

ARTICLE TYPE: REVIEW ARTICLE

Perfüzyon Pratiğinde Biyobelirteçler: Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Perspektifler
Biomarkers in Perfusion Practice: Current Approaches and Clinical PerspectivesMehmet Ramat^{1*}, Mahmut Padak²¹Harran University, Institute of Health Sciences, Department of Perfusion Technologies, Şanlıurfa, Turkey, mehmet_ramat1@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4922-6708²Harran University, Institute of Health Sciences, Department of Perfusion Technologies, Şanlıurfa, Turkey, mpadak@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6863-1907

ÖZET

Amaç: Kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında ve sonrasında gelişen hemodilüsyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili endotel, renal, nörolojik, miyokardiyal, inflamatuvar ve hemostaz biyobelirteçlerinin klinik önemini güncel kanıtlar ışığında bütüncül olarak değerlendirmek; risk sınıflaması ve kişiselleştirilmiş tedaviye katkıları ortaya koymak.

Materyal ve Metot: Konuya ilişkin güncel literatür gözden geçirilmiş; KPB uygulanan hastalarda biyobelirteçlerin (endotel glikokaliks ürünleri, renal hasar belirteçleri, nörospesifik proteinler, kardiyak belirteçler ve hemostaz göstergeleri) tanısal/öngörülse değerini inceleyen klinik çalışmalar ve derlemeler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Tek biyobelirteç temelli yaklaşımlar ile panel/çoklu belirteç ve hasta başı (TEG/ROTEM) fonksiyonel test entegrasyonunu inceleyen çalışmalar özellikle dikkate alınmıştır.

Bulgular: KPB'de biyobelirteçler çok eksenli etkilenimi ortaya koymaktadır: Endotel glikokaliks yıkım ürünleri (özellikle syndecan-1) damar bariyerinin bozulmasını ve kapiller kaçak riskini yansıtırken, renal ekseninde NGAL ile TIMP-2-IGFBP7 akut böbrek hasarını serum kreatinine kıyasla daha erken dönemde öngörebilmektedir. Nörolojik etkilenimde S100B, NSE ve GFAP, ameliyat sonrası bilişsel bozulma ve deliryum riskine işaret eden nörospesifik göstergeler olarak öne çıkmaktadır. Miyokardiyal stres ve prognoz değerlendirmesinde yüksek duyarlılıklı troponinler ile NT-proBNP güçlü öngörücülük sergilemekte; hemostaz dengesinde ise D-dimer, trombin-antitrombin (TAT) kompleksleri ve viskoelastik testler (TEG/ROTEM) kanama-tromboz yönetiminde tamamlayıcı bilgi sağlamaktadır. Bununla birlikte tek bir belirtece dayalı karar verme, özgüllük ve zamanlama sınırlılıkları nedeniyle yetersiz kalmakta; panel temelli değerlendirmelerin hasta başı fonksiyonel testlerle entegrasyonu daha güvenilir ve klinik olarak işe yarar bir yaklaşım sunmaktadır.

Tartışma ve Sonuç: KPB pratiğinde biyobelirteçlerin erken komplikasyon saptaması, risk düzeylemesi ve tedavinin kişiselleştirilmesi açısından belirgin potansiyeli vardır. Endotel, renal, nörolojik, kardiyak ve hemostatik eksenleri birlikte izleyen panel-temelli yaklaşımlar ile TEG/ROTEM gibi fonksiyonel testlerin entegrasyonu, tek belirtece dayalı kararların sınırlılıklarını azaltır ve klinik doğruluğu artırır. Rutin perfüzyon pratiğine sistematik entegrasyon; kapiller kaçak, AKI, nörokognitif bozulma, kardiyak disfonksiyon ve kanama/tromboz dengesizliğinin daha erken ve hedefe yönelik yönetimini mümkün kılabilir. Bununla birlikte, standardize eşik değerlerin belirlenmesi ve çok merkezli, geniş ölçekli klinik çalışmaların yürütülmesi, bulguların genellenebilirliğini ve klinik uygulamaya tam aktarımını sağlamak için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner Bypass, Biyobelirteç, Endotel Glikokaliks, Akut Böbrek Hasarı, Viskoelastik Testler

