



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE YAPILAN KALP CERRAHİSİ
HASTALARINDA FOLLİSTATİN LİKE 1 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Gafure ÖZEN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ
PROGRAMI**

**ŞANLIURFA
2026**



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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE YAPILAN KALP CERRAHİSİ
HASTALARINDA FOLLİSTATİN LİKE 1 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Gafure ÖZEN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ
PROGRAMI**

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ

**ŞANLIURFA
2026**

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimi hazırlarken bilgi, deneyim ve rehberliğiyle her aşamada bana ışık tutan, sabırla yol gösteren çok değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bisar AMAÇ'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Bilimsel yaklaşımı, yapıcı eleştirileri ve kıymetli katkıları, bu çalışmanın oluşmasında büyük rol oynamıştır.

Tez çalışması sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Salih AYDIN'a; Yüksek lisans eğitimi süresince problemlere yaklaşım ve çözüm yollarıyla ufkumu açan, tez çalışmasında destek olan Dr. Öğr. Üyesi Reşat DİKME'ye;

Yüksek lisans eğitimim süresince desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Mahmut PADAK'a;

Çalışma için hasta numunelerini toplama konusunda yardımcı olan değerli perfüzyonist arkadaşım Korkut YILDIRIM'a;

Yüksek Lisans eğitimi süresince arkadaşlık, samimiyet ve yardımlarını esirgemeyen Kahta Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinden Muhammed TÜNÇMEN, Seçil BULUT, Ebru ATICI, Emine BEKTAŞ, Nilay ATICI, Eyüp KILIÇ, İlknur BUDAK, Rabiha TURANLI, Hatice ALAKÖPRÜ, Ayşenur DEMİREL, Halime KARAKUŞ, Özlem GÜNGÖR, Damla AYIK, Melike ÇİFTEL, Meral ÇAMUR, Sümeyra GÜLSÜN ŞAHİN, Nurşen KEÇİKİRAN'a;

Uzakta olmasına rağmen desteğini esirgemeyen Zeliha BİLGİN YILMAZ'a; her zaman yanımda olan, yeri doldurulamaz arkadaşım Sevil ATAŞ'a ; içtenlikleri ve destekleriyle bu süreci benim için kolaylaştıran değerli arkadaşlarım Doç. Dr. Sümeyra Mihrap İLTER, Asuman HIRÇIL , Fadime KARAKUŞ'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan, sabırla, sevgisiyle ve desteğiyle beni motive eden sevgili eşim Sinan ÖZEN'e gönülden teşekkür ediyorum. Aynı şekilde, hayatımın en büyük ilham kaynakları olan kıymetli çocuklarım Yusuf Efe ve Elvin ÖZEN'e sonsuz sevgilerimi sunuyorum. Onların varlığı, bu akademik yolculuğu anlamlı ve değerli kılmıştır.

Ayrıca, bana inanan, destekleyen ve bu süreci birlikte göğüslediğimiz tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma da şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	4
2.1. Kardiyak Cerrahi ve Kardiyopulmoner Bypass	4
2.1.1. Fizyopatoloji	4
2.1.2. Klinik Bilgiler ve Uygulamalar	5
2.2. Kalp Anatomisi	6
2.3. Kardiyak Hastalıklar ve Tedavi Yöntemleri	8
2.4. Kardiyak Tedavilerde Kullanılan Ekipmanlar	10
2.5. Kardiyopulmoner Bypass Yöntemi	12
2.6. Kardiyak Cerrahide Gelişebilecek Komplikasyonlar	14
2.7. Follistatin Like-1 (FSTL-1)	15
2.8. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Follistatin Like-1 (FSTL-1)	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Çalışmanın Evreni ve Örneklem	18
3.1.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	18
3.2. Çalışmanın Etik Boyutu	19
3.3. Laboratuvar ve ELISA Analizi	19
3.3.1. Serum Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması	19
3.3.2. Human Follistatin Like Protein 1 (FSTL1) ELISA Kiti Çalışma Protokolü ...	20
3.4. İstatistiksel Analizler	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	35
7. ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37
ÖZ GEÇMİŞ	46

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE YAPILAN KALP CERRAHİSİ HASTALARINDA FOLLİSTATİN LİKE 1 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Gafure ÖZEN

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

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Bişar AMAÇ

Yıl: 2026, Sayfa: 46

Bu çalışma, kardiyopulmoner bypass eşliğinde kalp cerrahisi uygulanan hastalarda Follistatin Like Protein 1 düzeylerinin perioperatif dönemdeki değişimini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Tek gruplu, prospektif ve gözlemsel olarak planlanan çalışmaya 50 hasta dahil edildi. Hastalardan operasyon öncesi preoperatif dönemde, intraoperatif aortik kross klemp sonrası ve operasyon sonunda kardiyopulmoner bypass'tan ayrıldıktan sonra olmak üzere üç farklı zamanda kan örnekleri alındı. Elde edilen serum örneklerinde FSTL1 düzeyleri ELISA yöntemi ile kantitatif olarak ölçüldü. Çalışmada FSTL1 düzeyleri preoperatif dönemde $234,70 \pm 25,97$ ng/mL, kross klemp sonrası dönemde $225,31 \pm 29,04$ ng/mL ve KPB'den ayrılma sonrası dönemde $182,89 \pm 19,13$ ng/mL olarak saptandı. Üç zaman noktası arasında FSTL1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ve en belirgin azalmanın KPB'den ayrılma sonrasında ortaya çıktığı görüldü. Ayrıca FSTL1 düzeyleri ve değişim değerleri ile yaş, boy, kilo, vücut yüzey alanı, total perfüzyon süresi, kross klemp süresi, idrar çıkışı ve akım hızı gibi demografik ve intraoperatif parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Sonuç olarak, FSTL1'in kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan kalp cerrahilerinde perioperatif süreçten etkilenen ve erken dönemde değişim gösterebilen bir biyobelirteç adayı olabileceği düşünülmektedir. Ancak FSTL1'in klinik kullanım değerinin netleşebilmesi için daha geniş hasta gruplarında, kontrol gruplu, seri ölçümlü ve postoperatif klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Kardiyopulmoner bypass, Follistatin Like Protein 1, FSTL1, Perioperatif biyobelirteç, Kalp cerrahisi

ABSTRACT

MASTER’S THESIS

INVESTIGATION OF FOLLISTATIN LIKE 1 LEVELS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS UNDERGOING CARDIOPULMONARY BYPASS SURGERY

Gafure ÖZEN

HARRAN UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL

**DEPARTMENT OF CARDIOVASCULAR SURGERY PERFUSION TECHNOLOGY
PROGRAMME**

Thesis Advisor: Asst. Prof. Bişar AMAÇ

Year: 2026, Page: 46

This study was conducted to evaluate the perioperative changes in Follistatin-Like Protein 1 (FSTL1) levels in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Fifty patients were included in the single-group, prospective, and observational study. Blood samples were collected at three different times: preoperatively, after intraoperative aortic cross-clamping, and after weaning from cardiopulmonary bypass. FSTL1 levels were quantitatively measured in the obtained serum samples using the ELISA method. In the study, FSTL1 levels were found to be 234.70 ± 25.97 ng/mL preoperatively, 225.31 ± 29.04 ng/mL after cross-clamping, and 182.89 ± 19.13 ng/mL after weaning from cardiopulmonary bypass. A statistically significant difference was found in FSTL1 levels among the three time points, with the most significant decrease occurring after weaning from cardiopulmonary bypass. Furthermore, no significant correlation was found between FSTL1 levels and their change values and demographic and intraoperative parameters such as age, height, weight, body surface area, total perfusion time, cross-clamp time, urine output, and flow rate. In conclusion, FSTL1 is considered a potential biomarker that is affected by the perioperative process and may show early changes in cardiac surgeries performed with cardiopulmonary bypass. However, further studies with larger patient groups, controls, serial measurements, and correlation with postoperative clinical outcomes are needed to clarify the clinical value of FSTL1.

KEYWORDS: Cardiopulmonary bypass, Follistatin-Like Protein 1, FSTL1, Perioperative biomarker, Cardiac surgery

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.	Hastaların Demografik, Klinik ve İntraoperatif Özellikleri . . .	23
Çizelge 4.2.	Perioperatif FSTL1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	24
Çizelge 4.3.	FSTL1 Değişim Değerleri	25
Çizelge 4.4.	FSTL1 Düzeyleri ile Klinik ve İntraoperatif Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kalp Anatomisi	7
Şekil 4.1.	Perioperatif FSTL1 Düzeyleri	27

1. GİRİŞ

Kardiyak cerrahi, ileri evre koroner arter hastalığı, kapak patolojileri ve konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde yaşam süresini ve yaşam kalitesini belirgin olarak iyileştiren, kanıta dayalı ve yaygın uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Bu operasyonların önemli bir kısmı, cerrahi alanın hareketsiz ve kansız bir sahaya dönüştürülmesi ve sistemik oksijenlenmenin güvenle sürdürülmesi amacıyla kardiyopulmoner bypass (KPB) desteğiyle gerçekleştirilir. KPB, kalp ve akciğer fonksiyonlarını geçici olarak devralan ekstrakorporal bir dolaşım tekniğidir; ancak kanın yapay yüzeylerle teması, reperfüzyon süreci ve hemodinamik dalgalanmalar sonucunda sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Bu inflamatuvar süreç, operasyon sonrası iyileşmeyi etkileyen kardiyak, solunumsal ve diğer organ sistemlerine ait komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Kıralı vd., 2023; Squicciarro vd., 2022). KPB'ye eşlik eden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS); sitokin salınımını, kompleman aktivasyonunu, endotel aktivasyonunu ve mikrosirkülatuvar düzensizlikleri içerir. Bu tablo, postoperatif morbidite üzerinde anlamlı bir belirleyici olup klinik sonuçların heterojenliğine de katkıda bulunur (Akar vd., 2023; Huang vd., 2025; Kıralı vd., 2023; Squicciarro vd., 2022).

KPB'nin yol açtığı fizyopatoloji çok etmenlidir: kanın yabancı materyal ile temasıyla başlayan doğuştan bağışıklık aktivasyonu; iskemi-reperfüzyon döngüsünün tetiklediği oksidatif ve inflamatuvar süreçler; hemodilüzyon, hipotermi ve pompa akımlarındaki değişimlere bağlı endotel disfonksiyonu; ayrıca anestezi ve cerrahi travmanın sistemik etkileri bu tabloya dâhildir. Sonuçta miyokard ve çevre dokularda biyokimyasal ve hücresele bir "stres yanıtı" ortaya çıkar; bu yanıtın zamanlaması ve şiddeti hastadan hastaya değişir ve postoperatif seyri, yoğun bakım gereksinimini ve kalış süresini etkileyebilir (Akar vd., 2023; Huang vd., 2025). Bu nedenle, erken dönemde değişim gösteren, operasyon ve KPB'ye özgü doku yanıtını yansıtan biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır (Huang vd., 2025; Kıralı vd., 2023; Squicciarro vd., 2022).

Bu bağlamda, son yıllarda dikkat çeken moleküllerden biri Follistatin Like-1 (FSLT-1)'dir. FSLT-1, başta kardiyak ve iskelet kası hücreleri olmak üzere farklı hücre tipleri tarafından salgılanan, ekstrasellüler bir glikoprotein ve kardiyokin/myokin olarak sınıflandı-

rılan bir moleküldür. Deneysel ve klinik düzeydeki çalışmalar, FSTL-1'in inflamasyonun düzenlenmesi, doku onarımı ve anjiyogenezin desteklenmesi gibi kardiyovasküler açıdan kritik süreçlerde rol aldığını göstermiştir (Horak vd., 2022; Karisa vd., 2025; Ponce-Ruíz vd., 2024). Özellikle miyokardiyal hasar ve iskemik koşullarda FSTL-1'in yukarı regüle olduğu; DIP2A/Smad2/3ekseni başta olmak üzere çeşitli yolları etkileyerek anjiyogenezi artırdığı ve fibrotik yanıtı baskılayabildiği bildirilmiştir (Horak vd., 2022; Karisa vd., 2025; Ponce-Ruíz vd., 2024). Bu etkiler, operasyon travması ve KPB'nin tetiklediği stres ortamında FSTL-1'in uyarılabilir bir yanıt belirteci olabileceğine işaret etmektedir (Horak vd., 2022; Karisa vd., 2025; Ponce-Ruíz vd., 2024).

Klinik açıdan, dolaşımdaki FSTL-1 düzeylerinin kardiyovasküler risk ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğine dair veriler artmaktadır. Çok merkezli ve toplum temelli örneklemelerde, FSTL-1'in kalp yetersizliği ve genel kardiyovasküler riskle ilişkili bulunduğunu bildiren çalışmalar yayımlanmıştır (Kim vd., 2023; Ponce-Ruíz vd., 2024). Diyaliz hastalarında dahi FSTL-1'in enflamasyon ve fiziksel performans gibi klinik uç noktalarla ilişkili bir belirteç olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir (Kim vd., 2023). Kardiyak cerrahi özelinde ise, operasyon sonrası erken saatlerde ölçülen serum FSTL-1 düzeylerinin olumsuz seyir göstergeleriyle (ör. komplikasyon riski) ilişkilenebildiğini bildiren bulgular vardır; bu durum FSTL-1'in erken öngörü amacıyla kullanım potansiyeline işaret etmektedir. Nitekim akciğer allotransplantasyonu yapılan hastalarda da düşük FSTL-1 düzeylerinin primer greft disfonksiyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup, benzer şekilde kardiyopulmoner baypas (KPB) sürecinde gelişen inflamatuvar yanıtın da FSTL-1 düzeylerini etkileyerek olumsuz klinik seyirle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir(Horak vd., 2022; Veraar vd., 2022).

Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda biyobelirteç değerlendirmesi açısından kullanılan biyolojik örnek türü büyük önem taşımaktadır. Periferik kandan yapılan ölçümler, miyokardın durumuna ilişkin dolaylı bilgi sağlarken, bazı çalışmalarda ameliyat sürecinde elde edilen örneklerin miyokardiyal değişimleri daha erken ve belirgin biçimde yansıtabildiği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu tür örneklemenin ameliyat sırasında uygulanabilir olduğunu ve klinik sonuçlarla (örneğin yoğun bakım veya servis kalış

süresi) ilişkilendirilebildiğini ortaya koymuştur (Campbell vd., 2024; Goeddel vd., 2023). FSTL-1 merkezli biyobelirteç çalışmalarında uygun örnek seçiminin klinik anlamlılığı artırabileceğini desteklemektedir (Campbell vd., 2024).

Öte yandan, KPB’li cerrahilerde postoperatif dönemde görülen komplikasyonların (örn. hemodinamik instabilite, solunumsal sorunlar, organ fonksiyonlarında geçici bozulmalar) hasta prognozuna etkisi büyüktür ve bu sonuçlarda merkezler arası uygulama farklılıklarıda rol oynayabilmektedir (Holman vd., 2022; Huang vd., 2025; Passaroni vd., 2015). Bu nedenle, erken ve dinamik olarak değişen moleküler belirteçlerin izlenmesi; risk tabakalama, kaynak kullanımı ve kişiselleştirilmiş iyileştirme protokollerinin geliştirilmesi açısından klinik değere sahiptir (Huang vd., 2025; Kıralı vd., 2023; Squicciarro vd., 2022). FSTL-1’in ameliyat ve KPB’ye yanıt olarak erken zaman dilimlerinde anlamlı değişim gösterebilmesi, onu ameliyat-spesifik doku yanıtının noninvazif bir aynası olarak konumlandırmaktadır (Horak vd., 2022; Huang vd., 2025; Veraar vd., 2022).

