonunun ve oksijenizasyonun sürdürülebilmesini sağlayan bu teknoloji, koroner arter bypass greftleme, kapak cerrahisi, konjenital kalp hastalıklarının onarımı ve kompleks aort girişimleri gibi çok sayıda ileri kardiyak operasyonun başarıyla gerçekleştirilebilmesine olanak tanımaktadır (Squicciarro vd., 2022; Knežević vd., 2023).

Bununla birlikte KPB, yalnızca dolaşım desteği sağlayan mekanik bir sistem olmayıp, kanın ekstrakorporeal dolaşım devresi içerisinde yapay yüzeylerle temas etmesi, cerrahi travma, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksin salınımı gibi faktörlerin etkisiyle kompleks bir biyolojik yanıtı tetiklemektedir. Bu süreç; kompleman sistemi aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı, lökosit ve trombosit aktivasyonu, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve doku yeniden yapılanması gibi birbirini etkileyen çok sayıda moleküler mekanizmayı kapsamaktadır (Laffey ve Boylan, 2002; Paparella vd., 2002).

KPB sonrasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın şiddeti; postoperatif organ fonksiyonları, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi ile morbidite ve mortalite başta olmak üzere birçok klinik sonucu doğrudan etkileyebilmektedir. Bu nedenle KPB'nin neden olduğu moleküler ve immünolojik değişikliklerin ayrıntılı olarak ortaya çıkarılması, komplikasyonların önlenmesine yönelik yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından güncel kardiyovasküler araştırmaların öncelikli çalışma alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Laffey ve Boylan, 2002; Warren ve Smith, 2009).

Kardiyovasküler hastalığın patogenezi ile KPB sonrasında ortaya çıkan biyolojik yanıt, inflamasyon, oksidatif stres ve fibrotik doku yeniden yapılanmasının birbirini karşılıklı olarak etkilediği karmaşık moleküler mekanizmalar üzerinden şekillenmektedir. Bu süreçler hastalığın başlaması, ilerlemesi ve cerrahi sonrası iyileşme döneminde önemli rol oynamakta olup, tek bir biyobelirtecin bu çok yönlü patofizyolojik değişiklikleri eksiksiz

olarak yansıtması çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle son yıllarda, farklı biyolojik yolları temsil eden biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesine dayanan çoklu biyobelirteç yaklaşımı ön plana çıkmıştır. Bu yaklaşımın, kardiyovasküler hastalıkların moleküler heterojenitesinin daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasına katkı sağlamasının yanı sıra tanılabilirliğin artırılması, bireysel risk sınıflandırmasının güçlendirilmesi, prognozun öngörülmesi ve tedaviye verilen biyolojik yanıtın daha güvenilir şekilde izlenmesi açısından önemli avantajlar sunduğu bildirilmektedir (Braunwald, 2008; Morrow ve de Lemos, 2007; Virani vd., 2021).

Kardiyovasküler hastalıkların tanı, prognoz ve tedavi sürecinin izlenmesinde kardiyak troponinler, kreatin kinaz-MB (CK-MB), C-reaktif protein (CRP) ve natriüretik peptitler gibi biyobelirteçler klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu belirteçler; miyokard hasarının saptanması, inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi ve kardiyak fonksiyon bozukluğunun izlenmesinde önemli bilgiler sunmaktadır. Bununla birlikte, koroner arter hastalığı ve KPB'ın tetiklediği inflamasyon, immün yanıt, oksidatif stres ve fibrotik yeniden yapılanma gibi birbirleriyle etkileşim hâlindeki patofizyolojik mekanizmaların bütüncül olarak değerlendirilmesinde tek bir biyobelirtecin yeterli olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle, birbirinden farklı biyolojik yolları yansıtan biyobelirteçlerin kombine olarak değerlendirilmesine dayanan çoklu biyobelirteç yaklaşımı, hastalığın moleküler özelliklerinin daha kapsamlı ortaya konulması, klinik risk değerlendirmesinin iyileştirilmesi ve tedaviye verilen biyolojik yanıtın daha doğru biçimde izlenebilmesi açısından kardiyovasküler araştırmalarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Morrow ve de Lemos, 2007; Braunwald, 2008; Thygesen vd., 2018).

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel biyobelirteç olarak dikkat çeken moleküllerden biri İnterlökin-41 (IL-41)'dir. Meteorin-benzeri protein (Meteorin-like, Metrnl) olarak da tanımlanan IL-41, immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülen ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış yeni tanımlanmış bir sitokindir. Mevcut deneysel bulgular, IL-41'in proinflamatuvar yanıtın baskılanması, makrofaj polarizasyonunun düzenlenmesi, anjiyogenezin desteklenmesi ve doku onarım süreçlerinin uyarılması gibi mekanizmalarda görev alabileceğini göster-

mehtedir. Ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarı ve deneysel miyokard hasarı modellerinde IL-41 ekspresyonundaki değışikliklerin kardiyak fonksiyonun korunması, oksidatif stresin azaltılması ve kardiyomiyosit hasarının sınırlandırılması ile ilişkili olabileceğı bildirilmiştir (Rao vd., 2014; Hu vd., 2020; Miao vd., 2024). Buna karşın, koroner arter hastalığı bulunan bireylerde ve özellikle KPB cerrahisi uygulanan hastalarda serum IL-41 düzeylerini değlendiren klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle perioperatif dönemde IL-41 düzeylerinde meydana gelen değışimlerin ortaya konulması, KPB'ın tetiklediğı immünolojik yanıtın daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlayabilecek ve bu molekülün klinik biyobelirteç potansiyeline ilişkin yeni veriler sunabilecektir.

Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde inflamatuvar mekanizmaların yanı sıra fibrotik yeniden yapılanma da kardiyak yapısal değışikliklerin belirleyici bileşenlerinden biridir. Bu süreçte önemli düzenleyici moleküllerden biri olan Galektin-3, β-galaktoz bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesi olup başta aktive makrofajlar olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenmektedir. Galektin-3; makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu, miyofibroblast farklılaşması ve ekstraselüler matriks birikiminin düzenlenmesinde görev alarak inflamasyon ile fibrozis arasındaki etkileşimde kritik bir rol üstlenmektedir. Artmış plazma Galektin-3 düzeylerinin aterosklerozun ilerlemesi, kalp yetmezliği gelişimi, olumsuz ventriküler yeniden yapılanma ve majör kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu birçok klinik ve deneysel çalışmada gösterilmiş; bu nedenle Galektin-3, kardiyak fibrozis ve miyokardiyal yeniden yapılanmanın değlendirilmesinde prognostik değeri yüksek biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Blanda vd., 2020; de Boer vd., 2010; Ho vd., 2012). Buna karşın, KPB sonrasında plazma Galektin-3 düzeylerinde meydana gelen perioperatif değışiklikler ve bu değışikliklerin cerrahiye bağı biyolojik yanıt ile ilişkisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle Galektin-3'ün perioperatif dönemde değlendirilmesi, KPB'ın tetiklediğı fibrotik yeniden yapılanma sürecinin daha iyi anlaşılmasına ve klinik biyobelirteç olarak potansiyel kullanımının ortaya konulmasına katkı sağlayabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar ve KPB sürecinde miyokardiyal ve vasküler hasarın gelişiminde rol oynayan temel patofizyolojik mekanizmalardan biri oksidatif strestir.

KPB sırasında artan reaktif oksijen türlerinin üretimi; endotel disfonksiyonu, hücrel hasar, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi ve vasküler yeniden yapılanmanın hızlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bu süreçte yaşlanma karşıtı bir protein olarak tanımlanan Klotho, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri sayesinde hücrel homeostazın korunmasında önemli düzenleyici moleküllerden biri olarak öne çıkmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar, azalmış plazma Klotho düzeylerinin endotel fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon ve artmış kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kuro-o, 2019; Olejnik ve Franczak, 2018; Hu ve Moe, 2012). Buna karşın, KPB uygulanan hastalarda perioperatif plazma Klotho düzeylerindeki değişimleri ve bu değişimlerin KPB neden olduğu oksidatif stres yanıtı ile ilişkisini değerlendiren klinik çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle Klotho'nun perioperatif dönemde incelenmesi, KPB'a bağlı gelişen oksidatif stres mekanizmalarının ve endojen hücrel korunma yanıtlarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilecek, aynı zamanda bu proteinin kardiyovasküler cerrahide potansiyel bir biyobelirteç olarak klinik değerinin ortaya konulmasına yardımcı olabilecektir.

IL-41, Galektin-3 ve Klotho farklı biyolojik yollarda görev almalarına rağmen, kardiyovasküler hastalıklar ve KPB sonrasında gelişen patofizyolojik yanıtın birbirini tamamlayan temel bileşenlerini yansıtan biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir. IL-41'in başlıca immün yanıtın düzenlenmesi, inflamatuvar sürecin kontrolü ve doku onarım mekanizmaları ile ilişkili olduğu; Galektin-3'ün makrofaj aktivasyonu, fibrotik yeniden yapılanma ve ekstraselüler matriks birikiminin önemli düzenleyicilerinden biri olduğu; Klotho'nun ise oksidatif stresin sınırlandırılması, endotel bütünlüğünün korunması ve hücrel yaşlanmanın geciktirilmesine katkı sağlayan koruyucu mekanizmalarda rol aldığı bildirilmektedir (Rao vd., 2014; Hu vd., 2020; de Boer vd., 2011; Kuro-o, 2019). Bu biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi, inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres ekseninde birbirini tamamlayan biyolojik süreçlerin eş zamanlı olarak incelenmesine olanak sağlayarak, tek bir biyobelirtece dayalı yaklaşımlara kıyasla kardiyovasküler hastalıkların moleküler özelliklerinin ve cerrahi revaskülarizasyona verilen biyolojik yanıtın daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasına katkıda bulunabilir. Bu yönüyle çoklu biyobelirteç yaklaşımının, kardiyovasküler cerrahi hastalarında risk değerlendirmesi, prognozun öngörülmesi ve yeni

biyobelirteçlerin klinik kullanım potansiyelinin araştırılması açısından önemli bir araştırma stratejisi olduğu düşünülmektedir (Morrow ve de Lemos, 2007; Braunwald, 2008).

Literatürde IL-41, Galektin-3 ve Klotho'nun kardiyovasküler hastalıklardaki biyolojik işlevleri ve klinik önemi farklı çalışma gruplarında ayrı ayrı araştırılmış olmakla birlikte, bu biyobelirteçlerin KPB uygulanan hastalarda perioperatif dönemde eş zamanlı olarak değerlendirildiği klinik çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Mevcut araştırmaların büyük çoğunluğu tek bir biyobelirtecin tanısal veya prognostik değerine odaklanmış olup, inflamasyon, fibrotik yeniden yapılanma ve oksidatif stresi aynı klinik model içerisinde çoklu biyobelirteç yaklaşımıyla birlikte inceleyen çalışmalar yeterli düzeyde değildir (Morrow ve de Lemos, 2007; Braunwald, 2008). Oysa kardiyovasküler hastalıklar ve KPB'ın oluşturduğu biyolojik yanıt, birbirleriyle sürekli etkileşim hâlinde bulunan çok sayıda moleküler mekanizmanın ortak etkisi sonucunda şekillenmektedir. Bu nedenle farklı patofizyolojik süreçleri temsil eden biyobelirteçlerin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi, yalnızca hastalığın moleküler özelliklerinin daha kapsamlı ortaya konulmasına değil, aynı zamanda cerrahi revaskülarizasyona verilen biyolojik yanıtın daha ayrıntılı değerlendirilmesine ve gelecekte geliştirilebilecek tanısal ve prognostik biyobelirteç panellerine katkı sağlayabilecek önemli bir araştırma yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir (Virani vd., 2021; Braunwald, 2008).

Bu çalışma, inflamasyon, fibrotik yeniden yapılanma ve oksidatif stresi temsil eden IL-41, Galektin-3 ve Klotho biyobelirteçlerinin KPB uygulanan aynı hasta grubunda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde birlikte değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, yalnızca biyobelirteç düzeylerindeki perioperatif değişimlerin belirlenmesine değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ile KPB'ın oluşturduğu biyolojik yanıtın farklı patofizyolojik bileşenlerinin çoklu biyobelirteç yaklaşımı çerçevesinde bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca biyobelirteçlerin tanısal performanslarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi, bu moleküllerin kardiyovasküler hastalıklardaki olası klinik kullanım alanlarının ve çoklu biyobelirteç yaklaşımının tanısal değerinin araştırılmasına katkı sunabilecek önemli bir araştırma perspektifi oluşturmaktadır. Mevcut literatürde bu üç biyobelirtecin KPB uygulanan hastalarda perioperatif dönemde eş zamanlı olarak

değerlendirildiği klinik çalışmaların sınırlı olması göz önüne alındığında, elde edilecek bulguların kardiyovasküler cerrahide biyobelirteç temelli değerlendirme yaklaşımlarına ve gelecekte yapılacak klinik araştırmalara katkı sağlaması beklenmektedir (Morrow ve de Lemos, 2007; Braunwald, 2008; de Boer vd., 2011; Kuro-o, 2019).

Yapılan bu çalışmada, KPB uygulanacak hastalarda plazma IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeylerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde belirlenmesi, elde edilen bulguların sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılması ve bu biyobelirteçlerin KPB sürecindeki olası klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca söz konusu biyobelirteçlerin kardiyovasküler hastalığı olan bireyleri sağlıklı bireylerden ayırt etmedeki tanısal performanslarının araştırılması ve inflamasyon, fibrotik yeniden yapılanma ile oksidatif stresi temsil eden biyolojik süreçlerin çoklu biyobelirteç yaklaşımı çerçevesinde birlikte değerlendirilmesinin sağlayabileceği olası katkının ortaya konulması hedeflenmiştir. Elde edilecek bulguların, KPB sonrasında gelişen biyolojik yanıtın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması ve IL-41, Galektin-3 ile Klotho'nun kardiyovasküler hastalıklarda tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak kullanım potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik gelecekte gerçekleştirilecek klinik araştırmalara bilimsel bir temel oluşturması beklenmektedir (Morrow ve de Lemos, 2007; Braunwald, 2008; Thygesen vd., 2018).

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kalbin Anatomisi ve Fizyolojisi

1.1.1.1. Kalbin Anatomisi

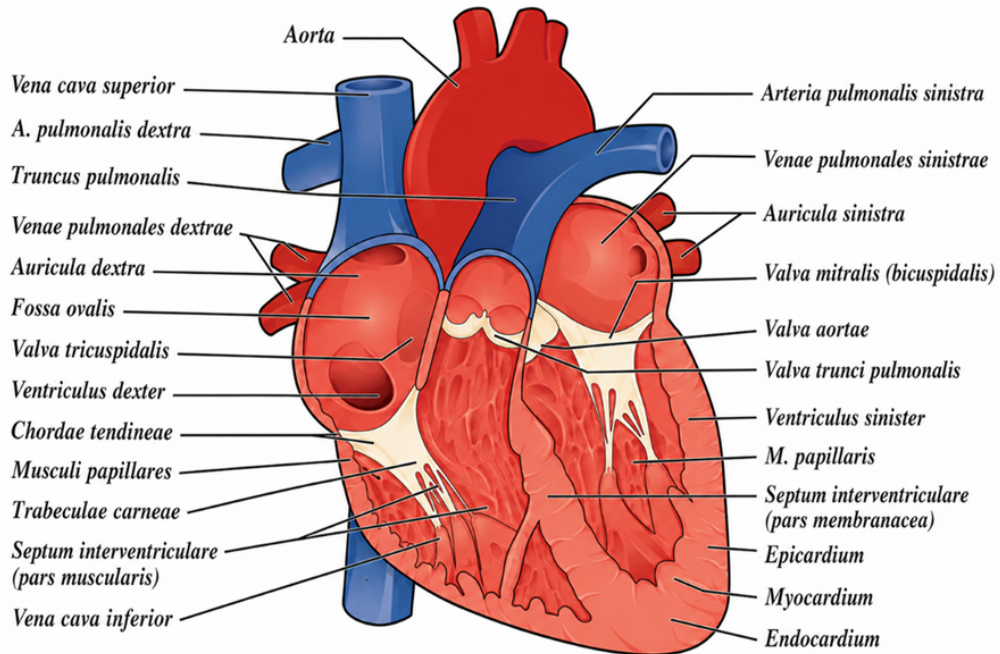
Kalbin Yerleşimi ve Genel Özellikleri

Kalp, dolaşım sisteminin temel organı olup mediastinumda, sternumun arkasında, üçüncü ile altıncı kostal kıkırdaklar arasında yer alan kas yapılı bir organdır. Organizmanın metabolik gereksinimlerini karşılamak amacıyla oksijen ve besin maddelerince zengin kanın dokulara ulaştırılmasını, metabolik atıkların uzaklaştırılmasını ve pulmoner ile sistemik dolaşımın sürekliliğini sağlar. Anatomik olarak dört odacık, dört kapak, koroner damarlar ve özelleşmiş ileti sisteminden oluşan kalpte sağ bölüm, sistemik venöz dolaşımdan gelen oksijenlenmemiş kanı akciğerlere; sol bölüm ise oksijenlenmiş kanı sistemik dolaşıma

pompalayarak doku perfüzyonunun devamlılığını sağlar (Volpe & Makaryus, 2023; Guyton & Hall, 2011).

Kalbin büyük bölümü toraksın orta hattının solunda yer almakla birlikte, sağ atriyum ve sağ ventrikül orta hattın sağına uzanmaktadır. Piramidal şekle sahip olan kalbin apeksi sol ventrikül tarafından, tabanı ise büyük ölçüde sağ ve sol atriyumlar tarafından oluşturulur. Erişkinlerde kalbin uzun eksenini yaklaşık 12–13 cm olup ortalama ağırlığı kadınlarda 250 g, erkeklerde ise 300 g'dır. Bununla birlikte, yaş, cinsiyet ve vücut yapısına bağlı olarak bu değerlerde değişkenlik görülebilmektedir (Standring, 2016, ss. 997–998).

Kalp, dışta fibröz, içte ise seröz perikarddan oluşan iki katlı bir zar sistemi ile çevrilidir. Seröz perikardın visseral yaprağı epikard olarak adlandırılır ve visseral ile parietal yapraklar arasında bulunan perikard sıvısı, kalbin hareketleri sırasında oluşan sürtünmeyi azaltır. Kalbin yapısal bütünlüğü, fibröz halkalar ve fibröz üçgenlerden oluşan fibröz iskelet tarafından sağlanmaktadır. Bu yapı, kalp kapaklarına mekanik destek sağlamasının yanı sıra atriyumlar ile ventriküller arasında elektriksel yalıtım oluşturarak uyarının fizyolojik olarak His demeti aracılığıyla ventriküllere iletilmesine olanak sağlar (Cook vd., 2010, s. 697; Standring, 2016, ss. 997–998; Anderson vd., 2013, ss. 14–15).



Şekil 1.1. Kalbin anatomik yapısı (Betts vd., 2013).

Kalp Odacıkları ve Kapakları

Kalp, sağ atriyum, sağ ventrikül, sol atriyum ve sol ventrikül olmak üzere dört odacıktan oluşmaktadır. Bu odacıklar, pulmoner ve sistemik dolaşımın sürekliliğini sağlayacak şekilde koordineli olarak çalışır. Sağ kalp, sistemik venöz dolaşımdan gelen oksijenlenmemiş kanı pulmoner dolaşıma gönderirken; sol kalp, akciğerlerde oksijenlenen kanı sistemik dolaşıma pompalayarak doku perfüzyonunun sürdürülmesini sağlar. Atriyumlar ile ventriküller dış yüzeyde atriyoventriküler oluk (sulcus coronarius) ile birbirinden ayrılırken, sağ ve sol ventriküller interventriküler septum ile ayrılmaktadır (Standring, 2016, ss. 997–998).

Sağ atriyum, sistemik venöz dolaşımdan dönen deoksijenize kanın vena cava superior ve vena cava inferior aracılığıyla toplandığı kardiyak boşluktur. Kan, triküspit kapaktan geçerek sağ ventriküle ulaşır ve buradan pulmoner kapak aracılığıyla pulmoner artere, ardından akciğerlere gönderilir. **Sol atriyum** ise dört pulmoner venden gelen oksijenize kanı toplar ve mitral kapak aracılığıyla sol ventriküle iletir. Kalbin en kalın miyokard tabakasına sahip olan **sol ventrikül**, kanı aort kapağı aracılığıyla sistemik dolaşıma pompalayarak tüm dokuların perfüzyonunun sürdürülmesini sağlar (Standring, 2016, ss. 1000–1006; Anderson vd., 2013, ss. 14–15, 43–44).

Kalpte kan akışının tek yönlü olarak sürdürülmesi, atriyoventriküler ve semilunar kapakların koordineli çalışmasıyla sağlanmaktadır. Atriyoventriküler kapaklar sağ tarafta triküspit, sol tarafta ise mitral kapaktan oluşurken; semilunar kapaklar pulmoner ve aort kapaklarını içerir. Kardiyak siklus boyunca intrakardiyak basınçta meydana gelen değişikliklere bağlı olarak açılıp kapanan bu kapaklar, kanın tek yönlü akışını sağlayarak regürjitasyonu önler (Anderson vd., 2013, s. 52; Guyton & Hall, 2011).

Aort ve pulmoner kapaklar üç semilunar yaprakçıktan oluşurken, mitral kapak iki, triküspit kapak ise ön, arka ve septal olmak üzere üç yaprakçığa sahiptir. Mitral kapak, korda tendinealar ve papiller kaslarla koordineli olarak çalışarak sistol sırasında kapak yaprakçıklarının sol atriyuma prolabe olmasını önler. Aort kapağı sistol sırasında kanın aortaya geçişine izin verirken, diyastolde kanın sol ventriküle geri akışını engeller. Pulmoner kapak ise sağ ventrikülden pulmoner artere kan geçişini düzenleyerek tek yönlü kan akışının sürdürülmesine katkıda bulunur (Weinhaus, 2015, ss. 70–75; Kouchoukos vd., 2013, s. 16;

Anderson vd., 2013, ss. 73–79).

