

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KARDİYO-PULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE KORONER
ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİNDE GHRELİN,
OBESTATİN VE ISI ŞOK PROTEİNLERİ 70'İN
DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Latif ÜSTÜNEL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Oktay BURMA

ELAZIĞ

2011

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Oktay BURMA

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Oktay BURMA

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, problemlere yaklaşım ve çözüm yollarıyla ufkumu açan, tez çalışmamda bana yol gösteren ve destek olan sayın hocam Doç. Dr. Oktay BURMA'ya, hasta takibinde titiz yaklaşımlarından ve eğitimime katkılarından dolayı Yard. Doç Dr. Ayhan UYSAL'a ve Yard. Doç. Dr. Cengiz ÇOLAK'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. M.Kemal BAYAR'a,

Daha önce birlikte çalıştığım, eğitimimde desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam merhum Prof. Dr. Ali RAHMAN'a

İhtisasımın ilk yıllarında hastaya yaklaşımı öğrendiğim değerli uzman arkadaşlarım, Uzm. Dr. İlker Akar, Uzm. Dr. Kaan Özsin, Uzm. Dr. Rafet Tok, Uzm. Dr. Eflatun Yücedağ, Uzm. Dr. Soner Azak'a,

Ve halen birlikte çalıştığım, asistan arkadaşlarım Dr. Sefa Şenol, Dr. Gani Kılıncı, Dr. Murat Özgüler, Dr. Aydın Kahraman, Dr. Ertuğrul Ertuğrul, Dr. Mehmet Özer'e,

Kan örneklerini toplamamda yardımcı olan perfüzyonist Ayşe Zorlu ve perfüzyonist Birgül Şengez'e,

Kliniğimizin tüm hemşire ve çalışanlarına,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli eşime ve hak ettiği zamanı kendilerine ayıramadığım çocuklarıma,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anne ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını 1656 no'lu proje ile destekleyen Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelendirme (FÜBAP) birimine teşekkür ederim.

ÖZET

Kardiyopulmoner bypass (KPB) dolaşımın vücut dışından sürdürüldüğü fizyolojik olmayan bir olaydır. Bu süreç, organizma için benzersiz bir stres faktörü olup, tüm organlar dolaşımında ortaya çıkan değişimler ve gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sonucu etkilenmektedirler. Ayrıca KPB sırasında uygulanan anestezi, oluşan cerrahi stres, hemodilüsyon ve hipotermi de metabolik değişimlere katkıda bulunmaktadır. KPB sırasında endokrin organlardan adrenal bezler, tiroit, pankreas ile hipofizin sekresyonları değişmektedir.

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass eşliğinde koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda yeni bulunan ve büyüme hormonu salgılatıcı olarak bilinen “ghrelin” ve bu hormona zıt etki gösteren “obestatin” ile ısı şok proteinlerinden stres durumlarında en çok indüklenen olan ısı şok proteini 70’in (heat shock protein 70-HSP 70) düzeylerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca bu hormon ve protein düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkileri de araştırmanın amaçları arasındadır.

Çalışmamızda KPB eşliğinde koroner arter bypass greftleme (KABG) uygulanan gönüllü hastalarda serum ghrelin, obestatin ve HSP 70 düzeyleri toplamda 7 dönemde değerlendirildi. Bu dönemler; T₁ anestezi induksiyonu öncesi, T₂ KPB öncesi, T₃ kross klemp kaldırılmadan 5 dakikada önce, T₄ kros klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonra, T₅ protamin infüzyonu sonrası, T₆ postoperatif 24. saat ve T₇ postoperatif 48. saat dönemlerinde bu biyokimyasal değerlendirmeler yapıldı ve istatistiksel olarak çalışıldı.

Toplamda 25 gönüllü hasta çalışmamıza dahil edildi. Tümünde KPB eşliğinde KABG operasyonu uygulandı. Örneklerin tamamı santral venöz kateterden alınan venöz kanda çalışıldı.

Sonuç olarak KPB ile KABG operasyonu uygulanan hastalarda, belirtilen zamanlarda ölçülen biyokimyasal verilere dayanarak serum ghrelin seviyelerinde kademeli olarak bir düşüş saptandı. Hasta ısısı 30 °C olduğunda en düşük değerler tespit edildi. Sonra yeniden artarak eski değerlerine ulaştı. Postoperatif 24. ve 48. saatlerde bazal değerlerin üzerine çıktı. Kadınlarla erkekler karşılaştırıldığında postoperatif 48. saatte kadınların açıl ghrelin değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05). Serum obestatin seviyeleri de kademeli olarak düşerek

hasta ısısı 30 derece olduğunda en düşük seviyelerde tespit edildi; daha sonra yeniden artarak postoperatif 48. saatte operasyon öncesine yakın değerler ölçüldü. Kadınlarla erkekler karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanamadı. Serum HSP 70 değerlerinin KPB öncesi arttığı, kros klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonrasında ise pik değerlere ulaşıldığı ve postoperatif 48. saate kadar da kademeli olarak düştüğü saptandı. Kadınlarla erkekler karşılaştırıldığında kros klemp alınmadan 5 dakika önce kadınlarda serum HSP 70 değerleri anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Bu değişikliklerin nedeninin vücut ısısındaki değişimler ve KPB'a bağlı gelişen inflamatuvar yanıt nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: kardiyopulmoner bypass, koroner arter bypass cerrahisi, ghrelin, obestatin, ısı şok proteini 70

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF CHANGES IN GHRELIN, OBESTATIN AND HEAT SHOCK PROTEIN-70 IN CORONARY ARTERY BYPASS GREFT (CABG) SURGERY WITH CARDIO-PULMONARY BYPASS (CPB)

Cardiopulmonary bypass (CBP) is non-physiological event maintaining the circulation outside the body. This process is a unique stress factor for organism, all organs are affected from the changes and developing systemic inflammatory response in their circulations. Also the anesthesia applied during CBP, surgical stress, hypothermia, and hemodilution give contribution to the metabolic changes. The secretions of endocrine organs such as adrenal glands, throid, pancreas, and pituitary change during CBP.

In this study, we aimed to investigate changes of “ghrelin” newly discovered, and known as releasing growth hormone, “obestatin” which acts against ghrelin and “heat shock protein 70 (HSP-70)” which is the most induced heat shock protein during stress situations in patients underwent coronary artery bypass greft with cardio-pulmonary bypass. In addition, these changes related with each other are among the objectives of the study.

In our study, levels of serum ghrelin, obestatin and HSP 70 assessed at total 7 stages in volunteers underwent CABG with CBP. These biochemical evaluations were made and statistically studied at these stages as T₁: pre-anesthesia induction, T₂: pre CBP, T₃: 5 minutes before cross clamp was removed, T₄: 5 minutes after cross clamp was removed, T₆: postoperative 24th hours, T₇: postoperative 48th hour.

Total 25 volunteer patients were included in the study. All patients underwent CABG with CBP. Whole venous blood samples were taken from central venous catheter.

As a result, it was showed that a gradual decrease in serum ghrelin levels related to biochemical data measured at stated times in patients underwent CABG with CBP. When the patient’s temperature was 30 degrees, the lowest values were detected. After that, the first values were reached with increment. They were reached over basal values at postoperative 24th and 48th hours. When women compared with men, women’s acyl ghrelin levels were detected significantly high at postoperative 48th hour ($p < 0,05$). Serum ghrelin levels were gradually decreased and when

patients's temperature were 30 degree, these levels reached the lowest levels. After that temperature, these levels increased again and reached near the preoperative level at postoperative 48th hour. When women compared with men, there was no difference between them. Serum HSP 70 levels were detected increased before CBP. Peak values were detected at 5 minutes after removing cross clamp. A gradual decrease was detected untill 48th hour. Serum HSP 70 levels were detected significantly higher at 5 minutes before removing cross clamp in women when compared with men ($p<0,05$).

We think that the cause of these changes is the changes in body temperature and developing antienflamatuar response related to CBP.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, coronary artery bypass greft surgery, ghrelin, obestatin, heat shock protein-70

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tarihçe	1
1.2. Koroner Arter Bypass Endikasyonları	3
1.3. Koroner By-Pass Cerrahisinde Kullanılan Greftler	4
1.3.1. Arteryel Greftler	4
1.3.1.1. ITA (İnternal Torasik Arter)	4
1.3.1.2. Radial Arter	4
1.3.1.3. Sağ Gastroepiploik Arter	5
1.3.1.4. Diğer	5
1.3.2. Venöz greftler	5
1.3.2.1. Büyük Safen Ven (Vena Safena Magna)	5
1.3.2.2. Küçük Safen Ven (Vena Safena Parva)	5
1.3.2.3. Sefalik Ven (Vena Cephalica)	5
1.4. Kalp Akciğer Makinesi	6
1.4.1. Venöz Kanüller	7
1.4.2. Oksijenatör	7
1.4.3. Kalp Akciğer makinesi	7
1.4.4. Emici Sistemler (suction)	7
1.4.5. Venöz rezervuar	8
1.4.6. Isı Değiştiriciler	8
1.4.7. Filtreler	8
1.5. Açık Kalp Cerrahisinde Sistemik İnflamatuvar Yanıt	9

1.5.1. Endotel Hücreleri	10
1.5.2. Nötrofiller	10
1.5.3. Trombositler	10
1.5.4. Monositler	11
1.5.5. Sitokinler	11
1.5.6. Reaktif Oksidanlar	11
1.5.7. Endotoksinler	13
1.5.8. Kompleman Sistemi	13
1.5.9. İnflamatuar Yanıtta Patogenez	13
1.5.10. İnflamatuar Yanıtta Genetik Polimorfizmlerin Rolü	14
1.5.11. Sistemik İnflamatuar Yanıtta Tedavi Yöntemleri	15
1.6. Ghrelin	16
1.6.1. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı	17
1.6.2. Ghrelin'in Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri	17
1.6.2.1. Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkisi	17
1.6.2.2. Isı Üzerine Etkisi	18
1.6.2.3. İştah Üzerine Etkisi	18
1.6.2.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	18
1.6.2.5. Kemik Dokusuna Etkisi	18
1.6.2.6. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	18
1.6.2.7. Vagus Sinirine Etkisi	19
1.6.2.8. Diğer Endokrin Etkileri	19
1.7. Obestatin	19
1.8. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein 70)	22
1.8.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı	22
1.8.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı	22
1.8.3. Isı Şok Protein Ailesi Ve Fonksiyonları	23
1.8.3.1. Saperon Fonksiyonu	23
1.8.3.2. Termotolerans	24
1.8.3.3. Protein İndirgenmesi	25
1.8.3.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü	25
1.8.3.5. Antiapoptotik Etki	26

1.8.3.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite	26
1.8.3.7. Hücresel Stres Cevabı	27
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
2.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem	30
2.2. Miyokard Korunması	31
2.3. Hemodinamik Ölçümler	31
2.4. Biyokimyasal Analiz	31
2.5. İstatistiksel Analiz	32
3. BULGULAR	33
4.TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Preoperatif ve operatif karakteristikler	33
Tablo 2. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum HSP70 değerleri	39
Tablo 3. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum obestatin değerleri	40
Tablo 4. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum açil ghrelin değerleri	41
Tablo 5. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum desaçil ghrelin değerleri	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hastaların indüksiyon aşamasından postoperatif 48.saate kadar takip edilen ortalama arteriyel basınç değerleri	34
Şekil 2.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kalp hızı değerleri	34
Şekil 3.	Anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen ortalama pulmoner arter basıncı değerleri	35
Şekil 4.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen pulmoner kapiller wadge basıncı değerleri	35
Şekil 5.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen santral venöz basıncı değerleri	36
Şekil 6.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan şekeri değerleri	36
Şekil 7.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan sodyum değerleri	37
Şekil 8.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan potasyum değerleri	37
Şekil 9.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan kalsiyum değerleri	38
Şekil 10.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan laktat değerleri	38
Şekil 11.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum HSP70 değerleri	39
Şekil 12.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum obestatin değerleri	40
Şekil 13.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum açil ghrelin değerleri	41
Şekil 14.	Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum desaçil ghrelin değerleri	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: American Collage of Cardiology
ACT	: Activated clotting time
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AHA	: American Heart Association
ARC	: Arküat nükleus
ATPaz	: Adenosine trifosfataz
BSV	: Büyük safen ven
CVP	: Santral venöz basınç
DGAH	: Desaçile ghrelin
DMN	: Dorsomediyal nükleus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GAH	: Ghrelin
GH	: Büyüme hormonu
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
HR	: Kalp hızı
HSF	: Isı şok faktörü
HSP	: Heat shock protein
ICAM-1	: Hücre içi adezyon molekülü-1
ICV	: İntracerebroventriküler
IL-1β	: Interlökin-1 β
İTA	: İnternal torasik arter
KABG	: koroner arter bypass greftleme
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
LAD	: Sol anterior inen dal
LH	: Lüteinize edici hormon
LİTA	: Left İnternal Torasik Arter
MAP	: Ortalama arter basıncı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MPAP	: Ortalama pulmoner arter basıncı
NO	: Nitrik oksit

PAF	: Platelet aktive edici faktör
PCWP	: Pulmoner kapiller wedge basıncı
PF 4	: Platelet faktör 4
PGI2	: Prostaglandin I2
PTCA	: Percutaneous transluminal coronar angioplasty
PVN	: Paraventriküler nükleus
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SRE	: Serum cevap elementi
TLR	: Toll-like reseptörler
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
TSH	: Tiroit stimüle edici hormon
UPR	: Katlanmamış protein cevabı
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VMN	: Ventromediyal nükleus
YB	: Yoğun bakım

1. GİRİŞ

Kalp mükemmel bir pompadır. Kalp cerrahisinde gösterilen bütün çabalar bu pompaya faydalı olabilmek içindir. İskemik kalp hastalığı, miyokardın oksijen gereksinimi ve alabildiği oksijen arasındaki dengesizlikten kaynaklanan kalp hastalığıdır. Klinik endikasyonlarına göre, iskemik kalp hastalığının tedavi seçeneklerinden birisi de koroner arter bypass greftlemedir (KABG). Koroner arter bypass cerrahisi günümüzde tüm dünyada yaygın ve sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ülkemizde yılda ortalama 66.000 açık kalp ameliyatı yapılmakta ve bunların da %70' ini koroner arter bypass ameliyatları oluşturmaktadır.

1.1. Tarihçe

Aterosklerotik koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavi 1935 yılında Beck' in pektoral kasın pediküllü greftini kalbin üzerine dikmesi ile başlamıştır (1). Beck 1941 yılında aynı amaçla koroner sinüsün daraltılması, perikardın ve epikardın mekanik veya kimyasal (perikart içerisine asbest veya triklorasidik asit uygulaması) olarak aşındırılması ve epikard üzerine mediastinal yağ dokusu yerleştirilmesi gibi teknikler yayınlamıştır (2). Vineberg, 1951 yılında internal torasik arteri (İTA) direkt olarak miyokard içerisine implante etmiştir (3). Murray, İTA –koroner arter anastomozları ile ilgili ilk deneysel çalışmalarını 1950'lerin ortalarında yayınlamıştır. Bailey, 1950'lerin sonlarında direkt koroner endarterektomileri tarif etmiştir. Senning ise 1961 yılında stenotik bir koroner artere uyguladığı anjioplastiyi yayınlamıştır (4). Sones ve Shirey ise 1962 yılında koroner anjiyografi alanında uyguladıkları yenilikler ile koroner arterlerdeki darlıkların yerlerinin kesin olarak gösterilmesini sağlayarak koroner cerrahisinin önünü açmışlardır. Sabiston ilk aorto-koroner bypass hastasını 1962 yılında bildirmiştir (5). Garrett ve DeBakey ise 1964 yılında yaptıkları aorto-koroner bypass ameliyatını 1973 yılında yayınlamışlardır. 1964 yılında Kolesov ilk left İnternal torasik arter (LİTA) -LAD (sol anterior inen dal) off pump anastomozunu gerçekleştirmiştir (6). 1968 yılında ise Favaloro koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalardan büyük seri yayınlamıştır. Aorto-koroner venöz bypasslar ile birlikte İTA-koroner anastomozlarının yapılması 1970'lerin başından itibaren popüler olmaya başlamış ve günümüzde en çok yapılan ameliyatlardan birisi haline gelmiştir (7).

Koroner kalp hastalığı, kalp kaslarına kan akışının azalması nedeniyle oluşan miyokard iskemisi ile sonuçlanan bir hastalıktır. İskemi genellikle ateroskleroz, tromboz, spazm ya da emboli gibi nedenlerle kanın kalbin bir bölümüne az ulaşması ya da anemi, karboksihemoglobinemi ya da hipotansiyon gibi nedenlerle kan akımının azalmasıyla gelişen ve doku hasarıyla sonuçlanan patolojik bir durumdur. En sık görülen neden ise bir ya da daha fazla koroner arterin daralmasına neden olan aterosklerozdur (8).

Kardiyak iskemi sonucu ortaya üç genel durum çıkar. Bunlar; kanın etkili bir şekilde pompalanamaması ile görülen konjestif kalp yetmezliği, yetersiz perfüzyon nedeni ile gelişen ve göğüs ağrısıyla karakterize angina pectoris ve miyokarda kan akımının birden kesilmesi ile iskemi ve miyokardiyal doku nekrozu ile karakterize miyokardiyal enfarktüstür.

Ateroskleroz çeşitli organlara kan akışının bozulmasına yol açan bir hastalık sürecidir. Erken lezyonlar yağlı çizgilerdir. Bunu tamamen şişkin ateroskleroz lezyonu olan plak oluşumu izler. Plak iki ana bileşenden oluşur. Yüzeyi fibröz başlığa sahiptir ve başlıca düz kas hücrelerinden oluşur. Bunun altında hücre kalıntıları, kolesterol ve köpük hücrelerden oluşmuş nekrotik merkez vardır. Komplike bir plak kalsifikasyon, ülserasyon, tromboz veya hemoraji oluşumuna neden olur.

Son birkaç yıla kadar iki aterogenez teorisi mevcut olup bunlardan biri olan “lipit infiltrasyon hipotezi”nde aşırı kan lipitlerinin lipoprotein şeklinde arter duvarına infiltre olduğu ileri sürülmektedir.

İkinci teori ise “endotel hasar hipotezi”dir. Bu teori, endotel yüzeyinde bir hasarın gerekli olduğunu ve buradan hücrelerin ayrılmasıyla oluşan trombojenik yüzeye trombositlerin yapıştığını ileri sürmektedir.

Günümüzdeki teori ise ateroskleroz gelişimi için her iki teorinin özelliklerini birleştirerek patogenezde tek bir hipotezle sonuçlanmıştır ve endotelial hücre kaybının Aterosklerotik bir lezyonun gelişimi için gerekli olmadığı ve aterojenik lipoproteinlerin sağlam endotele girebildikleri şeklindedir (8).

Koroner arter hastalığında tedavi seçenekleri; perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA), KABG, miyokardiyal lazer revaskülarizasyon ve medikal tedavidir.