Bu çalışmada, kardiyopulmoner by-pass eşliğinde gerçekleştirilen kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında FSLT-1 düzeylerinde nasıl bir değişim meydana gelebileceği ve bu değişimin operasyonun tetiklediği doku ve immün yanıtın erken bir göstergesi olarak kullanılma potansiyelinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda, kalp cerrahisi geçiren hastalarda FSTL-1’in zaman içindeki profilinin (preoperatif ve erken postoperatif dönemlerde) ortaya konulması, FSTL-1 düzeylerindeki olası değişimlerin temel klinik özelliklerle ilişkilendirilmesi FSTL-1’in biyobelirteç potansiyelinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Böylelikle, FSTL-1’in perioperatif izlemede erken uyarı değeri taşıyıp taşımadığına dair kanıt elde edilerek postoperatif bakımın kişiselleştirilmesine ve komplikasyonların erken öngörüsüne katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Kardiyak Cerrahi ve Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyak cerrahi uygulamaları 20. yüzyılın ortalarından itibaren büyük evrim geçirmiştir. İlk başarılı kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması, John H. Gibbon Jr. tarafından 6 Mayıs 1953'te Philadelphia'da gerçekleştirilmiş olup, büyük bir atriyal septal defektin kapatılması için kullanılmıştır (Passaroni vd., 2015). Bu operasyon, insan kalbine yapay dolaşım sistemi aracılığıyla müdahale edilebileceğini gösteren dönüm noktası olmuştur (Holman vd., 2022; Passaroni vd., 2015). Ancak Gibbon'un makinesi ilk prototiplerin çok ötesine geçememiştir; KPB'nin rutin klinik uygulamaya yaygınlaşması, 1950'li yılların ortalarında Lillehei ve Kirklin gibi cerrahların geliştirdiği yöntemlerle mümkün olmuştur (Ghandakly vd., 2024; Holman vd., 2022). Örneğin Charles Dubost 1959'da KPB kullanarak koroner arter ameliyatı yapmış ve böylece bu teknolojinin koroner cerrahide de uygulanabileceğini göstermiştir (Ghandakly vd., 2024).

Tarihsel açıdan, KPB'nin kökenlerine 19. yüzyıla kadar uzanan deneysel çalışmalar dayanır. 1885'te Maximilian von Frey laboratuvar ortamında erken bir akciğer-kalp makinesi prototipi geliştirmeye çalışmış; fakat heparin gibi antikoagülanların kullanılabilirliği olmadan bu cihazlar pratik değildi (Ghandakly vd., 2024). 20. yüzyıl başlarında Rus bilim insanı Sergei Brukhonenko'nun "Autojektör" adlı deneysel makinesi ile hayvan modelinde dolaşım desteği sağlanmaya çalışılmıştır (Ghandakly vd., 2024). Ancak insan cerrahisine uygulanabilir teknolojilerin gelişmesi, özellikle 1950'lerde pompa ve oksijenatör teknolojilerinin iyileştirilmesi ile hızlandı (Ghandakly vd., 2024; Holman vd., 2022).

2.1.1. Fizyopatoloji

Kardiyopulmoner bypass (KPB), cerrahi sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarını geçici olarak devralarak sistemik dolaşımın ve oksijenasyonun devamını sağlayan hayati bir teknolojidir. Ancak bu işlem yalnızca mekanik bir destek değildir; vücutta çok yönlü ve karmaşık fizyopatolojik süreçleri de tetikler. Kanın ekstrakorporeal devre ile temas etmesi, doğuştan bağışıklık sisteminin hızlı aktivasyonuna neden olur ve bu durum kompleman sisteminin uyarılması, trombosit aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi

olayları başlatır (Holman vd., 2022; Passaroni vd., 2015).. İmmün yanıtın yanı sıra, kalp ve dokuların cerrahi sırasında geçici olarak iskemiye uğraması ve reperfüzyonla birlikte yeniden oksijenlenmesi sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi artar. Bu serbest radikaller, hücre zarında lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı gibi sonuçlara yol açarak oksidatif stres oluşumunu tetikler (Ghandakly vd., 2024; Shetty vd., 2025). Ayrıca endotel hücrelerinin aktivasyonu, damar geçirgenliğini artırarak kapiller sızıntı sendromuna, doku ödeme ve mikrodolaşımda bozulmaya neden olur (Kant vd., 2023).

KPB'nin neden olduğu hemoliz, eritrositlerin mekanik stresle parçalanması sonucu serbest hemoglobinin dolaşıma karışmasına yol açar ve bu da böbreklerde toksik etki yaratabilir (Ghandakly vd., 2024). Antikoagülan kullanımı ve pompa devresine bağlı mekanik etkiler, pıhtılaşma sisteminde bozulma, trombosit disfonksiyonu ve mikrotrombüs oluşumu riskini artırır (Cartwright ve Mundell, 2023). Aynı zamanda devre priming sıvısına bağlı hemodilüsyon, hipotermi, akım yoğunluğundaki değişiklikler ve elektrolit dengesizlikleri de perfüzyon ve organ fonksiyonlarını doğrudan etkiler (Ghandakly vd., 2024; Passaroni vd., 2015). Bu fizyopatolojik mekanizmalar bir arada çalışarak çoklu organlarda hücresel stres yanıtı başlatır; kardiyak, pulmoner, renal ve nörolojik sistemlerde görülen fonksiyon bozuklukları çoğunlukla bu süreçlerin sonucudur (Holman vd., 2022; Kant vd., 2023). Tüm bu etkiler, postoperatif dönemdeki klinik seyri, yoğun bakım süresini, komplikasyon riskini ve mortalite oranlarını belirleyebilen önemli faktörlerdir.

2.1.2. Klinik Bilgiler ve Uygulamalar

KPB, modern kardiyak cerrahinin vazgeçilmez bir bileşeni olsa da beraberinde çok sayıda klinik zorluk ve komplikasyon riski getirir. Bu komplikasyonların şiddeti ve sıklığı, hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına, cerrahi süresine ve kullanılan teknik parametrelere bağlı olarak değişir. En kritik faktörlerden biri bypass süresidir; 180 dakikadan uzun KPB süreleri, inflamatuvar yanıtın şiddetini artırarak organ disfonksiyonu ve mortalite ile doğrudan ilişkilendirilmiştir (Ghandakly vd., 2024; Li vd., 2024). Özellikle pulmoner komplikasyonlar, iskemi-reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar medyatörlerin etkisiyle gelişebilir ve postoperatif dönemde akut akciğer hasarı (ARDS) ve uzamış ventilasyon ihtiyacı gibi sonuçlara yol açabilir (Li vd., 2024; Shetty vd., 2025).

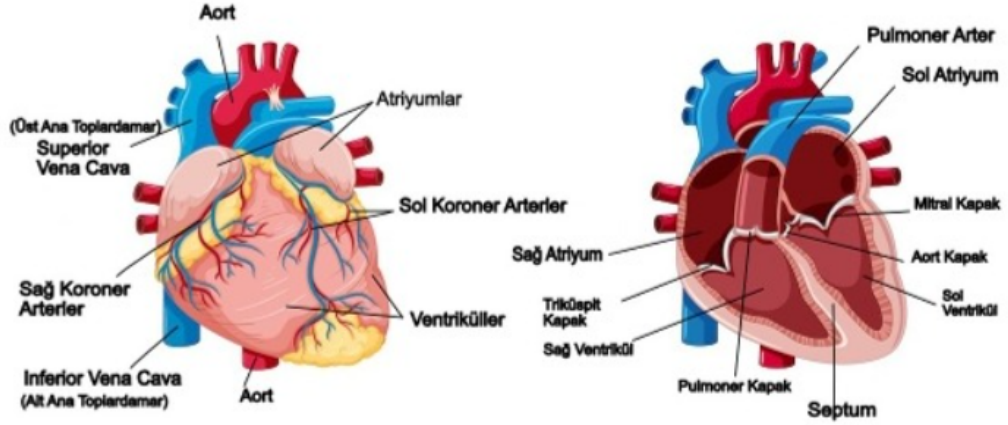
Nörolojik etkiler, mikroemboli oluşumu, oksijenlenme yetersizliği ve inflamasyona bağlı sinir dokusu hasarı ile ilişkilidir ve bilişsel bozukluklar, deliryum ve nörolojik defisitlerle kendini gösterebilir (Vu ve Smith, 2022). KPB sonrasında sık karşılaşılan bir diğer durum ise hemodinamik instabilitedir; sistemik vazodilatasyon, kapiller kaçak ve inflamatuvar medyatörlerin etkisiyle postperfüzyon sendromu olarak adlandırılan tablo ortaya çıkabilir (Cartwright ve Mundell, 2023). Ayrıca mikrodamar tonusundaki bozulmalar, endotel disfonksiyonu ve perfüzyon dengesizlikleri organ düzeyinde hipoperfüzyon ve iskemi riskini artırır (Kant vd., 2023; Li vd., 2024).

Son yıllarda geliştirilen teknik iyileştirmeler bu komplikasyonların sıklığını ve şiddetini azaltmayı hedeflemektedir. Mini ekstrakorporeal devre sistemleri (mini-CPB), heparin kaplı yüzeyler, daha düşük priming hacimleri, pulsatil akım sağlayan pompa sistemleri ve filtrasyon stratejileri gibi yenilikler inflamatuvar uyarıyı azaltma ve biyouyumluluğu artırma konusunda umut verici sonuçlar sunmuştur (Halle vd., 2024; Li vd., 2024). Ayrıca intraoperatif ultrafiltrasyon teknikleri, kan ve devre sıvısının yeniden kullanımı ve kişiselleştirilmiş akım-basınç yönetimi gibi stratejiler de klinik sonuçları iyileştirebilmektedir (Halle vd., 2024). Tüm bu gelişmelere rağmen, KPB'ye bağlı fizyopatolojik süreçlerin tam olarak anlaşılması ve bireyselleştirilmiş hasta yönetim stratejilerinin geliştirilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada hâlâ en önemli hedeflerden biridir.

2.2. Kalp Anatomisi

Göğüs kafesi, göğüs boşluğu içindeki organlara — özellikle kalp ve akciğerler — mekanik koruma sağlar. Kaburgalar, sternum ve torasik omurga bu yapıyı çevreler ve göğüs boşluğu iki plevral boşluk ile merkezi bir mediastinum bölmesine ayrılır. Bu anatomik yapı cerrah için iki yönlü bir durum yaratır: bir yandan organları travma ve dış etkilere karşı korurken, öte yandan cerrahi erişim açısından sınırlayıcı olabilir. Özellikle sternum üzerinden yapılan mediansternotomi gibi yaklaşımlar göğüs kafesinin kemik ve kıkırdak yapıları nedeniyle daha dikkatli yapılmalıdır (Kudzinskaskas ve Callahan, 2023).

Mediastinum bölgesi, her iki oluşum plevral oluşumlar arasında yer alır ve burada, kalbin perikardiyal kesesiyle birlikte üst ve alt vena kava, özofagus, trakea, vagus ve frenik sinirler, timus dokusu, büyük damarlar ve lenfatik yapılar bulunur (Stoddard vd.,



Şekil 2.1. Kalp Anatomisi

2023). Kalbin krizi, perikardiyal sınırlar dahilinde hacminin sahip olduğu, cerrahi veya travmatik olarak burada gelişebilen bir hematoma seçenekleri tamponad olabilir; bu durumda kalp doluşu ve boşalımı engellenerek hemodinamik çöküntü ortaya çıkabilir (Sharma ve Waymack, 2018; Stashko ve Meer, 2017).

Kalbinin içinde dolaşan kan, dört odacık ve dört kapakçık yoluyla tek yöne yönlendirilir. Sistemik venöz kan superior ve inferior vena kava yoluyla sağ atriyuma gelir; burada triküspit kapakçığı aşarak sağ ventriküle geçiyor ve pulmoner kapakçık yoluyla pulmoner arter aracılığıyla insanlara yaşayıp gidiyordu. Akciğerlerde oksijenlenmiş kan, dört pulmoner ven sol atriyuma döner; mitral (biküspit) kapakçık açılarak sol ventriküle geçilir ve sol ventrikülden aort kapakçığı üzerinden sistemik dolaşıma gönderilir (Mori vd., 2022). Kalbin sağ bölümü, düşük sıcaklıktaki pulmoner dolaşıma kan pompalamak amacıyla daha ince bir miyokard yapısına sahipken; sol ventrikül, yüksek basınçlı sistemik dolaşıma kan göndermek için daha kalın duvarlı ve güçlü bir kas katmanları ile besleyicidir (Loukas vd., 2021; Zhong vd., 2019).

Kalbin elektriksel ileti sistemi, otonom sinir sisteminin (OSS) kontrolü altında ritmik kasılmayı sağlar. Sinüs düğümünden çıkan impuls, atriyumlar boyunca ilerleyip atriyoventriküler (AV) düğüme ve ardından His demeti-Purkinje sistemi aracılığıyla ventriküllere kesme sistemi (Giannino vd., 2024; Hafez ve Chang, 2025). Bu ileti sisteminin düzgün çalışması, odacıkların senkron çalışmasını sağlar. OSS içerisinde sempatik

aktivasyon kalp kapsamı ve dağılımını arttırırken, parasempatik aktivasyon kalp kapsamını azaltır (Giannino vd., 2024). Bu mekanizma, özellikle cerrahi sonrasında atriyal fibrilasyon gibi ritim bozukluklarının oluşumunda önemli bir rol oynar (Vandenberk vd., 2024). Göğüs cerrahisi sonrasında yaygın görülen atriyal fibrilasyon, kalbin otonom sinir sistemindeki dengesizliklerden kaynaklandığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır (Reyaldeen vd., 2021).

Kalbin yapısı ile fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, özellikle hastalıklı atardamarların anatomik mevcut, miyokardiyal beslenme düzeni ve kalp duvarının dağıtılması dağılım boyutunda büyük klinik ve cerrahi önemi taşır. Koroner arterlerin dallanma paternleri, miyokardın oksijen ve besin parçalarını karşılamada rol almaları; endokard, miyokard ve epikard tabakaları arasındaki esneklik bütünlük, kalp kasının mekanik akımı ve elektriksel aktarımın sürekliliği açısından kritik öneme sahiptir (Brahmbhatt ve Cowie, 2018; Mori vd., 2022). Koroner arterlerin tıkanması miyokard enfarktüsüne yol açarken, kalp kası (miyokard) kalp pompasının işleyişinden sorumludur ve bu kas yapısı hasar görmesinde kalp yetmezliği gelişebilir. Ayrıca perikardiyal kese ile miyokardiyal yüzeyler arasında bulunan ince sıvı yalıtımı ve yapısal destek elemanları, kalbin normal fonksiyonları ve hacim değişimlerine uyum sağlamasını sağlar (Smith vd., 2021). Cerrahi girişimler sırasında perikardiyal doğumun korunması veya genişleme kararları, ameliyat sonrası komplikasyon (örneğin tamponad, yapışıklık) riski (Boyd vd., 2012).

Göğüs kafesi ve kalp anatomisinin kesme düzeninin önemi büyüktür. Sternumun konumu, kaburga kıkırdaklarının yerleştirilmesi, mediastinal yapıların anatomik yerleşimi ve kalp ile büyük damarlar arasındaki ulaşım, cerrahinin operasyon alanının erişimi ve cerrahi müdahale imkanını doğrudan etkiler. Bu nedenle torasik anatomik varyasyonların ortaya çıkarılması teknikleriyle değerlendirilmesi, kardiyak cerrahilerde karmaşıklık riskinin azaltılması ve çalışma aralığının uzatılması açısından kritik bir aşamadır. Bu nedenle göğüs kapaklarının, sternotomi yöntemlerinin ve toraks anatomisinin iyi bir şekilde genişletilmesi, kapsamlı analizin kapsamı daraltılması perspektifi kritik önemdedir (Byrd vd., 2025).