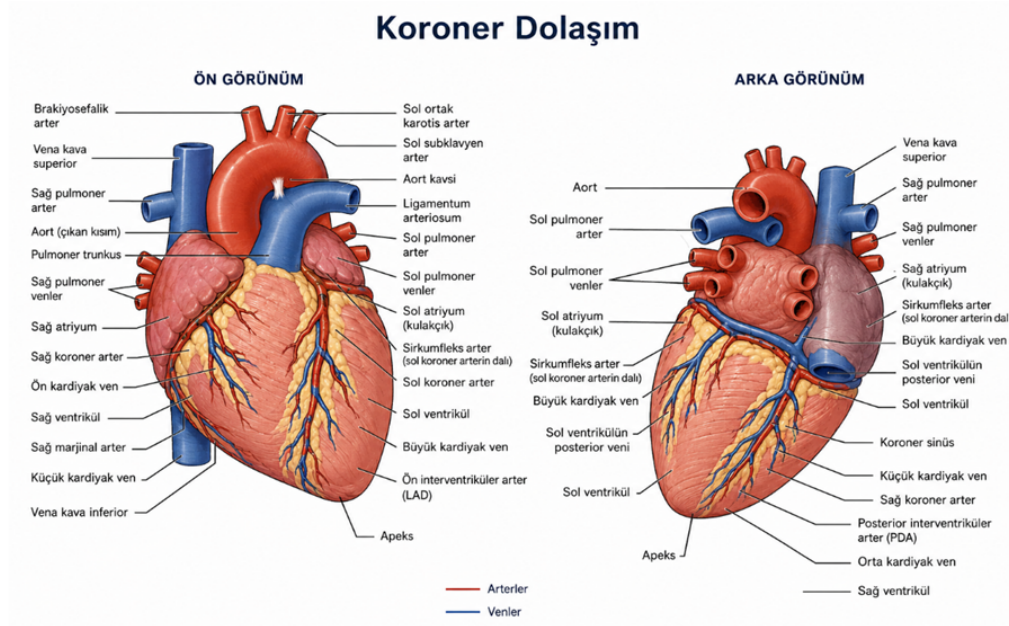
Koroner Dolaşım

Kalbin yüksek metabolik gereksinimi, aort kökünden köken alan sağ ve sol koroner arterlerden oluşan koroner dolaşım sistemi tarafından karşılanmaktadır. Sağ ve sol koroner arterler ile bunların dalları, atriyoventriküler ve interventriküler oluklar boyunca seyrederek miyokardın oksijen ve besin gereksinimini karşılar (Standring, 2016, s. 1016).

Koroner dolaşımın anatomik yapısı bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Koroner dominans, posterior desendan arterin köken aldığı koroner artere göre belirlenir. Posterior desendan arterin sağ koroner arterden köken alması **sağ koroner dominans**, sirkumfleks arterden köken alması ise **sol koroner dominans** olarak tanımlanmaktadır. Toplumda en sık görülen koroner dominans paterni sağ koroner dominanttır (Standring, 2016, ss. 1016–1019).

Sağ koroner arter, sağ aort sinüsünden köken alarak sağ atriyum, sağ ventrikül ile çoğu bireyde sinoatriyal düğüm, atriyoventriküler düğüm ve sağ kalp yapılarının önemli bir kısmının kanlanmasını sağlar. Sol koroner arter ise sol aort sinüsünden köken aldıktan sonra anterior interventriküler dal (LAD) ve sirkumfleks dala ayrılarak sol ventrikül, sol atriyum ve interventriküler septumun büyük bölümünün kanlanmasını sağlar (Anderson vd., 2013, ss. 96–99).

Miyokardın venöz dönüşü büyük ölçüde koroner sinüs aracılığıyla sağ atriyuma gerçekleşirken, ön kardiyak venler ve en küçük kardiyak venler (Thebesius venleri) de venöz drenaja katkıda bulunmaktadır. Kardiyak lenfatik sistem ise miyokardda oluşan lenf sıvısının bölgesel lenf düğümlerine taşınmasında görev alır (Standring, 2016, ss. 1020–1021). Koroner dolaşım; sağ ve sol koroner arterler, bu arterlerin dalları ve koroner venlerden oluşan bütünlük bir damar ağıdır (Şekil 2.2) (Betts vd., 2013).



Şekil 1.2. Kalbin koroner arter ve venlerinin anatomik dağılımı (ön ve arka görünüm (Betts vd., 2013)).

Kardiyak İleti Sistemi

Kalbin ritmik elektriksel aktivitesi, uyarının oluşumu ve iletiminden sorumlu özelleşmiş kardiyak ileti sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bu sistem; sinoatriyal (SA) düğüm, atriyoventriküler (AV) düğüm, His demeti, sağ ve sol dal demetleri ile Purkinje liflerinden oluşur. Kardiyak ileti sistemi, atriyumlar ile ventriküller arasında uyarının koordineli bir şekilde iletilmesini sağlayarak kalbin senkronize kasılmasına katkıda bulunur.

Kalbin doğal uyarı merkezi olan sinoatriyal (SA) düğüm, sağ atriyumun üst bölümünde, vena cava superiorun açıldığı bölgenin yakınında yer alır ve spontan depolarizasyon oluşturarak kardiyak ritmi başlatır. Oluşan uyarılar atriyumlara yayıldıktan sonra atriyoventriküler (AV) düğümüne iletilir. AV düğümde meydana gelen kısa süreli fizyolojik gecikme, atriyumların ventriküllerden önce kasılmasına olanak tanır. Elektriksel uyarı daha sonra His demeti, sağ ve sol dal demetleri ile Purkinje lifleri aracılığıyla ventrikül miyokardına iletilir ve ventriküllerin eş zamanlı, koordineli şekilde kasılması gerçekleşir (Anderson vd., 2013, ss. 43–44; Guyton & Hall, 2011).

1.1.1.2. Kalbin Fizyolojisi

Kalbin Pompa Fonksiyonu ve Dolaşımı

Kalp, pulmoner ve sistemik dolaşımın sürekliliğini sağlayan temel pompa organıdır. Pulmoner dolaşım, oksijenlenmemiş kanın akciğerlere taşınarak gaz değişiminin gerçekleşmesini sağlarken; sistemik dolaşım, oksijenlenmiş kanın organ ve dokulara ulaştırılmasını ve metabolik atıkların venöz dolaşım aracılığıyla yeniden kalbe taşınmasını sağlar (Guyton & Hall, 2011; Betts vd., 2013).

Sistemik dolaşımdan dönen deoksijenize kan sağ atriya ulaşmışktan sonra sağ ventriküle geçer ve pulmoner arter aracılığıyla akciğerlere taşınır. Akciğerlerde oksijenlenen kan ise pulmoner venler yoluyla sol atriya döner, buradan sol ventriküle geçerek aort aracılığıyla sistemik dolaşıma pompalanır. Kalp içerisindeki tek yönlü kan akışı, atriyoventriküler ve semilunar kapakların intrakardiyak basınç değişikliklerine bağlı olarak koordineli biçimde açılıp kapanmasıyla sağlanır. Bu mekanizma, geriye kan kaçışını önleyerek kalbin etkin pompa fonksiyonunun sürdürülmesine katkıda bulunur (Guyton & Hall, 2011; Betts vd., 2013).

Kardiyak Siklus

Kardiyak siklus, kalbin bir atımı sırasında meydana gelen elektriksel ve mekanik olayların oluşturduğu döngü olup sistol ve diyastol olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır. Sistol fazında ventriküller kasılarak kanı aort ve pulmoner artere pompalar; diyastol fazında ise gevşeyerek kanla dolar. Atriyoventriküler ve semilunar kapakların intrakardiyak basınç değişikliklerine bağlı olarak koordineli biçimde açılıp kapanması, kanın kalp içerisindeki tek yönlü akışının sürdürülmesini sağlar (Guyton & Hall, 2011, ss. 105–107; Betts vd., 2013).

Kalp Debisi ve Düzenlenmesi

Kalp debisi (Cardiac Output, CO), kalbin bir dakikada sistemik dolaşıma pompaladığı toplam kan hacmi olup atım hacmi (Stroke Volume, SV) ile kalp hızının (Heart Rate, HR) çarpımıyla hesaplanır.

$$CO = SV \times HR$$

Sağlıklı erişkinlerde ortalama atım hacmi yaklaşık 70 mL, kalp debisi ise yaklaşık 5 L/dk'dır. Kalp debisi; kalp hızı, ön yük (preload), art yük (afterload) ve miyokard kontraktilesi arasındaki etkileşim sonucunda düzenlenmektedir (Betts vd., 2013).

Ön yük (preload), ventriküllerin diyastol sonundaki dolum hacmini ifade eder ve Frank-Starling mekanizması'na göre fizyolojik sınırlar içerisinde artması, atım hacminde artışa neden olur. Art yük (afterload), ventriküllerin kanı dolaşıma pompalarken karşılaştığı direnci tanımlar. Miyokard kontraktilesi ise sempatik sinir sistemi ve çeşitli farmakolojik ajanlardan etkilenecek kalp debisinin düzenlenmesine katkıda bulunur (Guyton & Hall, 2011, ss. 110–113; Bersten, 2013).

1.1.2. Kardiyopulmoner Bypass

1.1.2.1. Kardiyopulmoner Bypassın Tanımı

Kardiyopulmoner bypass (KPB), açık kalp cerrahisi sırasında kalp ve akciğerlerin fonksiyonlarını geçici olarak devralan ekstrakorporeal dolaşım yöntemidir. Bu süreçte hastadan alınan venöz kan, vücut dışında oksijenlendirilip filtrelendikten sonra yeniden arteriyel dolaşıma verilerek sistemik perfüzyonun ve gaz değişiminin sürekliliği sağlanmaktadır (Alvarado & Pinsky, 2023).

KPB devresi; venöz ve arteriyel kanüller, venöz rezervuar, pompa sistemi, membran oksijenatörü ve ısı değiştiriciden oluşmaktadır. Bu bileşenler, dolaşımın sürdürülmesi, kanın oksijenlendirilmesi, karbondioksitin uzaklaştırılması ve vücut sıcaklığının kontrolünün sağlanmasında görev alır. KPB uygulaması, cerrah, perfüzyonist ve anestezi ekibinin koordineli çalışmasını gerektiren multidisipliner bir süreçtir (Susak vd., 2016).

1.1.2.2. Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçesi

KPB teknolojisinin gelişimi, açık kalp cerrahisinin ilerlemesiyle paralellik göstermektedir. KPB öncesi dönemde cerrahi girişimler, kalbin yüzeyi ve büyük damarlarla sınırlı kalmış; kalp boşluklarında güvenli cerrahi girişimlerin gerçekleştirilebilmesi ise dolaşım ve gaz değişimini geçici olarak sürdürebilecek bir sisteme duyulan gereksinimi ortaya çıkarmıştır (Gross & Hubbard, 1984; Crafoord & Nylin, 1945; Blalock & Taussig, 1984; Weisse, 2009).

1950’li yılların başlarında kontrollü hipotermi ve çapraz dolaşım teknikleri, açık kalp cerrahisinin gelişimine önemli katkılar sağlamıştır. Modern KPB teknolojisinin temelleri ise John H. Gibbon tarafından geliştirilen kalp-akciğer makinesi ile atılmış ve 1953 yılında bu sistem kullanılarak ilk başarılı açık kalp ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Daha sonra John Kirklin ve Mayo Clinic ekibi ile C. Walton Lillehei ve çalışma arkadaşlarının geliştirdiği cerrahi teknikler sayesinde KPB’nin klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (Lewis & Taufic, 1953; Cooper, 2010; Shumacker, 1999; Kirklin vd., 1955; Lillehei vd., 1956; Stephenson, 2007).

KPBteknolojisindeki en önemli gelişmelerden biri, oksijenatör sistemlerinin geliştirilmesi olmuştur. İlk dönemlerde ekran, döner disk ve kabarcık oksijenatörleri kullanılırken, günümüzde yüksek biyoyumluluk ve etkin gaz değişimi sağlayan hollow fiber membran oksijenatörler standart olarak kullanılmaktadır. Ayrıca biyoyumlu yüzey kaplama teknolojileri sayesinde, kanın yapay yüzeylerle teması sonucu oluşan biyolojik yanıtın azaltılması ve hasta güvenliğinin artırılması hedeflenmektedir (Trahanas vd., 2016; Melchior vd., 2016).

1.1.2.3. Kardiyopulmoner Bypassın Uygulama Prensipleri

KPB’ntemel prensibi, hastadan alınan venöz kanın ekstrakorporeal dolaşım devresinde oksijenlendirilmesi, karbondioksitin uzaklaştırılması, uygun basınç ve uygun akım değerlerinde yeniden arteriyel dolaşıma verilmesine dayanır. Bu sayede cerrahi işlem boyunca sistemik perfüzyon, gaz değişimi ve doku oksijenasyonu kesintisiz olarak sürdürülmektedir (Kouchoukos vd., 2013; Murphy vd., 2009).

Antikoagülasyon Yönetimi

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında kanın yapay yüzeylerle teması trombüs oluşumu riskini artırdığından, yeterli antikoagülasyonun sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla en yaygın kullanılan antikoagülan ajan heparindir. Antikoagülasyonun etkinliği, aktif pıhtılaşma zamanı (Activated Clotting Time, ACT) ile izlenir ve KPB süresince ACT’nin genellikle 400–480 saniye arasında tutulması hedeflenmektedir. Cerrahi işlemin sonunda heparin, protamin ile nötralize edilir ve antikoagülasyonun yeterli düzeye geri döndüğü ACT ölçümü ile doğrulanır (Warkentin vd., 2008).

Perfüzyon ve Akım Yönetimi

KPB sırasında yeterli doku perfüzyonunun sürdürülebilmesi için pompa akımı, hastanın fizyolojik gereksinimlerine göre ayarlanır. Genellikle vücut yüzey alanına göre 2,2–2,4 L/dk/m² pompa akımı hedeflenmektedir. Akım yönetimi; ortalama arter basıncı (Mean Arterial Pressure, MAP), miks venöz oksijen satürasyonu (Mixed Venous Oxygen Saturation, SvO₂), idrar çıkışı ve serum laktat düzeyi gibi perfüzyon göstergeleri dikkate alınarak gerçekleştirilmektedir (Murphy vd., 2009).

Hipotermi ve Organ Korunması

KPB sırasında metabolik gereksinimin azaltılması ve organların iskemik hasardan korunması amacıyla kontrollü hipotermi uygulanabilmektedir. Oksijenatöre entegre edilen ısı değiştirici aracılığıyla sağlanan sistemik soğutma, dokuların oksijen tüketimini azaltarak organların korunmasına katkıda bulunur. Günümüzde derin hipotermi, daha çok kompleks kardiyak cerrahi girişimlerde tercih edilmektedir (Elmistekawy & Rubens, 2011).

Kardiyopleji ve Miyokard Korunması

Kardiyak cerrahi sırasında hareketsiz ve kansız bir cerrahi alan oluşturmak amacıyla kardiyopleji uygulanmaktadır. Kardiyopleji, miyokardın metabolik gereksinimini azaltarak kalbin geçici olarak diyastolde durdurulmasını sağlayan temel miyokard koruma yöntemidir. Kan ve kristalloid kardiyopleji solüsyonları, diyastolik kardiyak arrest oluşturarak miyokardın korunmasına katkıda bulunur. Kardiyopleji antegrad, retrograd veya koroner ostiumlar aracılığıyla uygulanabilir. Cerrahi işlemin sonunda aortik kros klemp kaldırılarak koroner dolaşım yeniden sağlanır ve hasta kademeli olarak kardiyopulmoner bypasstan ayrılır (Bretschneider, 1980).

1.1.2.4. Kardiyopulmoner Bypass Devresinin Bileşenleri

KPB devresi; kanüller, pompa sistemi, oksijenatör, ısı değiştirici, rezervuar, kardiyopleji sistemi ve yardımcı devre elemanlarından oluşmaktadır. Bu bileşenler, ekstrakorporeal dolaşımın güvenli ve etkin bir şekilde sürdürülmesine katkıda bulunur. Modern KPB sistemlerinde ayrıca basınç, sıcaklık ve gaz değişiminin izlenmesini sağlayan monitörizasyon sistemleri ile çeşitli güvenlik ekipmanları kullanılmaktadır (Murphy vd., 2009).

Kanüller

Kanüller, hasta ile KPB devresi arasındaki bağlantıyı sağlayan temel bileşenlerdir. Venöz kanüller sistemik venöz kanı ekstrakorporeal dolaşıma taşıırken, arteriyel kanüller oksijenlendirilmiş kanın yeniden sistemik dolaşıma verilmesini sağlar. Arteriyel kanülasyon için en sık çıkan aort (asendan aorta) tercih edilmekle birlikte, femoral ve aksiller arterler de kullanılabilir. Venöz drenaj ise yerçekimi veya vakum destekli sistemler aracılığıyla sağlanmaktadır (Gourlay vd., 2003).

Pompa Sistemleri

Pompa sistemi, kanın ekstrakorporeal dolaşımını sağlayan temel bileşenlerden biridir. Günümüzde makaralı (roller) ve santrifüj pompalar kullanılmakta olup, santrifüj pompalar daha düşük mekanik travma ve hemoliz oluşturmaları nedeniyle özellikle uzun süreli kardiyopulmoner bypass uygulamalarında tercih edilmektedir (Wheeldon vd., 1990).

Oksijenatörler

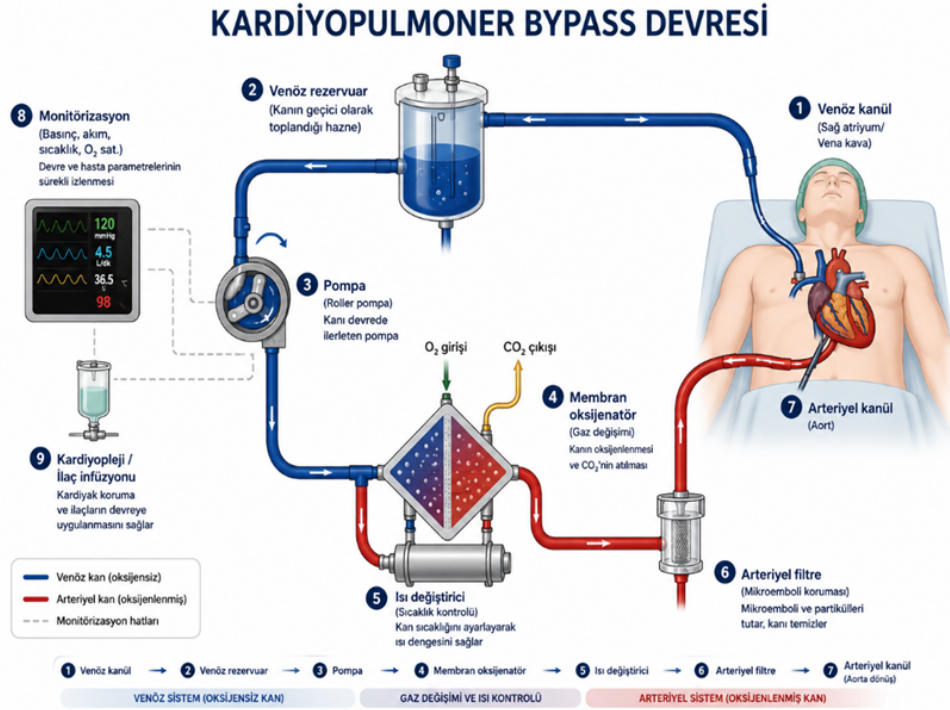
Oksijenatörler, kanın oksijenlendirilmesini ve karbondioksitin uzaklaştırılmasını sağlayan temel KPB bileşenleridir. Günümüzde kontrollü gaz değişimi ve yüksek biyouyumluluk sağlayan membran oksijenatörler standart olarak kullanılmaktadır (Murphy vd., 2009).

Yardımcı Devre Bileşenleri

Isı değiştirici, kontrollü soğutma ve yeniden ısıtmayı sağlayarak organların korunmasına katkıda bulunur. Rezervuar, venöz kanın geçici olarak toplandığı bölümdür. Kardiyopleji sistemi ise miyokardın korunması amacıyla kardiyopleji solüsyonunun kontrollü şekilde uygulanmasını sağlar. Kardiyotomi aspiratörleri, vent sistemleri, arteriyel filtreler ve diğer güvenlik sistemleri ise ekstrakorporeal dolaşımın güvenliğinin artırılmasına katkıda bulunan yardımcı devre bileşenleridir (Murphy vd., 2009).

Devre Kaplamaları ve Biyouyumluluk

Kanın yapay yüzeylerle teması inflamatuvar yanıtı tetikleyebildiğinden, KPB devresi bileşenlerinde biyouyumluluğu artırmaya yönelik çeşitli yüzey kaplama teknolojileri kullanılmaktadır. Özellikle heparin kaplı devrelerin inflamatuvar yanıtı ve kan transfüzyonu gereksinimini azaltabileceği bildirilmekle birlikte, farklı yüzey kaplama teknolojileri arasında belirgin bir klinik üstünlük gösterilememiştir (Murphy vd., 2009).



Şekil 1.3. Kardiopulmoner bypass devresinin temel bileşenleri ve kan akış yolu. Kardiopulmoner bypass sırasında venöz kanın ekstrakorporeal dolaşıma alınması, rezervuar, pompa, membran oksijenatör, ısı değiştirici ve arteriyel filtre gibi temel devre bileşenlerinden geçirilerek oksijenlendirilmesi ve arteriyel kanül aracılığıyla yeniden sistemik dolaşıma verilmesi şematik olarak gösterilmiştir.

1.1.2.5. Kardiopulmoner Bypassın Endikasyonları ve Kullanım Alanları

KPB, açık kalp cerrahisi sırasında dolaşımın, gaz değişiminin ve doku perfüzyonunun güvenli bir şekilde sürdürülmesini sağlayan temel ekstrakorporeal dolaşım yöntemidir. Günümüzde başta koroner arter hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, doğuştan kalp hastalıkları, büyük damar ve aort cerrahileri ile kalp transplantasyonu olmak üzere birçok kardiyak cerrahi girişimde kullanılmaktadır (Hensley vd., 2013).