ABSTRACT

Objective: To holistically evaluate the clinical significance of endothelial, renal, neurological, myocardial, inflammatory, and hemostasis biomarkers associated with hemodilution, ischemia-reperfusion injury, and systemic inflammatory response during and after cardiopulmonary bypass (CPB) in light of current evidence; to demonstrate their contribution to risk stratification and personalized therapy.

Materials and Methods: A review of current literature on the subject was conducted, and clinical studies and reviews examining the diagnostic/predictive value of biomarkers (endothelial glycocalyx products, renal injury markers, neurospecific proteins, cardiac markers, and hemostasis indicators) in patients undergoing CPB were comparatively evaluated. Studies examining the integration of single-biomarker-based approaches with panel/multimarker and point-of-care (TEG/ROTEM) functional testing were particularly considered.

Results: Biomarkers in CPB reveal multiaxial interactions: Endothelial glycocalyx degradation products (especially syndecan-1) reflect vascular barrier disruption and the risk of capillary leak, while in the renal axis, NGAL and TIMP-2-IGFBP7 can predict acute kidney injury at an earlier stage compared to serum creatinine. In neurological involvement, S100B, NSE, and GFAP stand out as neurospecific indicators indicating postoperative cognitive impairment and delirium risk. In the assessment of myocardial stress and prognosis, high-sensitivity troponins and NT-proBNP exhibit strong predictive value; in the balance of hemostasis, D-dimer, thrombin-antithrombin (TAT) complexes, and viscoelastic tests (TEG/ROTEM) provide complementary information in the management of bleeding-thrombosis. However, decision-making based on a single marker remains inadequate due to specificity and timing limitations; Integrating panel-based assessments with point-of-care functional tests offers a more reliable and clinically relevant approach.

Discussion and Conclusion: Biomarkers in CPB practice have significant potential for early complication detection, risk stratification, and treatment personalization. Integrating functional tests such as TEG/ROTEM with panel-based approaches that monitor endothelial, renal, neurological, cardiac, and hemostatic axes together reduces the limitations of single-marker-based decisions and increases clinical accuracy. Systematic integration into routine perfusion practice may enable earlier and more targeted management of capillary leak, AKI, neurocognitive impairment, cardiac dysfunction, and bleeding/thrombosis imbalance. However, establishing standardized thresholds and conducting large-scale, multicenter clinical trials are necessary to ensure the generalizability of the findings and their full translation into clinical practice.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass, Biomarkers, Endothelial Glycocalyx, Acute Kidney Injury, Viscoelastic Testing

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mehmet Ramat, Harran University, Institute of Health Sciences, Department of Perfusion Technologies, Şanlıurfa, Turkey, mehmet_ramat1@harran.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4922-6708

Atıf /Cite: Ramat M, Padak M. Perfüzyon Pratiğinde Biyobelirteçler: Güncel Yaklaşımlar ve Klinik Perspektifler. Mehes Journal. 2025;3(4):46-64.