2.3. Kardiyak Hastalıklar ve Tedavi Yöntemleri

Koroner arter hastalığında (KAH) cerrahi revaskülarizasyon halen önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu karar vermede, Kardiyologlar ve kalp cerrahlarından oluşan multidisipliner

bir kalp ekibi birlikte hareket eder. Özellikle sol ana müdahale arter tutulumunun olması ya da üç damar hastalığına benzer şekilde Koroner arteriyel bypass greftleme (KABG) genellikle tercih edilenler arasında gerçekleştirilmektedir (Ruel ve Chikwe, 2024). Revaskülarizasyon stratejisinde, greft damarlarının kalitesi ve ameliyatın başlangıcından kullanıma kadar; Yaygın olarak kullanılan greftler arasında sol ve sağ internalmamarial arterler, radyal arterler ve Safen ven greftleri yer alır. Örneğin, sağ internal mamarial arter (RIMA) genellikle sağ beslenme arteri (RCA), sol internal mamarial arter (LIMA) ise sol ön inen arter (LAD) üzerine anastomoz yapılması için tercih edilir. Posterior inen arter (PDA) ve sol sirkumfleks arter (LCX) için ise ven greftleri sıklıkla kullanılır (Ramsingh ve Bakaeen, 2025; Ruel ve Chikwe, 2024).

Kalp kapak hastalıkları, iki ana kategoriye ayrılır: kapak darlıkları ve kapak yetersizlikleri(Santangelo vd., 2023). Bu patolojilerin ciddiyetine göre “hafif”, “orta” ve “şiddetli” gibi değerlendirmeler yapılır(Shaposhnyk vd., 2022). Şiddetli şiddete ulaşmış kapak yetersizlikleri veya kapak darlıkları genellikle cerrahi ya da girişimsel müdahale gerektirir. Cerrahlar, kapak durumu ve gelişmelerin genel durumunu göz önünde bulundurarak kapak değişimi (değiştirme) veya onarımı (onarım) yöntemlerinden birini seçer. Örneğin, mitral kapak fonksiyonlarında onarım teknikleri (rezeksiyon, anüloplasti, neokorda uygulaması) yeniden kapak fonksiyonunun kazanılması hedefleri(AlQouba vd., 2024; Mick vd., 2015).

Girişimsel tedavi alanında ise Transkateteraortikvalvereplasman (TAVR) önemli bir yer tutar(Rodés-Cabau, 2012). İlk kez 2002 yılında uygulamaya başlayan TAVR, özellikle yüksek cerrahi risk taşıyan bireysel ciddi aort kapak darlığının tedavisine alternatif olarak kullanılmaktadır. Aort kapağının açıklığının 1 cm²'nin sonuna kadar düşmesi şiddetli darlık anlamına gelir ve bu durumda müdahale ihtiyacı belgelenmiştir(Brown vd., 2023). Ayrıca mitral yetmezlik bakımı, kapak onarımı yerine uygun kanal değişimi ya da transkateter yöntemlerin gerçekleştirilmesi artırılır (Otto vd., 2021).

Kalp cerrahisi alanında ritim bozuklukları da önemli bir yer tutar. Özellikle atriyoventriküler bloklar için çift odacıklı cihaz implantasyonu, ventriküler aritmiler için implanter edilebilen defibrilatörler ve ileri kalp yetmezliği durumlarında kardiyak

senkronizasyon terapisi gibi pille ilgili uygulamalar günümüzde rutin olarak yapılmaktadır (Bozkurt vd., 2025; Fudim vd., 2021). Doğuştan gelen kalp hastalıkları da cerrahinin konusu olmaya devam etmektedir; atriyal veya ventrikülerseptal defektlerin cerrahi olarak kapatılması, Fallot tetralojisi, Ebstein anomalisi gibi kompleks lezyonlar için özel cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Kalp tümörleri ise primer ve sekonder olarak ayrılır; en sık rastlanan iyi huylu tümör atriyal miksona olarak bilinmekte, malign tümörler (özellikle sarkomlar) daha az yaygın ancak daha kötü prognozludur (Christodorescu vd., 2021).

Son olarak, medikal tedavilere rağmen ilerleme gösteren terminal kalp yetmezliği olan hastalar için cerrahi seçenekler arasında kardiyak resenkronizasyon tedavisi, mekanik dolaşım destek cihazları ve kalp transplantasyonu yer almaktadır (Bernhardt vd., 2023). Ayrıca, operasyon riski yüksek olan bazı perkütan girişim hastalarında cerrahi tedavi alternatif olarak düşünülmelidir (Sapna vd., 2023; Schlotter vd., 2024).

2.4. Kardiyak Tedavilerde Kullanılan Ekipmanlar

Kalp cerrahisinde kullanılan tanı ve tedavi ekipmanları, hastaların hemodinamik stabilitesinin korunması ve cerrahi başarı oranının artırılmasında merkezi bir rol oynamaktadır. Günümüzde kardiyak operasyonlarda hem invaziv hem de non-invaziv ölçüm yöntemleri bir arada kullanılmaktadır. Pulmoner arter kateteri, kalp debisini ve doluş basınçlarını ölçmek için yaygın olarak kullanılmakta; termodilüsyon teknikleriyle birlikte kardiyak output hesaplanabilmektedir (Bootsma vd., 2022). Ayrıca, nabız kontur analizi, transözofageal ekokardiyografi (TEE) ve ultrason tabanlı görüntüleme sistemleri, kardiyak fonksiyonların ameliyat öncesi ve sonrası dönemde yakından izlenmesine olanak sağlamaktadır (Skrtec vd., 2023). Bu cihazlar, cerrahi öncesi risk değerlendirmesinde ve intraoperatif yönetimde kritik rol oynar.

Tedavi amaçlı olarak geliştirilen ekipmanlar, kalp-akciğer fonksiyonlarının geçici olarak devre dışı bırakılmasını veya desteklenmesini sağlayan ileri teknolojiler içermektedir. Bunların başında Kardiyopulmoner Bypass (KPB) cihazı, Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) sistemi ve ventriküler destek cihazları (VAD) gelir (Abdeen vd., 2016). KPB, ilk olarak 1930'larda Gibbon tarafından tanımlanmış; 1950'lerde Lewis'in hipotermik teknikleri uygulaması ve Kirklin'in mekanik kalp-akciğer makinelerini cerrahiye entegre

etmesiyle klinik kullanımı yaygınlaşmıştır (Holman vd., 2022; Leivaditis vd., 2025). Bu sistem sayesinde cerrahlar ameliyat sırasında dolaşımı ve oksijenasyonu vücut dışında sürdürebilmekte, kalp ise geçici olarak durdurulabilmektedir.

KPB sistemlerinin sağladığı avantajlara rağmen, devreye maruz kalan kanın yapay yüzeylerle teması sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) yol açabilir (Liu vd., 2022; Squicciarro vd., 2022). Bu inflamatuvar süreçte sitokin salınımı, kompleman aktivasyonu, trombosit disfonksiyonu ve mikrotrombüs oluşumu gibi biyokimyasal değişiklikler meydana gelir (Zakkar vd., 2015). Bu nedenle modern kardiyak cerrahi uygulamalarında biyouyumlu materyallerin kullanımı ön plana çıkmıştır. Heparin kaplı devreler, hemofiltrasyon, lökofiltrasyon ve düşük hacimli kapalı devre sistemleri bu amaca hizmet eden yenilikçi yaklaşımlar arasındadır (Jenni vd., 2025; Majid vd., 2020). Ayrıca, “pompasız” koroner arter bypass (OPCAB) yöntemi, dolaşımın devamını sağlayarak KPB’nin neden olduğu inflamatuvar yükü ve nörolojik komplikasyon riskini azaltmayı hedeflemektedir (Urbanowicz vd., 2021).

Günümüzde minimal invaziv ve robotik cerrahi teknolojilerinin gelişimiyle birlikte kardiyak cihaz tasarımları da evrim geçirmiştir (Marullo vd., 2015). Daha küçük devre hacimleri, pulsatif akım sağlayan pompa sistemleri, gelişmiş sensörler ve otomatik basınç ayar mekanizmalarıyla ameliyat güvenliği ve hasta konforu artırılmıştır. ECMO sistemlerinde de hem veno-arteriyel hem de veno-venöz konfigürasyonlar, solunum veya dolaşım yetmezliği olan hastalarda hayat kurtarıcı geçici çözümler sunmaktadır (Abrams ve Brodie, 2017). Uzun süreli mekanik dolaşım destek cihazları (örneğin LVAD – Left Ventricular Assist Device) ise ileri kalp yetmezliği hastalarında kalp nakline kadar köprü tedavi olarak kullanılmaktadır (Mihaljevic vd., 2012).

KPB veya ECMO sırasında pıhtılaşma bozuklukları önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle intraoperatif dönemde Activated Clotting Time (ACT), International Normalized Ratio (INR), Partial Thromboplastin Time (PTT) ve Rotasyonel Tromboelastografi (ROTEM) gibi testlerle koagülasyon durumu sürekli izlenmelidir (Bolliger ve Tanaka, 2017). Ayrıca, faktör VII, antitrombin III ve fibrinojen düzeyleri gibi laboratuvar parametreleri, hem kanama hem de tromboembolik komplikasyonların

erken teşhisinde yol göstericidir (Kuiper vd., 2019). Gelişmiş pıhtılaşma izleme sistemleri, gereksiz transfüzyonların önlenmesine ve ameliyat sonrası kanama oranlarının azalmasına katkı sağlamaktadır.

Son yıllarda yapay zekâ destekli izleme sistemleri, kardiyak cihazlarla entegre biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemler, sensörlerden gelen hemodinamik verileri analiz ederek olası komplikasyonlara ilişkin erken uyarılar üretebilmekte, böylece perioperatif yönetimi daha güvenli hale getirmektedir (Harari vd., 2024). Ayrıca, biyomateryal bilimi alanındaki gelişmeler, devre yüzeylerinin endotelial benzeri kaplamalarla donatılmasını mümkün kılarak pıhtılaşma riskini daha da azaltmıştır. Gelecekte bu teknolojilerin klinik uygulamaya rutin biçimde entegre edilmesi, kardiyak cerrahinin güvenlik profilini köklü biçimde değiştirecektir.

2.5. Kardiyopulmoner Bypass Yöntemi

Açık kalp cerrahisinde mediansternotomi ile toraks açılır; Perikardiyal kese, onun iki frenik siniri korunarak açıldıktan sonra kanülasyon yapılır, KPB devreleri başlatılır ve miyokard desteği için kardiyopleji uygulanır. KABG sırasında epiaortik ultrason, ortaya çıkan aorttaki ateroskleroza haritalamak ve aort manevra stratejisini belirlemek için kullanılabilir; bu, uygun boyuttaki embolik riskinin azalmasına yardımcı olabilir (Biancari vd., 2020). Anastomozlar başladıktan sonra greft akımları doğrulanır, KPB sonlandırılır ve sternum çelik tellerle tespit edilir; mediastinal/plevral drenler kısa süreli izlem için bırakılır (Biancari vd., 2020).

KPB; Oksijenatör, pompa, rezervuar ve ısı düzenleyenden oluşan ekstrakorporeal bir devre ile kanı oksijenlendirip dolaşıma verir. Bununla birlikte kanın yapay yüzeylerle teması, hipotermi ve iskemi-reperfüzyon; temas yoluyla koagülasyon (FXII aktivasyonu), kallikrein-kinin ve kompleman kaskatlarını tetikleyerek sistemik inflamatuvar yanıtı (SIRS) yol açar. Güncel bir anlatı derlemesi, kardiyak cerrahide KPB'nin belirgin bir inflamatuvar yanıtı oluşturulmuşnu ve bunun morbidite ile bir araya getirilebildiğini özetlemektedir (Squicciarro vd., 2022).

Kompleman aktivasyonu KPB sırasında iyi belgelenmiştir. Yakın tarihli prospektif çalışmalar, CPB boyunca C3a, C3b ve C5a düzeyinde belirgin artışlar olduğunu, bu dinamik

artışın özellikle alternatif yol aktivasyonu ile uyumlu seyrettiğini göstermiştir (Bierer vd., 2024). Bu anafilatoksinlerdeki düşüş nötrofil aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve doku hasarıyla ilişkilendirilmiştir (Bierer vd., 2024).

KPB'ye alternatif olarak off-pump sorunu bypass (OPCAB) tekniği, asendan aortada ağır ateroskleroza olan veya tromboembolik riski yüksek manyetik olarak düşünülebilir. 2024 tarihli bir meta-analiz, OPCAB'ın kısa dönemde inme yöntemi azaltabildiğini, ancak orta dönemde yeniden revaskülarizasyonu artırabildiğini; Uzun dönem ölümün ise artabileceği bildirilmiştir (He vd., 2024) Bu nedenle teknik seçim, hasta profili ve damar başarıları bireyselleştirilmelidir (He vd., 2024).

Miyokardiyal korumanın kilit adımıdır. Kardiyopleji (anterograd aort kökü veya retrograd tedavi) ve hipotermi, iskemi-reperfüzyon hasarını sınırlamak için kullanılır. Erişkin cerrahide Del Nido kardiyoplejisinin (özellikle kısa-orta uzunlukta vakalarda yeniden doz bölmeleri) yaygınlaştığına dair güncel parçalar mevcuttur (Najmuddin vd., 2025). Ayrıca perfüzyonla ilgili uygulamalar—gaz giderimi, CO₂ yıkama, mikroemboli önleme yöntemleri, devre biyoyumluluğu, minimal hazırlama—güncel Avrupa kılavuzlarında ayrıntılı biçimde ele alınmıştır (Wahba vd., 2025).

Epiortik ultrason (EAU) kullanımı, aortik kalsifik/aterosklerotik yüklü segmentlerin saptanması ve “no-touch” veya alternatif klempleme/kanülasyonun seçimine yönelik değerlidir. Sistemik değerlendirmeler, aort politikasından kaçınmanın riskini en aza indirdiğini; Şifreleme yöntemi EAU'nun cerrahi stratejisiyi inme riskini azaltacak şekilde yönlendirebilme yeteneği gösterilmiştir (Biancari vd., 2020). Bununla birlikte, çağdaş kohortlarda EAU'nun tek başına riskleri kesin olarak kanıtlayan düzey-yüksek veriler sunabiliriz; bu nedenle kullanım merkez karar sistemi ve hasta risk profiline bağlı olarak (Yousef vd., 2024).

Perioperatif hemostaz yönetimi, KPB/ECMO gibi devrelerin büyümekte olan kritik önemidir. ACT, INR, aPTT ve viskoelastik testleri (örn. ROTEM/TEG) ile hedefe-yönelik transfüzyon protokolleri, kanama ve yeniden eksplorasyon oranlarını yardımcı olur (Enriquez ve Shore-Lesserson, 2009). Avrupa 2024 hasta kan yönetimi rehberi de kardiyak kanamada kanamanın azaltılması için kanıta dayalı, alternatif destekli terapileri vurgular (Casselman

vd., 2025).

2.6. Kardiyak Cerrahide Gelişebilecek Komplikasyonlar

Kardiyak cerrahi sonrasında hastalar bir dizi ciddi komplikasyon riski ile karşı karşıyadır. Genel mortalite oranı güncel serilerde yaklaşık %2-4 civarında bildirilmektedir; bu oran cerrahinin tipi, hasta yaşı, eşlik eden hastalıklar ve merkez deneyimine göre değişkenlik göstermektedir (Fiore vd., 2023). Postoperatif dönemde karşılaşılan başlıca komplikasyonlar arasında yoğun bakım süresini ve morbidite-yükselmeyi artıran kanama, inme, akut böbrek hasarı (AKH), mezenterik iskemi, yeni-onset atriyal fibrilasyon (AF), kardiyojenik şok ve solunum sistemi komplikasyonları ön plandadır (Holland vd., 2024; Vives vd., 2019).