İleri evre koroner arter hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan koroner arter bypass greftleme (KABG), kardiopulmoner bypassın (KPB) en yaygın kullanım alanını oluşturmaktadır. KPB ayrıca aort ve mitral kapak başta olmak üzere kapak hastalıklarının cerrahi tedavisinde, atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), Fallot tetralojisi ve büyük arter transpozisyonu gibi doğuştan kalp hastalıklarının düzeltilmesinde

de kullanılmaktadır. Çıkan aort, aort kökü ve aort arkusunu kapsayan cerrahi girişimlerde ise hipotermi ve selektif serebral perfüzyon gibi organ koruma stratejileriyle birlikte kullanılarak güvenli cerrahi koşulların oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır (Taggart & Puskas, 2021).

KPB, son dönem kalp yetmezliği nedeniyle gerçekleştirilen kalp transplantasyonlarında cerrahi işlem boyunca dolaşımın ve gaz değişiminin sürdürülmesini sağlayan temel destek yöntemlerinden biridir. Ekstrakorporeal dolaşım teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde KPB, günümüzde açık kalp cerrahisinin güvenli ve başarılı bir şekilde uygulanmasında vazgeçilmez bir teknoloji olarak kabul edilmektedir (Khush vd., 2019).

1.1.2.6. Kardiyopulmoner Bypassın Fizyolojik ve Patofizyolojik Etkileri

KPB, açık kalp cerrahisinin güvenli bir şekilde uygulanmasına olanak sağlamakla birlikte, ekstrakorporeal dolaşıma bağlı çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik değişikliklere de neden olabilmektedir. Kanın yapay yüzeylerle teması, cerrahi travma, hipotermi, iskemi-reperfüzyon hasarı ve hemodinamik değişiklikler, sistemik inflamatuvar yanıtın başlıca tetikleyicileri arasında yer almaktadır. Gelişen inflamatuvar yanıtın şiddeti, postoperatif organ fonksiyonları, komplikasyon gelişimi ve klinik sonuçlarla yakından ilişkilidir (Warren vd., 2009).

KPB sırasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıt; humoral ve hücrel immün mekanizmalar ile koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonunu içeren kompleks bir süreçtir. Kanın yapay yüzeylerle teması sonucunda kompleman sistemi aktive olurken, C3a ve C5a anafilatoksinlerinin salınımı nötrofil ve monosit aktivasyonunu artırmaktadır. Bunun sonucunda proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı endotelial hasara, damar geçirgenliğinde artışa ve doku ödeminin gelişimine yol açabilmektedir. Aynı zamanda trombin ve fibrin oluşumundaki artış, trombosit aktivasyonu ve fibrinolitik sistemde meydana gelen değişiklikler postoperatif kanama eğiliminin artmasına katkıda bulunmaktadır (Allan vd., 2010; Hoedemaekers vd., 2010).

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında non-pulsatil kan akımı, hemodilüsyon ve mikrosirkülatuvar değişiklikler doku perfüzyonunu olumsuz etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra aktive lökositlerden salınan reaktif oksijen türleri ile TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve iskemi-reperfüzyon

hasarını artırmaktadır. Bu süreç, miyokard fonksiyon bozukluğu, aritmi, çoklu organ hasarı ve vazoplejik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır. Vazoplejik sendrom; düşük sistemik vasküler direnç, normal veya yüksek kardiyak debi ile ciddi hipotansiyonun eşlik ettiği klinik bir tablo olup, özellikle uzun süreli KPB uygulamalarında daha sık görülmektedir (Hatami vd., 2022).

1.1.3. İnterlökinler ve İnterlökin-41

İnterlökinler (IL), sitokin ailesinin önemli bir alt grubunu oluşturan ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ile hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde görev alan immünomodülatör proteinlerdir. Bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşmasını düzenleyen bu moleküller, çoğunlukla parakrin ve otokrin mekanizmalar aracılığıyla etkilerini göstererek inflamatuvar yanıtın şekillenmesinde önemli rol oynar. İnterlökinler, çok sayıda hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında biyobelirteç ve potansiyel tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir (Shi vd., 2024; Li vd., 2023).

İnterlökin-41 (IL-41), meteorin-benzeri protein (Metrnl) olarak da adlandırılan, METRNL geni tarafından kodlanan salgılanan bir sitokindir. İlk olarak biyoinformatik analizler sonucunda tanımlanan Metrnl, daha sonra meteorin proteininin homoloğu olarak karakterize edilmiş ve adipokin ile immünomodülatör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Li vd., 2014). Günümüzde IL-41'in spesifik reseptörü ve sinyal iletim mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; deri, yağ dokusu, bağırsak, akciğer, kas, kalp ve diğer birçok dokuda eksprese edildiği, özellikle alternatif aktive makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositlerde yüksek düzeyde üretildiği bildirilmiştir (Shi vd., 2024). Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda plazma ve vasküler endotelial IL-41 düzeylerinin azaldığı gösterilmiş olup, bu bulgular IL-41'in kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (El-Ashmawy vd., 2019; Liu vd., 2019; Giden & Yasak, 2023).

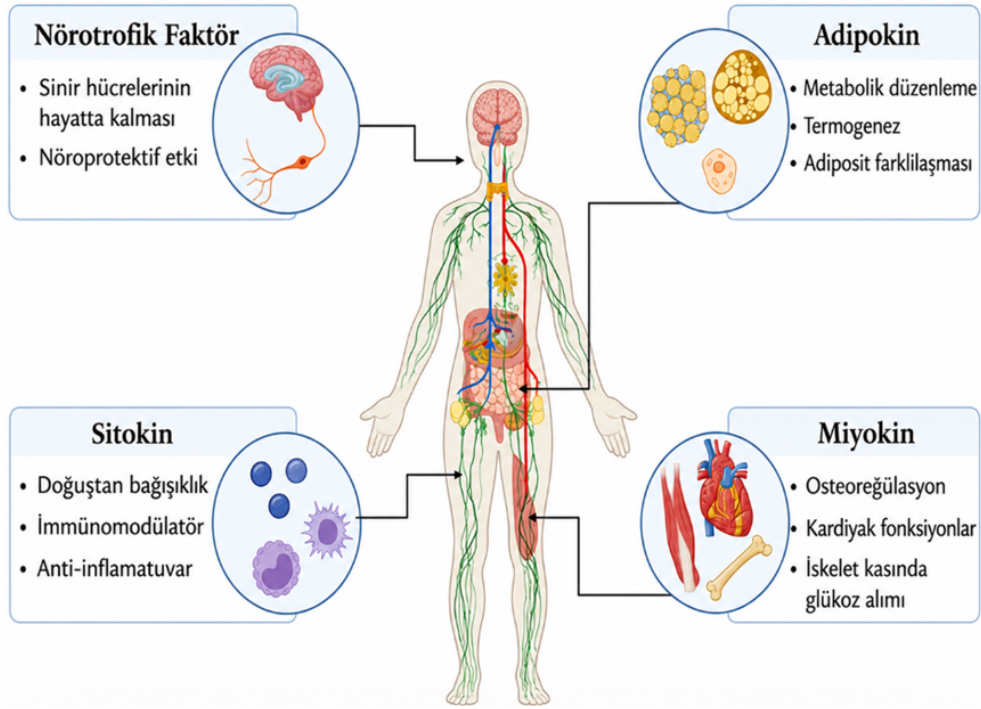
1.1.3.1. İnterlökin-41'in Yapısı ve Biyolojik Fonksiyonları

IL-41 (Metrnl), subfatin ve cometin olarak da adlandırılan, 311 amino asitten oluşan ve insanlarda 17. kromozomun 17q25.3 bölgesinde yer alan METRNL geni tarafından kodlanan pleiotropik bir proteindir (Li vd., 2014; Ushach vd., 2015). Osteoblastlar, makrofajlar,

düz kas hücreleri, granüositler ve dendritik hücreler başta olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen IL-41; adipokin, nörotrofik faktör ve antiinflamatuvar sitokin özellikleri göstermektedir (Huang vd., 2022). Yüksek ekspresyonu özellikle deri altı beyaz yağ dokusunda, bariyer dokularında, kas, kalp, karaciğer, dalak, timus ve beyinde gösterilmiş olup enerji metabolizması, bağışıklık yanıtı ve doku onarımında önemli görevler üstlenmektedir (Shi vd., 2024; Freedman vd., 2024).

IL-41, inflamasyonun baskılanması, enerji homeostazının düzenlenmesi, insülin duyarlılığının artırılması, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi, iskelet kası rejenerasyonu, nöroproteksiyon ve kardiyoprotektif etkiler gibi çok sayıda biyolojik süreçte rol oynamaktadır (Shi vd., 2024). Deneysel çalışmalarda IL-41'in AMPK/PPAR δ , NF- κ B ve AMPK-PAK2 sinyal yollarını düzenleyerek TNF- α ve MCP-1 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını azalttığı, endoplazmik retikulum stresini hafiflettiği ve miyokard iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Jung vd., 2021). Bu biyolojik etkileri doğrultusunda IL-41, inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir (Dong vd., 2024; Shi vd., 2024).

IL-41'in Biyolojik Fonksiyonları



Şekil 1.4. Meteorin benzeri proteinin (Metrnl) biyolojik rolleri. Metrnl'nin nörotrofik, immünomodülatör, metabolik ve kardiyovasküler etkileri şematik olarak gösterilmiştir (Velikova vd., 2025).

1.1.3.2. İnterlökin-41'in Bağışıklık Düzenlenmesi ve İnflamasyondaki Rolü

IL-41, immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan immünomodülatör ve ağırlıklı olarak antiinflamatuvar etkiler gösteren bir sitokindir. Antiinflamatuvar etkisinin; reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini sınırlandırması ve NLR ailesi pirin alanı içeren 3 (NLRP3) inflammasomunun aktivasyonunu baskılayarak vasküler inflamasyonu azaltmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin büyük ölçüde AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) yolunun aktivasyonu ve buna bağlı olarak memeli rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yolunun baskılanması aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Jung vd., 2021; Lu vd., 2023). AMPK/mTOR sinyal yolunun düzenlenmesi yalnızca inflamasyonun kontrolünde değil, aynı zamanda hücrel metabolizma, proliferasyon ve doku homeostazının sürdürülmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle IL-41 ekspresyonu veya aktivitesindeki değişikliklerin, inflamatuvar hastalıkların yanı sıra çeşitli

kanser türlerinde de hastalık progresyonu ve sağkalımla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Li vd., 2023).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, IL-41'in AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek M2 makrofaj polarizasyonunu desteklediğini, böylece miyokard iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığını göstermektedir. Ayrıca IL-41'in, inhibitör κ B kinaz (IKK)/inhibitör κ B ($\text{I}\kappa\text{B}$)/nükleer faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yolunu baskılayarak proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını azalttığı ve inflamatuvar yanıtı hafiflettiği bildirilmiştir (Chen vd., 2025; Khodir vd., 2025). Klinik çalışmalarda ise plazma IL-41 düzeylerinin koroner arter hastalığı ve çeşitli metabolik hastalıklarda C-reaktif protein (CRP) ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiş, düşük IL-41 düzeylerinin artmış inflamasyon ve hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (El-Ashmawy vd., 2019; Liu vd., 2019; Giden ve Yasak, 2023). Tüm bu bulgular, IL-41'in inflamasyonun düzenlenmesi, doku onarımı ve kardiyovasküler korunmada önemli immünomodülatör etkiler gösterdiğini ve gelecekte kardiyovasküler ile inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Shi vd., 2024; Dong vd., 2024).

1.1.3.3. . İnterlökin-41'in Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

IL-41, kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun düzenlenmesi, doku onarımı ve kardiyoproteksiyon ile ilişkili önemli bir immünomodülatör sitokin olarak değerlendirilmektedir. Deneysel çalışmalar, akut miyokard enfarktüsü ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı sonrasında kardiyak dokuda IL-41 düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Buna karşın IL-41 ekspresyonundaki artışın, AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek makrofaj polarizasyonunu M2 fenotipine yönlendirdiği, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azalttığı ve kardiyomiyosit apoptozunu baskıladığı bildirilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda inflamatuvar yanıtın hafiflediği, enfarktüs alanının küçüldüğü, miyokard iyileşmesinin hızlandığı ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu veya iyileştiği gösterilmiştir (Chen vd., 2025; Shi vd., 2024). Bu bulgular, IL-41'in miyokard hasarının sınırlandırılması ve kardiyak iyileşmenin desteklenmesinde potansiyel terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (Dong vd., 2024).

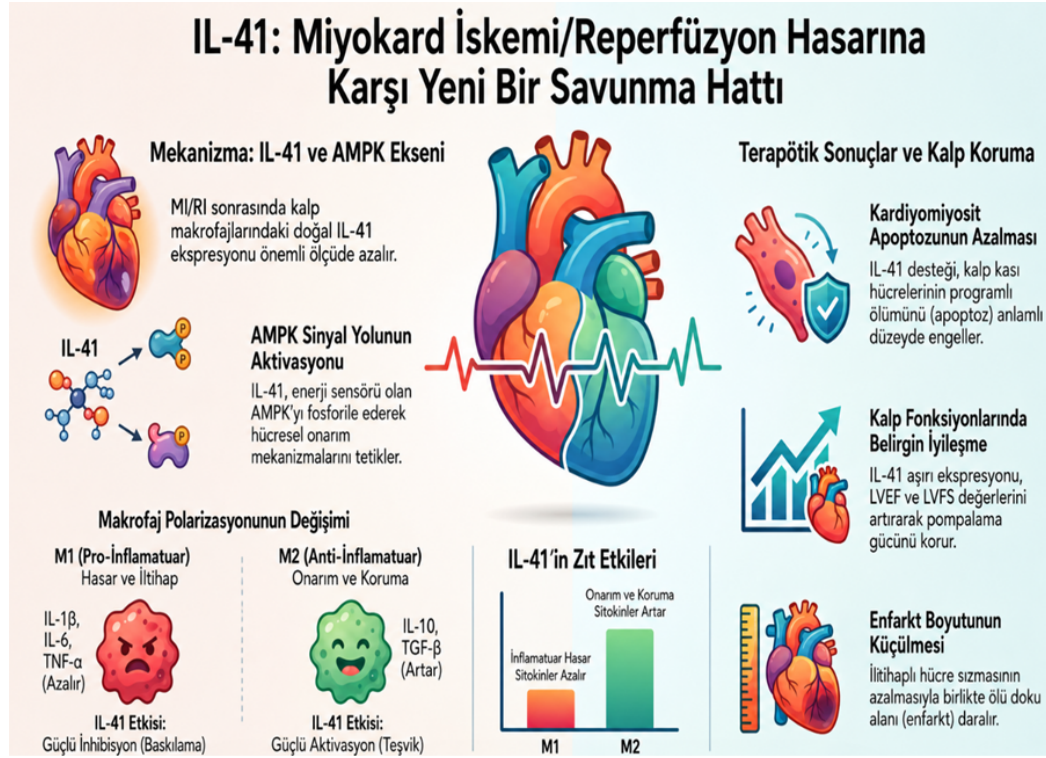
Aterosklerozda serum IL-41 düzeylerinin azalmasının hastalık gelişimi ve koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2019; El-Ashmawy vd., 2019). Deneysel çalışmalar, IL-41'in Akt/eNOS ve KIT/PI3K/Akt sinyal yollarını aktive ederek endotelial fonksiyonları desteklediğini, anjiyogenezi artırdığını ve lipid metabolizmasını düzenleyerek aterosklerotik plak gelişimini baskıladığını göstermektedir (Zheng vd., 2023; Reboll vd., 2022). Ayrıca IL-41'in NLRP3 inflamazomu ve NF- κ B aracılı inflamatuvar yanıtı baskılayarak vasküler inflamasyonu ve endotelial hasarı azalttığı bildirilmiştir (Liu vd., 2023; Jung vd., 2021). Tüm bu bulgular, IL-41'in aterosklerozun patogeneğinde koruyucu rol oynayabileceğini ve gelecekte kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç ile terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Dong vd., 2024; Shi vd., 2024).

IL-41'in kardiyak yeniden şekillenme ve kalp fonksiyonlarının korunmasında önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Rupérez vd., 2021). Deneysel çalışmalarda IL-41 eksikliğinin kardiyak hipertrofi, miyokardiyal fibrozis ve kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olduğu; buna karşın artmış IL-41 ekspresyonunun AMPK/SIRT1, PPAR α ve PGC1 α sinyal yollarını aktive ederek miyokard enerji metabolizmasını düzenlediği, oksidatif stresi azalttığı ve kardiyak fonksiyonları koruduğu gösterilmiştir (Cao vd., 2024). Diyabetik kardiyomiyopati modellerinde ise IL-41'in LKB1/AMPK/ULK1 sinyal eksenini aktive ederek otofajiyi düzenlediği, oksidatif stresi, miyokardiyal fibrozisi ve kardiyomiyosit apoptozunu azalttığı bildirilmiştir (Lu vd., 2023). Klinik çalışmalarda dolaşımdaki IL-41 düzeylerinin kronik kalp yetmezliği hastalarında hastalık şiddeti ve kötü klinik seyir ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, mevcut verilerin sınırlı ve kısmen çelişkili olması nedeniyle bu ilişkinin doğrulanması için daha geniş örneklemli prospektif klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (Cai vd., 2022; Dong vd., 2024).

Hipertansiyonda IL-41'in vasküler homeostazın korunmasına katkıda bulunduğu, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonunu ve nitrik oksit (NO) üretimini artırarak endotelial fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (Zheng vd., 2023). Ayrıca deneysel çalışmalarda IL-41 ekspresyonunun artmasının vasküler inflamasyonu baskıladığı, kan basıncını düşürdüğü, hipertansiyona bağlı kardiyak hipertrofi ve yeniden şekillenmeyi

azalttığı, böylece kardiyovasküler hasarı sınırlandırdığı bildirilmiştir (Zheng vd., 2023; Cao vd., 2024). Elde edilen bu bulgular, IL-41'in vasküler fonksiyonların korunması ve hipertansiyona bağlı kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemli rol oynayabileceğini, gelecekte hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir (Dong vd., 2024; Shi vd., 2024).

Benzer şekilde, deneysel doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite modellerinde IL-41'in cAMP/protein kinaz A (PKA)/sessizlik bilgi düzenleyici 1 (SIRT1) sinyal yolunu aktive ederek oksidatif stresi, kardiyomiyosit apoptozunu ve kardiyak disfonksiyonu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-41'in mitokondriyal fonksiyonların korunmasına katkıda bulunduğu ve miyokardın oksidatif hasara karşı direncini artırdığı bildirilmiştir. Bu bulgular, IL-41'in kemoterapiye bağlı miyokard hasarına karşı kardiyoprotektif etkiler gösterebileceğini ve doksorubisin ilişkili kardiyotoksisitenin önlenmesinde potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (Hu vd., 2020).



Şekil 1.5. IL-41'in miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarındaki koruyucu etkilerine ilişkin önerilen mekanizma. IL-41, AMPK sinyal yolunu aktive ederek makrofaj polarizasyonunu M2 fenotipine yönlendirmekte, inflammatuar yanıtı baskılamakta ve kardiyomiyosit hasarını azaltmaktadır. Bunun sonucunda enfarktüs alanında küçülme ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme meydana gelmektedir. Kaynak olarak Chen vd., (2025)'ten uyarlanmıştır.

1.1.3.4. İnterlökin-41: Kardiyovasküler Hastalıklarda Potansiyel Bir Biyobelirteç ve Terapötik Hedef

Son yıllarda, IL-41'in kardiyovasküler hastalıklardaki koruyucu etkilerine ilişkin elde edilen deneysel ve klinik bulgular giderek artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, IL-41'in miyokard enfarktüsü sonrasında enfarktüs sınır bölgesinde KIT (reseptör tirozin kinaz) eksprese eden endotelial hücre kümelerinin proliferasyonunu artırarak anjiyogenezi ve kardiyak onarım sürecini desteklediği gösterilmiştir. Bu mekanizma sayesinde miyokard iyileşmesinin hızlandığı, doku rejenerasyonunun desteklendiği ve kardiyak fonksiyonların korunduğu bildirilmiştir (Reboll vd., 2022). Ayrıca güncel çalışmalar, IL-41'in inflamasyonun düzenlenmesi, endotelial fonksiyonların korunması, doku onarımı ve kardiyak yeniden şekillenmenin sınırlandırılması gibi mekanizmalar aracılığıyla çeşitli kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde düzenleyici rol oynadığını ortaya koymaktadır. Mevcut

veriler, IL-41'in kardiyovasküler hastalıklarda yalnızca biyolojik etkileri açısından değil, aynı zamanda potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak da önemli bir molekül olabileceğini göstermektedir (Dong vd., 2024; Shi vd., 2024).

1.1.4. Galektin-3

Galektin-3 (Gal-3), β -galaktozit içeren karbonhidrat yapılarını tanıyan galektin ailesinin kimerik yapıya sahip tek üyesidir. İnsanlarda 14. kromozom üzerinde yer alan LGALS3 geni tarafından kodlanan ve yaklaşık 35 kDa moleküler ağırlığa sahip olan Gal-3; hücre adezyonu, hücreler arası iletişim, immün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, doku yeniden yapılanması ve fibrozis gibi çok sayıda biyolojik süreçte görev almaktadır (Cummings & Liu, 2009; Newlaczyl & Yu, 2011; Sciacchitano vd., 2018).

Galektin-3, sitoplazma, çekirdek, hücre yüzeyi ve hücre dışı ortamda bulunabilen, pleiotropik özelliklere sahip β -galaktozit bağlayıcı bir lektindir. Hücre proliferasyonu, gen ekspresyonu, RNA işlenmesi, hücre adezyonu, hücre göçü ile hücre içi ve hücreler arası sinyal iletiminde önemli görevler üstlenmektedir. Başta makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler ile aktive T ve B lenfositleri olmak üzere çok sayıda bağışıklık hücresinde eksprese edilmekte; hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bulunduğu doku mikroçevresine bağlı olarak proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etkiler gösterebilmektedir (Dong vd., 2018; Johannes vd., 2018; Sciacchitano vd., 2018).