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

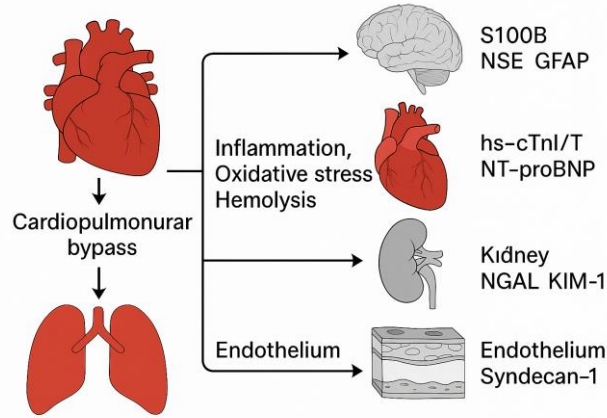
GİRİŞ

Krdiyopulmoner bypass (KPB), modern kalp cerrahisinin temel yapıtaşlarından biri olarak milyonlarca hastanın yaşamını kurtarmakta ve cerrahlara güvenli, kansız ve hareketsiz bir operasyon alanı sağlamaktadır. Ancak bu ileri teknolojik yöntem, organizmayı fizyolojik sınırların ötesinde çoklu biyolojik streslere maruz bırakır. Ekstrakorporeal devrede kanın yapay yüzeylerle teması, hemodilüsyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, hipotermi ve sistemik inflamatuvar yanıt; endotel bütünlüğü, mikrosirkülasyon, renal fonksiyon, nörolojik süreçler ve miyokardiyal hücre sağlığı üzerinde doğrudan etkiler yaratarak postoperatif komplikasyon riskini artırmaktadır (1).

Son yıllarda artan kanıtlar, KPB'nin yalnızca kardiyak destek sağlamadığını, aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres üzerinden organ hasarını tetiklediğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, komplikasyonların erken dönemde saptanabilmesi için biyobelirteçler klinik karar süreçlerinde kritik bir konuma yerleşmiştir. Endotel bütünlüğünün bozulmasını yansıtan syndecan-1, akut böbrek hasarı için NGAL ve KIM-1, nörolojik etkilenmede S100B ve NSE, miyokardiyal stres ve nekrozda ise yüksek duyarlılıklı troponinler ve NT-proBNP giderek daha fazla araştırılan göstergeler arasında yer almaktadır (2,3).

Biyobelirteçlerin değeri yalnızca tanısal sınırdan kalmamaktadır; prognozun öngörülmesinde, yüksek riskli hasta gruplarının belirlenmesinde ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde de önemli katkılar sağlamaktadır. Örneğin, NT-proBNP'nin perioperatif dönemdeki yüksek düzeyleri, kardiyak cerrahi sonrası advers olaylarla güçlü bir ilişki göstermektedir (4). Ancak tek biyobelirteç yaklaşımı çoğu zaman özgüllük ve duyarlılık açısından sınırlıdır. Bu nedenle güncel eğilim, panel bazlı biyobelirteç kombinasyonlarının ve hasta başı fonksiyonel testlerin (örn. tromboelastografi, rotasyonel tromboelastometri, yakın kızılötesi spektroskopisi) birlikte kullanılmasına yönelmektedir. Böylece komplikasyonların daha erken ve güvenilir biçimde saptanması mümkün olmakta, hasta güvenliği ve postoperatif iyileşme süreçleri güçlendirilmektedir (2).

Bu çalışma, perfüzyon pratiğinde biyobelirteçlerin güncel yaklaşımlar ve klinik perspektifler ışığında değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Ele alınacak literatür sentezi, biyobelirteçlerin sadece tanısal ve prognostik değerini değil, aynı zamanda klinik karar süreçlerine entegrasyon potansiyelini de tartışmaya açacaktır. Böylelikle biyobelirteçlerin, KPB sonrası organ disfonksiyonlarının önlenmesi ve tedavi edilmesinde hasta merkezli vizyonu nasıl destekleyebileceği irdelenecektir.



Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass sürecinde farklı organ sistemlerine yönelik etkiler ve ilişkili biyobelirteçler.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, KPB pratiğinde kullanılan biyobelirteçleri değerlendirmeye yönelik narratif derleme niteliğinde tasarlanmıştır. Amaç, son yıllarda yayımlanan klinik ve deneysel verileri sentezleyerek biyobelirteçlerin tanısallık, prognostik ve tedaviye yön verici değerlerini ortaya koymaktır.