Açıklanamayan postoperatif kanamalar; antikoagülasyon, trombositopeni, heparin-ilişkili trombositopeni (HIT), pıhtılaşma faktörü eksiklikleri veya devreleme sistemlerine bağlı etki gibi sebeplerle ortaya çıkabilir (Bonilla-Bonilla vd., 2024; Martin-Stone vd., 2013). Özellikle Coronary Artery Bypass Grafting (KABG) sonrası yaklaşık %18 oranında böbrek hasarı geliştiği ve bunların yaklaşık %2'sinin hemodiyaliz gerektirdiği literatürde belirtilmiştir (El Adham vd., 2025; Milne vd., 2024). Ancak yeni meta-analizlerde, kardiyak cerrahiye bağlı AKH insidansının hastane popülasyonuna bağlı olarak %5-43 aralığında değişebildiği vurgulanmıştır (Wahba vd., 2025).

Ameliyat sonrası erken dönemde gelişen yeni-onset atriyal fibrilasyon (AF), kardiyak cerrahi sonrası en sık karşılaşılan aritmilerdendir. Literatüre göre AF, hastaların yaklaşık %20-40'ında görülmekte olup hem kısa vadede hem de 5-10 yıllık süreçte mortalite ve inme riski üzerinde belirgin olumsuz etkilere sahiptir (Qu vd., 2024). Postoperatif AF gelişen hastalarda bir yıllık mortalite ve inme riskinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, uzun dönem sağkalımın ise azaldığını bildirmiştir (Suero vd., 2024). Buna karşılık miyokard enfarktüsü (MI), kardiyak cerrahiden sonra %3-10 oranında görülen bir komplikasyondur ve özellikle greft disfonksiyonu, mikroembolizasyon ve yetersiz miyokard koruması gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (Boerner ve Molena, 2022).

Kardiyojenik şok, ameliyat sonrası nadir ancak yüksek mortaliteye sahip bir komplikasyondur ve modern yıllarda da 30-50 % 30-günlük mortalite oranları ile

bildirilmektedir (Reynolds ve Hochman, 2008; Vahdatpour vd., 2019). Solunum sistemi komplikasyonları, özellikle uzun cerrahi süreleri, KPB-devresi, mekanik ventilasyon süresi ve postoperatif reflü-pnömoni gibi durumlarla ilişkilidir (Huffmyer ve Groves, 2015). Mezenterik iskemi de cerrahi sonrası düşük perfüzyon durumu veya embolik olaylar nedeniyle gelişebilir ve yüksek mortalite taşır (Bala vd., 2022).

Artık cerrahi sonrası bakım protokolleri, bu komplikasyonların önlenmesi için önceden risk belirleme, hedefe yönelik tedavi ve erken tanı stratejilerine ağırlık vermektedir. Örneğin, biyobelirteçler, renal izleme algoritmaları ve AF profilaksisi gibi önleyici yaklaşımlar literatürde yer almaktadır (Javed vd., 2023). Ayrıca, yüksek riskli cerrahi geçiren hastalarda transfüzyon stratejileri, erken böbrek destek tedavileri ve nörolojik izleme protokolleri komplikasyon yükünü azaltmak için önerilmektedir (Clevenger vd., 2015)

2.7. Follistatin Like-1 (FSTL-1)

Follistatin-like 1 (FSTL-1), ilk tanımlandığında TGF- β ile uyaran bir glikoprotein olarak bulunmuştur ve “cardiokine/myokine” işleviyle dikkat çekmektedir (Mattiotti vd., 2018). Serum düzeyleri ve dokusal ekspresyonu farklı hastalık durumlarında değişmektedir; bu nedenle hem biyobelirteç potansiyeli hem de terapötik hedef olarak araştırılmaktadır (Mattiotti vd., 2018; Parfenova vd., 2021). Makromoleküler düzeyde, FSTL-1’in kardiyomiyositler, kardiyak fibroblastlar, endotel hücreleri gibi hücrelerde görev yaptığı, doku rejenerasyonu, inflamasyon modülasyonu ve anjiyogenez gibi süreçlerde aktif rol aldığı gösterilmiştir (Hu vd., 2020).

Kardiyovasküler sistem bağlamında FSTL-1’in rolü özellikle etkileyicidir. Miyokard enfarktüsü modellerinde epikardiyal FSTL-1 reduksiyonu görülmüş; bunun yerine miyokardiyal ekspresyon artışı izlenmiştir (Wei vd., 2015). Ayrıca FSTL-1 uygulanması (örneğin epikardiyal patch yardımıyla) fare ve domuz modellerinde kardiyomiyosit proliferasyonunu tetikleyerek kalp fonksiyonunu iyileştirmiştir (Wei vd., 2015). Klinik çalışmalarda kronik sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda dolaşımdaki FSTL-1 düzeylerinin artışı ve sol ventrikül hipertrofisi ile korelasyonu kanıtlanmıştır (Seki vd., 2018). Bu, FSTL-1’in sadece passif bir belirteçten öte, doku onarımının aktif bir parçası olabileceğini göstermektedir.

Metabolik ve inflamatuvar hastalıklarda da FSTL-1’in etkisi gözlenmektedir. Örneğin

obez çocuklarda yapılan çalışmada, metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) bulunanlarda FSTL-1 düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(Liu vd., 2024). Bu bulgu, FSTL-1'in adipokine/adipomiyokin özellik taşıdığını ve insülin direnci, yağ dokusu dağılımı ve metabolik stres ile ilişki gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, lipogenez, PPAR γ sinyali ve inflamatuvar yollarla bağlantılı olarak FSTL-1'in yağ dokusu işlevine etkisi üzerine veriler artmaktadır(Fang vd., 2022).

Onkoloji ve vasküler biyoloji alanlarında da FSTL-1 erişim alanı bulmaktadır. Örneğin damar yaralanması modellerinde kas kaynaklı FSTL-1'nin neointima oluşumunu azalttığı ve AMPK yolu üzerinden etkisini gösterdiği bildirilmiştir (Du vd., 2024; Li vd., 2020). Bu, FSTL-1'in yalnızca doku hasarına yanıt veren bir molekül değil, aynı zamanda doku yeniden yapılanmasında aktif bir katılımcı olabileceğini göstermektedir. FSTL-1 çok sistemli bir düzenleyici olup kardiyovasküler, metabolik, inflamatuvar ve onkolojik hastalıklarda önemli bir yer tutmaktadır.

2.8. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Follistatin Like-1 (FSTL-1)

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu bağlamda, kalp dokusundan salınan ve dolaşıma giren “cardiokine” olarak adlandırılan moleküller hastalık sürecinin belirlenmesinde gittikçe artan bir öneme sahiptir. FSTL-1, kalp kası hücreleri ve epikardiyal dokudan salınabilen bir glikoprotein olarak tanımlanmıştır ve kardiyak stres veya iskemi durumlarında ekspresyonu artmaktadır (Horak vd., 2022). FSTL-1'in kardiyovasküler hastalıklardaki artışı, yalnızca bir yanıt belirteci olmaktan çıkarak potansiyel olarak prognostik biyobelirteç rolü üstlenmektedir (Karisa vd., 2025).

Özellikle kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi klinik tablolarda FSTL-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bir Meksika kohort çalışmasında, artmış FSTL-1 düzeylerinin arteriyel hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimiyle bağımsız olarak ilişkilendirildiği ve odds oranının 4,55 olarak bulunduğu bildirilmiştir (Ponce-Ruiz vd., 2024). Ayrıca, kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan bir başka çalışmada, yüksek FSTL-1 düzeylerinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile negatif korelasyon gösterdiği ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır (Kim vd., 2023). Bu

veriler FSTL-1'in yalnızca mevcut hastalığın varlığını değil, ilerleyici kardiyak disfonksiyon riskini de yansıtabileceğini göstermektedir.

Moleküler düzeyde araştırmalar, FSTL-1'in kalp hücrelerinde hipertrofiyi azaltabileceğini, apoptozu engelleyebileceğini ve anjiyogenezi teşvik edebileceğini ortaya koymuştur (Shimano vd., 2011). Epikardiyal FSTL-1 uygulamasının kardiyomiyosit çoğalmasını tetiklediği ve miyokardiyal fonksiyonu iyileştirdiği bulunmuştur (Peters vd., 2022). Bu koruyucu etki, hipertansif yük altında veya koroner tıkanma sonrası kalp dokusunun adaptasyon sürecinde öne çıkmaktadır. Bu nedenle, FSTL-1 yalnızca bir belirteç değil, aynı zamanda terapötik potansiyeli olan bir hedef molekül olarak değerlendirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Evreni ve Örneklem

Bu çalışma, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde kalp cerrahisi uygulanan Follistatin Like 1 (FSTL1)'nin perioperatif dönemdeki değişimini amacıyla planlandı. Çalışma tek gruplu, prospektif ve gözlemsel bir araştırma olarak yürütüldü. Çalışmada değerlendirmeler aynı hasta grubunda farklı zaman noktalarında elde edilen ölçümler üzerinden yapıldı (Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif).

Araştırmaya dahil edilen, ameliyat öncesi dönemde, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında olmak üzere üç farklı zaman aralığında kan örneği alındı. Elde edilen serum örneklerinde FSTL1 düzeyindeki ilgili enzim immünosorbent analiz (ELISA) yöntemi kullanılarak kantitatif olarak belirlendi. Böylece FSTL1 düzeyindeki KPB süreciyle değişen perioperatif değişim ve klinik/laboratuvar etkiyle değerlendirildi.

3.1.1. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilen kriterler: Çalışmaya, 20–90 yaş aralığında olan, elektif sistemli kardiyopulmoner bypass eşliğinde kalp cerrahisi planlanan, tedaviye katılmayı kabul edilerek bilgilendirilmiş onam veren yetişkin ilaçları dahil edildi. Araştırmanın temel amacı, perioperatif dönemde Follistatin Like Protein 1 (FSTL1) düzeyindeki değişim notları belirtilmiş, yalnızca ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrası dönemlerde örnek alınabilen ve klinik sistemle eksiksiz ulaşılabilen seanslar kesilmiştir. Ayrıca serum FSTL1 düzeylerini belirleyecek belirgin akut sistemik durumların bulunmaması ve hastaların takip sürecinin erken postoperatif döneme kadar tamamlanabilmesi dahil edilmemesi açısından esas olarak kabul edildi.

Dışlanma kriterleri: Acil uygulanan cerrahi yöntemler, kardiyopulmoner bypass sırasında ek veya kombine kompleks kardiyak dışı cerrahi girişim yapılan olgular, aktif Hastalık, sepsis, malignite, kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalık öyküsü bulunan bireyler çalışma dışında tutuldu. Bunun yanında immünsupresif tedavi hizmetleri, hamilelik veya emzirme döneminde olan ilaçlar, ileri beyin veya böbrek cerrahisi bulunanlar, ameliyat

öncesi dönemde hemodinamik instabilitesi olanlar ve çalışma için kaydedilen nokta zamanlarında kan örnekleri eksik alınan yöntemler dahil edilmedi. Ayrıca hemolizli, yetersiz hacimli veya uygun miktarda saklanmamış serum örnekleri analiz dışı bırakıldı. Böylece FSTL1 düzeyindeki perioperatif değişimin, mümkün olduğunca kardiyopulmoner bypass ve cerrahi süreçle büyüme olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

3.2. Çalışmanın Etik Boyutu

Bu çalışma için gerekli izinler çalışmanın yürütüldüğü kurumdan alınmış ve Harran Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından etik onay verilmiştir (Tarih: 12.05.2025 - Karar No: HRÜ/25.09.08). Araştırma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayandırıldı ve katılımcılara herhangi bir gerekçe göstermeksizin çalışmadan ayrılacakları, bu durumun tanı, tedavi veya sağlık hizmeti alma süreçlerini etkilemeyeceği açıklandı. Çalışmada kontrol grubu yer almadığından, biyolojik örnekler yalnızca KPB eşliğinde kalp cerrahisi uygulanan hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrası dönemlerde alındı; rutin klinik süreç dışında ek girişimsel işlem uygulanmadı. Elde edilen tüm kişisel, klinik ve biyolojik veriler gizlilik ilkelerine uygun şekilde anonimleştirilerek yalnızca FSTL1 düzeylerinin değerlendirilmesi ve bilimsel amaçlar doğrultusunda kullanıldı.

3.3. Laboratuvar ve ELISA Analizi

3.3.1. Serum Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Hastalardan operasyon öncesi preoperatif dönemde (Giriş), intraoperatif aortik kross klemp uygulaması sonrasında (Orta) ve operasyon sonunda KPB'den ayrıldıktan hemen sonra (Çıkış) olmak üzere üç farklı zaman noktasında biyokimyasal analizler için uygun vakumlu serum tüplerine kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra kısa süre içerisinde 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum fraksiyonu hücresel elemanlardan ayrıldı.

Elde edilen serumlar her hasta ve her zaman noktası için ayrı ayrı etiketlenmiş steril 2

mL Eppendorf tüplerine aktarıldı. Serum örnekleri analiz gününe kadar biyolojik stabilitenin korunması amacıyla -80°C 'de saklandı. Analiz öncesinde örnekler kontrollü koşullarda oda sıcaklığında çözündürüldü ve homojenizasyonun sağlanması amacıyla vortekslendi. Daha sonra FSTL1 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ELISA analizine hazır hale getirildi.

Kullanılan Araç ve Gereçler:

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

3.3.2. Human Follistatin Like Protein 1 (FSTL1) ELISA Kiti Çalışma Protokolü

Serum FSTL1 düzeyinde BT-LAB Human Follistatin Like Protein 1 (FSTL1) ELISA Kiti “üretici firma talimatlarına uygun şekilde kantitatif olarak belirlenmiştir. Kullanılan kitin kodu E2702Hu uyumlu olup 3,32 ng/mL, ölçüm aralığı ise 7–1500 ng/mL olarak rapor edilmiştir. Ölçümler mikroplaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda takip.

ELISA çalışmaları öncesinde tüm reaktifler, standartlar ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kullanılacak olan miktarın belirlendiği ve gerekli stripler plakaya kaydedildiği. Kullanılmayan stripler ve reaktifler kiti prosedürüne uygun şekilde saklandı. Yıkama tamponu firma protokolünde belirtilen oranlarda distile/deiyonize su ile seyreltilerek hazırlanır.

Standart çözümler kit prosedürüne uygun olarak hazırlanmış ve seri dilüsyonlar oluşturularak standart eğriler için gerekli bileşenler elde edilmiştir. Boş, standart ve örnek kuyucukları belirlendi. Standart kuyucuklarına çözümlenen standart çözümler, örnek kuyucuklarına ise serum örnekleri eklendi. Daha sonra kit protokolünde sırasıyla biyotinli antikor, enzim konjugatı, substrat çözünürlüğü ve reaktifin durdurulması bulunabilir.

İnkübasyon ve yıkama basamakları üretici firma tavsiye süresi, sıcaklık ve yıkama aralıkları uygun şekilde çalıştırılır. Substrat oranlarının düşürülmesinin ardından durdurma çözümünün eklenerek reaksiyonu sonlandırıldı. Plakanın alt mekanik sıvı damlası veya parmak izi bulunmamasına ve kuyucuklardaki parçaların oluşmamasına dikkat edilir. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda okundu.

Standartların absorbans değerleri boyunca standart eğriler yer almaktadır. Örneklerdeki FSTL1 konsantrasyonları bu standart eğriye göre hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden değerlendirildi. Hastanın operasyonu öncesi ameliyat öncesi dönem (Giriş), intraoperatif aortik kross klemp sonrası dönem (Orta) ve KPB'den ayrıldıktan sonraki dönem (Çıkış) FSTL1 düzeyinde ayrı ayrı kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin saklanması analizleri IBM SPSS İstatistik 25,0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA®) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım koşulları Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişken dağılım özellikleri göre ortalama $\pm$ standart sapma (minimum–maksimum) veya medyan (çeyrekler arası aralık, Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayısı ve yüzde [n (%)] olarak ifade edildi.