Galektin-3, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz, anjiyogenez, inflamasyon ve fibrozisin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir biyobelirteçtir (Dong vd., 2018; Sciacchitano vd., 2018). Özellikle kardiyovasküler sistemde inflamasyon, miyokardiyal fibrozis ve ventriküler yeniden yapılanma süreçleriyle yakından ilişkili olup kardiyak remodelingin önemli düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Sharma vd., 2004; Suthahar vd., 2017). Klinik çalışmalarda serum Galektin-3 düzeylerinin akut miyokard enfarktüsü, miyokardit ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gösterilmiş; yüksek Galektin-3 düzeylerinin olumsuz klinik sonuçlar, ventriküler yeniden yapılanma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Di Tano vd., 2017; Noguchi vd., 2019; Lok vd., 2013). Bu nedenle Galektin-3'ün kardiyovasküler hastalıkların

tanısında, prognozun değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının izlenmesinde potansiyel klinik değere sahip bir biyobelirteç olduğu kabul edilmektedir (Schindler vd., 2016; Dong vd., 2018).

1.1.4.1. Galektin-3'ün Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

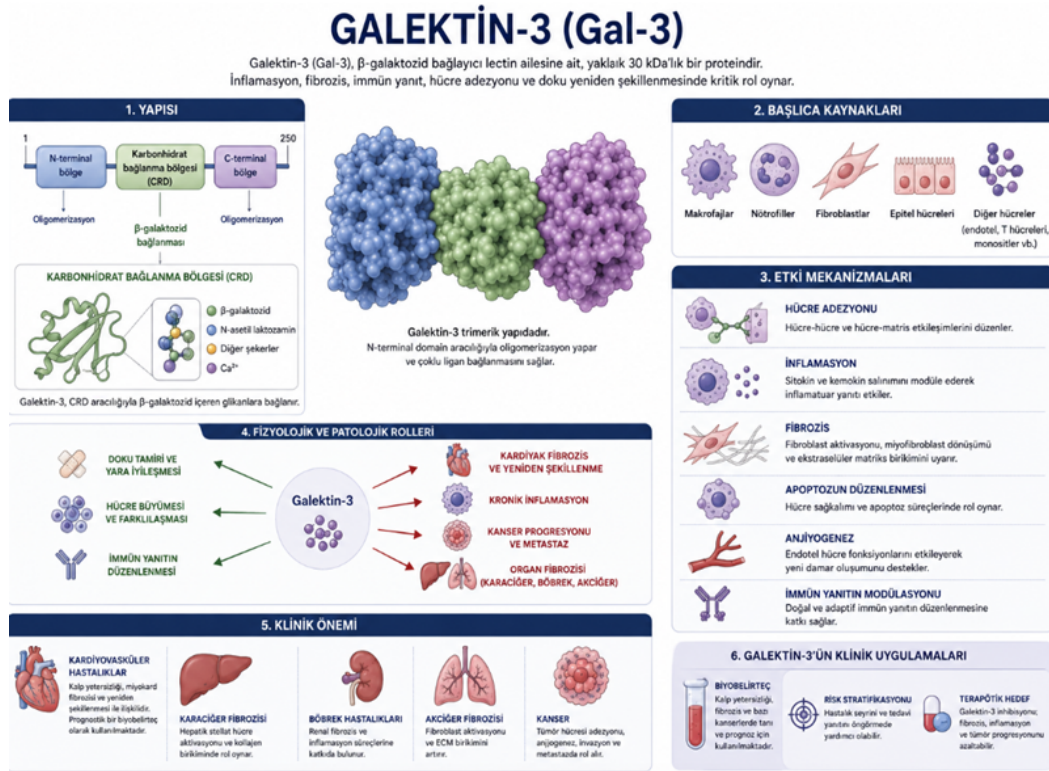
Galektin-3, kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon, miyokardiyal fibrozis ve doku yeniden yapılanması süreçlerinde rol oynayan önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (Suthahar vd., 2017; Dong vd., 2018). Özellikle kalp yetmezliğinde yüksek serum Galektin-3 düzeylerinin artmış mortalite, yeniden hastaneye yatış ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Galektin-3'ün prognostik değerinin böbrek fonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyi gibi klinik değişkenlerden etkilenebileceği bildirilmektedir (Schindler vd., 2016; Medvedeva vd., 2016). Ayrıca ileri evre kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül destek cihazı (LVAD) uygulamaları, kalp transplantasyonu ve fonksiyonel mitral yetmezliği gibi klinik durumlarda Galektin-3'ün prognozun değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (Coromilas vd., 2016). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda yaş, uygulanan tedavi ve farklı hasta popülasyonlarının Galektin-3'ün prognostik performansını etkileyebileceği bildirilmiş olup, bu biyobelirtecın klinik kullanımının hasta özellikleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Teixeira vd., 2017).

Koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsünde artmış serum Galektin-3 düzeylerinin kardiyovasküler mortalite, olumsuz kardiyovasküler olaylar ve miyokardiyal yeniden şekillenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ST yükselmeli miyokard enfarktüsü sonrasında yüksek Galektin-3 düzeylerinin sol ventrikül yeniden şekillenmesi, atriyal fibrilasyon gelişimi ve majör advers kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Di Tano vd., 2017; Dong vd., 2018). Bu bulgular, Galektin-3'ün akut koroner sendrom sonrasında prognozın öngörülmesi ve kardiyak yeniden şekillenmenin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Dong vd., 2018).

Galektin-3, özellikle aktive makrofajlar tarafından sentezlenen ve inflamasyon ile fibrozis arasındaki etkileşimin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir lektindir. Makrofaj-

fibroblast etkileşimini destekleyerek kardiyak fibrozis ve ventriküler yeniden şekillenmeye katkıda bulunan Galektin-3, bu özelliği nedeniyle kardiyak fibrozisin değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Sharma vd., 2004; Dong vd., 2018). Bununla birlikte, serum Galektin-3 düzeyleri ile görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilen kardiyak yeniden şekillenme arasındaki ilişkinin tüm çalışmalarda tutarlı olmadığı ve klinik kullanımının diğer biyobelirteçler ile görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilerek yorumlanması gerektiği bildirilmektedir (Suthahar vd., 2017).

Güncel çalışmalar, Galektin-3'ün yalnızca fibrozisin bir biyobelirteci olmadığını, aynı zamanda kardiyak inflamasyon ile fibrotik yeniden yapılanma arasındaki etkileşimi düzenleyen aktif bir mediyatör olduğunu göstermektedir. Özellikle aktive makrofajlardan salınan Galektin-3'ün fibroblast aktivasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve miyokardiyal fibrozisi destekleyerek kalp yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunduğu; ayrıca kardiyak transplantasyon sonrasında gelişebilecek kronik greft hasarı ve olumsuz kardiyak yeniden yapılanma süreçlerinde de rol oynayabileceği bildirilmektedir. Bu bulgular, Galektin-3'ün yalnızca prognostik bir biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda gelecekte hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından da önemli bir moleküler hedef olabileceğini düşündürmektedir (Seropian vd., 2024).



Şekil 1.6. Galektin-3'ün moleküler yapısı, biyolojik fonksiyonları, inflamasyon ve fibrotik yeniden yapılanmadaki rolü ile kardiyovasküler hastalıklardaki biyobelirteç potansiyelinin şematik gösterimi (Yazar tarafından Bilimsel literatür temel alınarak hazırlanmıştır).

1.1.5. Klotho

Klotho proteini, ilk kez Kuro-o ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, yaşlanma ile olan güçlü ilişkisi nedeniyle adını Antik Yunan mitolojisindeki kader tanrıçası Klotho'dan almıştır. Deneysel çalışmalarda Klotho genindeki mutasyonların erken yaşlanma fenotipine neden olduğu, buna karşın artmış Klotho ekspresyonunun yaşam süresini uzattığı ve yaşlanmaya bağlı patolojik değişiklikleri geciktirdiği gösterilmiştir (Kurosu vd., 2005). Bu nedenle Klotho, başlangıçta yaşlanma baskılayıcı (anti-aging) bir protein olarak tanımlanmış; sonraki çalışmalarda ise hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok klinik durumun patogenezinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (Neyra vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020).

Klotho protein ailesi α -, β - ve γ -Klotho olmak üzere üç üyeden oluşmakta olup, biyolojik açıdan en iyi karakterize edilmiş izoform α -Klotho'dur. Yaklaşık 135 kDa molekül

ağırlığında, tek geçişli transmembran bir glikoprotein olan α -Klotho; başlıca böbrek, beyin ve paratiroid bezinde eksprese edilmekle birlikte çeşitli dokularda da bulunmaktadır. Hücre dışı bölgesinde yer alan KL1 ve KL2 domenleri sayesinde fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörleri için eş reseptör olarak görev yapmakta ve FGF sinyal yolunun düzenlenmesi ile hücresel homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (Olejnik vd., 2018; Martín-Núñez vd., 2020; Buendía vd., 2016).

α -Klotho, membrana bağlı ve çözünür olmak üzere iki temel formda bulunmaktadır. Membrana bağlı formun hücre dışı bölgesi, ADAM10 ve ADAM17 enzimleri aracılığıyla proteolitik olarak ayrılarak dolaşıma salınmakta; ayrıca alternatif mRNA kesilip eklenmesi (alternative splicing) sonucunda da çözünür Klotho oluşabilmektedir. Çözünür Klotho; kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında bulunmakta olup yaşla birlikte düzeyleri azalmaktadır. Oksidatif stresin azaltılması, iyon kanallarının düzenlenmesi, apoptozun baskılanması ve hücresel homeostazın korunması gibi biyolojik etkileri nedeniyle yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili önemli bir biyobelirteç ve düzenleyici protein olarak değerlendirilmektedir (Neyra vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020; Cararo-Lopes vd., 2017).

1.1.5.1. Klotho'nun Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

Klotho, kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkiler gösteren ve özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH), ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetmezliği ile kardiyak yeniden yapılanma süreçleriyle yakından ilişkili önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (Olejnik vd., 2018; Martín-Núñez vd., 2020). Böbrek, dolaşımdaki çözünür Klotho'nun temel kaynağı olup, kronik böbrek hastalığında renal tübüler hasara bağlı olarak Klotho sentezi ve dolaşımdaki çözünür Klotho düzeyleri belirgin şekilde azalmaktadır (Neyra vd., 2020). Azalmış Klotho düzeylerinin artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş; buna karşın Klotho ekspresyonunun artırılması veya eksojen Klotho uygulanmasının kardiyak yeniden yapılanma, miyokardiyal fibrozis ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlar üzerinde koruyucu etkiler gösterebildiği bildirilmektedir (Takenaka vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020).

Klotho, fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) için önemli bir koreseptör olarak

fosfat ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde görev almakta, aynı zamanda vasküler kalsifikasyon gelişiminin sınırlandırılmasına katkı sağlamaktadır. Kronik böbrek hastalığında Klotho eksikliğine bağlı gelişen FGF23 direnci, mineral metabolizmasının bozulmasına ve vasküler hasarın ilerlemesine neden olmaktadır. Buna karşın Klotho ekspresyonunun artırılması ve D vitamini reseptörünün aktivasyonunun FGF23 sinyal iletimini destekleyerek vasküler kalsifikasyonu azaltılabileceği bildirilmektedir (Neyra vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020; Olejnik vd., 2018).

Düşük serum Klotho düzeyleri; ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, artmış karotis intima-media kalınlığı, epikardiyal yağ dokusu artışı ve sistemik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hipertansiyonda Klotho eksikliğinin vasküler yaşlanmayı, tuz duyarlılığını ve endotel fonksiyon bozukluğunu artırdığı bildirilmektedir (Martín-Núñez vd., 2020). Deneysel ve klinik çalışmalar, Klotho'nun kardiyak fibrozis, hipertrofi ve kardiyak yeniden yapılanmayı baskıladığını; oksidatif stresi azalttığını, nitrik oksit üretimini artırdığını, inflamasyonu inhibe ettiğini ve antioksidan savunma mekanizmalarını desteklediğini göstermektedir (Olejnik vd., 2018; Bi vd., 2020). Bu mekanizmalar aracılığıyla Klotho'nun kardiyovasküler sistem üzerinde önemli koruyucu etkiler gösterdiği ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimini yavaşlatabileceği bildirilmektedir (Martín-Núñez vd., 2020; Bi vd., 2020).

KPB uygulanan hastalarda sık görülen komplikasyonlardan biri olan akut böbrek hasarında da Klotho'nun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. KPB sırasında gelişen sistemik inflamasyon, hemodilüsyon ve iskemi-reperfüzyon hasarı böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmekte, buna bağlı olarak renal Klotho ekspresyonu ve dolaşımdaki çözünür Klotho düzeyleri azalabilmektedir (Warren vd., 2009; Hu vd., 2017). Deneysel ve klinik çalışmalar, Klotho düzeylerindeki azalmanın akut böbrek hasarının gelişimi ve böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşme ile ilişkili olduğunu; buna karşın Klotho'nun korunmasının veya eksojen Klotho uygulanmasının renal hasarı azaltılabileceğini göstermektedir (Hu vd., 2017). Bu nedenle Klotho'nun, KPB sonrasında gelişebilecek akut böbrek hasarının ve buna bağlı kardiyovasküler sonuçların değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Drew vd., 2017; Neyra vd., 2020).

1.1.5.2. Klotho'nun Biyobelirteç Potansiyeli

Klotho, yaşlanma, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisi nedeniyle son yıllarda önemli bir biyobelirteç adayı olarak öne çıkmaktadır. Düşük serum Klotho düzeylerinin kardiyovasküler olaylar, vasküler hasar ve kötü klinik prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Mevcut bulgular, Klotho'nun yalnızca hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan bir düzenleyici protein olmadığını, aynı zamanda erken tanı, risk sınıflandırması ve prognozun değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak da kullanılabileceğini düşündürmektedir (Neyra vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020; Bi vd., 2020).

Bununla birlikte, çözünür ve membrana bağlı Klotho formlarının ölçümünde kullanılan yöntemler arasındaki standardizasyon eksikliği ile klinik karar vermede kullanılabilecek eşik değerlerin henüz tam olarak belirlenememiş olması, Klotho'nun rutin klinik uygulamadaki kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle Klotho'nun tanısal ve prognostik değerinin doğrulanabilmesi, farklı hastalık gruplarındaki klinik kullanım alanlarının belirlenebilmesi ve ölçüm yöntemlerinin standardize edilebilmesi için geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (Neyra vd., 2020; Olejnik vd., 2018).

1.1.5.3. Klotho'nun Ölçümü ve Klinik Değerlendirilmesi

Çözünür Klotho düzeyleri günümüzde çoğunlukla enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi kullanılarak serum veya idrar örneklerinde ölçülmektedir. Bununla birlikte, Klotho'nun farklı moleküler formlarının bulunması ve mevcut analiz yöntemlerinin bu formları tam olarak ayırt edememesi, ölçümlerin standardizasyonunu güçleştirmektedir. Ayrıca kullanılan analiz kitleri arasında yöntemsel farklılıklar bulunması, elde edilen sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle Klotho'nun güvenilir bir klinik biyobelirteç olarak yaygın şekilde kullanılabilmesi için daha duyarlı, özgül ve standardize analiz yöntemlerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır (Neyra vd., 2020; Olejnik vd., 2018).



Şekil 1.7. Klotho proteininin yapısı, başlıca biyolojik etkileri, oksidatif stres ve inflamasyonun düzenlenmesindeki rolü ile kardiyovasküler hastalıklardaki biyobelirteç potansiyelinin şematik gösterimi (Yazar tarafından Bilimsel literatür temel alınarak hazırlanmıştır).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. İnterlökin-41 ile İlgili Çalışmalar

Giden ve Yasak (2023), akut koroner sendromlu hastalarda serum IL-41 (Metrnl) düzeylerini değerlendirmiş ve hasta grubunda IL-41 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca düşük IL-41 düzeylerinin miyokard hasarını yansıtan biyobelirteçlerle ilişkili olduğu belirlenmiş ve IL-41'in kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Giden ve Yasak, 2023).

Reboll ve arkadaşları (2022), miyokard enfarktüsü sonrasında monosit ve makrofajlardan salınan Metrnl'nin endotelial KIT reseptörü aracılığıyla anjiyogenezi uyardığını ve kalp onarımını desteklediğini göstermiştir. Araştırmacılar, IL-41'in enfarktüs sonrası kardiyak fonksiyonların korunmasına katkı sağladığını ve miyokardiyal rejenerasyon sürecinde önemli bir rol oynayabileceğini bildirmiştir (Reboll vd., 2022).

Rupérez ve arkadaşları (2021) tarafından gerçekleştirilen deneysel çalışmada, IL-41 eksikliğinin kardiyak hipertrofi, fibrozis ve kardiyak disfonksiyonu artırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık, IL-41 ekspresyonunun artırılmasının kardiyak yeniden şekillenmeyi baskıladığı ve kalp fonksiyonlarının korunmasına katkı sağladığı bildirilmiştir. Elde edilen bulgular, IL-41'in kardiyoprotektif etkiler gösterebildiğini ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (Rupérez vd., 2021).

2.2. Galektin-3 ile İlgili Çalışmalar

Lok ve arkadaşları (2013), kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda serum Galektin-3 düzeylerini değerlendirmiş ve yüksek Galektin-3 konsantrasyonlarının ventriküler yeniden şekillenme ile mortalite açısından bağımsız bir belirteç olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, Galektin-3'ün kalp yetmezliğinde hastalık prognozunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir (Lok vd., 2013).

Di Tano ve arkadaşları (2017), primer perkütan koroner girişim uygulanan anterior duvar miyokard enfarktüsü hastalarında serum Galektin-3 düzeylerini değerlendirmiş ve

yüksek Galektin-3 konsantrasyonlarının sol ventrikül yeniden şekillenmesinin öngörülmesinde bağımsız bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Ayrıca artmış Galektin-3 düzeylerinin olumsuz kardiyak sonuçlar ve miyokardiyal hasarın ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Di Tano vd., 2017).

Sharma ve arkadaşları (2004) tarafından gerçekleştirilen deneysel çalışmada, Galektin-3'ün hipertrofik kalplerde aktive makrofajlar tarafından eksprese edildiği ve kardiyak disfonksiyon gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, Galektin-3 ekspresyonundaki artışın kardiyak fibrozis ve ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Elde edilen bulgular, Galektin-3'ün yalnızca bir biyobelirteç olmadığını, aynı zamanda kardiyak yeniden şekillenme sürecinde aktif rol oynayan önemli bir mediyatör olduğunu ortaya koymuştur (Sharma vd., 2004).

2.3. Klotho ile İlgili Çalışmalar

Semba ve arkadaşları (2011), plazma Klotho düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve yüksek plazma Klotho düzeylerine sahip bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca araştırmacılar, Klotho düzeylerinin yaş, cinsiyet, kan basıncı ve diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler sağlık göstergeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, Klotho'nun kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Semba vd., 2011).

Corsetti ve arkadaşları (2016) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, farklı kardiyovasküler risk düzeylerine sahip hastalardan elde edilen kardiyak doku örneklerinde Klotho ekspresyonu değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan bireylerde kardiyak Klotho ekspresyonunun azaldığını, buna karşın inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozis ile ilişkili belirteçlerin arttığını göstermiştir. Ayrıca düşük Klotho düzeylerinin kardiyomiyositlerde artmış hücresel stres, apoptoz ve bozulmuş enerji metabolizması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Elde edilen bulgular, Klotho eksikliğinin kardiyomiyositlerde proinflamatuvar ve prooksidatif süreçleri destekleyerek kardiyovasküler hasarın gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Corsetti vd., 2016).

Hu ve arkadaşları (2017), kronik böbrek hastalığı ve üremik kardiyomiyopati modellerinde rekombinant α -Klotho uygulamasının etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada, α -Klotho tedavisinin akut böbrek hasarının kronik böbrek hastalığına ilerlemesini yavaşlattığı, kardiyak hipertrofi ve yeniden şekillenmeyi azalttığı, ayrıca böbrek ve kalp dokusunda yapısal iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Araştırmacılar, Klotho tedavisinin kardiyorenal hasarın sınırlandırılmasına katkıda bulunabileceğini bildirmiştir. Elde edilen bulgular, Klotho'nun kardiyorenal koruyucu etkiler gösterebileceğini ve kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Hu vd., 2017).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Katılımcılar

Bu çalışma, KPB operasyonu uygulanan hastalarda **İnterlökin-41 (IL-41)**, **Galektin-3 (Gal-3)** ve **Klotho** düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla planlanan prospektif, kontrollü bir araştırmadır. Çalışmaya, Harran Üniversitesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde elektif KPB operasyonu uygulanan 40 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 40 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiştir.

Çalışmaya, 18 yaş ve üzerindeki, elektif koşullarda izole KPB operasyonu uygulanacak hastalar dahil edilmiştir. Acil cerrahi gerektiren hastalar, aktif enfeksiyonu bulunanlar, malignite öyküsü olanlar, kronik inflamatuvar hastalığı bulunanlar, ileri derecede karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayının alınmasının ardından gerçekleştirilmiştir (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; 13.10.2025 tarih, 17. oturum, HRÜ/25.17.28 karar no). Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan çalışma öncesinde yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Araştırma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

Hasta grubundan venöz kan örnekleri, operasyon öncesinde ve kardiyopulmoner bypass sonlandırılıp sternum kapatılmasını takiben olmak üzere iki farklı zaman noktasında alınmıştır. Kontrol grubundan ise karşılaştırma amacıyla tek seferlik venöz kan örneği alınmıştır.