1.2. Koroner Arter Bypass Endikasyonları

Koroner bypass endikasyonları sürekli olarak güncellenen American Heart Association (AHA) ve American Collage of Cardiology (ACC) tarafından belirlenen kriterler genellikle kabul edilmektedir. AHA ve ACC' nin belirlediği koroner bypass endikasyonlarına genel olarak bakıldığında miyokard revaskülarizasyonu için endikasyonlar net olarak belirlenmiş olup, anatomik kriterlere dayanmaktadır (9). Bu temel kriterleri sıralarsak:

1-Miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi fizyolojik sekeller birlikte olsun veya olmasın sol ana koroner arter hastalığı,

2-Çok damar koroner arter hastalığı ve proksimal LAD'ı içeren iki damar hastalığı, koroner bypass yapılacak damarların darlığı kural olarak; kesit alanı % 70 ya da anjiyografide % 50'den fazla olmalıdır. Bu olmadığında doğal koroner akım baskın olacağından greft açıklığı yarışma nedeniyle tehlikeye girecektir (9). AHA ve ACC tarafından saptanan KABG endikasyonlarında görüşler; tedavide fikir birliği, çelişki veya fikir ayrılığı ve yararlı olmadığı, hatta zararlı olabileceği şeklinde 3 sınıfa ayrılmıştır (9).

Bunlar:

Sınıf I: Bir işlem veya tedavinin faydalı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel fikir birliğinin olduğu durumlardır.

Sınıf II: Bir işlem veya tedavinin fayda ve etkisine dair çelişen kanıtların ve/veya fikir ayrılıklarının olduğu durumlardır.

Sınıf II a: Kanıt veya fikirlerin ağırlığı faydalı veya etkili olduğu yönündedir.

Sınıf IIb: Fayda veya etki, kanıt veya fikirler ile az desteklenmektedir.

Sınıf III: Bir işlem veya tedavinin faydalı veya etkili olmadığına, hatta bazen zararlı olabileceğine dair kanıt ve/veya genel fikir birliği olduğu durumlardır.

Çok damar koroner arter hastalığında miyokardın revaskülarizasyonu için cerrahi tedavi en etkili ve uzun süreli bir çözümdür (Sınıf I).

AHA ve ACC tarafından saptanan KABG endikasyonlarının angina durumuna göre ana hatları;

-Aseptomatik / Hafif Angina

- Stabile Angina

- Unstable Angina/Non-Q miyokard İnfarktüs (MI)

- ST Segment Yükselmesi (Q dalgası) İle Olan MI?
- Kötü Sol Ventrikül Fonksiyonu
- Yaşamı Tehdit Eden Ventriküler Aritmiler
- Başarılı Olmayan Percutaneous PTCA
- Geçirilmiş Koroner Bypass Cerrahisi başlıkları altında incelenir.

1.3. Koroner By-Pass Cerrahisinde Kullanılan Greftler

Koroner by-pass cerrahisinde arteriyel ve venöz greftler olmak üzere 2 ana tip greft kullanılır.

1.3.1. Arteriyel Greftler

1.3.1.1. İTA (İnternal Torasik Arter)

Koroner arterin çapına ve histoloji yapısına benzerlikler gösteren İTA, koroner bypass cerrahisinde özellikle 60 yaşlar altında kontrendikasyon yoksa rutin kullanılan greftlerdendir. İTA, subklavien arterin dalıdır ve sahip olduğu farklı moleküler ve hücresel nitelikler ile ateroskleroza karşı direnç oluşturarak uzun dönem açık kalma oranlarına katkıda bulunur. Bir yıllık açık kalım oranlarına bakıldığında LİTA-LAD anastomozunda %92–97 arasında değişmektedir. Bu oran 5 yılda %88–96, 10 yılda %88–93 arasında değişmektedir (10). Klinikte genelde LİTA, pediküllü greft olarak LAD'a bypass yapılır. Bazı durumlarda İTA serbest greft olarak da kullanılabilir. Diyabetik ve obez hastalarda LİTA çıkarılması, sternal iyileşmeyi geciktirebilmektedir (11).

1.3.1.2. Radial Arter

İlk defa Carpentier (12) tarafından 1971 yılında kullanılan bu greft o yıllarda erken dönemdeki sonuçlarının iyi olmaması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir. 1990 yılların başlarında da tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Calafiore ve ark. (13) 1995 yılında radial arteri kullanarak yaptıkları koroner bypass serilerini bildirmişler ve greft açıklığını anjiyografik olarak, ilk 30 günde % 100 ve ilk 1 yıl içinde % 94,1 olarak rapor etmişlerdir. Radial arterin, arteriyel greft olması nedeniyle safen ven grefte bariz üstünlüklerinin olmasına rağmen, vazospazma cevabı yüksek media tabakası bulunmaktadır. Bunu önlemek için çeşitli vasodilatör ilaçlar topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Radial arter çıkarılmasında Randall Wolf tarafından belirlenen *allen testi* ile elin beslenmesi değerlendirilir (14).

1.3.1.3. Sağ Gastroepiploik Arter

Tam arteriyel revaskülarizasyon planlanan hastalarda 3. veya 4. greft olarak kullanılır.

1.3.1.4. Diğer

İnferior epigastrik arter, ulnar arter, splenik arter, lateral femoral sirkumfleks arter, sol gastrik arter gibi arteriyel greftler de total arteriyel revaskülarizasyon düşünüldüğünde kullanılabilir.

1.3.2. Venöz greftler

1.3.2.1. Büyük Safen Ven (Vena Safena Magna)

Vena safena magna koroner bypass cerrahisinde LİTA ile birlikte en sık kullanılan grefttir. Büyük safen venin (BSV) çıkarılmasının kolaylığı ve vazospazm gözükmemesi greftin avantajlarından. Ancak venöz greft olması nedeniyle baro travmaya dayanıksızdır. Baro travma ve yırtıklar nedeniyle greft açıklığı arteriyel greftlere göre daha azdır. Ayrıca proksimal ve distal anastomozlar arasında çap uyumsuzluğu bulunmaktadır (15).

1.3.2.2. Küçük Safen Ven (Vena Safena Parva)

Büyük safen vende variköz genişlemeleri olan veya daha öncesinden her iki bacakta da BSV' nin kullanıldığı durumlarda çıkarılır.

1.3.2.3. Sefalik Ven (Vena Cephalica)

Diğer venöz greftlere son seçenek olan grefttir. Sefalik ven daha ince duvarlıdır ve anevrizmal dilatasyon eğilimi vardır (16).

Kalp cerrahisi sırasında tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi, genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerektirir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinesiyle sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir. Ekstrakorporeal dolaşım, gerekli durumlarda hastanın soğutulmasına (hipotermi), bazende geçici olarak dolaşımın tam olarak durdurulmasına (total sirkulatuar arrest) olanak verir. Günümüzde kullanılmakta olan KPB tekniğine bağlı olarak, çeşitli organ ve sistemlerde farklı derecelerde işlev bozuklukları meydana gelmesine rağmen, bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin tamirine olanak sağlayan ve çoğunlukla alternatifsiz bir yöntemdir.

Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Dr. John Gibbon, 6 Mayıs 1953'te kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (17). 1954 yılında C. Walton Lillehei ve ark. (18), kalp ameliyatları için hastanın anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak, kontrollü cross-circulation tekniğini geliştirmişler; ancak, yüksek mortalite oranları nedeniyle terk etmişlerdir. Nihayet 1955'te Mayo Kliniği'nde Dr. John Kirklin ve ark. (19) ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir.

1.4. Kalp Akciğer Makinesi

KPB da ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirildikten sonra hastaya geri verilmesidir. Kalp akciğer makinesinin temel bileşenleri şunlardır:

- Kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller,
- Cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem,
- Kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem,
- Venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar,
- Kanın oksijenlenmesini sağlayan bir oksijenatör,
- Kanın soğutulup ısıtılmasını sağlayan bir ısı değiştirici makine,
- Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa,
- Sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre sistemi,
- Oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteryel sistemine ileten arteryel kanüller,
- Sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlendiği bir monitör sisteminden oluşur.

Kalp akciğer makinesi, bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistemleri de kapsar. Sistemde kan örnekleri alınabilmesi ve bazı ilaçların verilebilmesini sağlayan çeşitli hatlar mevcuttur. Birçok merkezde kardiopileji uygulamalarında, yani kalbin durdurulmasını sağlayan solüsyonun hazırlanması ve verilmesinde kalp akciğer makinesinden yararlanılmaktadır. Ayrıca cerrahi sahadan çekilen dilüe kandaki kan

elemanlarının yıkanıp konsantre edilmesi ve bir filtreden geçirilerek hastaya geri verilmesini sağlayan bazı sistemler (cell saver sistemi) de kalp akciğer makinesi bileşenleri arasında izlenebilir.

1.4.1. Venöz Kanüller

Venöz kanüller genellikle sağ atriuma direkt olarak konulan veya femoral, iliyak, juguler ven yoluyla sağ atriuma iletilen kanüllerdir. Sağ atriuma olan venöz dönüşü perfüzyon devresine iletirler. Çoğu uygulamada kanüllerdeki kan akımı sadece yer çekimi etkisiyle gerçekleşmekte, ilave emici güç kullanılmamaktadır. Yerçekimi etkisiyle çalışan bu kanüllerin çapı arttıkça direnç azalır ve sağladıkları kan akımı artar.

1.4.2. Oksijenatör

KPB sırasında kanın oksijenlenmesini sağlayan ünitelerdir. İlk yapılan oksijenatörlerde kanın oksijenizasyonu kanın ince bir tabaka halinde geniş bir yüzeye yayılması ve üstüne oksijen üflenmesiyle gerçekleşmekteydi. Bunların disk, silindir ve tel kafes şeklinde tipleri vardı. Günümüzde kullanılan oksijenatörler iki tiptir:

Hava kabarcıklı (buble) oksijenatör: Venöz rezervuara entegredir. Rezervuardaki kan içine üflenen oksijen ile oluşturulan kabarcık çeperinden, kabarcık içindeki oksijenin kana geçmesi, kandaki karbondioksitin de hava kabarcığına geçmesi sağlanır.

Membran oksijenatör: Günümüzde en çok kullanılan tiptir. Bu tip oksijenatörlerde kan ve gaz ince bir membranla ayrılır. Gaz değişimi bu 2-5 m² 'lik yapay tabakada olur.

1.4.3. Kalp Akciğer makinesi

Venöz sistemden gelen kanı arteryel sisteme ileterek kalbin görevini geçici olarak üstlenen yapılardır. Günümüzde üç çeşit pompa kullanılmaktadır:

1. Döner (roller) pompa
2. Santrifüj pompa
3. Yeni jenerasyon peristaltik pompalar

1.4.4. Emici Sistemler (suction)

Cerrahi alandaki görüşü bozan kanamaların toplanmasında ve sisteme dâhil edilmesinde kullanılırlar. Emici gücün ve akımın sürekli ayarlanması, hava ve partiküllerin sistem dışında tutulması gerekir. Trombosit hasarına ve kaybına yol

açan en önemli faktördür. Aspire edilen kan miktarı ile hasara uğrayan trombosit miktarı orantılıdır (20).

1.4.5. Venöz Rezervuar

Venöz hattan ve emici sistemden gelen kan rezervuara iletilir. Böylece heparinlenmiş kan tekrar kazanılır ve kan kaybı önlenmiş olur. Venöz hattan kan yerçekimi etkisiyle rezervuara doğru akar. Venöz hatların kapasitesi yaklaşık 3000cc olup genellikle polivinilden imal edilmiştir. Sert veya yumuşak şekilleri vardır. Sert malzemeden imal edilen, sabit şekilli atmosfere açık rezervuarların; hacminin büyük olması, volüm miktarının saptanmasının kolay oluşu ve prime uygulamasının kolaylığı gibi avantajları vardır (21). Genellikle hava embolisini önlemek için rezervuarda volüm belli bir seviyenin altına indiğinde veya arteryel hat içinde hava saptandığında alarm veren sistemler vardır. Ama en önemli görev perfüzyoniste düşmektedir.

1.4.6. Isı Değiştiriciler

KPB sırasında başta santral sinir sistemi ile kalp olmak üzere organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için sistemik hipotermi uygulanması ve operasyon sonunda ise hastanın yeniden ısıtılması gerekmektedir. Soğuma ile her 10°C de metabolizma %50 yavaşlar, iskemik hasar azalır (22). Hipotermi derinliğine göre dört gruba ayrılır: hafif (35-32°C), orta dereceli (32-28°C), derin (28-18°C) ve çok derin (18-14°C) olmak üzere. Orta dereceli hipotermi rutin kardiyak cerrahide en sık kullanılan hipotermi şeklidir. Avantajları metabolik ihtiyaçların ısı ile azalması ve soğuk kardiyopleji ile kalp kası arasındaki ısı farkının az olmasından dolayı kardiyak iskeminin güvenli olmasıdır (23).

1.4.7. Filtreler

Ekstrakorporeal dolaşımda hava ve partikül embolileri en önemli komplikasyonlardan biridir. Bu partiküller cerrahi sahadan aspire edilen yağ, kemik parçaları veya prime solüsyonu ile devreye karışan yabancı cisimler olabileceği gibi aktive edilen trombosit kümeleri de olabilir (24). Filtreler bunları sistemden süzen bölümlerdir. KPB sistem devrelerinin yapım malzemelerinden kaynaklanan partiküllerin fazla etkili olmadığı gösterilmiştir (25).

1.5. Açık Kalp Cerrahisinde Sistemik İnflamatuvar Yanıt

İlk defa 1953 yılında John H. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde uygulanan kardiyopulmoner bypass, günümüzde de standart bir yöntem olarak önemini korumaktadır. Yaygın kullanımı nedeniyle KPB teknikleri ve komplikasyonları üzerine literatürde çok detaylı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında KPB uygulanan olgularda meydana gelen sistemik inflamatuvar yanıt geniş bir yere sahiptir. KPB sonrası meydana gelen bu patolojik tabloyu tanımlamada sepsis benzeri sendrom, hiperdinamik dolaşım, postperfüzyon sendromu, yaygın intravasküler pompa sonrası sendrom veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi çeşitli adlandırmalar kullanılmaktadır. Meydana gelen SIRS, pulmoner, renal, gastrointestinal, santral sinir sistemi, miyokardiyal disfonksiyon, koagulopati, vazokonstriksiyon, intersiyel sıvı miktarında artış, hemoliz, ateş, enfeksiyona karşı duyarlılığın artması ve lökositöz gibi çeşitli patolojik olaylara neden olmaktadır (26, 27).

İmmun yanıt, vücutta meydana gelen çeşitli patolojik olaylarda organizmayı korumak üzere oluşturulan bir savunma durumudur. Bu savunma sisteminde doğuştan var olan ve sonradan kazanılan bazı faktörler önemli rol oynamaktadır. Doğuştan var olan faktörler arasında fagositik ve natural killer hücreler ile kompleman, lizozim ve akut faz proteinleri sayılabilir. Sonradan kazanılan faktörler ise T ve B hücreleri ile bu hücrelerden salınan antikor gibi solubl faktörlerdir. Kazanılmış immünitede önce spesifik bir madde ile karşılaşılır, daha sonra bu madde ile yeniden karşılaşıldığında bir immün yanıt oluşması söz konusudur. Bu da kazanılmış immünitenin oluşturduğu yanıtta anımsama ve spesifikliğin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (28, 29).

Vücudun herhangi bir bölgesinde meydana gelen enfeksiyon ve yaralanmaya karşı oluşturulan inflamasyonun bazı özellikleri vardır. Bunlardan en önemlileri inflamasyon bölgesinde kızarıklık, sıcaklık, şişme ve ağrıdır.

Enfeksiyon, antijenle karşılaşma veya doku hasarı sonucu oluşan inflamasyonda amaç mikroorganizmaları ve iritanları eradike etmek ve doku tamirini hızlandırmaktır. Aşırı inflamasyon doku hasarına öncülük eder, şiddetli ise fizyolojik dekompanseasyona neden olarak organ disfonksiyonu ve ölüme neden olur.

Vazodilatasyon, akut inflamasyonun klasik görünümüdür ve hasar yerinde kızarıklık ve ısı artışı meydana gelmektedir. İnflamasyonun neden olduğu vazodilatasyon esas olarak nitrik oksit (NO) ve vasodilatör prostoglandinler tarafından düzenlenmektedir.

İnflamatuvar reaksiyonu oluşturan komponentler üç ana başlık altında toplanır. Bunlar, Hücre, Mediatör ve İmmun Sistemdir.

Hücresel komponent sabit, dolayısıyla oksijenatörden geçmeyen endotel hücreleri ve hareketli olan nötrofil, monosit ve trombositlerden oluşur.

1.5.1. Endotel Hücreleri

KPB sırasında endotel hücre aktivasyonuna yol açan başlıca agonistler, Trombin, C5a ve Sitokinlerden tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) dır. Özellikle sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β etkisi ile nötrofil ve monosit adezyon unda rol oynayan hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin ve P-selektinler endotel hücrelerinden sentezlenir. Sitokin etkisi ile prostaglandin I2 (PGI2) ve nitrik oksit (NO) salgısı artarak devam eder. Sonuç olarak vasküler permeabilite artar.

Endotel hücrelerinden ayrıca Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, platelet aktive edici faktör (PAF)), vücuttaki en önemli vasokonstriktör maddelerden olan endotelin1 salgılanır (30).

1.5.2. Nötrofiller

KPB'm başlangıcında hemodilüsyonun da etkisi ile nötrofil sayıları düşer. Ameliyat sonrası ise artar. Nötrofil aktivasyonunu arttıran en önemli agonistler kallikrein ve C5a dır. Nötrofiller, aktivasyon sonucu daha fazla adeziv olurlar. Ortama serbest oksijen radikalleri gibi sitotoksik maddeler salgırlar. Özellikle akciğerlerde belirgin olmak üzere dokularda nötrofil birikimi sonrası açığa çıkan proteolitik ve vazoaktif maddeler ve kuvvetli lizozomal enzimler kapiller permeabilite de artışa neden olur. Sonuç olarak ekstraselüler ortama sıvı kaçıışı ve elektrolit dengesizliği ortaya çıkar (31).

1.5.3. Trombositler

KPB'm başlangıcı ile beraber ortamdaki trombositler aktive olurlar. Platelet aktivasyonuna yol açan başlıca agonist trombindir. Ayrıca epinefrin, PAF, vazopresin ve katepsin G de trombosit aktivasyonunda rol alır. Trombosit

aktivasyonu ile beraber, yüzeydeki GPIIb-IIIa reseptörleri açığa çıkararak ortamdaki fibrinojeni bağlarlar. Bu bağlanma ortamdaki trombositlerin yabancı yüzeylere ve birbirlerine bağlanmalarını sağlar. Sonuç olarak trombositler oksijenatör ve tüp setlerin iç yüzeyine bağlanırlar. Bu mekanizma ortamdaki trombositlerin kalitatif olarak bozulmasına yol açar. Ayrıca KPB'nin başlaması ile ilk dakikalardan itibaren hemodilüsyonun da etkisi ile trombosit sayısı, bypass öncesi döneme göre %70-80 oranında azalır (32).