Aynı hasta grubu farklı zaman noktalarında ölçümler FSTL1 düzeyindeki karşılaştırmada dağılım özelliklerine göre tekrarlı ölçümler için uygun parametrik veya parametrik olmayan testler kayıtları. Normal kesit gösteren tekrarlı ölçümlerde tekrarlı ölçümler varyans analizi, normal dağılımsız ölçümlerde ise Friedman testi yapılıyor. Anlamlı farklılık saptanan değişkenlerde ikili karşılaştırmalar için dağılım dağılımlarına göre eşleştirilmiş t testi veya Wilcoxon işaretlerili sıralar test kaydı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni etkisi görülmedi.

Perioperatif FSTL1 değişimini değerlendirmek amacıyla Δ FSTL1 değerleri hesaplandı. Δ FSTL1 Orta–Giriş, aortik kross klemp sonrasında ölçümlerin FSTL1 düzeyindeki preoperatif FSTL1’in çıkarılmasıyla; Δ FSTL1 Çıkış–Giriş, KPB’den ayrıldıktan sonra kalıpların FSTL1 düzeyindeki preoperatif FSTL1’in çıkarılmasıyla; Δ FSTL1 Çıkış–Orta ise KPB’den ayrıldıktan sonra ölçüm FSTL1 düzeyindeki aortik kross klemp sonrasında kaydedilen FSTL1 çıkışıyla çıkarıldı.

FSTL1 düzeyleri ve Δ FSTL1 değerleri ile demografik, klinik ve intraoperatif etki arasındaki dağılım özellikleri Pearson veya Spearman hastalık analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayıları r değeri ve ilgili p değeri ile birlikte sunulmaktadır. Tüm tutulan analizlerde $p < 0,05$ değerindeki değer olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve İntraoperatif Özellikleri

Değişken	Ort ± SS (min–maks) / n (%)
Yaş, yıl	65,18 ± 9,98 (43–88)
Boy, cm	162,18 ± 10,16 (142–185)
Kilo, kg	75,46 ± 11,99 (52–106)
Vücut yüzey alanı, m ²	1,80 ± 0,17 (1,42–2,12)
Total perfüzyon süresi, dk	107,98 ± 46,96 (44–355)
Kross klemp süresi, dk	72,00 ± 32,59 (26–218)
İdrar çıkış miktarı, mL	2842,40 ± 833,54 (1300–5000)
Akım hızı (Flow), mL/dk	4309,20 ± 410,13 (3400–5080)
Cinsiyet	
Erkek	34 (68,0)
Kadın	16 (32,0)
Kan ürünü kullanımı	
Kan ürünü kullanılmadı	29 (58,0)
Sadece eritrosit süspansiyonu	19 (38,0)
Eritrosit süspansiyonu + TDP	2 (4,0)
Uygulanan işlem	
CABG×3	16 (32,0)
CABG×4	30 (60,0)
MVR + AVR + TY	2 (4,0)
MVR + triküspit onarımı	2 (4,0)
AVR: Aort kapak replasmanı; CABG: Koroner arter bypass greftleme; dk: Dakika; mL: Mililitre; MVR: Mitral kapak replasmanı; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; TDP: Taze donmuş plazma; TY: Triküspit yetmezliği. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (minimum–maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde [n (%)] olarak sunuldu. Bu tablo tanımlayıcı nitelikte olduğundan karşılaştırmalı istatistiksel test uygulanmadı.	

Çizelge 4.1’de çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve intraoperatif özellikleri sunulmuştur. Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 65,18±9,98 yıl olup, olguların 34’ü (%68,0) erkek ve 16’sı (%32,0) kadındı. Ortalama perfüzyon süresi 107,98±46,96 dakika, ortalama kross klemp süresi ise 72,00±32,59 dakika olarak saptandı. Kan ürünü kullanımı değerlendirildiğinde hastaların 29’unda (%58,0) kan ürünü kullanılmadı, 19 hastada (%38,0) yalnızca eritrosit süspansiyonu, 2 hastada (%4,0) ise

eritrosit süspansiyonu ile birlikte TDP kullanıldı. En sık uygulanan cerrahi işlem CABG×4 olup 30 hastada (%60,0) gerçekleştirildi.

Çizelge 4.2. Perioperatif FSTL1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	Giriş Ort±SS (min–maks)	Orta Ort±SS (min–maks)	Çıkış Ort±SS (min–maks)	p
FSTL1, ng/mL	234,70±25,97 (187,01–281,82)	225,31±29,04 (187,63–367,63)	182,89±19,13 (140,96–210,42)	<0,001
İkili karşılaştırmalar				
Giriş vs Orta	—	—	—	0,036
Giriş vs Çıkış	—	—	—	<0,001
Orta vs Çıkış	—	—	—	<0,001
FSTL1: Follistatin Like Protein 1; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; min: Minimum; maks: Maksimum; ng/mL: Nanogram/mililitre. Giriş, operasyon öncesi preoperatif kan örneği alma zamanını; Orta, intraoperatif aortik kross klemp uygulaması sonrası kan örneği alma zamanını; Çıkış ise operasyon sonunda KPB’den ayrıldıktan sonraki kan örneği alma zamanını ifade etmektedir. FSTL1 düzeylerinin üç zaman noktası arasındaki karşılaştırmasında veriler normal dağılım göstermediği için Friedman testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.				

Çizelge 4.2’de operasyon öncesi preoperatif dönemde (Giriş), intraoperatif aortik kross klemp uygulaması sonrasında (Orta) ve operasyon sonunda KPB’den ayrıldıktan sonra (Çıkış) ölçülen serum FSTL1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. FSTL1 düzeyi giriş döneminde 234,70±25,97 ng/mL, orta dönemde 225,31±29,04 ng/mL ve çıkış döneminde 182,89±19,13 ng/mL olarak saptandı. Üç zaman noktası birlikte değerlendirildiğinde FSTL1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (Şekil 1). İkili karşılaştırmalarda, preoperatif giriş değerine göre aortik kross klemp sonrası orta dönemde FSTL1 düzeylerinde anlamlı azalma izlendi ($p=0,036$). Operasyon sonunda KPB’den ayrıldıktan sonra ölçülen çıkış FSTL1 düzeyleri ise hem preoperatif giriş değerlerine hem de aortik kross klemp sonrası orta dönem değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (her ikisi için $p<0,001$). Bu bulgular, FSTL1 düzeylerinin KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisi sürecinde özellikle KPB’den ayrılma sonrasında belirginleşen bir azalma gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çizelge 4.3. FSTL1 Değişim Değerleri

Değişim parametresi	Ort ± SS (min–maks)	p
ΔFSTL1 Orta–Giriş, ng/mL	-9,38 ± 35,88 (-62,76–146,43)	0,012
ΔFSTL1 Çıkış–Giriş, ng/mL	-51,81 ± 31,91 (-122,14–2,20)	<0,001
ΔFSTL1 Çıkış–Orta, ng/mL	-42,43 ± 33,53 (-173,87–15,48)	<0,001
Δ: İki zaman noktası arasındaki değişim; FSTL1: Follistatin Like Protein 1; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; min: Minimum; maks: Maksimum; ng/mL: Nanogram/mililitre. Giriş, operasyon öncesi preoperatif kan örneği alma zamanını; Orta, intraoperatif aortik kross klemp uygulaması sonrası kan örneği alma zamanını; Çıkış ise operasyon sonunda KPB’den ayrıldıktan sonraki kan örneği alma zamanını ifade etmektedir. Değişim değerleri ilgili iki zaman noktası arasındaki fark alınarak hesaplandı. Değişim değerlerinin sıfırdan anlamlı farklı olup olmadığı Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirildi.		

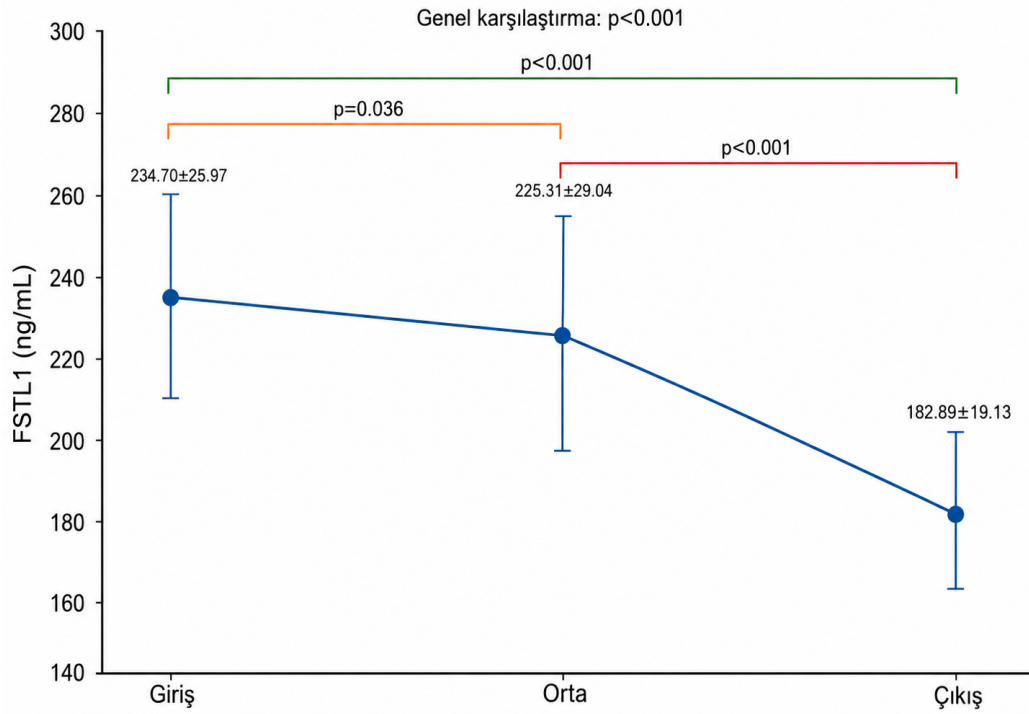
Çizelge 4.3’te perioperatif dönemler arasında hesaplanan FSTL1 değişim değerleri sunulmuştur. Operasyon öncesi preoperatif dönem (Giriş) ile aortik kross klemp sonrası intraoperatif dönem (Orta) arasındaki değişim $-9,38 \pm 35,88$ ng/mL olarak bulundu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Operasyon sonunda KPB’den ayrıldıktan sonra ölçülen değer (Çıkış) ile preoperatif giriş değeri arasındaki değişim $-51,81 \pm 31,91$ ng/mL olup, FSTL1 düzeylerinde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlendi ($p<0,001$). Benzer şekilde, KPB’den ayrılma sonrası çıkış değeri ile aortik kross klemp sonrası orta dönem değeri arasındaki değişim $-42,43 \pm 33,53$ ng/mL olarak saptandı ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Tüm değişim değerlerinin negatif yönde olması, FSTL1 düzeylerindeki azalmanın operasyon süreci boyunca devam ettiğini ve en belirgin düşüşün KPB’den ayrılma sonrası dönemde ortaya çıktığını göstermektedir.

Çizelge 4.4. FSTL1 Düzeyleri ile Klinik ve İntraoperatif Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişken	FSTL1 Giriş r/p	FSTL1 Orta r/p	FSTL1 Çıkış r/p	ΔFSTL1 Orta-Giriş r/p	ΔFSTL1 Çıkış-Giriş r/p	ΔFSTL1 Çıkış-Orta r/p
Yaş	-0,037 / 0,798	-0,207 / 0,150	-0,218 / 0,129	-0,095 / 0,513	-0,079 / 0,586	0,026 / 0,860
Boy	-0,101 / 0,487	-0,046 / 0,753	0,073 / 0,616	0,084 / 0,564	0,118 / 0,414	0,099 / 0,492
Kilo	-0,005 / 0,970	-0,245 / 0,086	-0,182 / 0,205	-0,122 / 0,401	-0,051 / 0,725	0,084 / 0,563
Vücut yüzey alanı	-0,063 / 0,666	-0,135 / 0,349	-0,121 / 0,402	-0,003 / 0,985	0,001 / 0,992	0,038 / 0,796
Pompa süresi	0,083 / 0,566	0,240 / 0,093	0,080 / 0,580	0,050 / 0,731	-0,048 / 0,742	-0,159 / 0,271
Kross klemp süresi	0,087 / 0,547	0,153 / 0,289	0,141 / 0,330	-0,010 / 0,946	-0,016 / 0,910	-0,036 / 0,804
İdrar çıkışı	0,224 / 0,118	0,107 / 0,460	0,185 / 0,198	-0,187 / 0,193	-0,100 / 0,489	0,012 / 0,933
Akım hızı	-0,063 / 0,665	-0,141 / 0,327	-0,125 / 0,387	-0,007 / 0,961	0,000 / 0,997	0,040 / 0,782
Δ: İki zaman noktası arasındaki değişim; FSTL1: Follistatin Like Protein 1; r: Korelasyon katsayısı; p: İstatistiksel anlamlılık değeri. Giriş, operasyon öncesi preoperatif kan örneği alma zamanını; Orta, intraoperatif aortik kross klemp uygulaması sonrası kan örneği alma zamanını; Çıkış ise operasyon sonunda KPB'den ayrıldıktan sonraki kan örneği alma zamanını ifade etmektedir. FSTL1 düzeyleri ve FSTL1 değişim değerleri ile klinik ve intraoperatif parametreler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı pozitif olduğunda aynı yönlü, negatif olduğunda ters yönlü ilişki olduğu kabul edildi.						

Çizelge 4.4'te operasyon öncesi preoperatif dönemde (Giriş), aortik kross klemp sonrası intraoperatif dönemde (Orta) ve operasyon sonunda KPB'den ayrıldıktan sonra (Çıkış) ölçülen FSTL1 düzeyleri ile perioperatif FSTL1 değişim değerlerinin demografik, klinik ve intraoperatif parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. FSTL1 giriş, orta ve çıkış düzeyleri ile yaş, boy, kilo, vücut yüzey alanı, pompa süresi, kross klemp süresi, idrar çıkışı ve akım hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde, orta-giriş, çıkış-giriş ve çıkış-orta FSTL1 değişim değerleri de değerlendirilen değişkenlerle anlamlı ilişki göstermedi. Bununla birlikte, aortik kross klemp sonrası ölçülen orta dönem

FSTL1 düzeyi ile kilo arasında negatif yönde zayıf bir ilişki eğilimi izlendi; ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($r=-0,245$; $p=0,086$). Aynı dönemde ölçülen FSTL1 düzeyi ile pompa süresi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki eğilimi görülmesine rağmen bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0,240$; $p=0,093$). Genel olarak değerlendirildiğinde, FSTL1 düzeylerinde perioperatif süreçte gözlenen azalmanın yaş, vücut ölçümleri ve temel intraoperatif perfüzyon parametreleriyle doğrudan ilişkili olmadığı görüldü.



Şekil 4.1. Perioperatif FSTL1 Düzeyleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass eşliğinde kalp cerrahisi uygulanan hastalarda serum Follistatin Like Protein 1 düzeylerinin perioperatif dönemdeki değişimi değerlendirdik. Çalışmanın temel bulgusu, FSTL1 düzeylerinin operasyon süreci boyunca azalma eğilimi göstermesi ve bu azalmanın özellikle kardiyopulmoner bypass sonlandırıldıktan sonraki çıkış döneminde daha net görülmesidir. Preoperatif dönemde $234,70 \pm 25,97$ ng/mL olan FSTL1 düzeyinin, aortik kross klemp sonrası $225,31 \pm 29,04$ ng/mL'ye, KPB'den ayrıldıktan sonra ise $182,89 \pm 19,13$ ng/mL'ye düşmesi, FSTL1'in kalp cerrahisi ve KPB sürecine duyarlı dinamik bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmada FSTL1 düzeyleri ile yaş, vücut ölçümleri, pompa süresi, kross klemp süresi, idrar çıkışı ve akım hızı arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olması, bu değişimin yalnızca temel demografik veya standart intraoperatif perfüzyon parametreleriyle açıklanamayacağını göstermektedir.