Hastalardan ameliyat öncesi ve sonrası alınan kan örnekleri heparin içeren tüplere aktarıldı ve 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Elde edilen plazma örnekleri analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Plazma IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeyleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda

ticari ELISA kitleri kullanılarak ölçüldü. Analiz sonuçları IL-41 için ng/L, Galectin-3 ve Klotho için pg/mL cinsinden ifade edildi.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Santrifüj (Hermle)
- Vorteks cihazı (Isolab)
- Distile su cihazı (Nüve)
- Derin dondurucu (-80 °C)
- Otomatik pipet (Eppendorf)
- Biyokimya tüpü (BD Vacutainer)
- Falcon tüp (Isolab)
- Pipet uçları (Isolab)
- Reaksiyon tüpü (Eppendorf, 2 mL)
- Mikroplaka okuyucu/Spektrofotometre (Thermo Scientific)
- Etüv (Thermo Scientific)

3.5. ELISA Çalışması

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen plazma örneklerinde IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeyleri ticari enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) kitleri kullanılarak üretici firma protokollerine uygun şekilde ölçüldü. Tüm analizler çift tekrar halinde gerçekleştirildi ve absorbans değerleri mikropilaka okuyucu kullanılarak değerlendirildi.

IL-41 düzeyleri, Human Interleukin-41 (IL-41) ELISA Kit (SUNLONG Biotech Co., Ltd., Çin; Katalog No: SLD4203Hu) kullanılarak ölçüldü. Kitin ölçüm aralığı 20–850 ng/L, analitik duyarlılığı ise 5 ng/L idi.

Galectin-3 düzeyleri, Human Galectin-3 ELISA Kit (BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin; Katalog No: E1951Hu) kullanılarak belirlendi. Kitin ölçüm aralığı 5–2000 pg/mL, analitik duyarlılığı ise 2.49 pg/mL olarak bildirilmektedir.

Klotho düzeyleri, Human Klotho (KL) ELISA Kit (BT LAB Bioassay Technology Laboratory, Çin; Katalog No: E2781Hu) kullanılarak analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı 5–1000 pg/mL, analitik duyarlılığı ise 2.47 pg/mL idi.

3.5.1. Human Interleukin-41 (IL-41) ELISA Kit Çalışma Protokolü

SLD4203Hu kodlu kit, SunLong Biotech Human İnterlökin-41 (IL-41) Sandwich ELISA kitidir. Kit, insan plazma örneklerinde İnterlökin-41 (IL-41) düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Kitin standart eğri aralığı 20–850 ng/L, duyarlılığı ise 5 ng/L olarak belirtildi. Ölçümler 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi.

ELISA analizi öncesinde tüm reaktifler, standartlar ve plazma örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak kuyucuk sayısı belirlendi ve gerekli stripler plakaya yerleştirildi. Kullanılmayan stripler uygun şekilde kapatılarak 2–8°C’de saklandı. Yıkama tamponu, konsantre Wash Solution’ın distile/deiyonize su ile kit prosedürüne uygun oranda seyreltilmesiyle hazırlandı.

Standart çözeltiler kit prosedürüne uygun olarak hazırlandı. Bu amaçla, 900 ng/L konsantrasyonundaki standart çözeltiden 300 µL alınarak 150 µL standart dilüent ile karıştırıldı ve 600 ng/L konsantrasyonunda standart çözelti elde edildi. Daha sonra seri dilüsyonlar yapılarak 400, 200, 100 ve 50 ng/L konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Blank kuyucuğu 0 ng/L olarak değerlendirildi.

Standart kuyucuklarına 50 µL standart çözelti eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek seyreltme tamponu (Sample Dilution Buffer) ve 10 µL plazma örneği ilave edildi. Böylece örnekler kit prosedürüne uygun şekilde beş kat seyreltilmiş oldu. Blank kontrol kuyucuğuna standart veya örnek eklenmedi. Plaka kapatıcı membran ile kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda plaka kapatıcı membran çıkarıldı ve kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı. Plaka yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Her yıkama işleminde kuyucuklara yıkama tamponu eklendi, yaklaşık 30 saniye bekletildi ve ardından sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Son yıkamanın ardından plaka ters çevrilerek absorbent kâğıt üzerine vuruldu ve kuyucuklarda kalan sıvı uzaklaştırıldı.

Yıkama işlemini takiben blank kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara 50 µL HRP-Conjugate Reagent eklendi. Plaka yeniden kapatıcı membran ile kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka yıkama

tamponu ile tekrar beş kez yıkandı.

Ardından her kuyucuğa 50 µL Chromogen Solution A ve 50 µL Chromogen Solution B eklendi. Plaka hafifçe karıştırıldı ve 37°C’de karanlık ortamda 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Stop solüsyonunun eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.

Reaksiyonun sonlandırılmasının ardından plaka 15 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikroparka okuyucuda okutuldu. Blank kuyucuğunun optik yoğunluk (OD) değeri sıfır olarak kabul edildi. Standartların absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Plazma örneklerine ait İnterlökin-41 (IL-41) konsantrasyonları standart eğri yardımıyla hesaplandı ve sonuçlar ng/L cinsinden ifade edildi.

3.5.2. Human Galectin-3 (LGALS3) ELISA Kit Çalışma Protokolü

E1951Hu kodlu kit, BT LAB Human Galektin-3 (LGALS3) Sandwich ELISA kitidir. Kit, insan plazma örneklerinde Galektin-3 (LGALS3) düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Kitin standart eğri aralığı 5–2000 pg/mL, duyarlılığı ise 2,49 pg/mL olarak belirtildi. Ölçümler 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi.

Standart çözeltiler kit prosedürüne uygun olarak hazırlandı. Bu amaçla, 2400 pg/mL konsantrasyonundaki standart çözeltiden 120 µL alınarak 120 µL standart dilüent ile karıştırıldı ve 1200 pg/mL konsantrasyonunda standart stok çözeltisi elde edildi. Daha sonra seri dilüsyonlar yapılarak 600, 300, 150 ve 75 pg/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Blank kuyucuğu 0 pg/mL olarak değerlendirildi.

Standart kuyucuklarına 50 µL standart çözelti eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 µL plazma örneği ve 10 µL Human LGALS3 antikoru ilave edildi. Ardından standart ve örnek kuyucuklarının her birine 50 µL Streptavidin-HRP eklendi. Blank kuyucuğuna ise örnek, antikor ve Streptavidin-HRP eklenmedi.

Plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Her yıkama işleminde kuyucuklara yıkama tamponu eklendi, kısa süre bekletildi ve sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Son yıkamanın ardından plaka ters çevrilerek absorbent kâğıt üzerine vuruldu

ve kuyucuklarda kalan sıvı uzaklaştırıldı.

Yıkama işlemini takiben her kuyucuğa 50 µL Substrate Solution A ve 50 µL Substrate Solution B eklendi. Plaka yeniden kapatılarak 37°C'de karanlık ortamda 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan renk değişiminin ardından plaka, 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikrolaka okuyucuda okutuldu.

Standartların absorbens değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Plazma örneklerine ait Galektin-3 (LGALS3) konsantrasyonları standart eğri yardımıyla hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden ifade edildi.

3.5.3. Human Klotho (KL) ELISA Kit Çalışma Protokolü

E2781Hu kodlu kit, BT LAB Human Klotho (KL) Sandwich ELISA kitidir. Kit, insan plazma örneklerinde Klotho (KL) düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Kitin standart eğri aralığı 5–1000 pg/mL, duyarlılığı ise 2,47 pg/mL olarak belirtildi. Ölçümler 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi.

ELISA analizi öncesinde tüm reaktifler, standartlar ve plazma örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak kuyucuk sayısı belirlendi ve gerekli stripler plakaya yerleştirildi. Kullanılmayan stripler uygun şekilde kapatılarak 2–8°C'de saklandı. Yıkama tamponu, 25X konsantre Wash Buffer'ın distile/deiyonize su ile 1X konsantrasyona seyreltilmesiyle hazırlandı.

Standart çözeltiler kit prosedürüne uygun olarak hazırlandı. Bu amaçla, 1280 pg/mL konsantrasyonundaki standart çözeltilerden 120 µL alınarak 120 µL standart dilüent ile karıştırıldı ve 640 pg/mL konsantrasyonunda standart stok çözeltisi elde edildi. Daha sonra seri dilüsyonlar yapılarak 320, 160, 80 ve 40 pg/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı. Blank kuyucuğu 0 pg/mL olarak değerlendirildi.

Standart kuyucuklarına 50 µL standart çözelti eklendi. Standart çözeltiler biotinlenmiş antikor içerdiğinden bu kuyucuklara ayrıca antikor eklenmedi. Örnek kuyucuklarına 40 µL plazma örneği ve 10 µL Human KL antikoru ilave edildi. Ardından standart ve örnek kuyucuklarının her birine 50 µL Streptavidin-HRP eklendi. Blank kontrol kuyucuğuna

Streptavidin-HRP eklenmedi.

Plaka kapatıcı ile kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı ve plaka yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Her yıkama işleminde kuyucuklara yaklaşık 300 µL yıkama tamponu eklendi, 30 saniye ile 1 dakika arasında bekletildi ve sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Son yıkamanın ardından plaka ters çevrilerek absorbent kâğıt üzerine vuruldu ve kuyucuklarda kalan sıvı uzaklaştırıldı.

Yıkama işlemini takiben her kuyucuğa 50 µL Substrate Solution A ve 50 µL Substrate Solution B eklendi. Plaka yeniden kapatılarak 37°C’de karanlık ortamda 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Stop solüsyonunun eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.

Reaksiyonun sonlandırılmasının ardından plaka 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda mikropilaka okuyucuda okutuldu. Standartların absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Plazma örneklerine ait Klotho (KL) konsantrasyonları standart eğri yardımıyla hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden ifade edildi.

3.6. Operatif Veriler

Hasta grubunda yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, perfüzyon akım hızı, aort klemp süresi ve total kardiyopulmoner bypass süresi kaydedildi. Operatif veriler hastane kayıt sistemi ve perfüzyonist takip formlarından elde edildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann–Whitney U testi kullanıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için eşleştirilmiş örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı.

Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin koroner arter hastalığını ayırt etmedeki tanısal performansları ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi ile incelendi ve eğri altında kalan alan (AUC), sensitivite, spesifite ve optimum kesim noktaları hesaplandı.

Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 KPB hastası ile 40 sağlıklı kontrolün sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normalite analizi sonuçları Tablo 1’de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Çalışmada incelenen değişkenlerin Shapiro–Wilk normalite analizi sonuçları

Değişken	W	p
Hasta yaş	0,977	0,560
Hasta kilo	0,971	0,375
BSA	0,949	0,064
Aort klemp süresi	0,964	0,215
Total CPB süresi	0,913	0,004
Preop IL-41	0,891	0,001
Postop IL-41	0,940	0,032
Preop Galectin-3	0,965	0,230
Postop Galectin-3	0,949	0,067
Preop Klotho	0,958	0,129
Postop Klotho	0,954	0,099
Kontrol IL-41	0,966	0,255
Kontrol Galectin-3	0,971	0,369
Kontrol Klotho	0,969	0,310

Tablo 1 incelendiğinde, hasta yaş, hasta kilo, BSA, aort klemp süresi, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin normal dağılım gösterdiği belirlendi ($p>0,05$). Buna karşın total kardiyopulmoner bypass (KPB) süresi ile ameliyat öncesi ve sonrası IL-41 düzeylerinin

normal dağılım göstermediği saptandı ($p<0,05$). Bu nedenle normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde ise non-parametrik testler kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler Tablo 2’de sunulmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması $62,60\pm 8,13$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,15\pm 19,38$ yıl olarak bulundu. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Benzer şekilde vücut ağırlığı hasta grubunda ($80,83\pm 10,96$ kg) kontrol grubuna göre ($68,08\pm 10,62$ kg) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Çizelge 4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Özellikler

Değişken	Hasta	Kontrol	p
Yaş (yıl)	$62,60 \pm 8,13$	$51,15 \pm 19,38$	0,001
Kilo (kg)	$80,83 \pm 10,96$	$68,08 \pm 10,62$	$<0,001$

Çizelge 4.3. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Sonuç
Hasta sayısı	40
Boy, m	$1,68 \pm 0,08$
Kilo, kg	$80,83 \pm 10,96$
BSA, m ²	$1,88 \pm 0,15$
Flow	$4555,82 \pm 368,40$
Aort klemp süresi, dk	$51,20 \pm 14,44$
Total bypass süresi, dk	87,00 (75,00–95,75)

Not: Total bypass süresi normal dağılmadığı için medyan (IQR) verildi. Diğerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

Tablo 3 incelendiğinde, hastaların ortalama boyunun 1.68 ± 0.08 m, vücut yüzey alanının (BSA) $1,88 \pm 0,15$ m² ve perfüzyon akım hızının (flow) $4555,82 \pm 368,40$ mL/dk olduğu görüldü. Operatif parametreler değerlendirildiğinde, ortalama aort klemp süresi $51,20 \pm 14,44$ dakika olarak saptandı. Total kardiyopulmoner bypass süresi normal dağılım göstermediğinden medyan (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edilmiş olup 87,00 (75,00–95,75) dakika olarak bulundu.

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin karşılaştırılması (Ameliyat öncesi)

Parametre	Hasta	Kontrol	p
IL-41 (ng/L)	$139,65 \pm 19,43$	$99,08 \pm 19,28$	<0,001
Galectin-3 (pg/mL)	$401,49 \pm 44,88$	$298,40 \pm 44,11$	<0,001
Klotho (pg/mL)	$44,28 \pm 13,68$	$75,53 \pm 12,39$	<0,001

Not: Veriler ortalama $\pm$ SS olarak sunuldu.

Tablo 4 incelendiğinde, ameliyat öncesi IL-41 düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($139,65 \pm 19,43$ ng/L ve $99,08 \pm 19,28$ ng/L; $p < 0,001$). Benzer şekilde Galectin-3 düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($401,49 \pm 44,88$ pg/mL ve $298,40 \pm 44,11$ pg/mL; $p < 0,001$). Buna karşılık Klotho düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($44,28 \pm 13,68$ pg/mL ve $75,53 \pm 12,39$ pg/mL; $p < 0,001$). Bu sonuçlar, KPB uygulanacak hastalarda IL-41 ve Galectin-3 düzeylerinin arttığını, Klotho düzeylerinin ise azaldığını göstermektedir.

Çizelge 4.5. Hasta grubunda ameliyat öncesi ve sonrası IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Ameliyat Öncesi (n=40)	Ameliyat Sonrası (n=40)	p
IL-41 (ng/L)	139,65 ± 19,43	121,83 ± 14,32	<0,001
Galectin-3 (pg/mL)	401,49 ± 44,88	372,29 ± 33,00	0,001
Klotho (pg/mL)	44,28 ± 13,68	63,87 ± 15,98	<0,001

Not: Veriler ortalama±SS olarak sunuldu.

Tablo 5 gösterildiği gibi Hasta grubunda ameliyat öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında, IL-41 düzeylerinde ameliyat sonrası anlamlı azalma saptandı (139,65±19,43 ng/L'den 121,83±14,32 ng/L'ye, p<0,001). Galectin-3 düzeyleri de ameliyat sonrasında anlamlı olarak azaldı (401,49±44,88 pg/mL'den 372,29±33,00 pg/mL'ye, p=0,001). Buna karşılık Klotho düzeyleri ameliyat sonrasında anlamlı şekilde arttı (44,28±13,68 pg/mL'den 63,87±15,98 pg/mL'ye, p<0,001).

Ameliyat sonrası dönemde IL-41 ve Galectin-3 düzeylerinde gözlenen azalma ile birlikte Klotho düzeylerinde meydana gelen artış, KPB'ın inflamatuvar süreçler ve vasküler homeostaz üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.6. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası biyobelirteç düzeyleri arasındaki Spearman korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
Preop IL-41 – Postop IL-41	0,007	0,966
Preop Galectin-3 – Postop Galectin-3	0,140	0,383
Preop Klotho – Postop Klotho	0,316	0,044

Tablo 6 incelendiğinde, ameliyat öncesi ve sonrası IL-41 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (r=0,007, p=0,966). Benzer şekilde ameliyat öncesi ve sonrası Galectin-3 düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (r=0,140, p=0,383). Buna karşın ameliyat öncesi ve sonrası Klotho düzeyleri arasında pozitif yönlü ve

istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirlendi ($r=0,316$, $p=0,044$). Bu bulgu, ameliyat öncesi Klotho düzeyi yüksek olan hastalarda ameliyat sonrası Klotho düzeylerinin de daha yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.7. Hasta grubunda biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
IL-41 - Galectin-3	0,056	0,731
IL-41 - Klotho	0,070	0,667
Klotho - Galectin-3	0,112	0,491

Tablo 7 incelendiğinde IL-41 ile Galectin-3 arasında ($r=0,056$, $p=0,731$), IL-41 ile Klotho ($r=0,070$, $p=0,667$) ve Klotho ile Galectin-3 ($r=0,112$, $p=0,491$) arasında da anlamlı bir korelasyon belirlenmedi.

Çizelge 4.8. Biyobelirteç değişimlerinin (Δ) demografik ve operatif değişkenlerle ilişkisi (Spearman korelasyon analizi)

Değişken	Δ IL-41 r (p)	Δ Galectin-3 r (p)	Δ Klotho r (p)
Yaş	0,092 (0,574)	-0,122 (0,454)	-0,163 (0,314)
Kilo	0,037 (0,820)	0,001 (0,997)	0,193 (0,233)
BSA	0,101 (0,535)	0,029 (0,858)	0,200 (0,216)
Aort klemp süresi	0,018 (0,914)	-0,227 (0,158)	-0,255 (0,112)
Total bypass süresi	0,210 (0,192)	-0,231 (0,152)	-0,108 (0,509)

Δ = Ameliyat sonrası değer – ameliyat öncesi değer.

Tablo 8 incelendiğinde, IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinde ameliyat sonrasında meydana gelen değişimlerin yaş, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı (BSA), aort klemp süresi ve total bypass süresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Tabloda gösterildiği gibi bazı değişkenler arasında zayıf korelasyonlar gözlenirse de, bu

ilişkiler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bu bulgular, biyobelirteçlerde gözlenen ameliyat sonrası değişimlerin incelenen demografik ve operatif parametrelerden bağımsız olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Çizelge 4.9. Operatif değişkenlerle biyobelirteçler arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
IL-41 - Klemp süresi	-0,186	0,252
IL-41 - CPB süresi	-0,359	0,023
Klotho - Klemp süresi	0,357	0,024
Galectin-3 - CPB süresi	0,054	0,743

Tablo 9 incelendiğinde, IL-41 düzeyleri ile aort klemp süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=-0,186$, $p=0,252$). Buna karşın IL-41 düzeyleri ile total kardiyopulmoner bypass (KPB) süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü ve zayıf düzeyde bir korelasyon bulundu ($r=-0,359$, $p=0,023$). Ayrıca Klotho düzeyleri ile aort klemp süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı ($r=0,357$, $p=0,024$). Galectin-3 düzeyleri ile KPB süresi arasında ise anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($r=0,054$, $p=0,743$).

Çizelge 4.10. IL-41, Galectin-3 ve Klotho düzeylerinin ROC analizi sonuçları

Parametre	AUC	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
IL-41	0,949	117,29 ng/L	97,6	80,5
Galectin-3	0,951	336,82 pg/mL	95,1	87,8
Klotho	0,953	54,72 pg/mL	82,9	97,6

Tablo 10 incelendiğinde, üç biyobelirtecın de KPB hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede yüksek tanısal performans gösterdiği belirlendi. En yüksek AUC değeri Klotho için elde edildi (AUC=0,953). Klotho için 54,72 pg/mL kesim noktasında sensitivite %82,9

ve spesifite %97,6 olarak hesaplandı. Galectin-3 için AUC değeri 0,951 olup 336,82 pg/mL kesim noktasında sensitivite %95,1 ve spesifite %87,8 olarak bulundu. IL-41 için ise AUC değeri 0,949 olup 117,29 ng/L kesim noktasında sensitivite %97,6 ve spesifite %80,5 olarak saptandı.

ROC analizi sonuçları, IL-41, Galectin-3 ve özellikle Klotho düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesinde yüksek ayırt edici güce sahip biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve fibrotik yeniden yapılanma süreçlerinin birlikte rol aldığı kompleks bir hastalıktır. KPB eşliğinde gerçekleştirilen kardiyovasküler cerrahi, miyokardın yeniden perfüze edilmesini sağlayarak iskemik dokunun oksijenlenmesini düzeltmekte ve klinik olarak başarılı revaskülarizasyon sağlamaktadır. Bununla birlikte KPB sırasında kanın ekstrakorporeal dolaşım ile temas etmesi, iskemi-reperfüzyon hasarı, cerrahi travma ve kompleman sisteminin aktivasyonu sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyerek çok sayıda biyolojik mekanizmayı etkilemektedir. Bu nedenle cerrahi sonrasında biyobelirteçlerde gözlenen değişimlerin yalnızca revaskülarizasyonun değil, aynı zamanda KPB'nin oluşturduğu fizyolojik ve immünolojik yanıtların ortak sonucu olduğu kabul edilmektedir (Laffey ve Boylan, 2002; Allan vd., 2010; Knežević vd., 2023).

Bu çalışmada, KPB uygulanan kardiyovasküler hastalarında IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeyleri ameliyat öncesi ve erken postoperatif dönemde değerlendirilmiş, ayrıca elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bulgularımız; ameliyat öncesinde hasta grubunda IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, Klotho düzeylerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Erken postoperatif dönemde ise IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinde anlamlı azalma, Klotho düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca IL-41 düzeyleri ile KPB süresi arasında negatif yönlü anlamlı ilişki belirlenirken, Klotho düzeyleri ile aort kros klemp süresi arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmış, biyobelirteçlerin birbirleriyle anlamlı korelasyon göstermediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stresi temsil eden bu üç biyobelirtecin KPB sonrasında farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden değişim gösterdiğini düşündürmektedir.