Veri Kaynakları ve Arama Stratejisi

Literatür taraması PubMed, Web of Science, Scopus ve Cochrane Library veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Aramalar Ocak 2000 – Aralık 2024 tarihleri arasında kapsamış olup yalnızca İngilizce dilinde yayımlanmış makaleler dahil edilmiştir. Kullanılan anahtar sözcükler şunlardır:

- “cardiopulmonary bypass” OR “CPB”
- “biomarkers” OR “endothelial biomarkers” OR “renal biomarkers” OR “neurological biomarkers” OR “cardiac biomarkers” OR “inflammatory biomarkers”
- “perfusion practice” OR “cardiac surgery”

Bu anahtar sözcükler Boolean operatörleri (“AND”, “OR”) ile kombine edilmiştir.

Veri Çıkarımı ve Sentez

Çalışmalar iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak taranmış, başlık-özet incelemesi sonrası tam metin değerlendirmesi yapılmıştır. Elde edilen veriler şu başlıklar altında organize edilmiştir:

- Endotel biyobelirteçleri (örn. syndecan-1, hyaluronan, heparan sülfat)
- Renal biyobelirteçler (örn. NGAL, KIM-1, Cystatin C, TIMP-2·IGFBP7)
- Nörolojik biyobelirteçler (örn. S100B, NSE, GFAP)
- Miyokardiyal biyobelirteçler (örn. hs-cTnI, hs-cTnT, NT-proBNP)
- Hemostaz ve inflamasyon biyobelirteçleri (örn. D-dimer, TAT, IL-6, CRP, PCT)

Veriler niteliksel olarak sentezlenmiş, biyobelirteçlerin klinik kullanım alanları tanısal değer, prognostik performans, organ koruma stratejilerine katkı başlıkları altında tartışılmıştır.

Etik Boyut

Bu çalışma, insan veya hayvan üzerinde doğrudan deneysel bir uygulama içermediğinden etik kurul onayı gerektirmemektedir. İncelenen tüm makaleler daha önce yayımlanmış ve kamuya açık erişimde olan çalışmalardır.