Kardiyopulmoner bypass, modern kardiyak cerrahinin temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, kanın yapay yüzeylerle teması, hemodilüsyon, hipotermi, iskemi-reperfüzyon hasarı, kompleman aktivasyonu, trombosit aktivasyonu ve sitokin salınımı gibi çok sayıda biyolojik süreci tetiklemektedir. Bu süreçler yalnızca lokal miyokardiyal yanıtla sınırlı kalmamakta, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu düzeyine ulaşabilen geniş bir fizyopatolojik tabloya neden olabilmektedir. Squicciarro ve arkadaşları, kardiyak cerrahi ve KPB'nin güncel teknik gelişmelere rağmen halen belirgin bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşturabildiğini ve bu yanıtın postoperatif morbidite ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır (Squicciarro vd., 2022). Benzer şekilde güncel Avrupa kardiyopulmoner bypass kılavuzları da erişkin kardiyak cerrahide perfüzyon yönetiminin; kardiyopleji, sıcaklık yönetimi, biyouyumlu devreler, gaz yönetimi, kan koruma stratejileri ve hasta güvenliği açısından çok boyutlu ele alınması gerektiğini belirtmektedir (Wahba vd., 2025). Çalışmamızda gözlenen FSTL1 azalması, KPB sırasında oluşan akut biyolojik stresin, dolaşımdaki FSTL1 düzeyleri üzerinde erken dönemde ölçülebilir bir etki oluşturduğunu göstermesi açısından önemlidir.

FSTL1, son yıllarda kardiyovasküler sistemle ilişkisi giderek daha fazla araştırılan, kardiyokin ve miyokin özellikler taşıyan sekretuar bir glikoproteindir. Kardiyak dokuda,

iskelet kasında, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve inflamatuvar hücrelerde farklı düzeylerde eksprese edilebilmesi nedeniyle yalnızca bir doku hasarı belirteci değil, aynı zamanda inflamasyon, doku onarımı, fibrozis ve anjiyogenez süreçleriyle ilişkili düzenleyici bir molekül olarak değerlendirilmektedir (Horak vd., 2022; Mattiotti vd., 2018). Horak ve arkadaşları, FSTL1'in kalpte yüksek düzeyde eksprese edilen ve kardiyak hasar sonrası seruma salınabilen bir kardiyokin olduğunu, ancak etkilerinin doku kaynağına, hastalık bağlamına ve post-translasyonel modifikasyonlara göre değişebileceğini bildirmiştir (Horak vd., 2022). Bu nedenle FSTL1 düzeylerinin kardiyak cerrahi gibi akut ve çok faktörlü stres durumlarında tek yönlü yorumlanması zordur. Bazı durumlarda FSTL1 artışı doku hasarı veya inflamatuvar aktivasyonu yansıtabilirken, bazı akut durumlarda dolaşımdaki düzeyin azalması tüketim, yeniden dağılım, hemodilüsyon veya doku düzeyinde bağlanma gibi mekanizmalarla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda FSTL1 düzeylerinin preoperatif dönemden KPB çıkışına kadar anlamlı şekilde azalması, literatürde FSTL1'in yalnızca yükselen bir hasar belirteci olarak değil, hastalık durumuna ve sürecine göre değişebilen dinamik bir yanıt molekülü olarak ele alınması gerektiğini desteklemektedir. FSTL1'in kardiyak dokuda Akt ilişkili kardiyoprotektif bir faktör olarak görev yapabildiği, apoptozu azaltabildiği ve miyokardiyal stres yanıtında rol alabildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (Oshima vd., 2008). Ayrıca kardiyomiyosit kaynaklı FSTL1'in basınç yüklenmesine bağlı hipertrofik yanıtı hafifletebildiği ve ventrikül performansının korunmasına katkı sağlayabildiği bildirilmiştir (Shimano vd., 2011). Bunun yanında epikardiyal FSTL1 uygulamasının deneysel modellerde kardiyomiyosit proliferasyonunu uyarabildiği ve kardiyak fonksiyonları iyileştirebildiği gösterilmiştir (Wei vd., 2015). Bu veriler, FSTL1'in kardiyak hasar ve onarım yanıtında pasif bir belirteçten çok, aktif biyolojik rolü olan bir molekül olduğunu desteklemektedir.

Kardiyak cerrahi sırasında KPB devresinin priming sıvısı ile oluşturduğu hemodilüsyon, serum protein konsantrasyonlarında geçici düşüşe neden olabilir (Wahba vd., 2025). Bu durum, ölçülen FSTL1 düzeyindeki azalmanın en olası açıklamalarından biridir. Çalışmada FSTL1 düzeyleri hematokrit, albümin, total protein veya plazma volüm değişimi gibi hemodilüsyon göstergeleriyle normalize edilmediği için, gözlenen azalmanın

ne kadarının gerçek biyolojik azalma ne kadarının dilüsyon etkisi olduğu kesin olarak ayırtılamamaktadır. Bununla birlikte düşüşün yalnızca giriş-orta arasında değil, özellikle orta-çıkış döneminde daha belirgin olması, sadece başlangıçtaki hemodilüsyonla değil, KPB süreci ilerledikçe artan sistemik yanıt, protein tüketimi, hücresel bağlanma veya dolaşımdan dokuya geçiş gibi mekanizmalarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

KPB sırasında kompleman sisteminin aktivasyonu, akut inflamatuvar yanıtın önemli bileşenlerinden biridir (Squicciarro vd., 2022). Kanın ekstrakorporeal devre yüzeyiyle teması, özellikle alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu artırarak C3a, C3b, C5a ve terminal kompleman komplekslerinde yükselmeye neden olabilmektedir (Bierer vd., 2025). Bu anafilatoksinlerin artışı, endotel aktivasyonu, nötrofil uyarımı, vasküler geçirgenlik artışı ve organ disfonksiyonu gibi süreçlerle ilişkilendirilmektedir (Squicciarro vd., 2022; Bierer vd., 2025). FSTL1'in inflamatuvar hücre davranışı, oksidatif stres ve doku tamiriyle ilişkili olduğu düşünüldüğünde, KPB'ye bağlı bu yoğun immün aktivasyon ortamında FSTL1'in dolaşımdaki düzeyinin değişmesi beklenebilir. Ancak çalışmamızda inflamatuvar sitokinler, kompleman aktivasyon belirteçleri, CRP, prokalsitonin, IL-6, TNF- α veya oksidatif stres belirteçleriyle eş zamanlı analiz yapılmadığından, FSTL1 düşüşünün hangi inflamatuvar yolakla daha yakın ilişkili olduğu açıklanamamaktadır. Bu nedenle mevcut bulgu, FSTL1'in KPB'ye yanıt olarak değiştiğini göstermekte; fakat bu değişimin mekanizmasını ortaya koymak için daha kapsamlı biyobelirteç panellerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde FSTL1'in kardiyak cerrahi sonrası klinik sonuçlarla ilişkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Lang ve arkadaşlarının prospektif kohort çalışmasında, kardiyak cerrahi sonrası 4, saatte ölçülen serum FSTL1 düzeylerinin akut böbrek hasarı, ağır akut böbrek hasarı ve majör renal advers olayların öngörüsünde faydalı olabileceği bildirilmiştir (Lang vd., 2023). Bu bulgu, bizim çalışmamızdaki erken çıkış döneminde gözlenen FSTL1 azalmasıyla ilk bakışta farklı görünmektedir. Ancak iki çalışma arasındaki örnekleme zamanı, hasta popülasyonu ve değerlendirilen klinik sonuçları farklıdır. Bizim çalışmamızda FSTL1 düzeyi operasyon öncesi, kross klemp sonrası ve KPB'den ayrılma sonrasında değerlendirilmiş; erken postoperatif 4., 12. veya 24. saat ölçümleri yapılmamıştır. Lang ve arkadaşlarının çalışmasında ise cerrahi sonrası 4. saat gibi inflamatuvar yanıtın yeniden

yükselmeye başlayabileceği bir zaman noktası değerlendirilmiştir (Lang vd., 2023). Bu nedenle çalışmamızda gözlenen erken düşüşün, postoperatif saatlerde toparlanma veya sekonder artış gösterip göstermediği bilinmemektedir. FSTL1'in kardiyak cerrahideki zaman profili muhtemelen tek fazlı değildir; erken dönemde hemodilüsyon veya tüketimle düşebilir, daha sonraki saatlerde doku hasarı, inflamasyon ve onarım yanıtıyla yeniden yükselebilir.

Bu açıdan çalışmamızın en önemli katkılarından biri, KPB sürecinin çok erken fazında FSTL1 düzeylerinde düşüş olabileceğini göstermesidir. Daha önceki çalışmalar çoğunlukla FSTL1'in kronik kardiyovasküler hastalıklar, kalp yetersizliği, hipertansiyon, miyokardiyal iskemi veya postoperatif komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmiştir. Ponce-Ruiz ve arkadaşları, Meksika popülasyonunda yaptıkları çalışmada yüksek FSTL1 düzeylerinin kardiyovasküler risk ve arteriyel hipertansiyonla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (Ponce-Ruiz vd., 2024). Kim ve arkadaşları ise hemodiyaliz hastalarında dolaşımdaki FSTL1 düzeylerinin kardiyovasküler durum, inflamasyon ve fiziksel performansla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Kim vd., 2023). Bu çalışmalar, FSTL1'in kronik veya subakut kardiyovasküler stres durumlarında yükselen bir risk belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın bizim çalışmamız akut cerrahi ve KPB sürecindeki erken zaman penceresine odaklanmaktadır (Ponce-Ruiz vd., 2024; Kim vd., 2023). Bu nedenle FSTL1'in kronik kardiyovasküler hastalıklarda yüksek bulunması ile KPB'nin erken intraoperatif döneminde azalması çelişkili değil, zamanlama ve fizyopatolojik ilişki farklılığıyla açıklanabilecek tamamlayıcı bulgulardır.

FSTL1'in biyolojik etkilerinin yönü konusunda literatürde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı deneysel çalışmalar FSTL1'in miyokardiyal iskemi sonrası kardiyoprotektif etkiler gösterebildiğini, inflamasyonu düzenleyebildiğini, apoptozu azaltabildiğini ve anjiyogenezi destekleyebildiğini ortaya koymuştur (Oshima vd., 2008; Wei vd., 2015; Xi vd., 2021). Özellikle iskelet kası kaynaklı FSTL1'in DIP2A-Smad2/3 sinyal yolu üzerinden kardiyak anjiyogenezi artırabileceği ve miyokardiyal iyileşmeye katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Xi vd., 2021). Güncel bir derlemede de FSTL1'in miyokard enfarktüsü sonrası inflamasyonun çözülmesi, ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması, anjiyogenez ve fonksiyonel toparlanma gibi süreçlerde çok yönlü rol oynayabileceği belirtilmiştir (He

vd., 2025). Buna karşılık FSTL1'in bazı durumlarda fibroblast aktivasyonu, inflamatuvar yanıt veya doku yeniden yapılanmasıyla ilişkili profibrotik özellikler de gösterebildiği bildirilmektedir (Uematsu vd., 2020; Maruyama vd., 2016; Ahmadzadeh vd., 2024). Bu bağlamda çalışmamızdaki FSTL1 azalması, molekülün kardiyak cerrahideki rolünün tek başına koruyucu veya zararlı şeklinde sınıflandırılmayacağını; klinik ilişki, örnekleme zamanı ve eşlik eden inflamatuvar süreçlerle birlikte yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda FSTL1 düzeyleri ile pompa süresi ve kross klemp süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu birkaç şekilde yorumlanabilir. İlk olarak, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 50 olup, korelasyon analizleri için sınırlı bir örneklem büyüklüğüne sahiptir. Bu nedenle özellikle zayıf veya orta düzeyde ilişkilerin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması mümkündür. İkinci olarak, çalışmadaki hastaların büyük kısmında benzer cerrahi prosedürlerin uygulanması, değişkenlerin dağılım aralığını daraltarak ilişki saptanmasını güçleştirmiş olabilir. Üçüncü olarak, FSTL1 değişimi yalnızca pompa veya kross klemp süresi gibi mekanik zaman parametrelerinden değil; miyokardiyal iskemi derecesi, preoperatif kardiyak rezerv, inflamatuvar yatkınlık, kullanılan kan ürünü, hemodilüsyon düzeyi, renal fonksiyon, anestezi yönetimi ve postoperatif organ yanıtı gibi çok sayıda faktörden etkilenebilir. Nitekim kardiyak cerrahiye bağlı akut böbrek hasarının önlenmesine yönelik güncel kılavuzlarda da tek bir parametreden ziyade hemodinami, perfüzyon, sıcaklık, glisemik kontrol, nefrotoksinlerden kaçınma ve yüksek riskli hastalarda KDIGO temelli bakım paketlerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Brown vd., 2023). Bu durum, FSTL1 gibi biyobelirteçlerin de tek başına değil, çok değişkenli klinik modeller içinde değerlendirilmesinin daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Kan ürünü kullanımı ve hemostaz yönetimi de FSTL1 düzeylerinin yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir diğer başlıktır. Çalışmada hastaların %58'inde kan ürünü kullanılmamış, %38'inde yalnızca eritrosit süspansiyonu, %4'ünde ise eritrosit süspansiyonu ile taze donmuş plazma kullanılmıştır. KPB sırasında hemodilüsyon, hemoliz, koagülasyon aktivasyonu ve transfüzyon gereksinimi biyobelirteç konsantrasyonlarını etkileyebilir. Güncel erişkin kardiyak cerrahi hasta kanı yönetimi kılavuzları, hedefe yönelik kanama yönetimi, viskoelastik testler, transfüzyon algoritmaları ve hasta kanı yönetiminin klinik

sonuçlar üzerindeki önemini vurgulamaktadır (Casselman vd., 2025). Bu nedenle FSTL1'in perioperatif değerlendirmesinde kan ürünü kullanımı, hematokrit değişimi, albümin düzeyi ve sıvı dengesi gibi faktörlerin gelecekteki çalışmalarda dahil edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, FSTL1'in erken perioperatif dönemde KPB'ye yanıt veren bir biyobelirteç olabileceğini düşündürse de mevcut veriler bu molekülün klinik öngörü amacıyla tek başına kullanılmasını desteklemek için yeterli değildir. FSTL1 düzeylerindeki düşüş anlamlı olmakla birlikte, bu değişimin postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım süresi, akut böbrek hasarı, atriyal fibrilasyon, düşük kardiyak debi sendromu, inotrop ihtiyacı veya mortalite gibi klinik sonlanımlarla ilişkisi bu çalışmada değerlendirilmemiştir (Lang vd., 2023). Oysa FSTL1'in klinik değerini belirleyen asıl unsur, sadece perioperatif olarak değişmesi değil, bu değişimin hasta prognozunu öngörüp öngöremediğidir. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda FSTL1 düzeylerinin primer greft disfonksiyonu ve kötü kısa dönem sonuçlarla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar, FSTL1'in kritik cerrahi ve ekstrakorporeal dolaşım koşullarında prognostik bir molekül olarak araştırılmaya değer olduğunu göstermektedir (Veraar vd., 2022). Bu nedenle kardiyak cerrahi hastalarında da FSTL1'in yalnızca zaman içindeki değişimi değil, klinik sonlanımlarla ilişkisi prospektif olarak incelenmelidir.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma tek merkezli ve 50 hasta ile sınırlıdır. Bu durum özellikle korelasyon analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış olabilir. İkinci olarak çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Off-pump cerrahi uygulanan hastalar, sağlıklı bireyler veya KPB uygulanmayan cerrahi kontrol grupları ile karşılaştırma yapılmamış olması, FSTL1 azalmasının ne kadarının KPB'ye özgü olduğunu değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Üçüncü olarak postoperatif 4., 12., 24. ve 48. saatlerde seri ölçüm yapılmamıştır. Bu nedenle FSTL1'in KPB sonrası erken düşüşten sonra yeniden yükselip yükselmediği bilinmemektedir. Dördüncü olarak inflamatuvar belirteçler, oksidatif stres belirteçleri, kardiyak hasar belirteçleri ve renal fonksiyon biyobelirteçleriyle birlikte değerlendirme yapılmamıştır. Beşinci olarak hemodilüsyon etkisini kontrol etmek amacıyla FSTL1 düzeyleri hematokrit, albümin veya total protein düzeylerine göre normalize edilmemiştir. Bu sınırlılıklar, bulguların dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş hasta gruplarında, çok merkezli ve kontrollü tasarımla yürütülmesi yararlı olacaktır. Özellikle FSTL1 ölçümlerinin preoperatif dönemden başlayarak KPB çıkışı, postoperatif 4. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saat gibi seri zaman noktalarında değerlendirilmesi, molekülün gerçek zaman profili hakkında daha güçlü bilgi sağlayacaktır. Ayrıca FSTL1'in IL-6, TNF- α , CRP, prokalsitonin, kompleman aktivasyon ürünleri, troponin, CK-MB, kreatinin, NGAL ve laktat gibi belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, bu molekülün hangi biyolojik yollarla ilişkili olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir. Klinik açıdan ise akut böbrek hasarı, uzamış ventilasyon, atriyal fibrilasyon, inotrop ihtiyacı, yoğun bakım kalış süresi ve mortalite gibi sonlanımlarla ilişki analizleri yapılmalıdır. Bu şekilde FSTL1'in yalnızca biyolojik değişim gösteren bir molekül mü, yoksa klinik karar verme sürecine katkı sağlayabilecek gerçek bir prognostik biyobelirteç mi olduğu daha net ortaya konulabilir.