1.5.4. Monositler

Monositler ve makrofajlar genel olarak uzun ömürlü, büyük hücrelerdir. Vücutta bir situmulusa cevap olarak, o bölgeye hareket ederek mikroorganizmaların ve hücre fragmanlarının fagositozunda rol alırlar. Ayrıca sitokin salınımında rol oynarlar. KPB sırasında trombin oluşumunda ve pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve MCP-1), prostoglandinlerin ve nitrik oksit salınımında rol oynarlar. KPB esnasında C5a, trombin ve platelet faktör 4 (PF-4) monosit aktivasyonunda önemli rol oynarlar.

1.5.5. Sitokinler

Sitokinler, ufak molekülü, protein yapısında, hücre içi iletimde rol alan molekülüdür. Etkilerini hedef hücrede yer alan reseptörler üzerinden gösterirler. Başlıca lökosit ve endotel olmak üzere kanın tüm şekilli elemanları ve vücuttaki hücreler sitokin salgırlarlar. Günümüzde moleküler yapıları birbirinden farklı yaklaşık 100 den fazla sitokin tanımlanmıştır. TNF- α ve IL-1 β , KPB esnasında ilk yükselen sitokinlerdir. Bu sitokinler hem daha fazla TNF- α ve IL-1 β salgısına, hem de IL-6 ve IL-8 gibi diğer sitokinlerin salınımına yol açarlar. Vücutta, yukarda belirtilen inflammatuar sitokinlere karşı yer alan en önemli antienflamatuar sitokin ise IL-10 dur.

Sitokin salgısı KPB'nin hemen başlangıcında artmaya başlar ve ameliyat sonrası 12-24. saatlerde en yüksek seviyeye ulaşır. KPB ve aortik kros klemp sitokin salgısını etkileyen en önemli parametrelerdendir.

1.5.6. Reaktif Oksidanlar

Son yıllarda yapılan araştırmalar miyokard iskemi-reperfüzyon hasarının akut inflammatuar yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bir organı besleyen arterlerde kan akımının kısmen veya tamamen kesilmesi sonucu iskemi tablosu oluşmaktadır. İskemiye uğramış bölgedeki hücreler aerobik metabolizmayı

sağlayamadıkları için gerekli enerjiyi anaerobik yolla sağlamaya çalışırlar. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler doku perfüzyonu kesildiği için dokuda birikir. Kan akımının yeniden sağlanmasıyla biriken bu metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler sistemik dolaşıma karışır ve tüm vücuda yayılırlar. Reperfüzyonla oluşan hasarın büyüklüğü iskemi süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Kısa süreli iskemilerde reperfüzyon hasarı daha hafif olurken, iskemi süresinin uzaması durumlarında reperfüzyon, hücre kaybını engelleyemeyebilir. Anjina pektoris, miyokard infarktüsü, anjioplasti, trombotik stroke, periferik arterlerde gelişen tromboembolik olaylar, kardiyak cerrahi girişim ve organ transplantasyonları gibi birçok olayda iskemi reperfüzyon hasarı kaçınılmazdır. Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma 1973 yılında Hearse ve ark. (33) tarafından yapılmıştır. Burada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının reperfüzyon hasarında önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Bulkley ve Hutchins (34) 1977 yılında koroner bypass cerrahisiyle sağlanan başarılı bir revaskülarizasyonun ardından gelişen miyokardiyal nekroz çelişkisini bildirmiştir.

KPB ile yapılan KABG sırasında aortun klemplenmesini takiben miyokard global bir iskemiyeye uğramaktadır. Her ne kadar kardiyoplejik solüsyonlar ile kalp arrest edilip metabolizması ve enerji gereksinimi azaltılsa da miyokardta iskemi oluşmaktadır. Bu iskemi, özellikle kritik darlığı olan koroner arterlerden beslenen alanlarda daha belirgindir. Aorttaki klempin kaldırılmasıyla birlikte, kalp sistemik dolaşım ile tekrar perfüze olduğunda miyokardta morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak gösterilen hücre hasar meydana gelir. Reperfüzyon hasarının tipik sonuçları intraselüler enzimlerin salınımı, kalsiyumun hücre içine girişi, kalsiyum hemostazındaki değişiklikler ve hücre membranında ayrışma sonucu sarkolemmal fosfolipidlerin parçalanmasıdır. Bu son olay ölümcül reperfüzyon hasarı olup hücre ve doku nekrozu gelişir (35).

İskemik kalp hastalığının patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (36). Oksijen radikalleri kontraktıl disfonksiyonu ve yapısal hasarı bulunan miyokard dokusunda olumsuz etkiler gösterir (37). Ek olarak, vasküler endotel hücrelerini hasarlandırabilirler. Bundan dolayı, oksijen radikalleri tarafından hasarlandırılan miyokard dokusu kalp yetmezliğinin progresyonuna neden olabilir.

1.5.7. Endotoksinler

Endotoksin, endotel ve kompleman aktivasyonunda rol alan önemli bir stümülandır. KPB esnasında, batın organlarının hipoperfüzyonuna bağlı olarak karaciğerdeki kupfer hücrelerinin disfonksiyonu ve barsaklardan bakteri mobilizasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar.

1.5.8. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, vücutta yabancı maddelere karşı ortaya çıkan 30'dan fazla glikoproteinden oluşan bir sistemdir. İlk basamakta inaktif halde bulunan bu sistem, aktive olduğunda işlevlik kazanır. KPB esnasında kanın biyolojik olmayan yüzeylerle teması bu aktivasyonu başlatan en önemli etkidir. Kompleman aktivasyonu vücutta 3 yolla ortaya çıkar. Bunlar, klasik, alternatif ve lektin yollarıdır. KPB sırasında ise sadece klasik ve alternatif yollar rol alır. İlk önce Faktör XII etkisi ile klasik yoldan C1 aktive olur. Bu C2 ve C4 üzerinden C3 aktivasyonuna yol açar. C3 aktivasyonu ile alternatif yol devreye girer ve inflamatuvar yanıtta majör rol oynar. C3a ve C5a sitokin salgısında ve kanın şekilli elemanlarının aktivasyonunda en önemli stümülandır. C5b-9 ise adezyon moleküllerinin aktive olmasına yol açarlar. Adhezyon moleküllerinin etkisi ile aktive olmuş lökositler endotel hücrelerine yapışarak inflamasyon ve doku hasarına yol açarlar.

1.5.9. İnflamatuvar Yanıtta Patogenez

Kanın endotel kaplı olmayan ve özellikle negatif yüzeylerle teması, kanın şekilli elemanlarında istenmeyen bir aktivasyon olayını başlatır. Kontakt aktivasyon adını alan bu süreç KPB' da ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın da temelini oluşturmaktadır.

KPB'nin başlamasıyla birlikte kan rezervuara drene edilir. Bu esnada kanın oksijenatördeki negatif kaplı yüzey ile teması fibrin parçacıklarının oluşumuna ve bunların oksijenatör iç yüzeyine yapışmasına yol açar. Bu esnada kallikrein aktivasyonu FXII' nin aktive olmasına ve pozitif feedback mekanizma ile daha çok kallikreinin ortaya çıkmasına yol açar. Kallikrein ortamdaki nötrofilleri aktive ederek proteaz ve elastazların salgısına yol açar. Kallikrein-nötrofil mekanizması etkisiyle trombositler prematüre olarak aktive olurlar ve yüzeylerinde GPIIb-IIIa reseptörleri açığa çıkar. Bu reseptörlerin etkisi ile daha önce oksijenatör iç yüzeyine yapışmış olan fibrin parçalarına yapışırlar. Bu agregasyon trombositlerin fonksiyonlarını

kaybetmesine yol açar. Aktive olan fakat fonksiyonunu kaybetmiş trombositler oksijenatörden tekrar hastaya geçer. Arteriyel dolaşımında ortamdaki kallikreinin etkisi ile proteaz yapısında olan plazmin tekrar aktif hale geçer. Plazmin aktivasyonu, fibrinolitik sistemin aktive olmasına ve hiperfibrinolizise yol açar. Plazmin aynı zamanda trombosit yüzeyinde adezyonda görev alan GPIb reseptörüne de bağlanır ve bu reseptörün fonksiyonunu kaybetmesine yol açar. Sonuçta trombositlerin adezyon fonksiyonları da bozulur.

Normal şartlarda, aktive olmuş GPIIb-IIIa reseptörlerine bağlanan fibrinojen etkisi ile trombosit-fibrin tıkaçları oluşur. KPB' da ortaya çıkan hiperfibrinolizis nedeni ile fibrinojen yıkılarak fibrin parçacıkları haline gelir. Bu fibrin parçacıkları GPIIb-IIIa reseptörlerine bağlanmak için fibrinojenle yarışmaya girerler. Ortaya çıkan GPIIb-IIIa-fibrin parçacıkları kompleksi trombositlerin agregasyon fonksiyonunu yerine getiremez.

KPB esnasında endotel hücreleri aktive olur. Beraberinde monosit, makrofaj, nötrofil ve trombositlerin de etkisiyle ortama sitokin salgılanır. Gerek ortama salgılanan sitokinlerin etkisiyle gerekse endotel hücrelerinden direkt salınım ile ortama yüzey adezyon proteinleri salgılanır. Sitokinlerin etkisi ile nötrofillerden de yüzey adezyon proteinleri ortama salgılanır. Nötrofiller endotel yüzeyine yapışır (Rolling). Bu olay özellikle akciğer kapiller yatağında belirgin olarak ortaya çıkar. Nötrofillerden açığa çıkan elastazlar ve serbest oksijen radikalleri endotel tabakasını hasara uğratarak kapiller yataktan akciğerlere lökosit migrasyonuna yol açarlar.

Sonuç olarak KPB esnasında trombositler fonksiyonlarını kaybederler. Kallikrein seviyesi ve nötrofil salgısı artar. Kompleman sistemi aktive olur. Bütün bu olaylar sistemik inflamatuvar yanıt ve organ hasarı ile sonuçlanır.

1.5.10. İnflamatuvar Yanıtta Genetik Polimorfizmlerin Rolü

Günümüzde kalp cerrahisinde inflamatuvar yanıt ile ilgili birçok mekanizma aydınlatılmış, hemoliz, trombositopeni ve emboli ile ilgili faktörler ortaya çıkarılmıştır. Bununla birlikte aydınlatılması gereken birçok faktörde geride kalmıştır. Kalp cerrahisi ve KPB'a bağlı gelişen inflamatuvar yanıt, sistemik organ disfonksiyonuna yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olur. Bu mortalite ve morbidite çeşitli hasta gruplarında farklı oranlarda karşımıza çıkar. Bunun nedeni iki mekanizma ile açıklanır. Bunlardan birincisi yaşlı, kardiyak fonksiyonları kötü ve

geniş kapsamlı bir cerrahiye giden hasta grubunda sonuçlar kötü olabilir. İkinci mekanizma ise bu hastalar aynı derecede fiziksel ve kimyasal travmaya farklı şekilde cevap verirler. Bir başka deyimle bu hastaların genetik yapıları farklı şiddette yanıtların ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu konu özellikle son yıllarda insan genomuna yönelik çalışmaların artması sonucu önem kazanmaya başlamıştır, fakat henüz yeterli seviyeye ulaşamamıştır.

Kompleman aktivasyonunun inflamatuvar yanıtı ortaya çıkaran ana faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar değişik kompleman polimorfizmlerinin farklı yanıtlar ortaya çıkardığını göstermiştir. C4A alelinin mevcudiyeti KPB' da kompleman sisteminde normalden daha farklı bir artışa yol açar.

Sonuç olarak, KPB oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıtı bağlı olarak ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan bir durumdur. Son yıllarda kalp cerrahisinde ortaya çıkan yeni eğilim KPB'ı kullanmadan kalp ameliyatlarını gerçekleştirme yönündedir. Bu durum kalp cerrahisinde “off-pump”, “daha az invazif” adı verilen kavramların doğmasına yol açmıştır. Bununla birlikte bu yöntemlerin hangi hasta gruplarında uygulanacağı yönünde kesin bir konsensüs sağlanmamıştır. Genel kanı bu yöntemlerin riskli hasta gruplarında uygulanması yönündedir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin önceden tespiti bu konuda gelecekte daha bilinçli endikasyonların konmasına yol açacaktır. Bu kavramların eşliğinde ameliyat öncesi belirli genetik risk faktörlerinin tespiti KPB'a bağlı mortalite ve morbidite nin azaltılmasında önemli rol oynayacaktır.

1.5.11. Sistemik İnflamatuvar Yanıtta Tedavi Yöntemleri

1. Kompleman İnhibitörleri:

Kompleman sistemi aktivasyonu KPB' da ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın en önemli sebeplerindendir. C5b-9 yolunu bloke eden rekombinant C5 antikorlarının bu yönde etkili olduğu belirtilmektedir. 2006 yılında tamamlanan PRIMO-CABG çalışması, selektif C5 inhibitörü olan Pexelimuzab'ın yüksek riskli, uzun kros klemp süresi olan korner arter bypass hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığını ortaya koymuştur. Diğer bir çalışmada ise kompleman sisteminin alternatif yoldan aktivasyonunu bloke etmek amacıyla rekombinant faktör D antikorunu kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu konu üzerinde çalışmalar devam etmekte ve yeni rekombinant kompleman inhibitörleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

2. Steroid Tedavisi:

Glikokortikoidlerin inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. Sonuçlara baktığımızda, erişkin hastalarda çok etkili olmadığı, ancak pediatrik hasta grubunda etkin olduğu görülmektedir.

3. Proteaz İnhibitörleri:

Aprotinin bilinen en güçlü serin proteaz inhibitörlerindedir. Kallikrein inhibisyonu, anti fibrinolitik ve nötrofil migrasyonunu engelleyici etkileri mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalar Aprotininin IL-6, IL-8, VCAM-1 ve ICAM-1 seviyelerinin azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte son çalışmalar KPB esnasında Aprotinin uygulamasının mortaliteyi arttırdığını göstermektedir ve ilaç bugün için piyasadan çekilmiştir.

4. Perfüzyon Sistemleri:

Günümüzde üretilen oksijenatör ve tüp setler büyük oranda yüzey kaplamalı olarak üretilmektedir. Kaplama maddesi olarak heparin, albümin ve polimerler kullanılmaktadır.

1.6. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) peptid yapıda bir hormondur (38). Bu hormon mideden başka; hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroit bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde sentezlenir. Ghrelin mRNA'sı hemen hemen bütün dokularda tespit edilmiştir (39, 40, 41).

Ghrelin adı, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen grow sözcüğünün kökü olan "ghre" ile growth hormon salgılatma anlamına gelen "relın" (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (40). Hormonun keşfinden bu yana bir takım "Ghr", "G-HH" "Ghrl" (42) ve "h-GHS" (43) gibi farklı kısaltmalar kullanılmıştır. Yarılanma ömrü 15–20 dakika olan ghrelin appetite hormone (GAH) vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır. İnsan GAH'ı N-terminal ucunda 3. aa olan serine bağlı, oktanyl grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidi

bulundurmaktadır. Oktanil grubu GAH'ın aktif olması için gereklidir. Oktanil grubu içeren ghrelin aktif yani açilli ghrelindir (aGAH). Bünyesinde yağ asidi bulundurmeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir (DGAH). DGAH inaktif GAH olarak da bilinmektedir. Desaçile ghrelin toplam sirkülasyondaki ghrelinin %80-90 ini oluşturmaktadır (39, 44, 45).

1.6.1. Ghrelinin Dokulardaki Dağılımı

GAH'ın ana sentez kaynağı olduğu sanılan midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, ratlarda cerrahi olarak çıkarılmış ve bakıldığında dolaşımdaki GAH konsantrasyonunun % 80 oranında azaldığı görülmüştür (46, 47). Bu olay, oksintik mukozanın GAH'ın önemli bir sentez kaynağı olduğunu göstermektedir. Gastrektomi yapılmış insanlarda da benzer bir düşüşe rastlanmıştır (48). Pankreas GAH sentezleyen bir organdır. Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra GAH da bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise diğer hormonlar bulunmamakta sadece GAH bulunmaktadır (49). Lateral hipotalamus, arküat nükleus (ARC), ventromediyal nükleus (VMN), dorsomediyal nükleus (DMN), Paraventriküler nükleus (PVN) ve üçüncü ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta GAH ekspresyonu mevcuttur (50). GAH mRNA'sı böbrekte özellikle glomerulusta açıklanmıştır (51). Caminos ve ark. (52) ilk kez kondrositlerde GAH'ın sentez ve sekresyonunun olduğunu göstermişlerdir. Tükürük bezinde ve dış dokusunda GAH varlığı immunohistokimyasal ve RIA yöntemleriyle gösterilmiştir (53). Aynı zamanda tükürüğün serumdan daha fazla hormon içerdiği rapor edilmiştir (54). Yine meme dokusunun GAH'ı sentezlediği bilinmekte olup anne sütünde miktarları RIA ile tespit edilmiştir.

1.6.2. Ghrelin'in Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

GAH'ın GH salınımı, ACTH ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği bilinmektedir.

1.6.2.1. Büyüme Hormonu (GH) Salınımına Etkisi

Ghrelin büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doz bağımlı olarak arttırmaktadır. İnsan ve köpeklere ghrelinin intravenöz uygulanması büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır (44). Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır.

İnsanlarda ghrelin seviyeleri açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmakta, obezite ve kalori alımı ile azalmaktadır (55).

1.6.2.2. Isı Üzerine Etkisi

Santral ya da periferel olarak uygulanan ghrelin, doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Uygulama şekline göre ısı artışının gözlemlenmesi farklılık göstermektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden bilinmemektedir. Fakat ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (56).

1.6.2.3. İştah Üzerine Etkisi

Sinir sistemi dışında yemek yememiz hormonal olarak da kontrol edilmektedir. Kolesistokinin ve obestatin yeme esnasında salınır ve doyumluk hissi vermektedir. Yemek öğünü zamanı geldiğinde mide ve diğer dokulardan ghrelin salınımı artarak tükürük ve kanda miktarı %70-80 oranına çıkmaktadır (39, 44, 57). Dolayısı ile ghrelin yemeği başlatır, obestatin iştahı baskılar, kolesistokinin de yemek yemeyi sonlandırmaktadır.

1.6.2.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Kalp ve aortta ghrelinin mRNA'sı olduğu rapor edilmiştir (41, 58). Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde kan basıncını kalp hızını değiştirmeden düşürdüğü bulunmuştur (58). Ratlarda nükleus traktus solitarii'ye GAH' in İntracerebroventriküler (ICV) enjeksiyonu, sempatik aktiviteyi baskılayarak kan basıncını ve kalp hızını düşürmüştür (59). Bu durum leptin için tersidir. Yine GAH verilmesi sol ventrikül atım hacminde yükselmeye neden olmaktadır. Ayrıca ghrelin, arterlerdeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (60).