IL-41 (Meteorin-like protein, Metrnl), son yıllarda tanımlanan ve immünomodülasyon, doku onarımı, metabolik düzenleme ile vasküler iyileşme süreçlerinde görev aldığı gösterilen yeni nesil bir sitokindir. Özellikle makrofajlar, monositler, endotel hücreleri ve adipositlerden salgılanabilmesi nedeniyle inflamasyonun farklı evrelerinde görev aldığı kabul edilmektedir (Li vd., 2023; Dong vd., 2024). Çalışmamızda ameliyat öncesi IL-41 düzeylerinin kontrol

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması, kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar süreçlere karşı gelişen düzenleyici immün yanıtın aktive olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde kardiyovasküler hastalıklarda IL-41 düzeylerini değerlendiren klinik çalışmalar henüz sınırlıdır. Giden ve Yasak (2023), akut koroner sendromlu hastalarda serum IL-41 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğunu ve düşük düzeylerin miyokard hasarının şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Buna karşın yaptığımız çalışmada IL-41 düzeylerinin yüksek bulunması ilk bakışta çelişkili görünmektedir. Ancak bu farklılık, çalışma popülasyonlarının klinik özellikleriyle açıklanabilir. Söz konusu çalışmada akut miyokard enfarktüsü bulunan hastalar değerlendirilirken, bizim çalışmamız elektif koşullarda KPB cerrahisine alınan stabil kardiyovasküler hastalardan oluşmaktadır. Akut koroner sendromda ani gelişen iskemi ve yaygın miyokard nekrozu ön plandayken, stabil koroner arter hastalığında kronik inflamasyon, aterosklerotik plak aktivitesi ve uzun süreli endotelial disfonksiyon daha belirgin patofizyolojik mekanizmalardır. Bu nedenle IL-41 düzeylerinin hastalığın klinik evresine bağlı olarak farklı yönlerde değişebileceği düşünülmektedir (Giden ve Yasak, 2023).

Reboll ve arkadaşları (2022), miyokard enfarktüsü sonrasında monosit ve makrofajlardan salınan IL-41'in endotelial KIT reseptörü üzerinden anjiyogenezi uyardığını ve infarkt alanında vasküler yeniden yapılanmayı desteklediğini göstermiştir. Benzer şekilde Hu ve arkadaşları (2020) ile Lu ve arkadaşları (2023), IL-41'in sırasıyla cAMP/PKA/SIRT1 ve LKB1/AMPK/ULK1 sinyal yollarını aktive ederek oksidatif stresi azalttığını, inflamasyonu baskıladığını ve kardiyomiyositleri apoptozdan koruduğunu bildirmiştir. Yakın zamanda Chen ve arkadaşları (2025) ise IL-41'in AMPK aracılı M2 makrofaj polarizasyonunu artırarak iskemi-reperfüzyon hasarını hafiflettiğini göstermiştir. Bu mekanistik bulgular birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda ameliyat öncesi dönemde gözlenen yüksek IL-41 düzeylerinin kronik inflamatuvar uyarıya karşı gelişen telafi edici ve koruyucu immün yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmanın önemli bulgularından biri de ameliyat sonrasında IL-41 düzeylerinin anlamlı olarak azalmasıdır. Literatürde KPB uygulanan erişkin hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası IL-41 düzeylerini karşılaştıran klinik çalışma bulunmaması

nedeniyle bulgularımız doğrudan karşılaştırılamamaktadır. Bununla birlikte revaskülarizasyon sonrasında miyokard iskemisinin azalması, koroner dolaşımın yeniden sağlanması ve kronik inflamatuvar uyarının hafiflemesi sonucunda IL-41 sentezini uyaran biyolojik mekanizmaların da baskılanmış olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu değişimin yalnızca revaskülarizasyona bağlanması doğru değildir. KPB sırasında gelişen hemodilüsyon, sistemik inflamatuvar yanıt, iskemi-reperfüzyon hasarı, kompleman aktivasyonu ve cerrahi travma gibi birçok faktör de dolaşımdaki IL-41 düzeylerini etkileyebilecek potansiyele sahiptir (Laffey ve Boylan, 2002; Allan vd., 2010; Knežević vd., 2023).

Bunun yanında çalışmamızda IL-41 düzeyleri ile KPB süresi arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon bulunması dikkat çekicidir. KPB süresinin uzaması, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi, oksidatif stres yükünün artması ve mikrosirkülatuvar bozuklukların gelişmesiyle ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle uzun bypass süresinin IL-41 sentezi veya kullanımını etkileyebileceği düşünülebilir. Bununla birlikte mevcut veriler, bu ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmaları açıklamak için yeterli değildir. Bundan dolayı IL-41'in KPB süresiyle olan ilişkisinin ortaya konulabilmesi için farklı zaman noktalarında seri ölçümler içeren ve klinik sonuçların değerlendirildiği ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Galektin-3 yalnızca inflamasyonun pasif bir biyobelirteci olarak değil, aynı zamanda makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu, ekstraselüler matriks yeniden yapılanması ve kollajen birikimi gibi kardiyak yeniden şekillenmenin temel basamaklarında görev alan biyolojik olarak aktif bir mediyatör olarak kabul edilmektedir (de Boer vd., 2010; Ho vd., 2012; Blanda vd., 2020). Çalışmamızda ameliyat öncesi plazma Galektin-3 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, kardiyovasküler hastalıklarda devam eden kronik inflamasyon, makrofaj aktivasyonu ve miyokardiyal fibrotik yeniden yapılanma süreçlerinin dolaşımdaki Galektin-3 düzeylerine yansıdığını düşündürmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklarda Galektin-3 düzeylerinin yükseldiğini gösteren çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Ho ve arkadaşları (2012), yüksek Galektin-3 düzeylerinin kalp yetersizliği gelişimini öngördüğünü bildirirken, Lok ve arkadaşları

(2013) yüksek Galektin-3 konsantrasyonlarının ventriküler yeniden yapılanma ve mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Dong ve arkadaşları (2018), Galektin-3'ün aterosklerozun ilerlemesi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrotik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını bildirmiştir. Daha güncel derlemelerde ise Galektin-3'ün yalnızca prognostik bir biyobelirteç olmadığı, aynı zamanda kardiyak fibrozisin biyolojik düzenleyicilerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (Blanda vd., 2020). Bu literatür verileri, çalışmamızda ameliyat öncesinde saptanan yüksek Galektin-3 düzeylerini desteklemektedir.

Galektin-3'ün biyolojik etkileri incelendiğinde, aktive makrofajlardan salgılandıktan sonra fibroblast proliferasyonunu uyardığı, kollajen sentezini artırdığı ve ekstraselüler matriks yeniden yapılanmasını hızlandığı gösterilmiştir. Ayrıca Galektin-3 inhibisyonunun deneysel modellerde miyokardiyal fibrozisi azalttığı, ventrikül yeniden şekillenmesini sınırladığı ve inflamatuvar yanıtı baskıladığı bildirilmiştir (Johannes vd., 2018; Dong vd., 2018). Bu nedenle yaptığımız çalışmada gözlemlediğimiz yüksek Galektin-3 düzeylerinin yalnızca mevcut inflamasyonu değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalığa eşlik eden fibrotik yeniden yapılanma sürecini de yansıttığı düşünülmektedir.

Araştırmamızda elde edilen önemli bulgulardan biri de ameliyat sonrasında Galektin-3 düzeylerinin ameliyat öncesine göre anlamlı olarak azalmasıdır. Başarılı KPB sonrasında miyokardiyal iskemi yükünün azalmasıyla birlikte inflamatuvar aktivitenin ve fibrotik uyarının hafiflemesi, bu değişimin olası açıklamalarından biridir. Bununla birlikte Galektin-3'ün çok yönlü biyolojik özellikleri dikkate alındığında, erken postoperatif dönemde gözlenen azalmanın yalnızca miyokardiyal iyileşmeyi yansıttığını söylemek doğru olmayacaktır. Galektin-3 düzeyleri cerrahi travma, sistemik inflamatuvar yanıt, renal fonksiyonlar, sıvı dengesi ve ekstrakorporeal dolaşımın oluşturduğu fizyolojik değişikliklerden de etkilenebilmektedir (Blanda vd., 2020; Medvedeva vd., 2016).

Kardiyovasküler hastalıklarda Galektin-3'ün prognostik değerini inceleyen çalışmalar da bu yaklaşımı desteklemektedir. Son yıllarda yayımlanan sistematik değerlendirmelerde yüksek perioperatif Galektin-3 düzeylerinin postoperatif akut böbrek hasarı, atriyal fibrilasyon ve uzun dönem mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte örnekleme

zamanı, hasta popülasyonu ve analiz yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle Galektin-3'ün rutin klinik kullanımını destekleyen kanıtların henüz yeterli düzeyde olmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle erken postoperatif dönemde gözlenen biyobelirteç değişimlerinin uzun dönem klinik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Perfüzyon teknolojisi açısından değerlendirildiğinde Galektin-3 düzeylerindeki değişimin yalnızca revaskülarizasyonun değil, KPB sırasında uygulanan perfüzyon stratejisinin de dolaylı bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. KPB sırasında kanın non-endotelyal yüzeylerle teması, kompleman sisteminin aktivasyonu, sitokin salınımı, lökosit aktivasyonu ve oksidatif stres, Galektin-3 sentezini etkileyebilecek biyolojik süreçlerdir (Laffey ve Boylan, 2002; Hoedemaekers vd., 2010; Knežević vd., 2023). Bunun yanında hemodilüsyon, transfüzyon gereksinimi, devre kaplamalarının biyouyumluluğu ve bypass süresi gibi perfüzyon parametreleri de inflamatuvar yanıtın şiddetini değiştirebilmektedir. Dolayısıyla ameliyat sonrasında gözlenen Galektin-3 azalmasının tek bir mekanizma ile açıklanması mümkün değildir. Başarılı revaskülarizasyonun sağladığı iskemi azalması ile birlikte uygulanan perfüzyon yönetimi, inflamatuvar yanıtın derecesi ve bireysel hasta özelliklerinin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması da bu görüşü desteklemektedir. Bu bulgu, postoperatif Galektin-3 düzeylerinin yalnızca hastanın başlangıç biyolojik durumunu değil; cerrahi travma, KPB'nin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt, iskemi-reperfüzyon hasarı, yara iyileşmesi ve bireysel immün yanıt gibi çok sayıda faktörün ortak etkisini yansıttığını göstermektedir. Ayrıca Galektin-3 düzeyleri ile KPB süresi veya aort kros klemp süresi arasında anlamlı ilişki bulunmaması, bu biyobelirtecın cerrahi süreden çok inflamatuvar ve fibrotik biyolojik süreçleri yansıttığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada ameliyat sonrasında Galektin-3 düzeylerinde gözlenen anlamlı azalma, başarılı cerrahi işlem sonrasında inflamatuvar ve fibrotik aktivitede erken dönemde meydana gelen biyolojik değişimlerin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte Galektin-3'ün çok sayıda fizyopatolojik mekanizmadan etkilenen pleiotropik bir molekül olması nedeniyle, bu biyobelirtecın prognostik değerinin

daha net ortaya konulabilmesi için farklı postoperatif zaman noktalarında seri ölçümlerin yapıldığı, klinik sonuçların değerlendirildiği ve perfüzyon parametrelerinin ayrıntılı olarak analiz edildiği çok merkezli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Günümüzde Klotho, yalnızca yaşlanma ile ilişkili bir protein olarak değil; antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve vasküler koruyucu özellikleri nedeniyle kardiyovasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynayan biyolojik düzenleyici bir molekül olarak kabul edilmektedir (Kurosu vd., 2005; Hu ve Moe, 2012; Kuro-o, 2019). Çalışmamızda ameliyat öncesi plazma Klotho düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, ameliyat sonrasında ise anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, kardiyovasküler hastalıklarda kronik inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna bağlı olarak azalan koruyucu biyolojik mekanizmaların, başarılı cerrahi revaskülarizasyon sonrasında kısmen yeniden aktive olabileceğini düşündürmektedir.

Klotho ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma, dolaşımdaki Klotho düzeylerinin azalmasının aterosklerotik süreçlerin ilerlemesi, endotel fonksiyonunun bozulması ve kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Martín-Núñez ve arkadaşları (2020), Klotho eksikliğinin endotelial nitrik oksit üretiminin azalmasına, vasküler sertliğin artmasına ve inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Bi ve arkadaşları (2020), kronik böbrek hastalığına eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonlarda Klotho düzeylerinin belirgin şekilde azaldığını ve bu azalmanın oksidatif stres ile inflamatuvar aktivitenin artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Drew ve arkadaşları (2017) ise düşük dolaşımdaki Klotho düzeylerinin böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayla ilişkili olduğunu bildirerek, bu proteinin yalnızca kardiyovasküler sistem değil, renal fonksiyonların korunmasında da önemli rol oynadığını vurgulamıştır. Yaptığımız çalışma ameliyat öncesi dönemde saptanan düşük Klotho düzeyleri, bu literatür bulgularıyla uyumludur.

Deneyisel çalışmalar da Klotho'nun kardiyoprotektif etkilerini desteklemektedir. Corsetti ve arkadaşları (2016), kardiyovasküler riski yüksek bireylerden elde edilen miyokard dokularında Klotho ekspresyonunun azaldığını; buna karşılık oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis belirteçlerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)

ekspresyonundaki azalmanın vasküler fonksiyon bozukluğunu derinleştirdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, Klotho'nun yalnızca dolaşımdaki bir biyobelirteç olmadığını, aynı zamanda endotelial bütünlüğün korunması, oksidatif stresin sınırlandırılması ve hücrel hasarın azaltılmasında aktif rol oynayan biyolojik bir düzenleyici olduğunu göstermektedir (Corsetti vd., 2016; Martín-Núñez vd., 2020).

Araştırmamızın dikkat çekici sonuçlarından biri de ameliyat sonrasında Klotho düzeylerinin anlamlı biçimde yükselmesidir. Koroner kan akımının yeniden sağlanmasıyla birlikte miyokardiyal iskemi yükünün azalması, oksidatif stresin hafiflemesi ve hücrel koruyucu mekanizmaların yeniden aktive olması bu artışın olası açıklamalarından biridir. Bununla birlikte KPB sırasında gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, hemodilüzyon, sıvı dengesi değişiklikleri ve iskemi-reperfüzyon hasarı da erken postoperatif dönemde Klotho düzeylerini etkileyebilecek faktörlerdir. Bu nedenle ameliyat sonrasında gözlenen artışın yalnızca revaskülarizasyonun doğrudan etkisi olarak yorumlanması uygun değildir (Laffey ve Boylan, 2002; Knežević vd., 2023).

Literatürde kalp cerrahisi sonrasında Klotho düzeylerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Özellikle pediatrik hasta grubunda gerçekleştirilen çalışmalarda erken postoperatif dönemde Klotho düzeylerinin geçici olarak azalabildiği, ilerleyen saatlerde ise yeniden yükselme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanında erişkin hastalarda yapılan araştırmalar, Klotho'nun özellikle akut böbrek hasarının erken belirlenmesinde umut verici bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak örnekleme zamanı, hasta popülasyonu, cerrahi teknikler ve analiz yöntemleri arasındaki farklılıklar nedeniyle çalışmalar arasında tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Dolayısıyla çalışmamızın bulguları, mevcut literatüre KPB uygulanan erişkin koroner arter hastalarına ilişkin önemli katkılar sunmaktadır.

Çalışmamızda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Klotho düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon bulunması, bireylerin preoperatif biyolojik özelliklerinin postoperatif dönemde de belirli ölçüde korunduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık yaş, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ve KPB süresi ile anlamlı ilişki bulunmaması, Klotho düzeylerindeki değişimin demografik özelliklerden çok bireysel biyolojik yanıtı yansıttığını göstermektedir. Aort kros klemp süresi ile belirlenen zayıf pozitif korelasyonun ise klinik

anlamı mevcut veriler ışığında açıklanabilecek düzeyde değildir ve daha geniş örneklemli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Perfüzyon teknolojisi açısından değerlendirildiğinde Klotho düzeylerindeki değişimin yalnızca cerrahi revaskülarizasyonu değil, uygulanan perfüzyon stratejisinin başarısını da dolaylı olarak yansıtıyor olabileceği düşünülmektedir. KPB sırasında yeterli doku oksijen sunumunun sağlanması, uygun hematokrit düzeylerinin korunması, kontrollü reperfüzyon uygulanması ve renal perfüzyonun sürdürülmesi; oksidatif stresin azaltılmasına ve hücrel koruma mekanizmalarının devamlılığına katkı sağlayabilir. Güncel perfüzyon yaklaşımında yalnızca pompa akımının değil, indekslenmiş oksijen sunumu (DO_{2i}), venöz oksijen saturasyonu, laktat düzeyi ve mikrosirkülatuvar perfüzyonun birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda gözlenen Klotho artışı, yeterli sistemik perfüzyonun biyolojik yansımalarından biri olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda DO_{2i} , laktat klirensi, renal perfüzyon göstergeleri ve ayrıntılı mikrosirkülasyon verileri bulunmadığından bu ilişkinin doğrudan gösterilmesi mümkün değildir. Bu nedenle Klotho düzeylerindeki artışın tek başına perfüzyon kalitesinin göstergesi olarak değerlendirilmesi yerine; revaskülarizasyonun, uygulanan perfüzyon yönetiminin ve sistemik biyolojik yanıtın ortak sonucu olarak yorumlanması daha uygun görünmektedir (Hatami vd., 2022; Stammers vd., 2024).

Sonuç olarak çalışmamızda ameliyat sonrasında gözlenen Klotho artışı, KPB cerrahisinin ardından oksidatif stres ve inflamatuvar yükte meydana gelen biyolojik değişimlere eşlik eden koruyucu mekanizmaların yeniden aktive olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte Klotho'nun dolaşımdaki düzeylerini etkileyen çok sayıda fizyolojik ve klinik değişken bulunduğundan, bu biyobelirtecin perioperatif dönemdeki klinik kullanımının netleştirilebilmesi için farklı postoperatif zaman noktalarında seri ölçümlerin yapıldığı, renal fonksiyonlar, perfüzyon parametreleri ve uzun dönem klinik sonuçların birlikte değerlendirildiği çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

5.1. Biyobelirteçlerin Birlikte Değerlendirilmesi ve Perfüzyon Teknolojisi Açısından Bulguların Yorumu

Bu çalışmanın en önemli yönlerinden biri, KPB uygulanan kardiyovasküler hasta-

lıklarda IL-41, Galektin-3 ve Klotho biyobelirteçlerinin aynı hasta grubunda eş zamanlı olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde bu üç biyobelirteci aynı çalışmada birlikte inceleyen klinik araştırmaların bulunmaması, çalışmamızın özgün değerini artırmaktadır. Ayrıca biyobelirteçlerin yalnızca kardiyovasküler hastalıklar açısından değil, KPB sürecinde gelişen inflamasyon, fibrotik yeniden yapılanma ve oksidatif stres mekanizmaları ile birlikte değerlendirilmesi, perfüzyon teknolojisi açısından da önemli bilgiler sunmaktadır.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda ameliyat öncesinde IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek, Klotho düzeylerinin ise düşük bulunması; kardiyovasküler hastalıklarda kronik inflamasyon, fibrotik aktivasyon ve oksidatif stres mekanizmalarının aktif olduğunu göstermektedir. Buna karşılık başarılı cerrahi operasyon sonrasında IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinde anlamlı azalma, Klotho düzeylerinde ise anlamlı artış saptanmıştır. Bu değişim, miyokardiyal iskemi yükünün azalmasına bağlı olarak inflamatuvar ve oksidatif süreçlerde biyolojik bir yeniden denge oluştuğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte biyobelirteçlerde gözlenen değişimlerin yalnızca başarılı KPB ile açıklanması yeterli değildir. KPB'nin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıt, iskemi-reperfüzyon hasarı, cerrahi travma ve ekstrakorporeal dolaşımın fizyolojik etkileri de bu biyolojik yanıtın önemli bileşenleridir (Laffey ve Boylan, 2002; Allan vd., 2010; Knežević vd., 2023).

IL-41 daha çok immün düzenleme, makrofaj polarizasyonu, endotelial iyileşme ve anjiyogenez süreçlerinde rol alırken; Galektin-3 makrofaj aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu ve ekstraselüler matriks yeniden yapılanmasının önemli düzenleyicilerinden biridir. Buna karşılık Klotho esas olarak oksidatif stresin sınırlandırılması, endotelial fonksiyonun korunması ve hücrel yaşlanmanın geciktirilmesiyle ilişkilidir (Li vd., 2023; Dong vd., 2024; Blanda vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020). Bu nedenle biyobelirteçler arasındaki korelasyonun zayıf olması, aynı biyolojik olayı yansıtmamalarından ziyade birbirini tamamlayan ancak farklı biyolojik yolları temsil etmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Araştırmamızda biyobelirteçler arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması dikkat çekici bir bulgudur. İlk bakışta bu durum beklenmedik görünse de, söz konusu moleküllerin farklı biyolojik kaynaklardan sentezlenmesi ve farklı patofizyolojik mekanizmaları yansıtmaları göz önüne alındığında anlaşılabilir bir sonuçtur. Bu bulgu aynı zamanda günümüzde giderek önem

kazanan çoklu biyobelirteç yaklaşımını da desteklemektedir.

Kardiyovasküler hastalıkların tek bir inflamatuvar veya oksidatif mekanizma ile açıklanamayacağı bilinmektedir. Aterosklerotik plak aktivasyonu, immün sistem yanıtı, miyokardiyal yeniden yapılanma, endotel fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres birbirleriyle etkileşim hâlinde ilerleyen süreçlerdir. Dolayısıyla yalnızca tek bir biyobelirtecin değerlendirilmesi, hastalığın biyolojik yükünü tam olarak ortaya koyamayabilir. IL-41, Galektin-3 ve Klotho'nun birlikte değerlendirilmesi ise inflamasyon, fibrozis ve hücrel korunma mekanizmalarının aynı anda izlenebilmesine olanak sağlayarak daha kapsamlı bir biyolojik değerlendirme sunabilir.