KPB eşliğinde gerçekleştirilen kalp cerrahisi hastalarında serum FSTL1 düzeylerinin perioperatif süreç boyunca anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. En belirgin düşüşün KPB'den ayrılma sonrası dönemde ortaya çıkması, FSTL1'in kardiyak cerrahiye bağlı akut sistemik ve miyokardiyal yanıtı yansıtabilecek duyarlı bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Ancak FSTL1 düzeylerinin temel demografik ve intraoperatif parametrelerle anlamlı ilişki göstermemesi, bu değişimin çok faktörlü olduğunu ve yalnızca pompa süresi veya kross klemp süresi gibi standart parametrelerle açıklanamayacağını ortaya koymaktadır. Mevcut bulgular, FSTL1'in kardiyak cerrahide erken perioperatif biyobelirteç adayı olarak araştırılmaya değer olduğunu; ancak klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş, kontrollü, seri ölçümlü ve klinik sonlanım odaklı çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, kardiyopulmoner bypass eşliğinde kalp cerrahisi uygulanan hastalarda-Follistatin Like Protein 1 düzeylerinin perioperatif süreçte nasıl değiştiği değerlendirilmiş ve FSTL1'in operasyon sürecinden etkilenen dinamik bir biyobelirteç olabileceği görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ameliyat öncesi dönemde, aortik kross klemp sonrası intraoperatif dönemde ve KPB'den ayrılma sonrasında alınan serum örneklerinde FSTL1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüş; preoperatif dönemde $234,70 \pm 25,97$ ng/mL olan FSTL1 düzeyinin kross klemp sonrası $225,31 \pm 29,04$ ng/mL'ye, KPB'den ayrılma sonrasında ise $182,89 \pm 19,13$ ng/mL'ye düştüğü belirlenmiştir. Bu düşüşün üç zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı olması, FSTL1 düzeylerinin özellikle KPB sonlandırıldıktan sonraki erken dönemde daha belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Bununla birlikte FSTL1 düzeyleri ve değişim değerleri ile yaş, boy, kilo, vücut yüzey alanı, total perfüzyon süresi, kross klemp süresi, idrar çıkışı ve akım hızı gibi demografik ve intraoperatif parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, FSTL1'deki perioperatif azalmanın yalnızca pompa süresi veya kross klemp süresi gibi tek bir değişkenle açıklanamayacağını; KPB'ye bağlı hemodilüsyon, inflamatuvar yanıt, miyokardiyal stres, cerrahi travma ve bireysel hasta yanıtının birlikte etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, FSTL1 kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan kalp cerrahilerinde erken dönemde değişim gösterebilen, ancak klinik kullanımı için daha geniş hasta gruplarında, kontrol gruplu, seri ölçümlü ve postoperatif klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç duyulan bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilebilir.

7. ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre FSTL1'in kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılan kalp cerrahilerinde erken dönemde değişim gösterebilen bir biyobelirteç adayı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu molekülün klinik kullanım değerinin daha net anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla, çok merkezli ve kontrol gruplu çalışmalar yapılması önerilmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda FSTL1 düzeylerinin yalnızca preoperatif, intraoperatif ve çıkış döneminde değil; postoperatif 4., 12., 24. ve 48. saatlerde de ölçülmesi, molekülün zaman içindeki gerçek değişim profilini ortaya koyabilir. Ayrıca FSTL1'in CRP, IL-6, TNF- α , troponin, kreatinin, NGAL, laktat ve kompleman aktivasyon belirteçleri gibi inflamasyon, miyokard hasarı ve organ fonksiyonlarını yansıtan parametrelerle birlikte değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Bunun yanında FSTL1 düzeylerinin akut böbrek hasarı, atriyal fibrilasyon, yoğun bakım süresi, inotrop ihtiyacı, uzamış ventilasyon ve mortalite gibi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesi önerilmektedir. Böylece FSTL1'in yalnızca perioperatif dönemde değişen bir molekül mü, yoksa hasta prognozunu öngörmede kullanılabilecek bir biyobelirteç mi olduğu daha net anlaşılabilir.

KAYNAKLAR

- A., K., & Callahan, A. L. (2023). Anatomy, thorax [StatPearls [Internet].].
- A. Cakar, S. J. P., N. Riber, L. B., L. P.M., C., & Beck, H. C. (2024). A carrier-based quantitative proteomics method applied to biomarker discovery in pericardial fluid [Molecular ve Cellular Proteomics, 23(8).].
- A. Copeland, H. M. D., Gluck, J. A. G., M. Garan, A. M., S. R. Hayanga, K., Bernhardt, I. A., & Pappalardo, F. (2023). The international society for heart and lung transplantation/heart failure society of America guideline on acute mechanical circulatory support [The Journal of Heart and Lung Transplantation, 42(4), e1-e64.].
- A. Irace, F. G., P. G. Peruzzi, R., D. M. D'Ascoli, I., A. R. Pisani, A., De Carlo, C., Marullo & Mazzesi, G. (2015). Recent developments in minimally invasive cardiac surgery: evolution or revolution? BioMed Research International, 2015(1), 483025.
- A. İnan, B. R. P., K. P., A., & Dernek, S. (2023). Systemic inflammatory response and cardiopulmonary bypass [In Essentials of operative cardiac surgery (pp. 53-68). Springer.].
- A. Khodashahi, R. M. S., M. Aliakbarian, M. M. S., A., A., & Arjmand, M.-H. (2024). The association between serum follistatin-like proteins and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis [Current Cardiology Reviews, 20(6), e180724231994. <https://doi.org/10.2174/011573403X304195240715103930>].
- A. Silva, P., M. C.A. d. M., & Yoshida, W. B. (2015). Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine [Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, 30(2), 235-245.].
- Abraham, W. M., von Bardeleben, R. L., J. S. Ponikowski, P. S., H. P.Khan, M. M., H. S. Stone, G. W., Fudim & Anker, S. D. (2021). Device therapy in chronic heart failure: JACC state-of-the-art review [Journal of the American College of Cardiology, 78(9), 931-956.].
- AlHumaidi, M. M. A. J., Dashti, R. M. K., M., A. M., Sharma, R. K., AlQouba, G. M., & Rajan, R. (2024). Mitral regurgitation quantification, management, and guidelines: A 2024 Update [Annals of Clinical Cardiology, 6(1), 4-16.].
- B., C., & Mundell, N. (2023). Anticoagulation for cardiopulmonary bypass: part one [BJA education, 23(3), 110-116.].
- Banerjee, D. S. S., S. Sellke, F. A. K., & Feng, J. (2023). Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction [Frontiers in medicine, 10, 1110532.].
- Boerma, E. I. S., T., B., & Lange, F. D. (2022). The contemporary pulmonary artery catheter [Part 2: measurements, limitations, and clinical applications. Journal of clinical monitoring and computing, 36(1), 17-31.].

- Braia, V. G. G. B., Giacobbe, F. C. D., Angelini, F. F. S., A., D. F., G. M., G., & Dusi, V. (2024). The intrinsic cardiac nervous system: from pathophysiology to therapeutic implications [Biology, 13(2), 105.].
- Bursi, F. G. F., Moscardelli, S. A. S., P. Guazzi, M. S. L., Carugo, S. R. S., & Faggiano, P. (2023). The global burden of valvular heart disease: from clinical epidemiology to management [Journal of clinical medicine, 12(6), 2178.].
- C. Nishimura, R. M., R. A. Carabello, B. O., Erwin III, J. G., F. P. Jneid, K., E. H. Mack, M. V. O., & McLeod, C. (2021). 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Journal of the American College of Cardiology, 77(4), 450-500.].
- C. Trope, W. T., H. L. Gifford, K. H. B., Benson, J. P. L., D. Backhus, L. Z., M. M. F., B., & Shrager, J. B. (2025). Three-dimensional printed model of the mediastinum for cardiothoracic surgery resident education [Annals of Thoracic Surgery Short Reports, 3(1), 193-199.].
- Catena, F. M. K., J., D. S., Gomes, C. B., D. A. Sartelli, C., F. M. Kluger, Y., Bala & Abu-Zidan, F. M. (2022). Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery [World journal of emergency surgery, 17(1), 54.].
- Chan, N. R. L. P., Fava, A. S. A., Rodriguez, E. C., C. R. Saliba, W. D. C., P. C., R., & Klein, A. L. (2021). Pericardial anatomy, interventions and therapeutics: A contemporary review [Structural Heart, 5(6), 556-569.].
- Collins, D. C. V., & Goldberg, S. (2019). Cardiogenic shock [Journal of the American Heart Association, 8(8), e011991.].
- Corrado, D. R. C., & D'Alto, M. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease [European Heart Journal, 42, 563-645.].
- Çekmecelioğlu, D. K. Ö., Baş, T. T. K., & Yüç, H. (2023). Pathophysiology of cardiopulmonary bypass [In Cardiopulmonary Bypass (pp. 135-154). Elsevier.].
- D., A., & Brodie, D. (2017). Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: 2017 update [Chest, 152(3), 639-649.].
- D., B., & Tanaka, K. A. (2017). Point-of-care coagulation testing in cardiac surgery [Seminars in thrombosis and hemostasis].
- D. Benhassen, L. R., Sørberg, K. N., P. L. Kimose, H. F.-B., A. H. Hasenkam, J. M., Halle & Modrau, I. S. (2024). Impact of minimal invasive extracorporeal circulation on systemic inflammatory response—a randomized trial [Journal of Cardiothoracic Surgery, 19(1), 418.].
- D. H., B., & Cowie, M. R. (2018). Heart failure: classification and pathophysiology [Medicine, 46(10), 587-593.].

- D. Kang, S. K., J. H. Kim, Y. S., Y. G. Lee, D. H.-A., S. Y. Moon, J. Y., S. Y. H., K., & Jeong, K. H. (2023). Clinical implications of circulating follistatin-like protein-1 in hemodialysis patients [Scientific Reports, 13(1), 6637.].
- D. Osorio-Toro, L. M.-A., J. M. Quintana-Ospina, J. E., Ávila-Valencia, J. C., Bonilla-Bonilla & Lozada-Ramos, H. (2024). Risk factors for postoperative atrial fibrillation in myocardial revascularization surgery: a 15-year experience [Journal of clinical medicine, 13(17), 5171.].
- Darbari, A. T. S., & Sainath, P. (2025). A narrative review on miniaturized extracorporeal technology and circuits: a revolutionary approach to cardiac surgery [The Cardiothoracic Surgeon, 33(1), 11.].
- E., S., & Meer, J. M. (2017). Cardiac tamponade.
- E. Iacona, G., G. C. M., & Bakaeen, F. G. (2024). Coronary artery surgery: past, present, and future [Rambam Maimonides Medical Journal, 15(1), e0001.].
- F. P. Lance, M. A., A. D. Ascari, B.-M., J. A. Bolliger, E., M. D. Erdoes, H., R. G. Jeppsson, A. G. v. d. M., H. Ortmann, E. J. P., Weltert, L. M., Casselman & Milojevic, M. (2025). 2024 EACTS/EACTAIC guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP [European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 67(5), ezae352. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae352>].
- Fairweather, D. M., P. L. Bednar, D., Horak & Bienertova-Vasku, J. (2022). Follistatin-like 1 and its paralogs in heart development and cardiovascular disease [Heart Failure Reviews, 27(6), 2251–2265. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10262-6>].
- G. J., v. E., L. Henskens, Y. T., P. M. Maessen, J. M., Ten Cate, B., W. H. F., K., & Lancé, M. D. (2019). Shifts of transfusion demand in cardiac surgery after implementation of rotational thromboelastometry–guided transfusion protocols: analysis of the HEROES-CS (HEmostasis Registry of patiEntS in Cardiac Surgery) observational, prospective open cohort database [Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 33(2), 307-317.].
- Gilbey, T. B. D. S., F., M., & Kunst, G. (2024). Adverse renal effects associated with cardiopulmonary bypass [Perfusion, 39(3), 452-468.].
- Grande, F., A. A. M., & Gatti, G. (2023). Major complications of cardiac surgery [In The high-risk surgical patient (pp. 537-550). Springer.].
- Griffith, B. E. (2023). Patient–specific immersed finite element–difference model of transcatheter aortic valve replacement [Annals of biomedical engineering, 51(1), 103-116.].
- Guida, G. M. S., M.-S., Z., & Angelini, G. D. (2015). Cardiopulmonary bypass and oxidative stress [Oxidative medicine and cellular longevity, 2015(1), 189863.].
- H. R., R., & Hochman, J. S. (2008). Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes [Circulation, 117(5), 686-697.].