1.6.2.5. Kemik Dokusuna Etkisi

Ghrelinin osteoporoz üzerine etkisi konusunda çok fazla çalışma bulunmamasına rağmen kemik doku üzerine direk etki yaptığından osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (61, 62). Yapılan bir çalışmada ghrelin osteoblastik hücrelerde tanımlanarak bu hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu arttırdığını göstermiştir (40).

1.6.2.6. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

GAH sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona sebep olarak, kan basıncının düşmesine neden olur (63).

1.6.2.7. Vagus Sinirine Etkisi

Vagus siniri (10'uncu sinir), GAH' in etkisini anlamada önemlidir. Abdominal vagus afferent dorsal beyin sapının nükleus traktus solitariusunda sonlanır. Bilgi buradan otonomik motor çekirdeğine ve beynin değişik bölgelerine dağılır. GAH'ın reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı periferel GAH' in indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagotomi ile inhibe edilmektedir (64). GAH spontane vagal afferent frekansını düşürmekte buna karşın bombesin, Kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Böylece GAH' in vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde iştah değişmektedir. Bu da ghrelin derişiminden bağımsız olarak vagus sinirinin iştahı etkilediğini göstermektedir (65).

1.6.2.8. Diğer Endokrin Etkileri

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin verilmesi, hipofizden salınan Adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lütenize edici hormon (LH) veya tiroit stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken büyüme hormonu (GH) salgısını artırır (66). Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda GAH uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizölü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamaktadır. Tüm bu etkilerin yanında GAH' in GH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu ve mide asidi salgılanmasını artırması, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki etmesi, insülin sekresyonunu inhibe etmesi, somatostatin sekresyonunu engellemesi, beslenmeye etkisi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir (39, 44, 45).

1.7. Obestatin

Zhang ve ark. (67) 2005 yılında, yeni keşfedilmiş insan ghrelin geninin 11 memeli türünde preproghrelin dizilerini karşılaştırırken ghrelin ilişkili olarak obestatin ismini verdikleri yeni bir peptid bulmuşlardır. Anoreksi oluşturan etkilerinden dolayı bu peptide Latince 'obedere' yemeği bir çırpıda silip süpürmek ve 'statin' baskılamak kelimelerinin birleşiminden oluşturulmuş obestatin ismi verilmiştir (44, 68). Obestatin ghrelin geni tarafından kodlanan, preproghrelinin

konvertaz enzimi ile kesilerek sentezlenen ve sıçan mide mukozasından izole edilen 23 aminoasitli yeni bir hormondur (69-74). Ghrelin geni 3. kromozoma (48, 49) yerleşmiş (75). 5 kb uzunluğunda beş ekzon içeren 117 aminoasitlik preprohormonu kodlar. Preprohormon sinyal peptidi ikinci ekzondan, ghrelin peptidi üçüncü ekzondan ve obestatin dördüncü ekzondan kodlanmaktadır (76). Obestatin preproghrelin peptidinin 76-98 amino asitlerinin posttranslasyonel işlemleriyle oluşur (77, 78). Proghrelinin karboksil ucundan obestatin, N- terminal ucundan ghrelin türevlenir (71). Obestatin dizilerinin sıçan ve farelerde %100 identik olduğu ileri sürülmektedir (78). Kemiricilerde ve insanlarda obestatin %87 ve GPR-39 (%93) dizileri homologdur (79) .

Ghrelinin amino ucunun açılmesi gibi posttranslasyonel modifikasyonlara benzer olarak obestatinin biyolojik aktivitesi de karboksil ucunun glisin kalıntısının amidasyonuna bağlıdır (68,74, 78). Obestatinin aktif (amitlenmiş) ve inaktif olmak üzere 2 formu vardır (73, 79). Dolaşımdaki amitlenmiş ve amitlenmemiş obestatin seviyeleri henüz saptanamamıştır (44). Mideden salınan obestatinin endokrin düzenleyici görevleri bildirilmiştir (72). Hayvan deneyleri obestatinin ghrelinin tersine etkileri olduğunu göstermiştir (80). Sıçanların mideleri çıkarıldığında dolaşımdaki ghrelin ve obestatin miktarlarının %50-80 arasında azaldığı gözlenmiştir (78). Obestatinin yarı ömrü iki dakikadır, dolaşımda çok hızlı yıkılır (48, 57, 41). Sıçan plazmasında obestatin seviyesi yaklaşık olarak 0.32 ng/ml dir (78). Obestatinin kan beyin bariyerini geçemediği bildirilmiştir (81). Son çalışmalar G-protein bağlı reseptör (GPCR) ailesinde yeni bir alt aile göstermiştir. Bu yeni alt aile, neurotensin 1 ve 2, neuromedin U 1 ve 2, büyüme hormonu salgı reseptör (GHS-R1) ghrelin reseptörü olarak adlandırılan (GAH-R), motilin (GPR-38) ve GPR-39 dan oluşmaktadır. Bu ailede en az bilinen GPR-39 reseptörüdür (84). Obestatin rodopsin reseptörleri ailesinden GPR-39 reseptörüne karakteristik olarak bağlanmaktadır (69, 72, 75, 83). GPR39 bir G protein ilişkili ve yedi trans membran bölgesi olan büyüme hormonu salgı reseptörü olarak tanımlanmıştır (71, 84). GPR-39 insan ve sıçanda mide, ince barsak, hipofiz, hipotalamus, yağ dokuda jejunum, duodenum, ileum, karaciğer ve serebral kortekste eksprese olmaktadır (68, 71, 83, 84). GPR-39 jejunum ve duodenumda bol miktarda, kalp, pankreas, serebellum, serebrum, böbrek, kolon ve akciğerde de oldukça az miktarda bulunmaktadır (83). GPR-39 un endojen ligandı

Zhang ve ark. (85) obestatinini keşfedene dek bilinmemekteydi. Çalışmaların çoğu obestatinin GPR-39 ligandı olduğunu bildirirse de obestatinin GPR-39 reseptörüne bağlanmadığını bildiren çalışmalarda vardır (86). Obestatin GPR-39 reseptörüyle etkileşime geçerek ghrelinin uyarıcı etkisine ters etki eder (69). Holst ve ark.(80) GPR-39 un ligandının Zn olduğunu ileri sürmektedirler. Obestatinin GPR-39 ligandı olup olmadığı konusunda henüz kesin bir fikir birliğine varılamamıştır (84). Obestatin mide, pankreas, duodenum, jejunum, kolon ve testislerde gösterilmiştir (87-89). Gastrointestinal sistemde obestatin immünreaktivitesi mide mukoza hücrelerinde ve myenterik pleksusta saptanmıştır (87). Obestatin mide mukozasında A benzeri hücrelerden salgılandığı bildirilmiştir (90). Testiste obestatin Leydig hücrelerinde gösterilmiştir (78). Obestatin erişkin sıçan midesinde bol miktarda bulunur ve açlığı durdurucu etkilerinin GPR-39 reseptörü ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür (91). Obestatinin salınımının mide boşalmasını yavaşlattığı ve ghrelinin beslenmeye olan uyarıcı etkisine karşı ters etki yarattığı belirtilmiştir (69). Obestatin immünreaktivitesi sıçan ve insan pankreasında adacık hücrelerinin sitoplazmalarında bildirilmiştir (92). Çift immunohistokimya yöntemi ile obestatin ve ghrelinin adacıkların periferinde ko-lokalize, somatostatin, glukagon ve insülin ile ko-lokalize olmadıkları gösterilmiştir (78).

Obestatin fizyolojik işlevleri olan bir peptid olmasına rağmen obestatinin insanlar üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir (75). Ghrelin açlığı uyaran bir peptid iken, obestatin açlığı baskılayan anoreksijenik bir peptid olarak görünmektedir (67). Obestatinin gastrointestinal hareketin düzenlenmesinde rolü olduğu ve enerji dengesi bakımından ghrelinle ters çalıştığı gösterilmiştir (93, 94). Moechars ve ark. (95) GPR-39 geni delesyona uğratılmış farelerde mide boşalma hızının arttığını bildirmişlerdir. Obestatinin dozuna bağlı olarak insan retina epitel hücrelerinde farklılaşmaya (96), bellek ve endişe üzerinde çeşitli etkilere neden olduğu (94), kortikal nöronlarda sitozolik kalsiyum konsantrasyonlarını arttırdığı (87) ve su içme isteğini engellediği bildirilmiştir (97). Obestatinin glikoz homeostazı (98), hormon salınımları, uyuma (87), vücut ağırlığı ve enerji tüketimi üzerine etkileri gösterilmiştir. Plazma obestatin konsantrasyonları obezite, yüksek karbonhidratlı besin alınımı ve açlık-tokluk durumlarında değişmektedir (70).

1.8. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein 70)

1.8.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı

1962'de Ritossa tarafından keşfedilen Isı Şok Proteinleri (HSP), ilk olarak 30 dakika süreyle 37°C'de ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25°C ısıya düşürülen *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) tükürük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelerde tariflenmiştir (99, 100). Takip eden yıllarda birçok araştırmacı, HSP'lerin filo genetik olarak prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunan çok korunmuş ailelerden biri olduğunu göstermişlerdir (100). 1980'lerin sonunda rat embriyo hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, hücre içi moleküller olarak bulunan HSP'lerin hücre dışı kompartmana da salındığı bildirilmiştir (101). Tüm organizmalar, ortak bir moleküler stres cevabını paylaşmaktadırlar. HSP'lerin keşfinden sonra; iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum ajanının artması, etanol, aminoasit ve glikoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir. HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya ağır metallere maruziyet; stresin olmadığı durumlar, normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; çeşitli hastalık halleri, iskemi veya inflamasyon sayılabilir. Hücrenin stresi fark eden mekanizmaları henüz bilinmemektedir, çeşitli uyarıcılar tarafından oluşturulan ortak sinyalin protein hasarı olması olasıdır (102, 103).

1.8.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı

HSP'nin pek çoğu, oldukça korunmuş bir amino (N)-terminal adenosine trifosfataz (ATPaz) ucu ve bir Karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucundan oluşurlar. HSP 70, moleküler yapısı 44kDA, 18kDA, 10kDA olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. HSP 70'in 44 kDA bileşeni, 136 aminoasit rezidüsünden oluşur ve N terminali aralarında derin bir yarık bulunan 2 lobdan oluşan 4 bileşen içermektedir. 18 kDA peptid bağlayan bileşen 384-543 aminoasit rezidüsünden oluşur ve iki tane 4 bağlamalı antiparalel yaprak ve tek helixten oluşmaktadır ve katlanmış ve katlanmamış peptid lerin bağlanmasından sorumlu peptid bağlayan kısmı içerir. 10 kDA bileşen, C terminalinde 542-546 aminoasit rezidüsü içerir (99). Örneğin, ATP

bağlanması, peptid bağlayıcı uçta konformasyonel değişikliklere yol açar ve substratlara afinitesini değiştirir. Substrat, yeni bir ATP siklusuna girerken serbest bırakılır. HSP 70'deki tekrarlayan katlanmamış polipeptidlerin bağlanması ve serbest bırakılması siklusu, HSP 40 ailesi üyeleri gibi çeşitli saperonlar tarafından modüle edilir. HSP 70 aile üyeleri, insan genomunda çeşitli kromozomal lokuslarda kodlanmıştır. HSP 70, 6. kromozomun MHC klas 3 bölgesinde bulunur.

1.8.3. Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları

Memeli hücrelerinin stres tarafından indüklenen protein grupları ve onların Homologları, 100, 90, 70, 60 ve 40 kilodaltonluk (kDa) ana protein ailelerini içerdikleri gibi, 15-30 kDa'luk HSP leri de içerirler. Tipik olarak HSP 78, 75, 60 ve 10 organellerde bulunur. HSP 110, 90, 73,72 ve 20, nükleus ve sitozolde mevcuttur. Her bir HSP'nin birçok belirlenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar (99). Sellüler seviyede HSP'ler endoplazmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta düşük seviyelerde günlük streslere cevap olarak bulunur (102). İnsan hücreleri, ortak yapısal ve fonksiyonel özellikleri, farklı stres uyarılabilirlikleri olan çeşitli HSP 70 ailesi üyelerini içerirler. HSP 70 ailesi; stresle oldukça indüklenebilir olan HSP 70, temel olarak eksprese olan heat shock soydaş proteini HSC 70, mitokondrial glikoz ile regüle olan protein GPR75 ve GPR78/Bip'i içerir. Pek çok proteinin doğru katlanması, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyon ve agregasyonuna karşı bir savunma olarak görev alan moleküler saperonlardan oluşan ve daha önceden var olan bir protein mekanizmasına bağlıdır. Moleküler saperonlar, sitozol deki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Mitokondrideki ve ER deki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. HSP 90 ve kosaperonları da sinyal transdüksiyonunda görev alır.

1.8.3.1. Saperon Fonksiyonu

Saperonların esas karakteristiği, polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonları tanıma ve translasyon, translokasyon veya stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açıkta kalan hidrofobik rezidüleri bağlayarak agregasyondan koruma yetenekleridir. Yeni sentezlenen polipeptidler, katlanmaya uygun halde saklanmaları ve etkin katlama, polipeptidlerin saperonlara bağlanma ve

ayırılma siklusları ile elde edilir. HSP 70 proteinleri, yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasına yardım ederek, organel membranları arasında protein translokasyonuna rehberlik ederek, unstabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesini kolaylaştırarak ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünü sağlayarak, ATP bağımlı moleküler saperonlar olarak görev yaparlar (104). Ek olarak, temel olarak eksprese olan HSP 70, hücre boyunca membran komponentlerinin transportu esnasında klattrin kaplı veziküllerin parçalanmasında ATPaz olarak görev yapar. Fonksiyonel olarak farklı bir saperon ailesi olan saperoninler de sitozolde protein katlanmasına katılırlar. Saperoninler, benzer veya yakın ilişkili, rotasyonel olarak simetrik yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerin arka arkaya halkalarından oluşan oligomerlerdir. Saperoninler çeşitli yeni sentezlenmiş, kısmen katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarını sağlamak için, saperonun merkez kavitesindeki tüm doğal olmayan polipeptidleri kapatarak ve ATP hidrolizi bağımlı çok sayıda bağlanma ve serbest bırakma siklusunu kolaylaştırarak yardım ederler (105).

Crystallinler, gözde lens proteinleri olarak belirlenmiş olup, ısı ile indüklenebilirlikleri için küçük HSP'ler olarak değerlendirilirler. Küçük HSP'lerin Sellüler aktivitelere, aktin filamentlerinin polimerizasyonunda ATP'den bağımsız moleküler, saperonlar olarak etki göstermeleri de dahil olmak üzere, oldukça geniş bir aralıkta rolleri vardır (106). Küçük HSP'ler, büyük oligomerik yapılar oluşturmak üzere ilişkilenecek irreversibl agregasyondan korumak için ara ürünleri katlanarak stabil kompleksler oluşturmasını sağlayabilirler. Ara ürünlerin serbest kalması ve yeniden doğal formlarına katlanması, Sellüler saperonlar ile yakın ilişki gerektirir.

1.8.3.2. Termotolerans

Ölümcül olmayan sıcaklığa maruziyet ile önceden hazırlanma, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya stresten koruyarak termotoleransı indükler, HSP'lerin bu sürece dahil olmalarının ilk göstergesi, indüklenebilir sentezleri ve termotolerans gelişmesi arasındaki korelasyondur. Daha sonra, HSP 70, HSP 27 ve HSP 110'un, strese karşı hücrel rezistans gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Termotolerans gelişimi, klinik öneme sahiptir (107). HSP 70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altındaki protein agregasyonunu engelleyerek miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarından korur.

Sıçanlarda serebral iskemide, geçici kısa iskemiye bağlı artmış HSP 110 ve HSP 70 seviyeleri gösteren hippokampal nöronlar, ardı sıra gelen daha ciddi iskemiye karşı tolerans kazanırlar. İlginç olarak, sodyum salisilat ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçlar, zaten febril aralıkta olan HSP 70 ekspresyonunu potansiyelize ederek termotolerans gelişimini arttıırırlar. İskemi esnasında, iyi huylu bir stres proteini olan ubiquitin ekspresyonunda artış izlenmektedir ve ubiquitin sistemi üzerinden protein indirgenmesinin serebral iskemiye takiben nöronal iyileşmenin bir parçası olduğu düşünülmektedir.

1.8.3.3. Protein İndirgenmesi

Aşırı stres sırasında hasarlı proteinler, başarılı bir şekilde katlanamazlar ve yok edilmeleri gerekir. Bu esas olarak, protein indirgenmesinin ana yolu olan, ubiquitin-proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin-proteazom yolu spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir; bu da anormal ve hasarlı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. HSP 70 ve diğer moleküler saperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu, kistik fibrozis, alzheimer ve Parkinson hastalığı, prion bozuklukları ve poliglutamin hastalıkları (örn huntington hastalığı) gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. Poliglutamin hastalığının fare modelinde, yüksek HSP 70 seviyeleri nörodejenerasyona karşı koruyuculuk sağlamıştır ki, protein katlama mekanizmasının nöronal protein agregasyonunun regülasyonunda ve kontrolünde anahtar olduğunu göstermektedir. Bilinen saperonlar arasında, HSP 104, tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae*'da bulunan HSP 100 ailesinin bir üyesi, agregasyonu engellememesi fakat yüksek moleküler ağırlıklı agregatları çözmesi yönü ile eşsizdir (108). Mayanın termotolerans kazanması için de gereklidir. Agregat durumundan yeniden katlama yalnızca HSP 104'ü değil, HSP 70 ve HSP 40 gibi diğer saperonlar ile özel etkileşimleri de gerektirir. HSP 104'ün memeli homologu halen gösterilememiştir.

1.8.3.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü:

Granüllü ER, polipeptidlerin birleştirilmesi ve katlanmasında özelleşmiş bir organeldir. ER'de proteinlerin hatalı katlanması, akümüasyonu ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu, ER-yerleşik saperonları kodlayan genlerin transkripsiyonunu selektif olarak aktifleyen bir sinyal oluşturur. Sonuç olarak,

GPR78/bip ve diğer saperonlar anormal proteinlere bağlanırlar ve çözünürlüklerini sağlarlar. Bu kaskada katlanmamış protein cevabı (UPR) denilir. Sekretuar yolun proteinlerinin birleştirilme ve modifikasyonu, ER’de gerçekleşir ve golgi cisimciğine aktarılmadan önce gereklidir. Bu GPR 78’in hücreden protein transportunun izlenmesi esnasında anahtar bir görevi vardır. Eğer GPR78/bip’in kendisi sekrete edilmez ve ER’de kalırsa, ona bağlı proteinler de kalır.

Kalite kontrolü, proteinler doğru bir şekilde katlanıp modifiye edilinceye kadar sekresyonun gecikmesi anlamına gelir. Böylelikle anormal proteinler hücreyi asla terk edemez veya yüzeyine ulaşamaz. Aberan proteinler, ER içinde Ubiquitinproteazom yolu ile indirgeninceye kadar moleküler saperonlar ile kompleks halinde tutulurlar (109).