Günümüzde kalp yetmezliği, akut koroner sendrom ve kronik koroner arter hastalığında çoklu biyobelirteç stratejilerinin giderek daha fazla önem kazanması da bu görüşü desteklemektedir (Braunwald, 2008; Ho vd., 2012). Çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz ROC analizinde her üç biyobelirtecin de hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede yüksek tanısal performans göstermesi bu yaklaşımı desteklemektedir. Özellikle biyobelirteçlerin farklı biyolojik mekanizmaları temsil etmeleri nedeniyle kombine kullanımlarının tek başına kullanılan biyobelirteçlere göre daha yüksek tanısal ve prognostik doğruluk sağlayabileceği düşünülmektedir.

Perfüzyon teknolojisi açısından değerlendirildiğinde çalışmamızın sonuçları yalnızca biyobelirteç değişimlerini değil, aynı zamanda KPB yönetiminin biyolojik sonuçlarını da yansıtmaktadır. KPB sırasında uygulanan pompa akımı, hematokrit düzeyi, sıcaklık yönetimi, oksijenatör performansı, hemodilüsyon derecesi ve organ perfüzyonunun yeterliliği; inflamatuvar yanıtın şiddeti ve oksidatif stres düzeyini doğrudan etkileyebilmektedir (Laffey ve Boylan, 2002; Hatami vd., 2022).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, DO_{2i}, venöz oksijen satürasyonunun, hematokrit düzeyinin, laktat konsantrasyonunun ve oksijen ekstraksiyon oranının birlikte değerlendirilmesinin organ perfüzyonunun belirlenmesinde çok daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Özellikle DO_{2i}'nin kritik eşik değerlerin üzerinde tutulmasının akut böbrek hasarı ve diğer postoperatif komplikasyonların azaltılmasına katkı sağladığı bildirilmektedir (Stammers vd., 2024; Salenger vd., 2024). Çalışmamızda ortalama pompa akımı yaklaşık 2,42 L/dk/m²

akım indeksine karşılık gelmektedir. Bu değer güncel erişkin perfüzyon uygulamalarında kabul edilen hedef aralık içerisinde yer almaktadır. Ancak günümüzde yeterli perfüzyonun yalnızca pompa akımı ile değerlendirilmesi yeterli görülmemektedir.

Bu nedenle çalışmamızda gözlenen biyobelirteç değişimlerinin yalnızca revaskülarizasyonun değil, aynı zamanda uygulanan perfüzyon stratejisinin de biyolojik yansımaları olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda DO_2i , laktat klirensi, venöz oksijen saturasyonu ve ayrıntılı mikrosirkülasyon verilerinin bulunmaması nedeniyle biyobelirteç değişimleri ile perfüzyon kalitesi arasında doğrudan nedensel ilişki kurmak mümkün değildir. Bu durum araştırmamızın önemli sınırlılıklarından biri olarak değerlendirilmelidir.

Diğer taraftan makrosirkülasyonun yeterli olması, mikrosirkülasyonun da aynı ölçüde yeterli olduğu anlamına gelmemektedir. KPB sırasında gelişen endotelial disfonksiyon, glikokaliks hasarı, mikroemboli oluşumu, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve hemodilüsyon; sistemik dolaşım parametreleri normal olsa bile kapiller düzeyde doku oksijenlenmesini bozabilmektedir (Knežević vd., 2023). Bu nedenle çalışmamızda IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeylerinde gözlenen değişimlerin değerlendirilmesinde yalnızca makrosirkülatuar parametrelerin değil, mikrosirkülasyon ve hücrel oksijen kullanımının da dikkate alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları, KPB sonrasında biyobelirteçlerde meydana gelen değişimlerin yalnızca cerrahi revaskülarizasyonun sonucu olmadığını; uygulanan perfüzyon stratejisi, sistemik inflamatuvar yanıt, oksidatif stres, iskemi-reperfüzyon hasarı ve hastaya özgü biyolojik özelliklerin birlikte oluşturduğu kompleks yanıtın bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalarda biyobelirteç analizlerinin; DO_2i , laktat, SvO_2 , hematokrit, doku oksijenasyonu, mikrosirkülasyon göstergeleri ve postoperatif klinik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi, perfüzyon teknolojisi açısından çok daha güçlü kanıtlar sağlayacaktır.

5.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönü, KPB uygulanan kardiyovasküler hastalarında IL-41, Galektin-3 ve Klotho biyobelirteçlerinin aynı hasta grubunda eş zamanlı olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde bu üç biyobelirteci birlikte inceleyen klinik çalış-

maların oldukça sınırlı olması, araştırmamızın özgün değerini artırmaktadır. Ayrıca hasta grubunun elektif KPB uygulanacak bireylerden oluşturulması ve biyobelirteçlerin ameliyat öncesi ile erken postoperatif dönemde karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, cerrahi revaskülarizasyon sonrasında meydana gelen biyolojik değişimlerin ortaya konulmasına olanak sağlamıştır.

Çalışmanın bir diğer güçlü yönü ise biyobelirteç sonuçlarının yalnızca kardiyovasküler hastalıklar açısından değil, perfüzyon teknolojisi perspektifinden de yorumlanmış olmasıdır. KPB süreci; sistemik inflamatuvar yanıt, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi çok sayıda biyolojik mekanizmayı etkileyen kompleks bir süreçtir. Bu nedenle biyobelirteç değişimlerinin perfüzyon yönetimi ile ilişkilendirilmesi, çalışmanın klinik uygulanabilirliğini artırmaktadır.

Bununla birlikte araştırmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma tek merkezde yürütülmüş ve örneklem büyüklüğü sınırlı tutulmuştur. Bu nedenle elde edilen bulguların farklı hasta gruplarına genellenebilmesi için daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkinci olarak biyobelirteçler yalnızca ameliyat öncesi ve erken postoperatif dönemde değerlendirilmiştir. Daha uzun süreli takip yapılmamış olması nedeniyle biyobelirteçlerde gözlenen değişimlerin uzun dönem klinik sonuçlarla ilişkisi değerlendirilememiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda biyobelirteçlerin taburculuk öncesi, birinci ay, üçüncü ay ve altıncı ay gibi farklı zaman noktalarında seri olarak ölçülmesi daha kapsamlı bilgiler sağlayacaktır.

Araştırmamızda biyobelirteç düzeyleri ile uzun dönem mortalite, majör advers kardiyovasküler olaylar, yeniden hastaneye yatış, postoperatif atriyal fibrilasyon, akut böbrek hasarı ve yoğun bakım süresi gibi klinik sonuçları arasındaki ilişki de değerlendirilmemiştir. Bu nedenle biyobelirteçlerde gözlenen değişimlerin prognostik değerine ilişkin kesin yorum yapmak mümkün değildir.

Perfüzyon açısından değerlendirildiğinde ise çalışmamızda DO₂i, venöz oksijen satürasyonu (SvO₂), oksijen ekstraksiyon oranı, laktat klirensi, doku oksijenizasyonu ve mikrosirkülasyon göstergeleri gibi güncel perfüzyon kalite parametreleri analiz edilmemiştir.

Bu durum biyobelirteç değişimleri ile perfüzyon yeterliliği arasındaki ilişkinin doğrudan ortaya konulmasını sınırlandırmaktadır.

Bunun yanında serum biyobelirteç düzeyleri; hemodilüsyon, sıvı replasmanı, kan transfüzyonu, inflamatuvar yanıtın şiddeti, cerrahi travma ve bireysel immünolojik farklılıklar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda saptanan değişimlerin yalnızca kardiyopulmoner bypass veya revaskülarizasyonun doğrudan sonucu olarak değerlendirilmesi uygun değildir.

Tüm bu sınırlılıklara rağmen çalışmamız, IL-41, Galektin-3 ve Klotho biyobelirteçlerinin KPB uygulanan kardiyovasküler hastalardaki perioperatif değişimini aynı popülasyonda birlikte değerlendiren ilk çalışmalardan biri olması, biyobelirteçlerin perfüzyon yönetimi ile ilişkili olası biyolojik yansımalarını ortaya koyması ve gelecekte yapılacak araştırmalar için yeni bir bakış açısı sunması bakımından literatüre önemli katkılar sağlamaktadır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, KPB uygulanan hastalarda IL-41, Galektin-3 ve Klotho biyobelirteçlerini aynı hasta grubunda birlikte değerlendiren sınırlı sayıdaki araştırmalardan biri olması bakımından önem taşımaktadır. Çalışmamızın temel bulguları; ameliyat öncesi dönemde IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek, Klotho düzeylerinin ise anlamlı derecede düşük olduğunu; başarılı cerrahi işlem sonrasında ise IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını, buna karşılık Klotho düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu değişim, kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon, fibrotik yeniden yapılanma ve oksidatif stres mekanizmalarının aktif olduğunu; cerrahi tedavi sonrasında ise bu biyolojik süreçlerde yeniden düzenlenme meydana gelebileceğini düşündürmektedir.

IL-41'in daha çok immün düzenleme, makrofaj fonksiyonları, anjiyogenez ve doku onarımıyla; Galektin-3'ün inflamasyon, makrofaj aktivasyonu ve fibrotik yeniden yapılanmayla; Klotho'nun ise oksidatif stresin sınırlandırılması, endotelial fonksiyonun korunması ve hücrel direnç mekanizmalarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Li vd., 2023; Blanda vd., 2020; Martín-Núñez vd., 2020). Elde edilen bulgular, biyobelirteçlerin birbirinden bağımsız fakat birbirini tamamlayan patofizyolojik mekanizmaları yansıttığını göstermektedir. Çalışmamızda biyobelirteçler arasında anlamlı korelasyon bulunmaması da bu moleküllerin aynı biyolojik sürecin farklı göstergeleri olmaktan ziyade, kardiyovasküler hastalığın farklı yönlerini temsil ettiklerini desteklemektedir. Bu durum, kardiyovasküler hastalıkların tek bir biyobelirteç yerine çoklu biyobelirteç yaklaşımıyla değerlendirilmesinin daha doğru olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız araştırmada ROC analizinde her üç biyobelirtecine de hasta ve kontrol grubunu ayırt etmede yüksek tanısal performans göstermesi, bu yaklaşımın klinik açıdan umut verici olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte biyobelirteçlerin tanısal değerlerinin yanı sıra prognostik önemlerinin de belirlenebilmesi için uzun dönem klinik sonuçlarla desteklenen prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle perioperatif biyobelirteç değişimlerinin postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım süresi, akut böbrek hasarı, atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü ve mortalite gibi klinik sonuçlarla

ilişkisinin araştırılması, bu biyobelirteçlerin klinik kullanım alanını daha net ortaya koyacaktır.

Perfüzyon teknolojisi açısından değerlendirildiğinde ise çalışmamız, biyobelirteç değişimlerinin yalnızca cerrahi revaskülarizasyonun değil, kardiyopulmoner bypass yönetiminin de biyolojik sonuçlarını yansıttığını göstermektedir. Günümüzde başarılı perfüzyon yönetimi; yalnızca yeterli pompa akımının sağlanmasıyla sınırlı olmayıp, doku oksijen sunumunun korunması, mikrosirkülasyonun sürdürülmesi, inflamatuvar yanıtın azaltılması ve organ fonksiyonlarının korunmasını da kapsamaktadır (Hatami vd., 2022; Knežević vd., 2023). Bu nedenle çalışmamızda gözlenen biyobelirteç değişimleri, uygulanan perfüzyon stratejisinin hücresel düzeyde oluşturduğu biyolojik yanıtın dolaylı göstergeleri olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte çalışmamızda DO_2i , venöz oksijen saturasyonu, laktat klirensi, mikrosirkülasyon göstergeleri ve ayrıntılı organ perfüzyon parametrelerinin değerlendirilmiş olması, biyobelirteç değişimleri ile perfüzyon kalitesi arasındaki ilişkinin doğrudan ortaya konulmasını sınırlandırmaktadır. Ayrıca biyobelirteçlerin yalnızca erken postoperatif dönemde ölçülmüş olması, uzun dönem biyolojik değişimlerin değerlendirilememesine neden olmuştur. Bunun yanında araştırmanın tek merkezde yürütülmesi ve hasta sayısının görece sınırlı olması, sonuçların genellenebilirliğini azaltan diğer önemli kısıtlılıklardır.

Bu sınırlılıklara rağmen çalışmamızın literatüre önemli katkılar sağladığı düşünülmektedir. Öncelikle IL-41, Galektin-3 ve Klotho biyobelirteçlerinin KPB uygulanan aynı hasta grubunda birlikte değerlendirilmesi, kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres mekanizmalarının bütüncül olarak incelenmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca IL-41'in KPB sonrası değişimini gösteren klinik çalışmaların son derece sınırlı olması nedeniyle elde edilen bulguların literatüre özgün katkı sunduğu değerlendirilmektedir. Benzer şekilde Klotho düzeylerindeki postoperatif artışın gösterilmiş olması, koruyucu biyolojik mekanizmaların cerrahi operasyon sonrasında yeniden aktive olabileceğine işaret eden önemli bir gözlem niteliğindedir.

Gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalarda daha geniş hasta serilerinin değerlendirilmesi, çok merkezli prospektif tasarımların kullanılması ve biyobelirteçlerin ameliyat öncesi, erken postoperatif ve geç postoperatif dönemlerde seri olarak ölçülmesi önerilmektedir. Bu-

nun yanında biyobelirteç analizlerinin indekslenmiş oksijen sunumu (DO_{2i}), venöz oksijen satürasyonu (SvO_2), laktat düzeyi, hematokrit, doku oksijenizasyonu, mikrosirkülasyon göstergeleri ve klinik sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi, hem perfüzyon yönetiminin hem de biyobelirteçlerin klinik öneminin daha kapsamlı biçimde ortaya konulmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak bu çalışma, KPB uygulanan hastalarda IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeylerinin perioperatif dönemde anlamlı değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Ameliyat sonrasında IL-41 ve Galektin-3 düzeylerinde gözlenen azalma ile Klotho düzeylerinde saptanan artış; başarılı revaskülarizasyon sonrasında inflamatuvar yükün ve oksidatif stresin azalmasına, buna karşılık hücrel koruma mekanizmalarının yeniden aktive olmasına işaret etmektedir. Bununla birlikte bu değişimlerin yalnızca cerrahi tedaviye bağlanması doğru olmayıp; KPB sırasında uygulanan perfüzyon stratejisi, doku oksijen sunumu, inflamatuvar yanıt, iskemi-reperfüzyon hasarı ve hastaya özgü biyolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu yönüyle çalışmamız, biyobelirteçlerin klasik hemodinamik parametrelerin yerine geçmesinden ziyade, perfüzyon yönetimini biyolojik düzeyde tamamlayabilecek yardımcı göstergeler olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşımın doğrulanması için ise biyobelirteçlerin perfüzyon parametreleri ve uzun dönem klinik sonuçları ile birlikte incelendiği daha kapsamlı araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

7. ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ve çalışmanın sınırlılıkları doğrultusunda aşağıdaki öneriler sunulmuştur:

1. Elde edilen bulguların genellenebilirliğini artırmak amacıyla daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli ve prospektif çalışmalar yapılmalıdır.
2. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve vücut ağırlığı açısından anlamlı farklılık bulunması nedeniyle, gelecekteki çalışmalarda grupların demografik özellikler bakımından eşleştirilmesi veya bu değişkenlerin çok değişkenli istatistiksel yöntemlerle kontrol edilmesi önerilmektedir.
3. IL-41, Galektin-3 ve Klotho'nun koroner arter hastalığı ile bağımsız ilişkisini değerlendirebilmek için lojistik regresyon, çok değişkenli ROC analizi ve doğrulama kohortlarını içeren ileri istatistiksel modeller kullanılmalıdır.
4. Bu çalışmada belirlenen ROC kesim noktaları farklı hasta popülasyonlarında doğrulanmadan klinik eşik değer olarak kabul edilmemelidir. Bu nedenle IL-41, Galektin-3 ve Klotho için belirlenen olası kesim değerlerinin bağımsız örneklemelerde sınanması önerilmektedir.
5. Biyobelirteçlerin yalnızca ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası iki zaman noktasında değil; KPB öncesi, KPB sırasında, aort klemp kaldırıldıktan sonra, yoğun bakım kabulünde ve postoperatif farklı saatlerde seri ölçümlerle değerlendirilmesi önerilmektedir.
6. IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeylerinin postoperatif atriyal fibrilasyon, akut böbrek hasarı, düşük kardiyak debi sendromu, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve hastanede yatış süresi gibi klinik sonuçlarla ilişkisi araştırılmalıdır.
7. Üç biyobelirteç arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması nedeniyle, bu moleküllerin birbirinden bağımsız biyolojik süreçleri yansıtır yansıtmadığını belirlemek için çoklu biyobelirteç modelleri oluşturulmalıdır.
8. IL-41'in kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyopulmoner bypass sürecindeki rolü henüz sınırlı düzeyde bilindiğinden, bu molekülün hücresel kaynakları, reseptör ilişkileri ve hücre içi sinyal mekanizmalarını araştıran deneysel ve transkripsiyonel çalışmalar artırılmalıdır.

9. Galektin-3 ve Klotho düzeylerindeki değişimlerin uzun dönem klinik sonuçlarla ilişkisini değerlendirmek amacıyla takip süresi daha uzun olan prospektif çalışmalar yapılmalıdır.
10. IL-41, Galektin-3 ve Klotho düzeyleri CRP, troponin, natriüretik peptidler, proinflamatuar sitokinler ve oksidatif stres göstergeleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Böylece bu biyobelirteçlerin mevcut klinik parametrelere ek katkı sağlayıp sağlamadığı daha net ortaya konulabilir.
11. ELISA ölçümlerinde örnek alma zamanı, örnek türü, saklama koşulları, santrifüj protokolü ve kullanılan kit özellikleri standartlaştırılmalıdır. Bu durum, çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği ve sonuçların tekrarlanabilirliğini artıracaktır.
12. Gelecekteki çalışmalarda yalnızca istatistiksel anlamlılık değil, biyobelirteçlerdeki değişimlerin klinik anlamlılığı da değerlendirilmelidir. Bu kapsamda duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler ile klinik karar modellerine katkı sağlayan analizler kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma IL-41, Galektin-3 ve Klotho'nun koroner arter hastalığı ve kardiyopulmoner bypass sürecinde ileri araştırmalara konu olabilecek biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. Ancak mevcut bulguların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli, uzun dönem izlem içeren ve karıştırıcı faktörlerin kontrol edildiği çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Abousaab, A., Warsi, J., Salker, M. S. S., & Lang, F. (2016). β -Klotho as a negative regulator of the peptide transporters PEPT1 and PEPT2. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(5), 874–882. <https://doi.org/10.1159/000453147>
- Allan, C. K., Newburger, J. W., McGrath, E., Elder, J., Psoinos, C., Laussen, P. C., del Nido, P. J., & McGowan, F. X. (2010). The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesthesia & Analgesia*, 111(5), 1244–1251.
- Alvarado, A. C., & Pinsky, M. R. (2023). Cardiopulmonary interactions in left heart failure. *Frontiers in Physiology*, 14, 1237741. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1237741>
- Anderson, R. H., Spicer, D. E., Hlavacek, A. M., Cook, A. C., & Backer, C. L. (2013). *Wilcox's surgical anatomy of the heart*. Cambridge University Press.
- Bersten, A. D., & Soni, N. (2013). *Oh's intensive care manual* (7th). Elsevier Health Sciences.
- Betts, J. G., Young, K. A., Wise, J. A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D. H., Korol, O., Johnson, J. E., Womble, M., & DeSaix, P. (2013). *Anatomy and physiology*. OpenStax College, Rice University.
- Bi, X., Yang, K., Zhang, B., & Zhao, J. (2020). The protective role of Klotho in CKD-associated cardiovascular disease. *Kidney Diseases*, 6(6), 395–406. <https://doi.org/10.1159/000509369>
- Blalock, A., & Taussig, H. B. (1984). The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA*, 251(16), 2123–2138.
- Blanda, V., Bracale, U. M., Taranto, M. D. D., & Fortunato, G. (2020). Galectin-3 in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9232. <https://doi.org/10.3390/ijms21239232>
- Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 358(22), 2148–2159.
- Bretschneider, H. J. (1980). Myocardial protection. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 28, 295–302.
- Buendía, P., Ramírez, R., Aljama, P., & Carracedo, J. (2016). Klotho prevents NF- κ B translocation. *Vitamins and Hormones*, 101, 119–150. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.02.005>
- Cai, J., Wang, Q. M., Li, J. W., Xu, F., Bu, Y. L., Wang, M., Lu, X., & Gao, W. (2022). Serum meteorin-like is associated with weight loss in elderly patients with chronic heart failure. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(1), 409–417. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12865>

- Cao, H., Liao, Y., & Hong, J. (2024). Protective effects of METRNL overexpression against pathological cardiac remodeling. *Gene*, *901*, 148171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148171>
- Cararo-Lopes, M. M., Mazucanti, C. H., Scavone, C., Kawamoto, E. M., & Berwick, D. C. (2017). The relevance of α -Klotho to the central nervous system. *Ageing Research Reviews*, *36*, 137–148. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.04.001>
- Chen, D.-X., Feng, Y.-Y., Wang, H.-Y., Lu, C.-H., Liu, D.-Z., Gong, C., Xue, Y., Na, N., & Huang, F. (2025). Metrnl ameliorates myocardial ischemia–reperfusion injury by activating AMPK-mediated M2 macrophage polarization. *Molecular Medicine*, *31*(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01150-4>
- Cook, A. C., Wilcox, B. R., & Anderson, R. H. (2010). Surgical anatomy of the heart. İçinde F. Sellke (Ed.), *Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice*. Saunders.
- Cooper, D. K. C. (2010). *Open heart: The radical surgeons who revolutionized medicine*. Kaplan Publishing.
- Coromilas, E., Que-Xu, E. C., Moore, D., Kato, T. S., Wu, C., Ji, R., Givens, R., Jorde, U. P., Takayama, H., Naka, Y., vd. (2016). Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure, during left ventricular assist device support and following heart transplantation. *BMC Cardiovascular Disorders*, *16*(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0317-4>
- Corsetti, G., Pasini, E., Scarabelli, T. M., Romano, C., Agrawal, P. R., Chen-Scarabelli, C., Saravolatz, L., Knight, R., Narula, J., & Scarabelli, G. M. (2016). Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Geriatric Cardiology*, *13*(8), 701–711.
- Crafoord, C., & Nylin, G. (1945). Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *Journal of Thoracic Surgery*, *14*, 347–361.
- Cummings, R. D., & Liu, F. (2009). Galectins. İçinde A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart & M. E. Etzler (Ed.), *Essentials of Glycobiology* (2nd, ss. 475–488). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- de Boer, R. A., Yu, L., & van Veldhuisen, D. J. (2010). Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Current Heart Failure Reports*, *7*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0004-x>
- Dong, R., Zhang, M., Hu, Q., Zheng, S., Soh, A., Zheng, Y., & Yuan, H. (2018). Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, *41*(2), 599–614. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3311>
- Dong, W.-S., Hu, C., Hu, M., Gao, Y.-P., Hu, Y.-X., Li, K., Ye, Y.-J., Zhang, X., vd. (2024). Metrnl: A promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular

- and metabolic diseases. *Cell Communication and Signaling*, 22, 389. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01767-8>
- Drew, D. A., Katz, R., Kritchevsky, S. B., Ix, J. H., Shlipak, M. G., Gutierrez, O. M., Newman, A. B., Hoofnagle, A. N., Fried, L. F., Siscovick, D. S., & Mukamal, K. J. (2017). Association between soluble Klotho and change in kidney function: The Health Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(6), 1859–1866. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016080828>
- El-Ashmawy, H. M., Selim, F. O., Hosny, T. A. M., & Almassry, H. N. (2019). Association of low serum meteorin-like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.026>
- Elmistekawy, E. M., & Rubens, F. D. (2011). Deep hypothermic circulatory arrest: Alternative strategies for cerebral perfusion. *Perfusion*, 26(Suppl. 1), 27–34.
- Ferrer-Curriu, G., Rueda, F., Revuelta-López, E., García-García, C., Codina, P., Gálvez-Montón, C., Roura, S., Aimo, A., Emdin, M., Planavila, A., & Bayés-Genís, A. (2023). Meteorin-like protein is associated with a higher risk profile and predicts a worse outcome in patients with STEMI. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 76(11), 891–900. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.03.015>
- Freedman, P., Schock, B., & O'Reilly, S. (2024). Novel cytokine interleukin-41/meteorin-like is decreased in diffuse systemic sclerosis. *Cells*, 13(14), 1205. <https://doi.org/10.3390/cells13141205>
- Giden, R., & Yasak, İ. H. (2023). Decreased meteorin-like protein in acute coronary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(1), 208–214. <https://doi.org/10.26355/eurrev\202301\30873>
- Gourlay, T., Samartzis, I., Stefanou, D., & Taylor, K. (2003). Inflammatory response of rat and human neutrophils exposed to polyvinyl chloride plasticized with di-(2-ethylhexyl)-phthalate. *Artificial Organs*, 27(3), 256–260. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07107.x>
- Gross, R. E., & Hubbard, J. P. (1984). Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: Report of first successful case. *JAMA*, 251(9), 1201–1202.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th). Elsevier Saunders.
- Hatami, S., vd. (2022). Oxidative stress in cardiopulmonary bypass: Current concepts and future perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–14.
- Hensley, F. A., Martin, D. E., & Gravlee, G. P. (2013). *A practical approach to cardiac anesthesia* (5th). Lippincott Williams & Wilkins.
- Ho, J. E., Liu, C., Lyass, A., Courchesne, P., Pencina, M. J., Vasan, R. S., & Levy, D. (2012). Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(14), 1249–1256.

- Hoedemaekers, C. W. E., vd. (2010). Complement activation during cardiopulmonary bypass. *Critical Care*, 14(6), R233.
- Hong, C., Wang, Z., Zheng, S. L., vd. (2022). Metrnl regulates cognitive dysfunction and hippocampal BDNF levels in D-galactose-induced aging mice. *Acta Pharmacologica Sinica*. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01009-y>
- Hu, C., Zhang, X., Song, P., Yuan, Y. P., Kong, C. Y., Wu, H. M., Xu, S. C., Ma, Z. G., & Tang, Q. Z. (2020). Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating the cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biology*, 37, 101747. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101747>
- Hu, M. C., & Moe, O. W. (2012). Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury and cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*, 8(7), 423–429.
- Hu, M. C., Shi, M., Gillings, N., Flores, B., Takahashi, M., Kuro-o, M., Moe, O. W., vd. (2017). Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney International*, 91(5), 1104–1114. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.034>
- Huang, R., Balu, A. R., Molitoris, K. H., White, J. P., Robling, A. G., Ayturk, U. M., & Baht, G. S. (2022). The role of meteorin-like protein in skeletal development and bone fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 40(11), 2510–2521. <https://doi.org/10.1002/jor.25286>
- Jamrasi, P., Bae, J. H., & Song, W. (2025). Effects of 12-week exercise on meteorin-like levels, inflammation, and functional capacity in older adults: Korean national aging project randomized controlled study. *European Geriatric Medicine*.
- Jerin, A., Mosa, O. F., Kališnik, J. M., Žibert, J., & Skitek, M. (2020). Serum Klotho as a marker for early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of Medical Biochemistry*, 39(2), 133–139. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0024>
- Johannes, L., Jacob, R., & Leffler, H. (2018). Galectins at a glance. *Journal of Cell Science*, 131(9), jcs208884. <https://doi.org/10.1242/jcs.208884>
- Jung, T. W., Pyun, D. H., Kim, T. J., Lee, H. J., Park, E. S., El-Aty, A. M. A., Hwang, E. J., Shin, Y. K., & Jeong, J. H. (2021). Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK- or PPAR δ -mediated signaling pathways. *Advances in Medical Sciences*, 66(1), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.01.007>
- Khodir, S. A., Shaban, A. M., Sweed, E., El-Aziz, N. M. A., Mostafa, B. A., Latif, A. A. A., El-Kalshy, M. M., & Elgizawy, E. I. (2025). METRNL mitigates oxidative stress and inflammatory drawbacks in ovalbumin/lipopolysaccharide-induced allergic airway diseases via the IKK/ α B/NF- α B signaling pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1–14.
- Khush, K. K., Cherikh, W. S., Chambers, D. C., Harhay, M. O., Hayes, D., Hsich, E., Meiser, B., Potena, L., Rossano, J. W., Toll, A. E., Singh, T. P., Sadavarte, A., Zuckermann,

- A., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2019). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(10), 1056–1066.
- Kıralı, K., Aydın, S., Güneş, A., Aksüt, M., Güler, E. M., & Gürcü, M. E. (2025). Prospective observational study comparing systemic inflammatory responses across different perfusion systems during isolated on-pump coronary artery bypass grafting. *Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery*, 40(10), ivaf221. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivaf221>
- Kirklin, J. W., Dushane, J. W., Patrick, R. T., Donald, D. E., Hetzel, P. S., Harshbarger, H. G., & Wood, E. H. (1955). Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 30(10), 201–206.
- Knežević, D., Kovačević, M., Miličić, D., vd. (2023). Endothelial dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: A narrative review and clinical implications. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(5), 213. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050213>
- Kouchoukos, N. T., Blackstone, E. H., Hanley, F. L., & Kirklin, J. K. (2013). *Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery* (4th). Elsevier.
- Kuro-o, M. (2019). The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 27–44.
- Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., McGuinness, O. P., Chikuda, H., Yamaguchi, M., Kawaguchi, H., Shimomura, I., Takayama, Y., Herz, J., Kahn, C. R., Rosenblatt, K. P., & Kuro-o, M. (2005). Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309(5734), 1829–1833. <https://doi.org/10.1126/science.1112766>
- Laffey, J. G., Boylan, J. F., & Cheng, D. C. H. (2002). The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 97(1), 215–252.
- Lewis, F. J., & Taufic, M. (1953). Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*, 33(1), 52–59.
- Li, Z., Gao, Z., Sun, T., Zhang, S., Yang, S., Zheng, M., & Shen, H. (2023). Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Frontiers in Immunology*, 14, 1098570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098570>
- Li, Z. Y., Zheng, S. L., Wang, P., Xu, T. Y., Guan, Y. F., Zhang, Y. J., & Miao, C. Y. (2014). Subfatin is a novel adipokine and unlike meteorin in adipose and brain expression.

- CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20(4), 344–354. <https://doi.org/10.1111/cns.12219>
- Lillehei, C. W., DeWall, R. A., Gott, V. L., Varco, R. L., & Warden, H. E. (1956). The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Diseases of the Chest*, 30(2), 123–132.
- Liu, J., Diao, L., Xia, W., Zeng, X., Li, W., Zou, J., Liu, T., Pang, X., & Wang, Y. (2023). Meteorin-like protein elevation post-exercise improved vascular inflammation among coronary artery disease patients by downregulating NLRP3 inflammasome activity. *Aging*, 15. <https://doi.org/10.18632/aging.205268>
- Liu, Z. X., Ji, H. H., Yao, M. P., Wang, L., Wang, Y., Zhou, P., Liu, Y., Zheng, X. F., He, H. W., Wang, L. S., vd. (2019). Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(1), 271–280. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13915>
- Lok, D. J., Lok, S. I., de la Porte, P. W. B.-A., Badings, E., Lipsic, E., van Wijngaarden, J., Hillege, H. L., van Veldhuisen, D. J., & de Boer, R. A. (2013). Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical Research in Cardiology*, 102(2), 103–110. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0500-y>
- Lu, Q. B., Ding, Y., Liu, Y., Wang, Z. C., Wu, Y. J., Niu, K. M., Li, K. X., Zhang, J. R., & Sun, H. J. (2023). Metrnl ameliorates diabetic cardiomyopathy through inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy. *Journal of Advanced Research*, 51, 161–179. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.10.014>
- Martín-Núñez, E., Donate-Correa, J., Ferri, C., Sánchez-Quintana, F., López-Castillo, Á., Delgado-Molinos, A., Mora-Fernández, C., Navarro-González, J. F., & Pérez-Delgado, N. (2020). Implications of Klotho in vascular health and disease. *Aging*, 12(2), 1952–1964. <https://doi.org/10.18632/aging.102719>
- Medvedeva, E. A., Berezin, I. I., Surkova, E. A., Yaranov, D. M., & Shchukin, Y. V. (2016). Galectin-3 in patients with chronic heart failure: Association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiologica*, 64(6), 595–602.
- Melchior, R. W., Sutton, S. W., Harris, W., vd. (2016). Evolution of membrane oxygenator technology for utilization during pediatric cardiopulmonary bypass. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 7, 45–52.
- Miao, Z.-W., Chen, J., Chen, C.-X., Zheng, S.-L., Zhao, H.-Y., & Miao, C.-Y. (2024). Metrnl as a secreted protein: Discovery and cardiovascular research. *Pharmacology & Therapeutics*, 263, 108730. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108730>
- Morrow, D. A., & de Lemos, J. A. (2007). Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, 115(8), 949–952.

- Murphy, G. S., Hessel, E. A., & Groom, R. C. (2009). Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: An evidence-based approach. *Anesthesia & Analgesia*, 108(5), 1394–1417. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181875e2e>
- Mylonas, K. S., Karakitsos, P., Tajik, A., Pagliuso, D., Emadzadeh, H., Soukouli, I., Hemmati, P., Avgerinos, D. V., Stavridis, G. T., & Boletis, J. N. (2024). Klotho as an early marker of acute kidney injury following cardiac surgery: A systematic review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 11(5), 135. <https://doi.org/10.3390/jcdd11050135>
- Newlaczyl, A. U., & Yu, L. G. (2011). Galectin-3—A jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Letters*, 313(2), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.08.003>
- Neyra, J. A., Hu, M. C., & Moe, O. W. (2020). Klotho in clinical nephrology: Diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), 162–176.
- Noguchi, K., Tomita, H., Kanayama, T., Niwa, A., Hatano, Y., Hoshi, M., Sugie, S., Okada, H., Niwa, M., & Hara, A. (2019). Time-course analysis of cardiac and serum galectin-3 in viral myocarditis after an encephalomyocarditis virus inoculation. *PLoS ONE*, 14(1), e0210971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210971>
- Olejnik, A., Franczak, A., Krzywonos-Zawadzka, A., Kałużna-Oleksy, M., & Bil-Lula, I. (2018). The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *BioMed Research International*, 2018, 5171945. <https://doi.org/10.1155/2018/5171945>
- Özgür, M. M., Aksüt, M., Özer, T., Gürel, B., Yerli, İ., Şimşek, M., Sarıkaya, S., & Kırallı, K. (2024). Comparison of minimal invasive extracorporeal circulation versus standard cardiopulmonary bypass systems on coronary artery bypass surgery. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 32(2), 141–150. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2024.25584>
- Paparella, D., Yau, T. M., & Young, E. (2002). Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 21(2), 232–244.
- Patel, D. M., Thiessen-Philbrook, H., Brown, J. R., McArthur, E., Moledina, D. G., Mansour, S. G., Shlipak, M. G., Koyner, J. L., Kavsak, P., Whitlock, R. P., Everett, A. D., Malenka, D. J., Garg, A. X., Coca, S. G., & Parikh, C. R. (2020). Association of plasma-soluble ST2 and galectin-3 with cardiovascular events and mortality following cardiac surgery. *American Heart Journal*, 220, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.014>
- Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lou, J., Lokurkar, I., vd. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*, 157(6), 1279–1291.

- Reboll, M. R., Klede, S., Taft, M. H., Cai, C.-L., Field, L. J., Lavine, K. J., Koenig, A. L., Fleischauer, J., Meyer, J., Schambach, A., Niessen, H. W., Kosanke, M., van den Heuvel, J., Pich, A., Bauersachs, J., Wu, X., Zheng, L., Wang, Y., Korf-Klingebiel, M., & Wollert, K. C. (2022). Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. *Science*, 376(6599), 1343–1347. <https://doi.org/10.1126/science.abn3027>
- Rubaye, A. M. A., Sharquie, I. K., & Gorial, F. I. (2023). Serum interleukin 40: An innovative diagnostic biomarker for patients with systemic lupus erythematosus. *Medical Journal of Malaysia*, 78(5), 609–615.
- Rupérez, C., Ferrer-Curriu, G., Cervera-Barea, A., Florit, L., Guitart-Mampel, M., Garrabou, G., Zamora, M., Crispi, F., Fernandez-Solà, J., Lupón, J., vd. (2021). Meteorin-like/Meteorin- β protects the heart against cardiac dysfunction. *Journal of Experimental Medicine*, 218(5), e20201206. <https://doi.org/10.1084/jem.20201206>
- Salenger, R., Fonner, C. E., Kampert, C., Rea, A., Evans, C., & Arora, R. C. (2024). Trial of oxygen delivery on cardiopulmonary bypass and major clinical outcomes. *Annals of Thoracic Surgery Short Reports*, 2(4), 855–859. <https://doi.org/10.1016/j.atssr.2024.05.012>
- Schindler, E. I., Szymanski, J. J., Hock, K. G., Geltman, E. M., & Scott, M. G. (2016). Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. *Clinical Chemistry*, 62(2), 360–366. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.248765>
- Sciacchitano, S., Lavra, L., Morgante, A., Ulivieri, A., Magi, F., Francesco, G. P. D., Bellotti, C., Salehi, L. B., & Ricci, A. (2018). Galectin-3: One molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 379. <https://doi.org/10.3390/ijms19020379>
- Sekerci, G., Erden, Y., & Tekin, S. (2022). Effects of meteorin-like hormone on endocrine function of hypothalamo-hypophyseal system and peripheral uncoupling proteins in rats. *Molecular Biology Reports*, 49(7), 5919–5925. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07374-5>
- Semba, R. D., Cappola, A. R., Sun, K., Bandinelli, S., Dalal, M., Crasto, C., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2011). Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1596–1601.
- Seropian, I. M., El-Diasty, M., El-Sherbini, A. H., González, G. E., & Rabinovich, G. A. (2024). Central role of Galectin-3 at the cross-roads of cardiac inflammation and fibrosis: Implications for heart failure and transplantation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 80, 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.10.002>
- Shah, A., Ding, Y., Walji, D., Rabinovich, G. A., Pelletier, M., & El-Diasty, M. (2024). The prognostic utility of galectin-3 in patients undergoing cardiac surgery: A scoping

- review. *Biomarkers*, 29(7), 485–493. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2024.2415073>
- Shakked, N. P., Rosenblat, O., Sagiv, D., Molad, J., Weinberg, H., Shlomo, M., Latzer, I. T., Pleniceanu, O., Mishali, D., Vardi, A., Hemi, R., Kanety, H., & Paret, G. (2021). Protective effect of soluble Klotho in pediatric patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass support—A pilot study. *Journal of Cardiac Surgery*, 36(10), 3567–3576. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.11.014>
- Sharma, U. C., Pokharel, S., van Brakel, T. J., van Berlo, J. H., Cleutjens, J. P. M., Schroen, B., André, S., Crijns, H. J. G. M., Gabius, H. J., Maessen, J., & Pinto, Y. M. (2004). Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 110(19), 3121–3128. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D>
- Shi, R., He, M., Peng, Y., & Xia, X. (2024). Homotherapy for heteropathy: Interleukin-41 and its biological functions. *Immunology*, 173(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/imm.13791>
- Shumacker, J., H. B. (1999). *A dream of the heart: The life of John H. Gibbon, Jr., father of the heart-lung machine*. Fithian Press.
- Squicciarro, E., Iacovoni, A., Carbone, F., vd. (2022). Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery. *Artificial Organs*, 46(4), 568–577. <https://doi.org/10.1111/aor.14171>
- Stammers, A. H., Chores, J. B., Tesdahl, E. A., Patel, K. P., Baeza, J., Mosca, M. S., Varsamis, M., Petterson, C. M., Firstenberg, M. S., & Jacobs, J. P. (2024). *Establishment of a national quality improvement process on oxygen delivery index during cardiopulmonary bypass* (C. 39). <https://doi.org/10.1177/02676591231198366>
- Standring, S. (2016). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (41st). Elsevier.
- Stephenson, L. W. (2007). Historical perspective of the American Association for Thoracic Surgery: John W. Kirklin, MD (1917–2004). *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 134(1), 225–228.
- Susak, S., Redzek, A., Rosic, M., Velicki, L., & Okiljevic, B. (2016). Development of cardiopulmonary bypass—A historical review. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, 144(11–12), 670–675. <https://doi.org/10.2298/SARH1612670S>
- Suthahar, N., Meijers, W. C., Silljé, H. H. W., & de Boer, R. A. (2017). From inflammation to fibrosis—Molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Current Heart Failure Reports*, 14(4), 235–250. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0343-y>
- Taggart, D. P., & Puskas, J. D. (Ed.). (2021). *Current state of surgical coronary revascularization*. Oxford University Press.

- Takenaka, T., Kobori, H., Inoue, T., Miyazaki, T., Suzuki, H., Nishiyama, A., Ishii, N., Hayashi, M., & Klotho Research Group. (2020). Klotho supplementation ameliorates polycystic kidney disease progression and associated cardiovascular injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 318(3), F557–F564. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00425.2019>
- Tano, G. D., Caretta, G., Maria, R. D., Parolini, M., Bassi, L., Testa, S., & Pirelli, S. (2017). Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Heart*, 103(1), 71–77. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309197>
- Teixeira, A., Arrigo, M., Vergaro, G., Cohen-Solal, A., & Mebazaa, A. (2017). Clinical benefits of natriuretic peptides and galectin-3 are maintained in old dyspnoeic patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 68, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.08.012>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 138(20), e618–e651.
- Trahanas, J. M., Kolobow, M. A., Hardy, M. A., vd. (2016). Treating lungs: The scientific contributions of Dr. Theodor Kolobow. *ASAIO Journal*, 62(2), 203–210.
- Ushach, I., Burkhardt, A. M., Martinez, C., Hevezi, P. A., Gerber, P. A., Buhren, B. A., vd. (2015). METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clinical Immunology*, 156(2), 119–127.
- Velikova, T., Bakopoulou, K., Gulinac, M., Manova, E., Valkov, H., Miteva, D., & Shumnalieva, R. (2025). Emerging therapeutic and inflammation biomarkers: The role of meteorin-like (Metrl) and follistatin-like 1 (FSTL1) in inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9711. <https://doi.org/10.3390/ijms26199711>
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., vd. (2021). Heart disease and stroke statistics—2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Volpe, J. K., & Makaryus, A. N. (2023). Anatomy, thorax, heart and pericardial cavity. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Warkentin, T. E., Greinacher, A., Koster, A., vd. (2008). Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*, 133, 340S–380S.
- Warren, O. J., Smith, A. J., Alexiou, C., Rogers, P. L. B., Jawad, N., C. Vincent, Darzi, A. W., & Athanasiou, T. (2009). The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 23(2), 223–231.

- Weinhaus, A. J. (2015). Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices. İçinde P. A. Iaizzo (Ed.). Springer.
- Weisse, A. B. (2009). The surgical treatment of mitral stenosis: The first heart operation. *American Journal of Cardiology*, 103(1), 143–147.
- Wheeldon, D. R., Bethune, D. W., & Gill, R. D. (1990). Vortex pumping for routine cardiac surgery: A comparative study. *Perfusion*, 5(2), 135–143. <https://doi.org/10.1177/026765919000500207>
- Zheng, S., Li, Z., Song, J., Wang, P., Xu, J., Hu, W., Shi, Y., Qi, Q., Miao, Z., Guan, Y., & Miao, C. (2023). Endothelial METRNL determines circulating METRNL level and protects endothelial function against atherosclerosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(4), 1568–1587. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.12.008>
- Zhou, W., Wang, H., Li, C., Ma, Q.-M., Gu, Y.-H., Sheng, S.-Y., Ma, S.-L., & Zhu, F. (2024). Alterations in novel inflammatory biomarkers during perioperative cardiovascular surgeries involving cardiopulmonary bypass: A retrospective propensity score matching study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, 1433011. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1433011>