- Haemers, P. B. V., & Morillo, C. (2024). The autonomic nervous system in atrial fibrillation—pathophysiology and non-invasive assessment [Frontiers in Cardiovascular Medicine, 10, 1327387.].
- Han, J. R. W., Xie, B. W. H., Jin, Z. X. C., Chen, X. L. L., L., H., & Hei, F. (2025). Expert consensus on perioperative inflammation management in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass [Journal of Emergency and Critical Care Medicine, 9.].
- Hanna, P. S. D., M. Temma, T. J. H., Zhu, C. J. C., Peacock, W. G., M. J.C., M., & Shivkumar, K. (2022). Comprehensive anatomy of the pericardial space and the cardiac hilum: anatomical dissections with intact pericardium [Cardiovascular Imaging, 15(5), 927-942.].
- Hao, M. Y. L., Li, Y. Q. G., D. W., X., & Tian, Z. (2021). Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction [Journal of Sport and Health Science, 10(5), 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.11.010>].
- Heil, S., J. N.R., & Lowery, D. R. (2023). Anatomy, thorax, mediastinum [In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.].
- Hernandez, A. M. P., Estanyol, N. F. P., B., M., Alvarez, P. A. V., & Hernandez, C. (2019). Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges [International journal of nephrology and renovascular disease, 153-166.].
- Herrera-Moreno, J. N., Rojas-García, A. E., Barrón-Vivanco, B. S., Ponce-Ruíz & Medina-Díaz, I. M. (2024). Follistatin-like 1 (FSTL1) levels as potential early biomarker of cardiovascular disease in a Mexican population [Heart and Vessels, 39(6), 563–570. <https://doi.org/10.1007/s00380-024-02364-y>].
- Huang, S. L. Y., Chen, J. Y. L., Xiang, X. J. D., J., L., & Xiong, J. (2020). Follistatin-like 1 (FSTL1) is a prognostic biomarker and correlated with immune cell infiltration in gastric cancer [World Journal of Surgical Oncology, 18(1), 324.].
- Huber, K. F. H., Halvorsen, S. C. V., Pöss, J. P. K., Lorusso, R. K. B., N., S., & Calvert, P. A. (2024). Ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: diagnosis and management [A Clinical Consensus Statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) of the ESC, the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC and the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. European Heart Journal, 45(28), 2478-2492.].
- I. H. Ahmed, N. I. R., B. M.A., E. A., & Abdallah, H. M. M. (2025). Factors Contributing to Pulmonary Complications Among Postoperative Open Heart Surgery Patients [Alexandria Scientific Nursing Journal, 27(3), 21-36.].
- I. Sainath, P. I. N., & Pillai, V. K. (2025). Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A narrative review [Perfusion, 02676591251340970.].
- J. Baker, R. R.-L., L. A. Fox, A. M., L. A. Lobdell, K. B., J. W.W., B., & O'Connor, G. T. (2023). The Society of Thoracic Surgeons/Society of Cardiovascular Anesthesiolo-

- gists/American Society of Extracorporeal Technology clinical practice guidelines for the prevention of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury [Anesthesia ve Analgesia, 136(1), 176–184. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000006236>].
- J. L., H., & Groves, D. S. (2015). Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass [Best Practice ve Research Clinical Anaesthesiology, 29(2), 163-175.].
- J. Stanzel, R. D. H., El-Rabahi, T. M. S., Andreou, P. J. M., J. Conrad, D. S. B., & Horne, D. (2025). Complement activation by the artificial surface of cardiopulmonary bypass is a persistent clinical problem [Scientific Reports, 15, 27643. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11157-w>].
- Jarrett, C. T.-S., G. M. Smedira, N. N., E. G.Thuita, L. R. M., M., M., & Blackstone, E. H. (2012). Mechanical circulatory support after heart transplantation [European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 41(1), 200-206.].
- Kirschner, E. C. S., Jaksch, P. S. H., Tschernko, E. K. D., Ankersmit, H. M., Veraar & Moser, B. (2022). Follistatin-like 1 and biomarkers of neutrophil activation are associated with poor short-term outcome after lung transplantation on VA-ECMO [Biology, 11(10), 1475.].
- Kovacic, B. H. M., Huber, M. M. R., Carrel, T. R. S., Kadner, A. M. J., & Erdoes, G. (2025). Comparable bleeding and inflammation outcomes between heparin-coated and uncoated minimal invasive extracorporeal circuits in isolated coronary artery bypass surgery–A double-blinded randomized control trial [Perfusion, 02676591241290924.].
- Kunst, G. A. D. S., F., A. K., Milne, B. H. K., Bauer, A. G. B., F., B. R., H., W., & Debeuckelaere, G. (2025). 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery [Interdisciplinary cardiovascular and thoracic surgery, 40(2), ivaf002.].
- L., E., & Shore-Lesserson, L. (2009). Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms [British journal of anaesthesia, 103(suppl_1), i14-i22.].
- L. Zaky, A. A. A., Steele, C. I. G., J. Melby, S. F., Goeddel & Dell’Italia, L. J. (2023). Feasibility study of intraoperative pericardial fluid biomarkers and length of stay after cardiac surgery [JTCVS techniques, 19, 86-92.].
- Leacche, M. S. B., J. G., M.-S., & Aranki, S. F. (2013). Postoperative bleeding disorders after cardiac surgery [In Postoperative Critical Care for Cardiac Surgical Patients (pp. 161-196). Springer.].
- Li, K. R. G., Chen, Z. K. H., L., D., & Bian, H. (2024). FSTL1: A double-edged sword in cancer development [Gene, 906, 148263.].
- Li, M. L. Q., Liu, L. Y. L., & Xiao, Y. (2024). Serum follistatin like 1 in children with obesity and metabolic-associated fatty liver disease [BMC Endocrine Disorders, 24(1), 165.].

- Lijovic, L. M. P., Perisa, N. I. S., & Radocaj, T. (2023). Hemodynamic safety and effect of dexmedetomidine on superficial cervical block quality for carotid endarterectomy: A prospective study [Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 37(10), 2006-2011.].
- Liu, H. S. H., Li, L. Z. H., & Yang, Y. (2020). Follistatin-like 1: A dual regulator that promotes cardiomyocyte proliferation and fibrosis [Journal of Cellular Physiology, 235(9), 5893-5902.].
- M., R., & Chikwe, J. (2024). Coronary artery bypass grafting: past and future [Circulation, 150(14), 1067-1069.].
- M. Albert, A. S. M., Hoffmann, T. B. P., Sixt, S. G. R., Westenfeld, R. E. L., A., A., & Saeed, D. (2016). Implanting permanent left ventricular assist devices in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: do we really need a cardiopulmonary bypass machine? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 50(3), 542-547.
- M. C., Di Martino, Boelens, T. S. Qin, J., van Mil, Doevendans, P. A. Chamuleau, S. A. Sluijter, J. A. P., Peters & Neef, K. (2022). Follistatin-like 1 promotes proliferation of matured human hypoxic iPSC-cardiomyocytes and is secreted by cardiac fibroblasts [Molecular Therapy Methods ve Clinical Development, 25, 3-16.].
- Mallett, S. B. K., A., C., & Richards, T. (2015). Patient blood management to reduce surgical risk [Journal of British Surgery, 102(11), 1325-1337.].
- Maniatopoulos, A. V. M., Katsakiori, P. F. B., N. Mitsos, S. G. L., Garantzioti, V. E. T., K., L., & Leventis, P. (2025). Between Air and Artery: A History of Cardiopulmonary Bypass and the Rise of Modern Cardiac Surgery [Journal of Cardiovascular Development and Disease, 12(9), 365.].
- Mullens, W. B. L., Russo, A. C., G. M. Böhm, H., L. M. Kinugawa, S., Bozkurt, N. K., & Abraham, W. T. (2025). Cardiac rhythm devices in heart failure with reduced ejection fraction—role, timing, and optimal use in contemporary practice [European Journal of Heart Failure expert consensus document. European Journal of Heart Failure, 27(7), 1242-1261.].
- M.-Yu, H. H. L., & Zhou, R.-H. (2022). Application of adsorptive blood purification techniques during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery [Oxidative medicine and cellular longevity, 2022(1), 6584631.].
- N. K., S., & Waymack, J. R. (2018). Acute cardiac tamponade.
- Nakamura, K. M. N., Watanabe, Y. T. Y., Deyama, J. T. F., Saito, Y. D. W., Obata, J. K. U., & Kugiyama, K. (2020). Persistent myocardial production of follistatin-like 1 is associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction [Journal of Cardiac Failure, 26(8), 733–738. <https://doi.org/10.1016/j.card-fail.2020.05.015>].

- Nakamura, K. S. P., K. Sano, S. N. S., Asaumi, Y. I. v. d. H., M. J. Ouchi, N. B. R., F. A., M., & Walsh, K. (2016). Follistatin-like 1 promotes cardiac fibroblast activation and protects the heart from rupture [EMBO Molecular Medicine, 8(8), 949–966. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506151>].
- Nordick, K. S., Murrieta-Álvarez, K., R. I. Bhattacharya, R. P. G., Hochman-Mendez, C. I. R., T. Liao, K. K., Li & Mondal, N. K. (2024). Prolonged cardiopulmonary bypass time-induced endothelial dysfunction via glypican-1 shedding, inflammation, and matrix metalloproteinase 9 in patients undergoing cardiac surgery [Biomedicines, 13(1), 33.].
- O. A., H., & Chang, R. B. (2025). Regulation of cardiac function by the autonomic nervous system [Physiology, 40(3), 258-270.].
- O. Ali, A. R., L. K. Segar, M. R., M. W. R., S., & Chatterjee, S. (2024). Postoperative atrial fibrillation (POAF) after cardiac surgery: clinical practice review [Journal of Thoracic Disease, 16(2), 1503.].
- O. Kukes, P., V. K. G., & Grishin, D. V. (2021). Follistatin-like proteins: structure, functions and biomedical importance [Biomedicines, 9(8), 999.].
- Olanrewaju, O. H. Owusu, F. A. Saleem, A. A. Pavani, Tariq, H. P. Ortiz, B. S. Ram, R. V. Javed & Varrassi, G. (2023). Challenges and solutions in postoperative complications: a narrative review in general surgery [Cureus, 15(12).].
- Ouchi, N. M. N., K., v. W., Ohashi, K. B. A., Higuchi, A. Y. P., D. Sam, F. R. S., & Murohara, T. (2011). Cardiac myocyte follistatin-like 1 functions to attenuate hypertrophy following pressure overload [Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(43), E899-E906.].
- Ouchi, N. Y. S., Izumiya, Y. K. P., D. R., O., & Walsh, K. (2008). Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart [Circulation, 117(24), 3099–3108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>].
- Powers, J. M., S. C. Zuriaga, M. W., C. A.-Kurishima, C. L. K., Johnson, J. L. P., A., S., & Wang, T. (2018). Acute and chronic increases of circulating FSTL1 normalize energy substrate metabolism in pacing-induced heart failure [Circulation: Heart Failure, 11(1), e004486.].
- Prakash, S. A. B., P., M., & van den Hoff, M. J. (2018). Follistatin-like 1 in development and human diseases [Cellular and Molecular Life Sciences, 75(13), 2339-2354.].
- Prykhodko, N. O. S., Shevchenko, T. L. S., Yakymyshyna, L. S. S., & Kudria, I. (2022). Clinical and diagnostic aspects of managing patients with valvular heart disease.
- Q. Fricker, A. A., D. T. Davidenko, N. A. H. C., Jabbour, R. O., T. J. Basnett, P. J. L., B., M., & Stevens, M. (2020). Natural biomaterials for cardiac tissue engineering: a highly biocompatible solution [Frontiers in Cardiovascular Medicine, 7, 554597.].
- R., R., & Bakaeen, F. G. (2025). Coronary artery bypass grafting: Practice trends and projections [Cleveland Clinic journal of medicine, 92(3), 181-191.].

- R. Zenati, H., M. E.A., & Dias, R. D. (2024). Artificial intelligence in cardiothoracic surgery: current applications and future perspectives [Artificial Intelligence in Clinical Practice, 217-234.].
- Raveena, F. F. C., Bai, K. M. S., Varrassi, G. M. K., Kumar, S. M. S., & Mohamad, T. (2023). Advancements in heart failure management: a comprehensive narrative review of emerging therapies [Cureus, 15(10).].
- Rodés-Cabau, J. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches [Nature Reviews Cardiology, 9(1), 15-29.].
- S. Keshavamurthy, S. L. M., & Gillinov, A. M. (2015). Mitral valve repair versus replacement [Annals of cardiothoracic surgery, 4(3), 230.].
- S. Norman, R. L. M., J. Velu, R. V. Q., F., S., & Golledge, J. (2021). Outcomes and costs of open and endovascular revascularisation for chronic limb ischaemia in an Australian cohort [Heart, Lung and Circulation, 30(10), 1552-1561.].
- Santini, F. F. T., Bancone, C. T. R., V. Perrotti, A. G. G., Demal, T. R. D., M., B., & Santarpino, G. (2020). Epiaortic ultrasound to prevent stroke in coronary artery bypass grafting [The Annals of thoracic surgery, 109(1), 294-301.].
- Serpooshan, V. K. H., Diez-Cunado, M. C. Z., Maruyama, S. M. Z., Fajardo, G. W. N., M., W., & Nakamura, K. (2015). Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart [Nature, 525(7570), 479-485.].
- Shi, X. D. J., Yang, C. X. W., Du, B. L. L., Shan, L. T. F., & Gao, Y. (2022). Ups and downs: The PPAR γ /p-PPAR γ seesaw of follistatin-like 1 and integrin receptor signaling in adipogenesis [Molecular Metabolism, 55, 101400.].
- Stanzel, R. J. H., Sapp, J. M. A., Marshall, J. P., Bierer & Horne, D. (2024). Unmasking culprits: novel analysis identifies complement factors as potential therapeutic targets to mitigate inflammation during children's heart surgery [European Journal of Medical Research, 29(1), 601.].
- Stasi, A. E. L., R., S., & Paparella, D. (2022). Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass [Artificial organs, 46(4), 568-577.].
- Sultan, I. S. T., Wang, Y. F. C., G., S., M. Serna-Gallegos, D. P. F., West, D. F. Y., & Kaczorowski, D. (2024). Impact of epiaortic ultrasound utilization in patients undergoing coronary artery bypass grafting [The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.].
- Sylviana, N. P. F., N., K., & Setiawan, S. (2025). FSTL-1 as a Novel Cardiokine of Cardiac Angiogenesis: A Systematic Review [Vascular Health and Risk Management, 437-449.].
- T., B., & Molena, D. (2022). Commentary: Early-stage esophageal cancer: The tip of the iceberg [The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 163(6), 1961-1962.].

- T., V., & Smith, J. A. (2022). An update on postoperative cognitive dysfunction following cardiac surgery [Frontiers in psychiatry, 13, 884907.].
- T. Michalak, M. K. G., A., O.-W., Perek, B. A. R., M., B., M., U., & Jemielity, M. (2021). A risk score for predicting long-term mortality following off-pump coronary artery bypass grafting [Journal of clinical medicine, 10(14), 3032.].
- Tan, Z., R. L.S., & Ghista, D. N. (2019). Anatomy and Physiology of the Heart [In Computational And Mathematical Methods In Cardiovascular Physiology (pp. 3-37). World Scientific.].
- Tiemuerniyazi, X. L. C., Yang, Z. L. H., Nan, Y. S. S., Y., H., & Feng, W. (2024). Clinical outcomes of on-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery: a meta-analysis [International Journal of Surgery, 110(8), 5063-5070.].
- Tubbs, R. M., P. S.Carmichael, S. H., Loukas & Gest, T. (2021). Gray's Anatomy Review E-Book: Gray's Anatomy Review E-Book [Elsevier Health Sciences.].
- W. Timpa, J. L. H., & Kirklin, J. K. (2022). Origins and evolution of extracorporeal circulation: JACC historical breakthroughs in perspective [Journal of the American College of Cardiology, 79(16), 1606-1622.].
- W. Tyberg, B., J. D.V., & Cox, J. L. (2012). A review of the current status of pericardial closure following cardiac surgery [Expert review of cardiovascular therapy, 10(9), 1109-1118.].
- Wa, H., M. J.E. L. K., & Silva, K. D. (2024). Postoperative cardiovascular and renal complications [Medicine.].
- Wang, X. F. M., Xu, Q. Y. Y., X., H., & Liu, J. (2026). Impact of follistatin-like 1 on cardiac repair processes following myocardial infarction [Frontiers in Cell and Developmental Biology, 13, 1746363. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1746363>].
- Yang, W. F. H., Qu, S. N. Z., Ma, H. X. Q., & Jiang, X. (2024). Effect of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis [Clinical Cardiology, 47(12), e70053.].
- Zhang, H. H. M., Wan, X. M. C., Sun, Q. Y. L., & Cao, C. (2023). Serum Fstl1, a novel biomarker screened based on protein array technology, predict acute kidney injury and major renal adverse events after cardiac surgery: A prospective cohort study [Clinica Chimica Acta, 539, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.11.008>].