1.8.3.5. Antiapoptotik Etki

Stres cevabını indükleyen uyarın, stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağlı olarak apoptosisi de başlatabilir. Apoptosis (veya programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için önemli bir hücre sel aktif kendi kendini yok etme biçimidir. Apoptotik sinyalin merkezinde apoptotik efektör mekanizma bulunur. Bunların içinde kaspaz denilen proteazlardan oluşan bir kaskad vardır ve aktivasyonunda hücreyi parçalar. Apoptoz, embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı hücrelerin kaldırılmasında kritiktir ve iş görememesi durumunda kansere dahi yol açabilir. Küçük HSP’ler, özellikle HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom c salınımını inhibe ederek anti apoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP 70, apoptozu, sinyal kaskadına müdahale ederek ve efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak engeller. HSP’lerin apoptozu engelleme yetenekleri, çeşitli antikanser ilaçlar ve diğer uyarınlar tarafından indüklenir ve kanser terapisinin etkinliğini sınırlayabilir (110).

1.8.3.6. Isı Şok Proteinleri Ve İmmünite

HSP ve onun gen ürünleri, biyolojide çok yüksek şekilde korunmuş sistemlerden biridir. Bakteriyel HSP’ler sıçan ve insan immun yanıtlarının en potent bilinen aktivatörlerinden biridir ve çeşitli adjuvanların esansiyel bileşenleridir. Son zamanlarda, HSP’lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like reseptörler (TLR) ve diğer reseptörlerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır. Yakın zamanda, HSP’lerin antijen sunan hücrelerde TLR’ler ve diğer reseptörler için ligand

gibi görev yapabildiği keşfedilmiştir (111). HSP'nin temel görevi, hücreyi korumaktır. Bu görevini hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirmektedir. Ancak bu görevleri sırasında, bazen HSP'leri hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immun yanıtın başlamasına neden olmaktadır. HSP'lerin lipitlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipitlerine bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (102). HSP ekspresyonu, özellikle kanser gibi birçok patolojik durumla da birliktedir. Son yıllarda HSP'ler kanser tedavisi için bir araç olarak önerilmiştir. Eğer kesin tümör hücrelerinin yüzeyinde belirlenirse, tümörle ilgili aktivasyon yapısı (örneğin; HSP 70) olarak fonksiyon görebilir; böylece Natural Killer hücrelerinin yanıtının aktivasyonunu yapar veya antijen sunan moleküller olarak HSP-peptid kompleksi (HSP-PC)'nde, ilgili peptidler yoluyla T hücrelerince spesifik bir immun yanıtı ortaya çıkarır. Çok yakın zamanda HSP'ler; selektif kemokinler ve onların reseptörleri, sitokinler, akut faz proteinleri, Natural Killer hücre reseptör ve molekülleri, toll sinyal yollarının aşağı akışını ve yukarı akışını indükleyerek doğal immun sistemin "tehlike sinyalleri" olduğu keşfedilmiştir (100). HSP'lerin ateşe benzer şekilde fizyolojik termal değişimlerle indüklendiği çeşitli çalışmalarca gözlemlenmiştir. HSP 70 ve HSP 27 pek çok malin insan tümöründe oldukça fazla eksprese olur ve meme kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde ekspresyonları kötü prognoz ve tedaviye direnç ile ilişkilidir.

İmmun yanıt, HSP, febril yanıtın oluşturduğu triadın henüz geniş şekilde karakterize edilememiş moleküler etkileşimleri ve fonksiyonel sonuçları biyomedikal araştırmalarda en önemli çözülmemiş sırlardandır ve gelecek yıllarda termal terapinin biyomedikal çıkarımlarında adres gösterilen çoğu soru için temel oluşturur (113). Yapılan çalışmalarda hem klamidyal, hem de insan HSP 60'ın E-selectin, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (112).

1.8.3.7. Hücresel Stres Cevabı

Strese maruz bırakıldığında HSP konsantrasyonunun artması, kültüre hücreler ve hayvan dokularının her ikisi için de korumayı sağladığını göstermektedir. Stresin indüklediği, indüklenebilir HSP birikimi ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyondan biri,

kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans, hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni, geçicidir ve başlıca başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon bas termal uyarıyı takiben 16-18 saat içinde meydana gelir ve süresi 3-5 gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile selüler termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenememiştir (99).

Hücrelerin 42°C'lik fatal olmayan ilk şok doza maruz kaldıktan sonra, fatal doz olan 46°C'ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil; hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da cevap olarak üretimlerinin artması "stres proteinleri" olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (112). HSP'ler, protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler saperonlardır (100). Moleküler saperon terimi, stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (113). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. HSP'ler hücre stresi sırasında selüler proteinlere bağlanarak agregatlaşmaktan onları korur ve degrade ve kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder. HSP'ler proteinlerin hatalı katlanmasını ve agregasyonunu önler ve denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını (refolding) ve degradasyonunu kolaylaştırır (113). Ek olarak saperonlar, matür proteinler oluşuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (110). HSP'lerin saperon fonksiyonlarına ek olarak, çok sayıda diğer koruyucu rolleri de vardır. Özellikle HSP 70 ve 27 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde yaşamı artırdığı gösterilmiştir (114, 115). İn vivo ve invitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için majör stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (116).

Isı şok cevabının transkripsiyonu, Isı Şok Faktörü (HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF'ler HSP'lere bağlıdır ve inaktiftir. HSF'ler, Isı Şok Elementi , (HSE) olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde, HSF'ler HSP'lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF'leri fosforile eder, sitozol de HSF'lerin trimer formları oluşur. Bu HSF trimerleri nükleusa girer ve HSP 70 genindeki HSE'ye bağlanır (115).

Bağlanmayı takiben HSF'ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur, HSP mRNA nükleustan sitoplâzmaya çıkar. Sitoplâzma içinde yeni HSP'ler sentez edilir (translasyon). HSF'ler, sitoplâzmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP'lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE'ler, HSP geninde promoter bölgede bulunur, HSE'lere ek olarak promoter bölgede Serum Cevap Elementi (SRE) vardır. SRE serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyesinin mevcudiyetinden sorumludur. İnsanlar, HSP geninin multipl kopyalarına sahiptir. HSP DNA'sının kodlanmasının önemli özelliği intronlardan yoksun kodlanmasıdır. HSP mRNA ve HSP'ler; HSP mRNA transkripsiyonu için RNA'ya bağlanması gerekmeyeceği için stres uyarılarda aşırı hızlı üretilebilir (116).

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass eşliğinde koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda yeni bulunan ve büyüme hormonu salgılatıcı olarak bilinen "ghrelin", bu hormona zıt etki gösteren "obestatin" ile ısı şok proteinlerinden stres durumlarında en çok indüklenen olan ısı şok proteini 70'in (heat shock protein 70-HSP 70) değişimini araştırmayı amaçladık. Ayrıca bu değişimin birbirleriyle olan ilişkileri de araştırmanın amaçları arasındadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda KPB (kardiyo-pulmoner bypass) ile koroner arter bypass greft operasyonu (KABG) yapılan 25 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya acil operasyona alınanlar, reoperasyonlar, ilave cerrahi işlem uygulanacaklar, 80 yaş üzeri hastalar, kronik renal yetmezliği, KOAH ve karaciğer yetmezliği olanlar, kalp hızı 60/dk'dan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 30'dan düşük olan hastalar, aktif enfeksiyonu olanlar dahil edilmedi. Fakülte Etik Komitesi'nden onay, hastalardan imzalı izin belgesi alındı.

2.1. Anestezi ve Cerrahi İşlem

Hastalara anestezi induksiyonu öncesi femoral arter yoluyla arteriyel kateter, juguler ven yoluyla santral venöz kateter 8F Introducer, (St. Jude Medical Company, USA) ve Swan-Ganz kateteri (7F, Abbott Lab., New Jersey, USA) yerleştirildi. Anestezi induksiyonu ve idamesi bütün hastalarda standart olarak fentanyl (20-40 µg/kg induksiyon, 0,3-1 µg/kg/dk idame, Fentanyl Citrate, Abbott), midazolam (0.1 mg/kg induksiyon, 0,8 µg/kg/dk idame, Dormicum, Roche) ve vecuronyum (0.1 mg/kg induksiyon, Norcuron, Organon) ile sağlandı. Rektal ısı tayini için rektal prob ve idrar takibi için foley kateter yerleştirildi. Hastalar AMS 8200 ventilatör (AMS, Birmingham, England) ile ventile, Datex monitör (Datex Engström, Finland) ile monitörize edildi.

Bütün hastalarda median sternotomi tekniği kullanıldı. Greft olarak kullanılmak üzere sol İnternal torasik arter ve vena safena magna hazırlandı. Heparinizasyonu takiben (3 mg/kg, Nevparin, Mustafa Nevzat), sağ atriuma two-stage venöz kanül, çıkan aortaya arteriyel kanül ve antegrad kardiyopileji kateteri yerleştirildi. Activated Clotting Time (ACT) 450 saniyeye ulaştığında parsiyel kardiyopulmoner bypassa (KPB) girildi. KPB roller pompa (Stockert Instrumente, Germany) ve membran oksijenatör (Dideco D 708 simplex III, Italy) ile gerçekleştirildi. Prime solüsyonu olarak 2000 ml Ringer Laktat kullanıldı ve pompa hematokriti % 20 seviyesinde tutuldu. Bütün hastalarda hafif derecede sistemik hipotermi (30°C) oluşturuldu. Kardiyak arresti takiben aortik kros-klemp yerleştirildi (total KPB). Pompa akımı 2,0-2,4 l/m², ortalama arter basıncı 50-80 mmHg seviyesinde tutuldu. Isınma işlemine, son distal anastomoz yapıldıktan sonra başlandı. Proksimal anastomozlar parsiyel KPB altında, aorta konan side-klemp

eşliğinde yapıldı. KPB'tan çıkıldıktan sonra heparin, protamin sülfat (Protamin, Roche) ile nötralize edilerek, venöz ve arteryel kanüller çekildi.

2.2. Miyokard Korunması

Bütün hastalar kardiyoplejik kardiyak arrest ile opere edildiler. Aorta kross-klemp konmasını takiben, antegrad kardiyopleji kateterinden 15cc/kg soğuk (4°C) kan kardiyopleji solüsyonu yüksek basınçla verildi (kan ile kristaloid sıvı oranı 4/1). kardiyopleji idamesi, soğuk kan kardiyoplejisi kullanılarak 20 dakikada bir 500 ml antegrad yoldan yüksek basınçla verildi. Kross-klemp kaldırılmadan önce sıcak (32°C) kan kardiyoplejisi (hot shot, 400 ml) antegrad yüksek basınçta verildi.

2.3. Hemodinamik Ölçümler

Tüm hastalarda hemodinamik değişkenler; ortalama arter basıncı (MAP), kalp hızı (HR), santral venöz basınç (CVP), ortalama pulmoner arter basıncı (MPAP), pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), kardiyak output (CO), kardiyak indeks (CI), Systemic Vascular Resistance (SVR), Peripheral Vascular Resistance (PVR) değerleri, anestezi indüksiyonu öncesi, KPB öncesi, kross klemp kaldırıldıktan sonraki 5. dakikada, protamin infüzyonu sonrası, postoperatif 24. saatte ve postoperatif 48. saatte olmak üzere toplam 6 dönemde (T1-T6) değerlendirildi. Kardiyak output ölçümleri Swan-Ganz kateteri yardımıyla, kardiyak output seti (Edwards Lifesciences, USA) ve kardiyak output cihazı kullanılarak (Spectramed Hemopro, USA) yapıldı.

2.4. Biyokimyasal Analiz

Ghrelin, Obestatin ve HSP-70 in biyokimyasal değerlendirilmesi için kan örnekleri, juguler vene yerleştirilen kateter yardımıyla anestezi indüksiyonu öncesi (T₁), kardiyo-pulmoner bypass (KPB) öncesi (T₂), kross klemp kaldırılmadan 5 dakikada önce (T₃), kross klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonra (T₄) protamin infüzyonu sonrası (T₅), ve postoperatif 24 (T₆) ve 48 (T₇) saatler olmak üzere toplam yedi dönemde alındı.

Biyokimyasal analizler için, her dönemde 5 ml sistemik venöz kan alındı. Kan örneklerinde; Millipore (Cat.EZGRA-88K) marka Human Ghrelin (Active) ELISA kiti kullanılarak [LOT No.1460610,determinasyonu aralığı 30,6-63.5 pikogram/mililitre (pg/ml), intra assay katsayısı %7.0, inter assay katsayısı %8.2] ve T-Ghr aynı firma tarafından üretilen (Cat.EZGRT-89K) Human Ghrelin (Total)

ELISA kiti [LOT No. Egt-2K, determinasyonu aralığı 170-352 pg/ml, intra assay katsayısı %6.3, inter assay katsayısı %7.0] kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Kan obestatin düzeyleri BACHEM marka Cat. No. S-1285, Peninsula Laboratories, LLC, a member of the BACHEM group Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak [limit determinasyonu 0-25 nano gram (ng/ml)] kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı. Desaçil ghrelin düzeyi, total ghrelin değerinden açıl ghrelin değerinin matematiksel olarak çıkarılması ile belirlendi. HSP-70, Assay Design marka (Cat.No. EKS-715) [determinasyon aralığı 0.2-12,5 ng/ml, intra assay katsayısı %3.9-11.4, inter assay katsayısı %12.8-19.1] kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Programme Software System (SPSS) 12,0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak gösterildi. Demografik bilgiler için tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümler *friedman analizi* ile bakıldıktan sonra ikili karşılaştırmalar *student t* ve eşdeğerleri kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

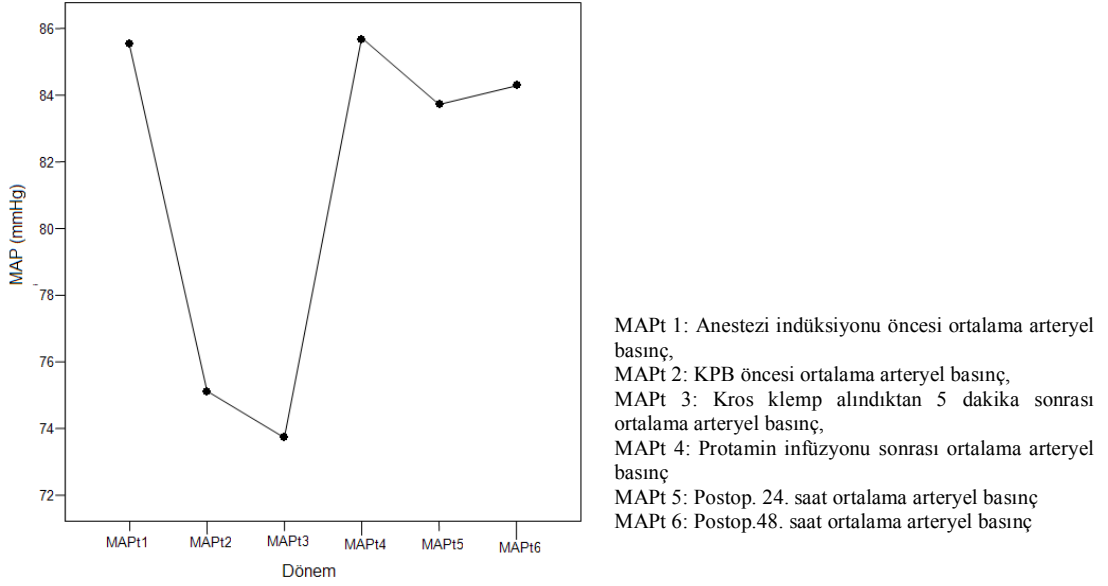
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğine iskemik kalp hastalığı tanısıyla başvuran, KPB ile KABG uygulanan 25 hasta yaş, cinsiyet, pre-op ejeksiyon fraksiyon değerleri (EF), klinik özellikleri, operasyonda yapılan anastomoz sayıları, vücut yüzey alanları (VYA), kardiyopulmoner bypass ve kros-klemp süreleri, yoğun bakım (YB) ve toplam yatış süreleri dikkate alınarak değerlendirildi.

Alınan serumlarda yapılan biyokimyasal analizler ve hemodinamik ölçümlere ilişkin veriler de değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 1. Preoperatif ve operatif karakteristikler

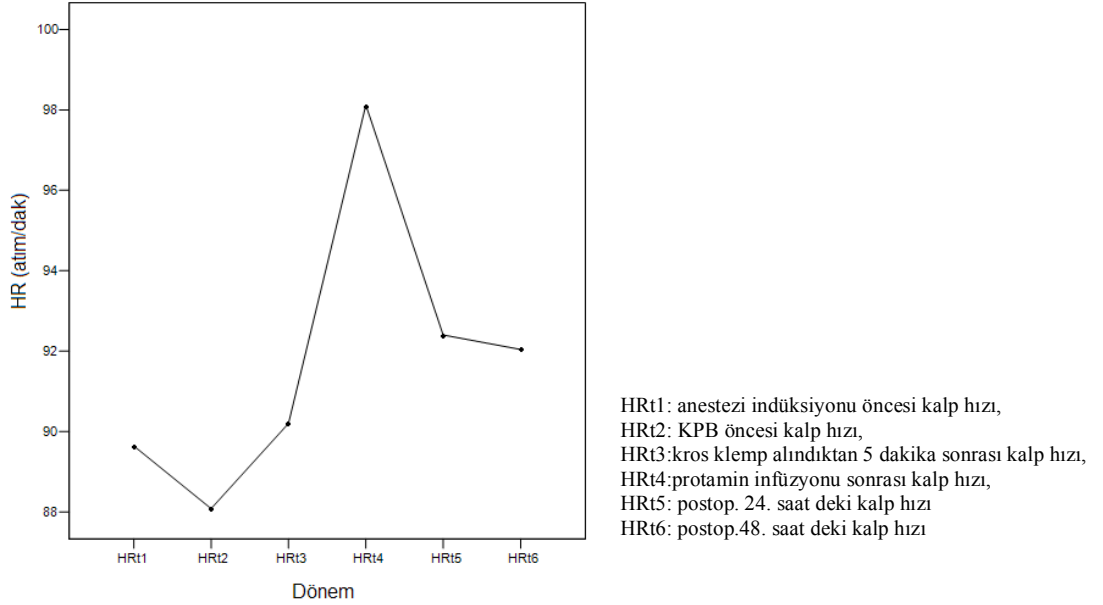
Yaş (yıl)	65±11
Boy	1.63±0,9
Cinsiyet(E/K)	16/9
Vücut yüzey alanı (VYA)	1.78±0,1
EF (%)	44±8,5
Miyokard infarktüsü (MI)?	8
Unstabil angina pektoris	2
Greft sayısı (adet)	4±0,6
KPB süresi (dk)	134±37
Kross-klemp süresi (dk)	85±23
YB' da kalış süresi (gün)	2.1±0,3
Toplam yatış süresi (gün)	7±0,6

3.1 Hemodinamik verilerin değerlendirilmesi



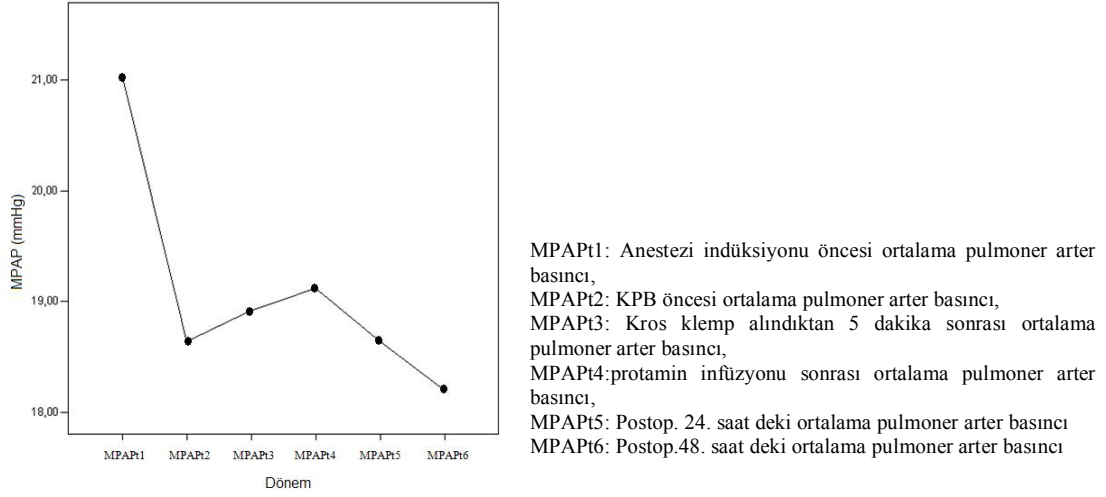
Şekil 1. Hastaların indüksiyon aşamasından postoperatif 48.saate kadar takip edilen ortalama arteryel basınç değerleri

Yapılan ölçümlerde anestezi indüksiyonundan sonra ortalama arteryel basınçta düşüş saptandı. Bu düşüş kros klemp alındıktan 5 dakika sonrasında en düşük seviyede tespit edildi. Sonraki aşamalarda giderek artarak normal değerlerine ulaşıldı.



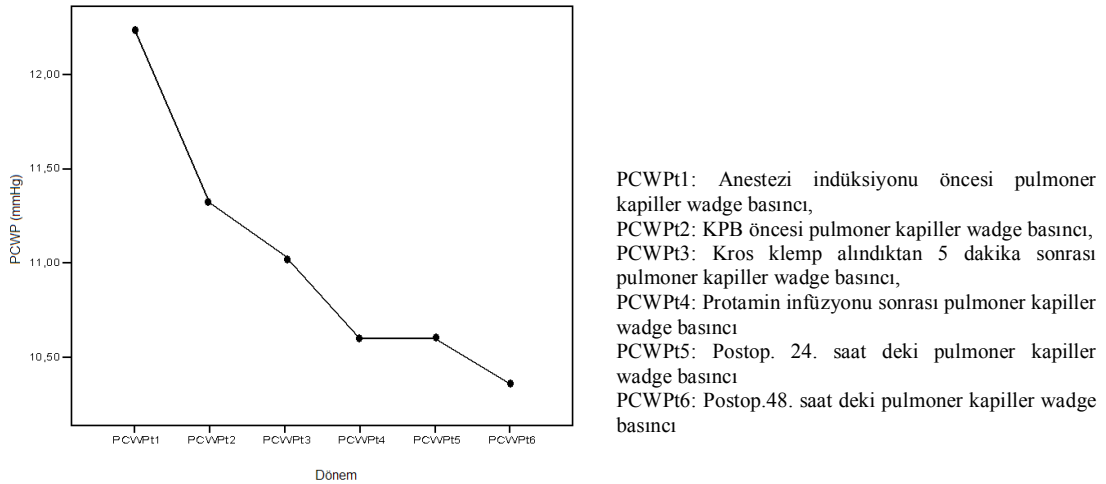
Şekil 2. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kalp hızı değerleri

Yapılan ölçümlerde KPB öncesi kalp hızında rölatif bir düşüş saptandı. Operasyonun devamında artarak protamin infüzyonu sonrası pik değerlere ulaşıldı. Postoperatif 24. saatte tekrar normal kalp hızı değerlerine ulaşıldı.



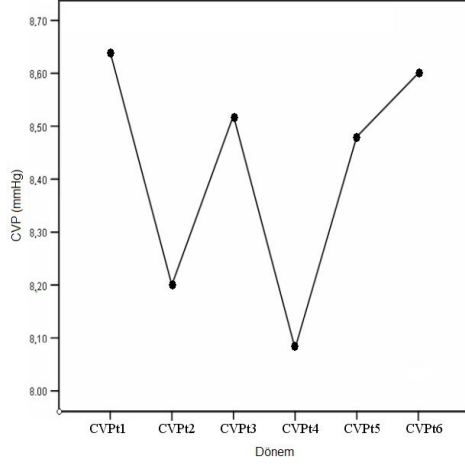
Şekil 3. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen ortalama pulmoner arter basıncı değerleri

Yapılan ölçümlerde anestezi induksiyonu sonrası ortalama pulmoner arter basıncında düşme görüldü. Kros klemp alındıktan sonra pulmoner arter basınçlarında hafif bir artış ile beraber, postoperatif 24 ve 48. saatlerde basınçlardaki düşüş devam etmiştir.



Şekil 4. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen pulmoner kapiller wadge basıncı değerleri

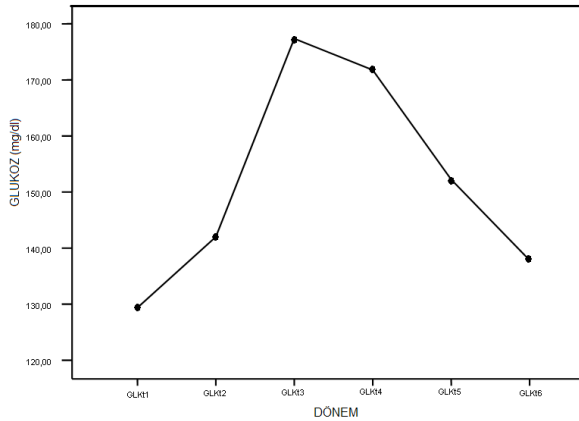
Yapılan ölçümlerde anestezi indüksiyonu sonrası pulmoner kapiller wedge basınçlarında bir düşüş gözlemlendi. Bu düşüşün postoperatif 48. saate kadar devam ettiği saptandı.



CVPt1: Anestezi indüksiyonu öncesi santral venöz basıncı,
CVPt2: KPB öncesi santral venöz basıncı,
CVPt3: Kros klemp alındıktan 5 dakika sonrası santral venöz basıncı,
CVPt4: Protamin infüzyonu sonrası santral venöz basıncı
CVPt5: Postop. 24. saat deki santral venöz basıncı
CVPt6: Postop.48. saat deki santral venöz basıncı

Şekil 5. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen santral venöz basıncı değerleri

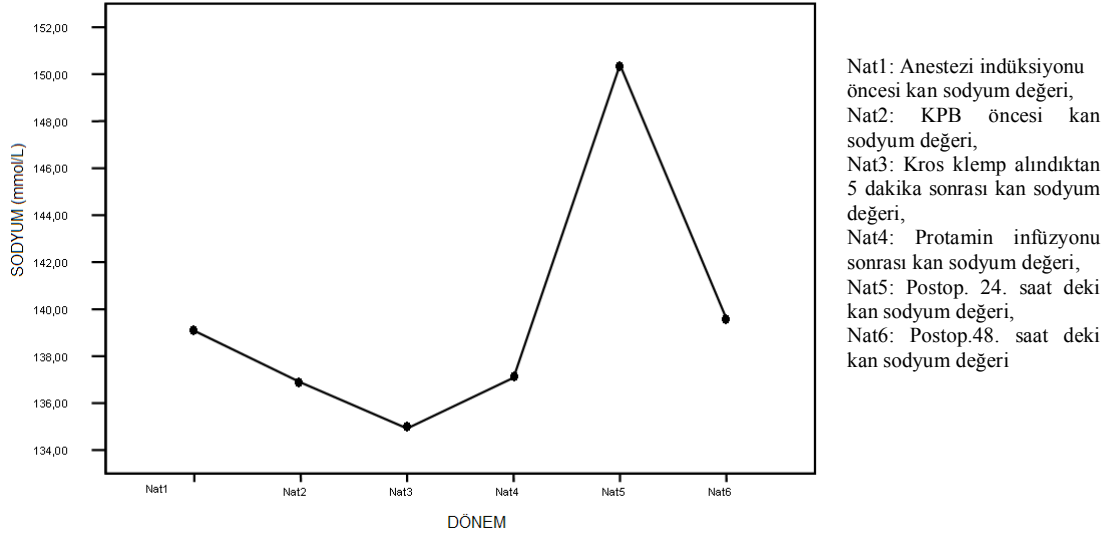
Yapılan ölçümlerde anestezi indüksiyonu sonrasında KPB öncesine kadar santral venöz basınçta düşüş saptandı. Kros klemp alındıktan 5 dakika sonrasına kadar CVP de artış, kros klemp alındıktan sonra tekrar bir düşüş tespit edildi. Bu düşüş protamin infüzyonu sonrasına kadar devam etti. Protamin infüzyonu bittikten sonra yeniden bir CVP artışı ve postop 24. saatte normal CVP değerleri saptandı.



GLKt1: Anestezi indüksiyonu öncesi kan şekeri değeri,
GLKt2: KPB öncesi kan şekeri değeri,
GLKt3: Kros klemp alındıktan 5 dakika sonrası kan şekeri değeri,
GLKt4: Protamin infüzyonu sonrası kan şekeri değeri,
GLKt5: Postop. 24. saat deki kan şekeri değeri,
GLKt6: Postop.48. saat deki kan şekeri değeri

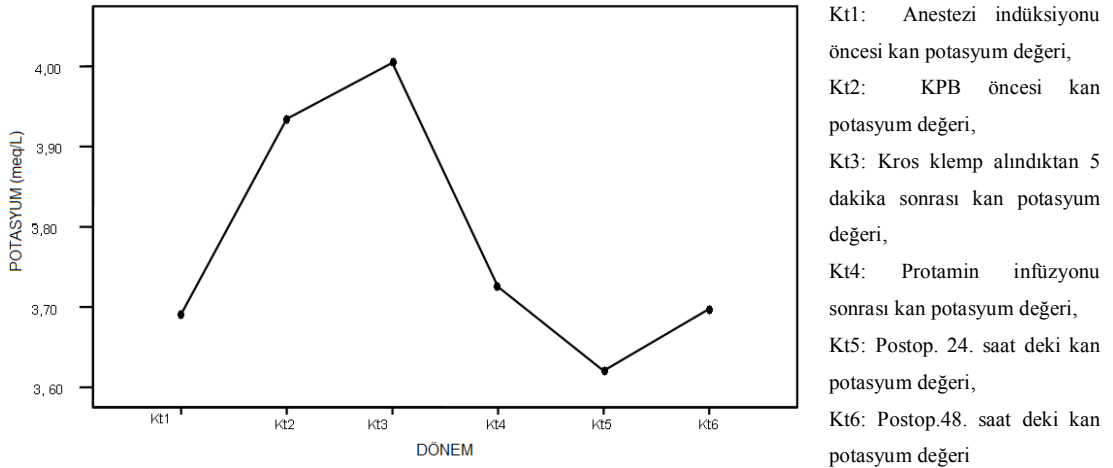
Şekil 6. Hastaların anestezi indüksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan şekeri değerleri

Yapılan ölçümlerde kan şekeri değerlerinde kros klemp alınana kadar geçen sürede artış gözlemlendi, sonra yeniden bir düşüş saptandı. Operasyon öncesi ve postoperatif dönemdeki kan şekeri değerleri arasında bir fark görülmedi.



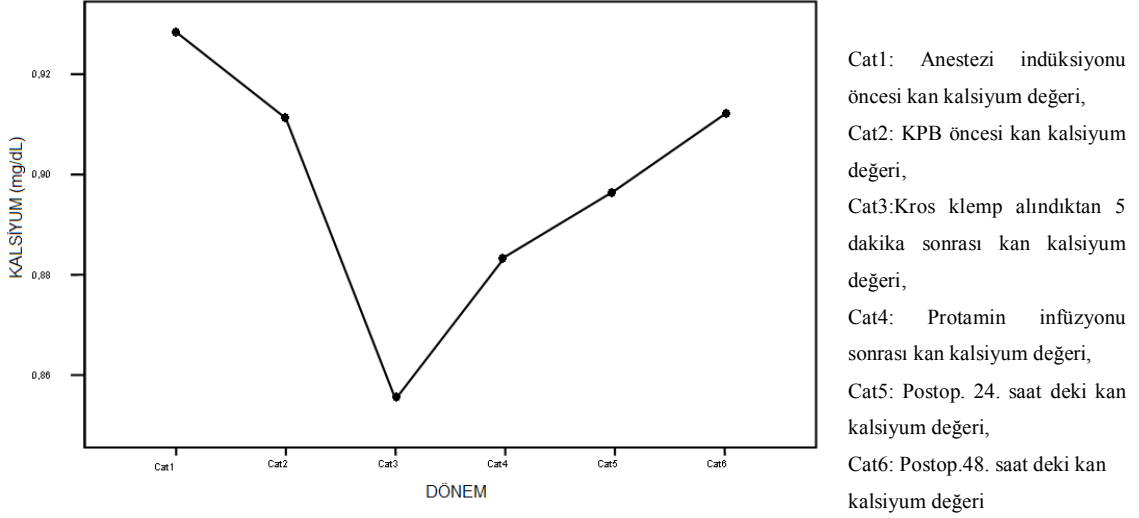
Şekil 7. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan sodyum değerleri

Yapılan ölçümlerde kan sodyum değerleri anestezi induksiyonundan kros klemp kaldırılana kadar geçen dönemde bir düşüş gözlemlendi. Daha sonra postoperatif 24. saate kadar bu değerlerde bir atma tespit edildi. Postop. 48. saate kadar düşüş gösterip normal değerlerine ulaşıldı.



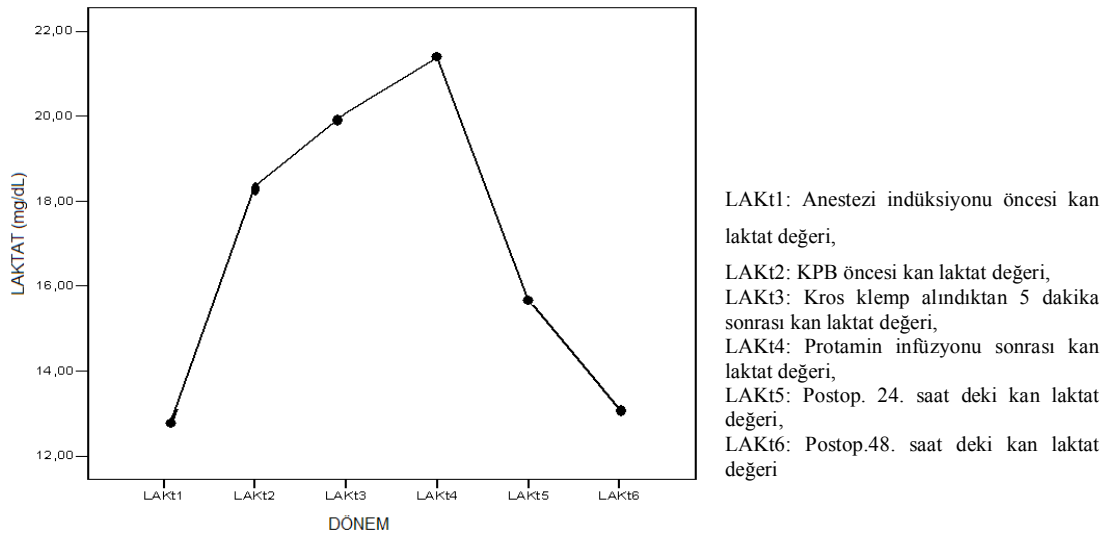
Şekil 8. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan potasyum değerleri

Yapılan ölçümlerde anestezi induksiyonundan kros klemp alınmasına kadar geçen sürede potasyum değerlerinde bir artış gözlemlendi. Daha sonra postop. 24. saate kadar devam eden bir düşüş, postop.48. saatte hafif bir yükselme tespit edildi.



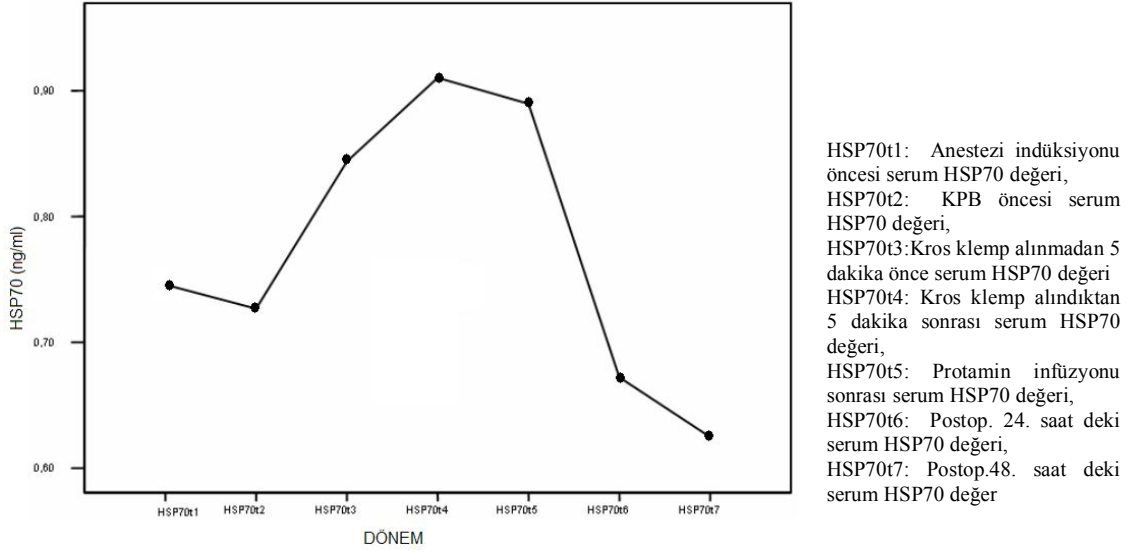
Şekil 9. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan kalsiyum değerleri

Yapılan ölçümlerde kan kalsiyum değerlerinde anestezi induksiyonundan kros klemp kaldırılana kadar geçen sürede bir düşüş gözlemlendi. Kros klemp alındıktan sonra kademeli bir artış tespit edildi ve bu artışın postop 48. saate kadar devam ettiği gözlemlendi.



Şekil 10. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen kan laktat değerleri

Yapılan ölçümlerde kan laktat değerlerinde anestezi induksiyonundan protamin infüzyonuna kadar geçen sürede bir artış tespit edildi. Sonraki dönemde düşüşe geçerek postop 48. saatte anestezi induksiyonu öncesi değerlere dönüldü.

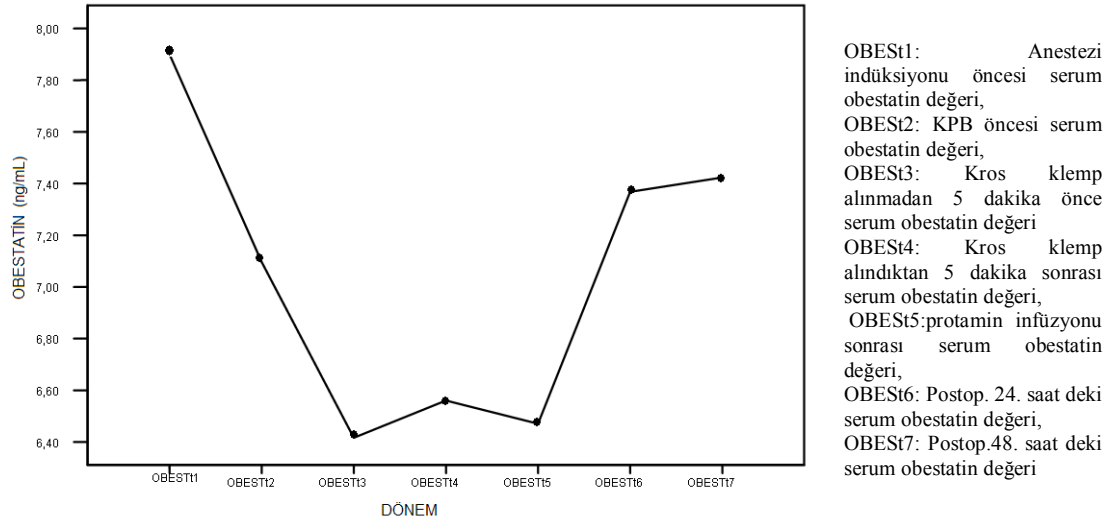


Şekil 11. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum HSP70 değerleri

Yapılan ölçümlerde serum HSP70 değerlerinin KPB öncesi arttığı tespit edildi. Kros klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonrası pik değerler tespit edildi ($0,9\pm 0,2$ ng/ml). Postop. 48. saate kadarda kademeli olarak bir düşüş saptandı($0,6\pm 0,1$ ng/ml).

Tablo 2. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum HSP70 değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ng/ml	25	,23	1,26	,7458	,23122
HSP70t2	25	,22	1,41	,7266	,21568
HSP70t3	25	,32	1,28	,8438	,22740
HSP70t4	25	,42	1,66	,9102	,29130
HSP70t5	25	,42	1,95	,8895	,38029
HSP70t6	25	,33	1,33	,6722	,17828
HSP70t7	25	,30	,98	,6246	,15442

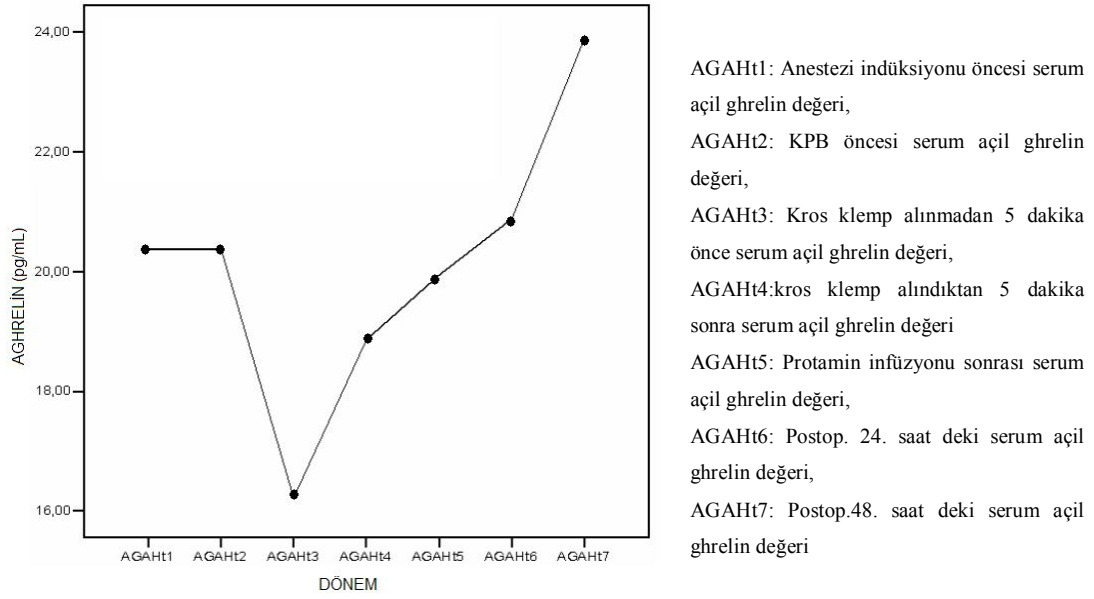


Şekil 12. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum obestatin değerleri

Yapılan ölçümlerde serum obestatin değerleri kademeli olarak düşerek hasta ısısı 30 derece olduğunda en düşük seviyelerde tespit edildi ($6,4 \pm 0,8$ ng/ml). Daha sonrasında yeniden artarak postoperatif 48. saatte operasyon öncesi değerler ölçüldü ($7,4 \pm 0,9$ ng/ml).

Tablo 3. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum obestatin değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ng/ml	25	5,60	10,10	7,9000	1,11915
OBESTt2	25	5,10	9,30	7,0960	1,20709
OBESTt3	25	4,60	8,20	6,4160	,89381
OBESTt4	25	4,90	8,60	6,5600	1,03360
OBESTt5	25	5,30	7,90	6,4704	,73998
OBESTt6	25	5,30	8,90	7,3676	,83681
OBESTt7	25	5,08	9,50	7,4232	,99664

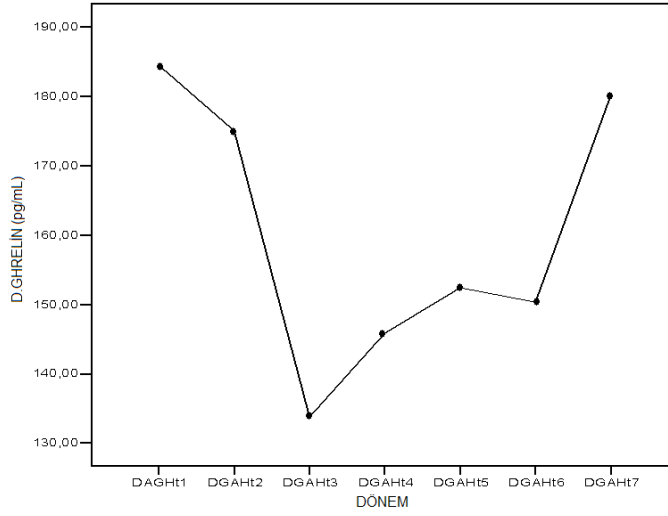


Şekil 13. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum açil ghrelin değerleri

Yapılan ölçümlerde serum açil ghrelin değerlerinde kademeli olarak bir düşüş saptandı. Hasta ısısı 30 derece olduğunda en düşük değerler tespit edildi (16,2±5 pg/ml) Sonra yeniden artarak eski değerlerine ulaşıldı (23,9±7 pg/ml)

Tablo 4. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum açil ghrelin değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
pg/ml	25	10,50	40,00	20,3800	6,84696
AGAht2	25	9,50	42,00	20,3800	7,09795
AGAht3	25	8,50	24,00	16,2200	5,15000
AGAht4	25	8,00	36,50	18,8600	6,03552
AGAht5	25	13,00	31,50	19,9400	4,34530
AGAht6	25	9,50	43,50	20,8800	7,58875
AGAht7	25	9,50	44,00	23,9000	7,86077



DAGAht1: Anestezi induksiyonu öncesi serum desaçil ghrelin değeri,
DAGAht2: KPB öncesi serum desaçil ghrelin değeri,
DAGAht3: Kros klemp alınmadan 5 dakika önce serum desaçil ghrelin değeri,
DAGAht4:kros klemp alındıktan 5 dakika sonra serum desaçil ghrelin değeri
DAGAht5:protamin infüzyonu sonrası serum desaçil ghrelin değeri,
DAGAht6: Postop. 24. saat deki serum desaçil ghrelin değeri,
DAGAht7: Postop.48. saat deki serum desaçil ghrelin değeri

Şekil 14. Hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum desaçil ghrelin değerleri

Yapılan ölçümlerde serum desaçil ghrelin değerlerinde kademeli olarak bir düşüş saptandı. Hasta ısı 30 derece olduğunda en düşük değerlere inildi (133 ± 76 pg/ml). Daha sonra yeniden artarak operasyon öncesi değerlerine ulaşıldı (180 ± 80 pg/ml).

Tablo 5. hastaların anestezi induksiyon aşamasından postoperatif 48. saate kadar takip edilen serum desaçil ghrelin değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
pg/ml	25	82,00	316,00	184,4800	69,81471
DAGAht2	25	60,00	386,00	175,0400	97,73283
DAGAht3	25	42,00	276,00	133,7600	76,14311
DAGAht4	25	28,00	264,00	145,8400	64,81749
DAGAht5	25	34,00	380,00	152,4000	80,56881
DAGAht6	25	32,00	248,00	150,3200	60,80482
DAGAht7	25	14,00	280,00	180,1600	80,43407

4. TARTIŞMA

İskemik kalp hastalığı, miyokardın oksijen gereksinimi ve karşılanabilen oksijen arasındaki dengesizlikten kaynaklanan kalp hastalığıdır. Klinik endikasyonlarına göre, iskemik kalp hastalığının tedavi seçeneklerinden birisi de koroner arter bypass greftlemedir (KABG). Koroner arter bypass cerrahisi günümüzde tüm dünyada yaygın ve sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Kalp cerrahisi sırasında tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi, genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerektirir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinesiyle sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir. Ekstrakorporeal dolaşım, gerekli durumlarda hastanın soğutulmasına (hipotermi), bazen de geçici olarak dolaşımın tam olarak durdurulmasına (total sirkulatuar arrest) olanak verir. Günümüzde kullanılmakta olan KPB tekniğine bağlı olarak, çeşitli organ ve sistemlerde farklı derecelerde işlev bozuklukları meydana gelmesine rağmen, bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin tamirine olanak sağlayan ve çoğunlukla alternatifsiz bir yöntemdir.

KPB sırasında başta santral sinir sistemi ile kalp olmak üzere organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için sistemik hipotermi uygulanması ve operasyon sonunda ise hastanın yeniden ısıtılması gerekmektedir. Soğuma ile her 10 °C de metabolizma %50 yavaşlar, iskemik hasar azalır (22). Hipotermi derinliğine göre dört gruba ayrılır: hafif (35-32°C), orta dereceli (32-28°C), derin (28-18°C) ve çok derin (18-14°C) olmak üzere. Orta dereceli hipotermi rutin kardiyak cerrahide en sık kullanılan hipotermi şeklidir. Avantajları metabolik ihtiyaçların ısı ile azalması ve soğuk kardiyopileji ile kalp kası arasındaki ısı farkının az olmasından dolayı kardiyak iskeminin güvenli olmasıdır (117).

Bir organı besleyen arterlerde kan akımının kısmen veya tamamen kesilmesi sonucu iskemi tablosu oluşmaktadır. İskemiye uğramış bölgedeki hücreler aerobik metabolizmayı sağlayamadıkları için gerekli enerjiyi anaerobik yolla sağlamaya çalışırlar. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler doku perfüzyonu kesildiği için dokuda birikir. Kan akımının yeniden sağlanmasıyla biriken bu metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler sistemik dolaşıma karışır ve tüm

vücuda yayılırlar. Angina pectoris, miyokard infarktüsü, anjioplasti, trombotik stroke, periferik arterlerde gelişen tromboembolik olaylar, kardiyak cerrahi girişim ve organ transplantasyonları gibi birçok olayda iskemi reperfüzyon hasarı kaçınılmazdır (118, 119). Reperfüzyon hasarının tipik sonuçları intraselüler enzimlerin salınımı, kalsiyumun hücre içine girişi, kalsiyum hemostazındaki değişiklikler ve hücre membranında ayrışma sonucu sarkolemmal fosfolipidlerin parçalanmasıdır. Bu son olay ölümcül reperfüzyon hasarı olup hücre ve doku nekrozu gelişir (35).

İlk defa 1953 yılında John H. Gibbon tarafından başarılı bir şekilde uygulanan kardiyopulmoner bypass, günümüzde de standart bir yöntem olarak önemini korumaktadır. Yaygın kullanımı nedeniyle KPB teknikleri ve komplikasyonları üzerine literatürde çok detaylı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında KPB uygulanan olgularda meydana gelen sistemik inflamatuvar yanıt geniş bir yere sahiptir. KPB sonrası meydana gelen bu patolojik tabloyu tanımlamada sepsis benzeri sendrom, hiperdinamik dolaşım, postperfüzyon sendromu, yaygın intravasküler pompa sonrası sendrom veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi çeşitli adlandırmalar kullanılmaktadır. Meydana gelen SIRS, pulmoner, renal, gastrointestinal, santral sinir sistemi, miyokardiyal disfonksiyon, koagulopati, vazokonstriksiyon, interstisyel sıvı miktarında artış, hemoliz, ateş, enfeksiyona karşı duyarlılığın artması ve lökositoz gibi çeşitli patolojik olaylara neden olmaktadır (121).

Proinflamatuvar sitokinler miyokardiyal kontraktileti belirgin olarak değiştirir, damar tonüsünü azaltır ve bu nedenle postoperatif dönemde düşük vasküler rezistansa neden olurlar.

Off-pump kardiyak cerrahi, uygun olgularda on pump tekniğe göre mükemmel bir alternatif olmakla birlikte off-pump yönteminin kullanılması teknik özellikler dışında fazla kolaylık sağlamamaktadır. İnflamatuvar yanıt oluşumunda KPB tek faktör olmadığından off-pump teknik inflamatuvar yanıt oluşumunu yeterince engelleyememektedir.

Sistemik inflamatuvar yanıt multifaktöriyel etkenlerle oluştuğundan komplikasyonları düzeltmek amacıyla uygulanacak tedavinde kombine tedavi olması gerekmektedir. Tek bir tedavi protokolünün başarılı olma olasılığı ne yazık ki

oldukça düşüktür. Bu nedenle bazı cerrahi merkezlerde steroid ve aprotinin uygulaması, heparin kaplı dolaşım sistemlerinin kullanılması ve operasyonda ultrafiltrasyon gibi yöntemler rutin olarak uygulanmaktadır.

Ghrelın 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik (aa) peptid yapıda bir hormondur (38). Ghrelın çok fonksiyonlu bir polipeptid olup kardiyovasküler sistem üzerine birtakım koruyucu etkilere sahiptir. Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşturulmuş grupta anlamlı derecede azalmış kardiyak fonksiyon, ciddi hasarlı miyokardiyal doku, apoptotik hücre sayısında artış, mRNA ve endoplazmik retikulum stres proteinlerinde aşırı bir salınım artışı tespit edilmiştir. Yapılan ghrelın enjeksiyonu sonrasında kalp fonksiyonlarının ciddi oranda düzeldiği, miyokardiyal hasar ve apoptozun azaldığı, Endoplazmik Retikulum markerlerinin de azaldığı tespit edilmiştir. İnvitro çalışmalarda Ghrelinin ratların kalp dokusunda direkt olarak miyokardiyal endoplazmik retikulum cevabını inhibe ettiği görülmüştür. Ghrelın kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumaktadır. Bu etkisini de miyokardiyal endoplazmik retikulum cevabını inhibe ederek göstermiştir (123). Miyokard dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada da Ghrelinin sol ventrikül üzerinde remodelingi azalttığı ve renal ve kardiyak düzeyde sempatik aktivitenin baskılandığı da tespit edilmiştir. Ghrelın uygulanan grupta MI sonrasında sol ventrikül dilatasyonunun ciddi anlamda azaldığı görülmüş ve LVEDP da düşüş, kalp hızında düşüş, sol ventrikül basınç farklılıklarının daha az olduğu belirlenmiştir. MI nün indüklediği kalp hızının artışı ve plazma epinefrin konsantrasyonlarının ghrelın ile baskılandığı tespit edilmiştir (124). Gönüllü insan deneklerine ghrelın verildiğinde kan basıncını kalp hızını değiştirmeden düşürdüğü bulunmuştur (58). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ghrelinin kronik kalp yetmezliğindeki faydalı etkilerinin oluşan antienflamatuvar cevabın inhibisyonu ile olduğu gösterilmiştir (125). Biz de çalışmamızda serum açıl ghrelın seviyelerinin anestezisi indüksiyon evresinde sabit kaldığını hasta ısısı 30°C olduğunda en düşük seviyeye indiğini, ısınmayla beraber yeniden artıp postoperatif 48. saatte bazal değerlerinin üzerinde olduğunu tespit ettik. Mevcut olan ghrelın ile ilgili bilgilere dayanarak ghrelındaki bu postoperatif yükseliş, KPB' a karşı bilinen antienflamatuvar yanıtı sekonder olabilir. KPB esnasında bazal değerinin altında

ölçülen ghrelin değerinin de pompa esnasında düşürülen vücut ısısına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ghrelinin kalp kasında bulunan reseptörlere etkiyle de iskemi sonrasında oluşan bir cevap olarak KPB sonunda artabilir. Belki de yakın gelecekte ghrelinin hormon olarak kullanımı ile iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde bir kullanım alanı ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda ekzojen verilen ghrelinin, sol ventrikül remodelingini ve enddiastolik basıncını azalttığı bu yolla da kalp kası üzerine olumlu etkilerini gösterdiği de düşüncelerimizi desteklemektedir. Baktığımız desaçile ghrelin seviyeleri olarak açile ghreline oranla anlamlı farklı değerler tespit edilmemiştir. Yapısı itibariyle desaçile ghrelin yapısında yağ asidi bulundurmayan ghrelin olduğundan benzer uyarılara benzer oranlarda değişiklikler gösterdiğini düşünüyoruz. Ghrelin ve Growth Hormon Salgılayıcı Peptidlerin kardiyak ve vasküler bağlanma alanlarının belirlenmesi ile kardiyovasküler hastalıklar için gelecekte bir tedavi seçeneği oluşturulabileceği seçeneği de ileri çalışmalarla belirlenebilecektir (126). Bu çalışmalar aynı zamanda kardiyositlerde, endotel hücrelerinde ve osteoblastlarda ghrelinin hücrel apoptosisi inhibe ettiğini de göstermiştir (127). Belki de yakın gelecekte ghrelin potansiyel bir yeni kardiyoprotektif hormon olarak erken MI sonrasında kullanılabilir (124).

Zhang ve ark. (68) 2005 yılında, yeni keşfedilmiş insan ghrelin geninin 11 memeli türünde preproghrelin dizilerini karşılaştırırken ghrelin ilişkili olarak obestatin ismini verdikleri yeni bir peptid bulmuşlardır. Obestatinin alınımının mide boşalmasını yavaşlattığı ve ghrelinin beslenmeye olan uyarıcı etkisine karşı ters etki yarattığı belirtilmiştir (69). Ghrelin açlığı uyaran bir peptid iken, obestatin açlığı baskılayan anoreksijenik bir peptid olarak görünmektedir (67). Çalışmamızda bulunan obestatin değerlerinin anestezi induksiyon aşamasından KPB'a giriş sürecine kadar olan dönemde giderek azalmış, KPB'dan çıkışla beraber de bir miktar artmış ancak bu artış, bazal değerlere ulaşmamıştır. Obestatin değerlerindeki bu düşüşü hastaların operasyon öncesi aç bırakılmasına bağlıyoruz. Plazma obestatin konsantrasyonları obezite, yüksek karbonhidratlı besin alınımı ve açlık-tokluk durumlarında değişmektedir (70).

Ritossa tarafından 1962'de keşfedilen Isı Sok Proteinleri (HSP), ilk olarak 30 dakika süreyle 37°C'de ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25oC ısıya düşürülen *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) tükürük bezi hücrelerindeki kromozomal

kümelerde tariflenmiştir (99, 100). HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında çevresel stres, ısı soku, oksidanlar veya ağır metallere maruziyet; stresin olmadığı durumlar, normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; çeşitli hastalık halleri, iskemi veya inflamasyon sayılabilir (99, 100, 102, 103). HSP 70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altındaki protein agregasyonunu engelleyerek miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. HSP 70 hücreleri iskemi, travma gibi zararlı etkilerden korumaktadır. HSP 70 in artışı ciddi ölçüde miyokardiyal hücrelerin dayanıklılığını arttırmaktadır. KABG uygulanan hastalarda HSP 70 bu etkisi ile koruyucu bir rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada KABG uygulanan hastaların %40 inde uygulanan HSP 70 ile zararlı etkilerin azaltıldığı ve koroner arter hastalığının da surveyinde bir artış olduğu tespit edilmiştir (128). KABG postoperatif dönemde inflamatuvar cevaplar ile birliktedir. HSP 70 de iskemi tarafından indüklenmektedir. KABG sonrasında miyokard dokusunda ve dolaşımdaki HSP 70 düzeyleri artmış bulunmuştur. İnvitro çalışmalarda HSP 70 in adaptif immünite için aktive olduğu gözlemlenmiştir. KPB dolaşımında daha fazla HSP 70 e neden olur. Bu dolaşan HSP 70 ler hücrel hasar ya da stresin bir işareti olabilirler. HSP ler immunoregülatör olarak hastanın postoperatif dönemde korunması için önemli olabilir (129). HSP lerin serum değerlerinin on pump KABG yapılan hastalarda arttığı tespit edilmiştir (130). Bunun nedeni olarak koroner bypass operasyonu esnasındaki immunomodülasyon gereği apoptosis ilişkili proteinlerin artışının İmmun sistem tarafından aktive edilmesi olduğu düşünülebilir (130). Biz de çalışmamızda bulduğumuz HSP 70 değerleri olarak anestezi indüksiyonundan pompaya giriş sürecine kadar olan dönemdeki bir düşüşün ardından KPB'a giriş anından itibaren olan ve bypass süresince bazal değerlerinin üzerinde seyreden serum HSP 70 değerlerinin bu konuda daha önce yapılan çalışmalarla da ilişkilendirilerek on pump KABG ameliyatlarında HSP 70 in of pump KABG ye oranla ciddi oranda yüksek çıkması arasında benzer bir ilişki saptamış bulunmaktayız. Pompa çıkışı dönem ile postoperatif 48. saate kadar dönemdeki HSP 70 değerlerinin bazal değerlerin de altında olmasını biz cerrahi stresin ortadan kalkmasına bağlıyoruz. Çünkü operasyonun doğası gereği bu dönemde cerrahiye bağlı gelişen stres cevabının en az düzeylerde olduğu bilinmektedir. Miyokardiyal ısı şok proteinleri kalp yetmezliği geliştirilerek yapılan deneysel çalışmalarda anlamlı

derecelerde değişiklik göstermektedir (131). HSP 70 aynı zamanda miyokardiyal korumada da rol oynamaktadır (132).

Sonuç: Bu çalışmamızda iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda en geçerli tedavi yöntemi olan kardiyopulmoner by pass tekniği ile koroner arter cerrahisi uyguladığımız hastalarda operasyon esnasında ve sonrasında serum ghrelin, obestatin ve HSP 70 değerlerinin değişimini gözlemlemeyi amaçladık.

Kullandığımız parametreler arteryel tansiyon değişiklikleri, kalp hızı değişiklikleri, pulmoner arter basınç değişiklikleri, pulmoner kapiller wedge basınç değişimleri, CVP değişimleri, kan şekeri değişimleri, serum Na, K, Ca, laktat değerleri, serum açil ghrelin, desaçil ghrelin, obestatin ve HSP 70 değerleri olmuştur.

Bu çalışmada bulduğumuz hemodinamik sonuçlarda Tansiyon arteryel, kalp hızı, PAP, PCWP ve CVP değerlerinin operasyonun şartları gereği bizim beklediğimiz ve olması gereken değerler ile yakın ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Bakılan diğer hemodinamik ölçümlerden olan CO, CI, SVR ve PVR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar çıkması nedeniyle bu ölçümlerin sonuçlarını değerlendirmeye almadık.

Çalışmamızda bulduğumuz biyokimyasal parametreler olarak kan şekeri, Na, K, Ca ve laktat değerlerinde bu konuyla ilgili bilinen, yapılmış çalışmalardaki değerlere benzer şekilde olduğunu bulduk.

Operasyon süresince anestezi indüksiyonundan itibaren postoperatif 24. saate kadar olan laktat değerlerindeki yükselişin vücutta oluşan iskemi ve travmaya bir cevap olduğunu düşünüyoruz ki postoperatif 24 ve 48. saatlerdeki ölçümlerde bulunan laktat değerlerinin tekrar normale gelmesi bu düşüncemizi desteklemektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Beck C. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg* 1935; 102: 801-802.
2. Woo YJ, Gardner TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. In: bChon LH, Edmuds LH. *Cardiac surgery in the adult*: 2003: 581-625.
3. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessel and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J* 1946; 55: 117-119.
4. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31: 735-736.
5. Gruenzig AR. Transluminal dilatation of artery stenosis. *Lancet* 1978; 2: 263-266.
6. Kolessov VL. Mammary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54: 535-544.
7. Goetz RH, Rohman M, Haller JD. Internal mammary –coronary anastomosis: a nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 378-386.
8. Bishop ML, Duben JL, Fody EP. *Clinical chemistry, Principles, procedures, correlations*. Chapter 20. Fourth edition, New York: 2000; 429-430.
9. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart /issociation Task Force on Practice Guidelines Artery Bypass Graft Surgery. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1262-1347.

10. Kolesov VI, Kolesov EV. Twenty years results with internal thoracic artery-coronary artery anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 360-361.
11. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990; 121: 378-386.
12. Carpentier A, Guermonperez JL, Deloche A, Frechette C, Dubost C. The aorta-to coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 111-121.
13. Calaiore AM, Teodori G, Di Giammarca G, D'Annunzio E, Angelini R, Vitolla G, Maddestra N. Coronary revascularization with the radial artery: New interest for an old conduit. *J Card Surg* 1995; 10: 140-146.
14. Hearle M, Tonagel F, Schaller HE. Collateral arterial pathways in the forearm. *Surg Radiol Anat* 2003; 13.
15. Tsui JC, Sauza DS, Filbey D. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg* 2002; 35: 356-362.
16. Stoney WS, Alford WC, Burrus GR. The fate of arm veins used for aorta-coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 522-526.
17. Gibbon JH RJ. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171-173.
18. Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954; 28: 331-334.
19. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Mayo Clin Proc* 1954; 30: 201-202.

20. Edmunds LH RJ, Saksena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiotomy suction return. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 306-323.
21. Hessel EA II. Cardiopulmonary bypass circuitry and cannulation techniques. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 55.
22. Davies LK. Hypothermia. Physiology and clinical use. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (ed): *Cardiopulmonary bypass*. Baltimore: Wiliams & Wilins, 1993: 140-154.
23. Glover JR, Lindquist S. Hsp104, Hsp 70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998; 94: 73–82.
24. Orenstein JM, Sato N, Aaron B, Buchholz B, Bloom S. Microemboli observed in deaths following cardiopulmonary bypass surgery: silicone antifoam agents and polyvinyl chloride tubing as sources of emboli. *Hum Pathol* 1982; 13: 1082-1090.
25. Knopp EA, Bauman FG, Pratt D. Release of particulate matter from extracorporeal tubing: ineffectiveness of standard arterial line filters during bypass. *J Cardiovasc Surg* 1982; 23: 470-476.
26. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997; 112: 676-692.
27. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.
28. Weigand MA, Hörner C, Bardenheuer HJ, Bouchon A. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 455-475.

29. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of inflammatory response. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 385-405.
30. Roth A, Dibbelt L, Eichler W. Blood levels of atrial natriuretic peptide, endothelin, cortisol and ACTH in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery with cardiopulmonary bypass. *J Endocrinal Invest* 2001; 24: 777-785.
31. Lin TC, Li CY, Tsai CS. Neutropil-mediated secretion and activation of matrix metalloproteinase-9 during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anest Analg* 2005; 100: 1554-1560.
32. Asberg AE, Videm V. Inhibition of platelet receptors involved in neutropil-platelet interaction in model cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2007; 31: 617-626.
33. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973; 5: 395-407.
34. Bulkley BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery: The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 1977; 56: 906-913.
35. Sochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later: what do we know and what would we like to know? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1422-1428.
36. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning." *Circulation* 1990; 82: 723-738.
37. Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG, Stern MD, Zweier JL. Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 2354-2361.

38. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
39. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroend* 2004; 25: 27-68.
40. Aydin S, Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 76-89.
41. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
42. Aydin S. Proposal for the abbreviation of ghrelin the appetite hormone. *Horm Res* 2006; 66: 206.
43. Groschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem* 2004; 50: 457-458.
44. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522.
45. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
46. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
47. Stenstrom B, Furnes MW, Tommeras K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1384-1391.

48. Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, et al. Postoperative ghrelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy. *J Surg Res* 2006; 130: 1-7.
49. Wierup N, Yang S, McEvilly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 301-310.
50. Mitchell SE, Nogueiras R, Rance K, Rayner DV, Wood S, Dieguez C, Williams LM. Circulating hormones and hypothalamic energy balance: regulatory gene expression in the Lou/C and Wistar rats. *J Endocrinol* 2006; 190: 571-579.
51. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486: 213-216.
52. Caminos JE, Gualillo O, Lago F, Otero M, Blanco M, Gallego R, et al. The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1285-1292.
53. Aydin S, Ozercan İH, Dagli F, Aydin S, Kumru S, Kilic N, et al. Ghrelin is present in human teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 368-372.
54. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26: 647-652.
55. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon; ghrelin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196-201
56. Hiroyuki Kaiya veerle M, Darras, Kenji K. Ghrelin in birds: its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science* 2007; 44: 18.
57. Aydin S, Ozercan HI, Aydin S, Ozkan Y, Dagli F, Oguzoncul F. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol Rhythm Res* 2006; 37: 169-177

58. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1483-1487.
59. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977-982.
60. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71-77.
61. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues? *Endocrine* 2001; 14: 133-135.
62. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res* 2005; 20: 790-798.
63. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-480.
64. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4521-4524.
65. Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci* 2006; 26: 11052-11060.
66. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.

67. Gualillo O, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C. One ancestor, several peptides Posttranslational modifications of preproghrelin generate several peptides with antithetical effects. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 256: 1–8.
68. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
69. Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Obestatin – a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 161–165.
70. Gourcerol G, Million M, Adelson DW, Wang Y, Wang L, Rivier J, et al. Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides* 2006; 27: 2811-2819.
71. Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues- immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas and mammary glands. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 793–801.
72. Kapica M, Zabielska M, Puzio I, Jankowska A, Kato I, Kuwahara A, et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats-preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 123-130.
73. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Comm* 2007; 357: 264–269.
74. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 593–597.

75. Huda MSB, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obesity* 2007; 1–7.
76. Seim I, Collet C, Herington AC, Chopin LK. Revised genomic structure of the human ghrelin gene and identification of novel exons, alternative splice variants and natural antisense transcripts. *BMC Genomics* 2007; 8: 1-45.
77. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Wang LG, Wang WZ, Lin, et al. Inhibitory effect of obestatin on glucose-induced insulin secretion in rats. *Biochem Biophys Res Comm* 2008; 369: 969-972.
78. Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides* 2009; 30: 439-444.
79. Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader–Willi syndrome. *Am J Med Genet* 2007; 143: 415–421.
80. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 Signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13–20.
81. Pan W, Tu H, Kastin AJ. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: Obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides* 2006; 27: 911–916.
82. Smet BD, Thijs T, Peeters TL, Depoortere I. Effect of peripheral obestatin on gastric emptying and intestinal contractility in rodents. *Neurogastroent Motil* 2007; 19: 211–217.
83. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006; 404: 222–226.
84. Yamamoto I, Numao M, Sakaguchi Y, Tsushima N, Tanaka M. Molecular characterization of sequence and expression of chicken GPR39. *Gen Comp Endocr* 2007; 151: 128–134.

85. Catalan V, Gómez-Ambrosi J, Rotellar F, Silva C, Gil MJ, Rodríguez A, et al. The obestatin receptor (GPR39) is expressed in human adipose tissue and is downregulated in obesity-associated type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 598–601.
86. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, et al. Comment on “obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake”. *Science* 2007; 315: 766.
87. Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, Yang J, Kang Chang G, Dun NJ. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006; 191: 481–489.
88. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic β -cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of β -cell mass and function *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
89. Zhao CM, Furnes MV, Stenström B, Kulseng B, Chen D. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 575-587.
90. Egido EM, Hernández R, Marco J, Silvestre AR. Effect of obestatin on insulin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regul Peptides* 2009; 152: 61–66.
91. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006; 66: 81-88.
92. Granata R, Settanni F, Trovato L, Destafanis S, Gallo D, Muccioli G, et al. Unacylated as well as acylated ghrelin promotes cell survival and inhibit apoptosis in HIT-T15 pancreatic beta-cells. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 19-22.

93. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, Rudholm T, Hellstrom PM, Naslund E, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Brit J Pharmacol* 2007; 150: 58–64.
94. Carlini VP, Schioth HG, Debarioglio RS. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Bioph Res* 2007; 352: 907–912.
95. Moechars D, Derpoortere I, Moreaux B, De Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR-39-obestatin receptorknock-out Mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-41.
96. Camina JP, Campos JF, Caminos JE, Dieguez J, Casanueva FF. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells regulatory mechanism. *J Cell Physiol* 2007; 211: 1-9.
97. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirsty. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 37-43.
98. Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 295–301.
99. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally induced injury heat-shock protein expression in cells and tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066; 222-242.
100. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, Gastpar R. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18; 563-565.
101. Hightower LE, Guidon PT. Selective release from cultured mammalian cells of heat-shock proteins that resemble gliaaxon transfer proteins. *J Cell Physiol* 1989; 138, 257-266.

102. Terzioglu E. Isı soku proteinleri. GümüŖdiŖ G, Doğanavsargil E (Ed.): Klinik Romatoloji. Deniz Matbaası, İstanbul, 1999: 51-53.
103. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, JacQuin C. Hsp 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002; 18; 490-505.
104. Bukau B, Horwich AL. The Hsp 70 and Hsp 60 chaperone machines. *Cell* 1998; 92: 351–366.
105. Netzer WJ, Hartl FU. Protein folding in the cytosol: chaperonin-dependent and independent mechanisms. *Trends in Biochemical Sciences*,1998; 23: 68–73.
106. Narberhaus F. A-Crystallin-type heat shock proteins: socializing minichaperones in the context of a multichaperone network. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2002; 66: 64–93.
107. Morimoto RI, Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotec* 1998; 16: 833–838.
108. Glover JR, Lindquist S. Hsp104, Hsp 70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998; 94: 73–82.
109. Ellgaard L, Helenius A. ER quality control: towards an understanding at the molecular level. *Curr Op Cell Biol* 2001; 13: 431–437.
110. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res* 1999; 248: 30–43.
111. Repasky E, Issels R. Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia* 2002; 18; 486-489.
112. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı Ŗok proteinleri ve hastalıklardaki rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000; 20; 187-194.

113. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA. Induction of stress proteins in a panel of Mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18; 552-562.
114. Ellis RJ, Van Der Vies SM. Molecular chaperones. *Ann Rev Biochem* 1991; 60: 321-347.
115. Mosser DD, Caron AW, Bourget L. Role of the human heat shock protein hsp 70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17; 5317-5327.
116. Nikfarjam M, Muralidharan V, Su K. Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity following thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia* 2005; 21; 319-332.
117. McCullough JN, Reich D. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 2005; 67: 1895-1899.
118. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973; 5: 395-407.
119. Bulkley BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery: The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 1977; 56: 906-913.
120. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning." *Circulation* 1990; 82: 723-738.
121. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997; 112: 676-692.
122. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.
123. Zhang G, Teng X, Liu Y, Cai Y. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by ghrelin protects against ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Peptides* 2009; 30: 1109-1116

124. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke D, Tokudome T. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: 426–432.
125. Huang C, Yuan M, Huang H, Wu G. Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect. *Peptides* 2009; 30: 2286–2291.
126. Cao J, H Ong, Chen C. Effects of ghrelin and synthetic GH secretagogues on the cardiovascular system. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2006; 17: 1-6.
127. Miao Y, Xia Q, Hou Z, Zhehg Y. Ghrelin protects cortical neuron against focal ischemia/reperfusion in rats *Bioch Biopy Res Comm* 2007; 359: 795-800.
128. Dybdahla B, Wahba A, Haaverstad R, Garstad I. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: more heat-shock protein 70 is released after on-pump surgery *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 985–992.
129. Yang M, Hu S, Wu B, Miao Y. Ghrelin inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity via upregulating heat-shock protein 70. *Bioch Biopy Res Comm* 2007; 359: 373-378.
130. Szerafin T, Hoetzenecker K, Hacker S, Horvath A. Heat shock proteins 27, 60, 70, 90, and 20S proteasome in on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 80–88.
131. Tanonaka K, Toga W, Yoshida H, Takeo S. Myocardial heat shock protein changes in the failing heart following coronary artery ligation. *Heart, Lung Circ* 2003; 12: 60-65.
132. Okubo S, Wildner O, Shah M, Chelliah J. Gene transfer of heat-shock protein 70 reduces infarct size in vivo after ischemia/reperfusion in the Rabbit. *Heart Circulation* 2001; 103: 877-881.

6. ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Ankara'nın Polatlı ilçesinde doğdum. İlk, ortaokul ve liseyi Adana'da okudum. Üniversite öğrenimime 1989 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp, 1996 yılında mezun oldum. Erciş devlet hastanesi ve Başlamış sağlık ocağında çalıştım. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi AD'da Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evli ve üç çocuk babasıyım.