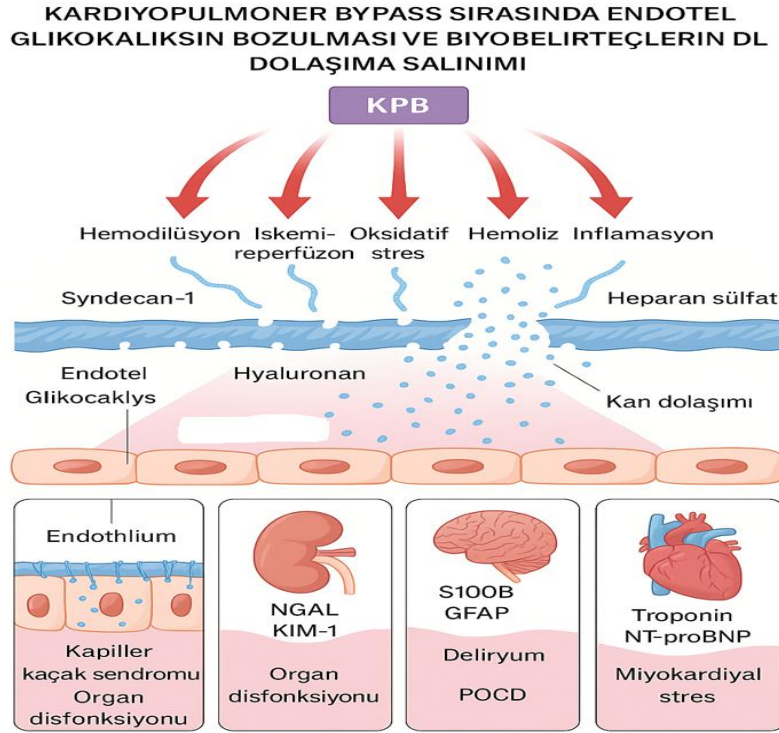
LİTERATÜR İNCELENMESİ

Endotel Glikokaliks ve Damar Bütünlüğü

Endotel hücre yüzeyini kaplayan glikokaliks tabakası (EGL), damar sağlığının korunmasında kritik bir yapısal ve işlevsel bariyer olarak öne çıkar. Bu karmaşık makromoleküler ağ; damar geçirgenliğini düzenler, hemodinamik değişimlere duyarlı bir mekanosensör işlevi görür, inflamatuvar hücrelerin adezyonunu sınırlayan antiinflamatuvar bir kalkan oluşturur ve hemostatik dengeye katkıda bulunur (5). KPB sırasında kanın yapay yüzeylerle teması, hemodilüsyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıt gibi faktörler, EGL'nin bütünlüğünü bozarak kapiller kaçak sendromu, organ perfüzyon bozuklukları ve inflamatuvar süreçlerin şiddetlenmesi ile sonuçlanır.

KPB sonrası dolaşıma geçen syndecan-1 (SDC-1), heparan sülfat ve hyaluronan gibi glikokaliks parçalarının, endotel hasarının güvenilir biyobelirteçleri olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin, Li ve ark., dolaşımdaki glikokaliks ürünlerinin kardiyak arrest sonrası prognoz değerlendirmesinde güçlü belirteçler olduğunu bildirmiştir (6). Bu bulgu, kalp cerrahisi bağlamında da EGL döküntülerinin klinik öngörü değeri taşıyabileceğini ortaya

koymaktadır. Benzer şekilde, Úurko-Cofek ve ark., KPB sırasında gelişen oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin EGL bütünlüğünü bozduğunu, bunun da postoperatif komplikasyon riskini artırdığını rapor etmiştir (7).



Şekil 2. Kardiyopulmoner bypass sırasında endotel glikokaliksın bozulması ve biyobelirteçlerin dolaşıma salınımı (yazarlar tarafından oluşturulmuştur)

Bu veriler, glikokaliksın yalnızca pasif bir yapısal bariyer değil, aynı zamanda perfüzyon pratiğinde komplikasyonların erken öngörülmesinde kullanılacak dinamik bir biyobelirteç kaynağı olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, literatürdeki heterojenlik özellikle örnekleme zamanlarındaki farklılıklar, cerrahi tekniklerdeki değişkenlikler ve biyobelirteç eşik değerlerinin standart olmayışı bu göstergelerin rutin klinik pratiğe entegrasyonunu sınırlamaktadır (5,8).

Renal Hasar Biyobelirteçleri

KPB sonrası gelişen akut böbrek hasarı (ABH), uzamış yoğun bakım ihtiyacı, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili ciddi bir komplikasyondur. Bununla birlikte, klinikte yaygın kullanılan serum kreatinin ve idrar çıkışı gibi parametreler, böbrek hasarını yalnızca geç dönemde yansıttığından, erken müdahale için gereken zaman penceresi çoğunlukla

kaçırılmaktadır. Bu nedenle, erken ve hassas biyobelirteçlere yönelik araştırmalar perfüzyon pratiğinde giderek artmaktadır (9,10).

Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), KPB sonrası ilk saatlerde hızla yükselerek ABH gelişimini kreatinin artışından çok daha önce öngörebilmektedir. NGAL'ın klinik değerini gösteren geniş ölçekli bir meta-analiz, 53 çalışma ve 7000'den fazla hasta verisini incelemiş; plazma NGAL'ın ABH ve şiddetini öngörmeye güçlü performans sergilediğini (AUROC \approx 0,82–0,83) raporlamıştır (11). Güncel sistematik derlemeler de NGAL ve benzer idrar biyobelirteçlerinin, özellikle ilk 24 saatte yüksek prediktif değer sunduğunu doğrulamaktadır (12).

Böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) ve Cystatin C, özellikle tübüler hasarın erken göstergeleri olarak dikkat çekmektedir. Bu biyobelirteçler, perfüzyona bağlı renal stresi kreatinin yükselmeden önce yakalayabilmektedir. Ayrıca Cystatin C ve N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG) gibi renal belirteçlerin, NT-proBNP ve cTnI gibi kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılması, kalp cerrahisine bağlı ABH (CSA-AKI) için erken klinik tahmin modellerinin doğruluğunu anlamlı şekilde artırmıştır (8).

TIMP-2·IGFBP7 paneli (NephroCheck®), tübüler hücrelerin “stres yanıtını” ve hücre döngüsü duraklamasını yansıtan biyobelirteçler üzerinden erken renal hasarı gösterebilmektedir. Kardiyak cerrahi hastalarında farklı zaman noktalarında ölçülen TIMP-2·IGFBP7 düzeylerinin ABH gelişimi ile ilişkili olduğu ve klinik risk modellerine ek prognostik değer kattığı bildirilmiştir (13). Bu bulgular, panel tabanlı biyobelirteç kullanımının tek belirtece göre daha güvenilir sonuçlar sunduğunu desteklemektedir.

Son dönemde yapılan çok merkezli prospektif çalışmalar, tek biyobelirteç kullanımının sınırlılıklarını vurgulayarak çoklu biyobelirteç panellerinin tanısal gücünü ortaya koymuştur. Örneğin, Kiss ve ark. tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analiz, idrar biyobelirteçlerinin (NGAL, KIM-1, IL-18 gibi) kombinasyon halinde kullanımının, kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH'yi öngörmeye tek bir belirtece kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığını göstermiştir (12). Ayrıca, Perez ve ark. tarafından *JTCVS Open*'da yayımlanan güncel bir çalışmada, postoperatif 4. saatte ölçülen myoglobin, haptoglobin ve IL-1RA düzeylerinin bağımsız öngörücüler olduğu bildirilmiş ve bu panelin klinik modellerin öngörü gücünü anlamlı biçimde artırdığı rapor edilmiştir (14).

Nörolojik Hasar Biyobelirteçleri (S100B, NSE, GFAP)

KPB sırasında ortaya çıkan mikroembolik yük, hipoperfüzyon ve sistemik inflamatuvar yanıt, merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyerek nörolojik komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu nedenle, nörospesifik biyobelirteçlerin (örn. S100B, nöron-spesifik enolaz [NSE], glial fibriler asidik protein [GFAP]) değerlendirilmesi, olası beyin hasarı ve postoperatif deliryum (POD) riskinin erken dönemde belirlenmesinde önemli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Literatürde S100B ve NSE düzeylerinin postoperatif bilişsel bozukluk (POCD) ve deliryum ile ilişkili olabileceği, GFAP'nin ise yeni ve tamamlayıcı bir aday biyobelirteç olarak öne çıktığı bildirilmektedir (15,16).

S100B: KPB sonrası erken dönemde S100B düzeyindeki artış, sıklıkla mikroembolizasyon ve bilişsel etkilenme ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, S100B yalnızca merkezi sinir sisteminden değil, aynı zamanda ekstrakraniyal dokulardan ve cerrahi sahadan geri kazanılan kandan da salınabilmektedir. Bu durum biyobelirtecin klinik özgüllüğünü sınırlamakta, sonuçların özellikle örneklem zamanı ve kardiyotomi kanı geri dönüşü (cardiotomy suction) gibi teknik faktörler bağlamında yorumlanmasını gerekli kılmaktadır (16). Güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, S100B düzeyindeki yükselişin POCD ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu, ancak standart cut-off değerleri ve örneklem protokollerindeki heterojenlik nedeniyle klinik kullanımının sınırlı kaldığını ortaya koymuştur (15).

NSE: NSE, nöronal hasarın duyarlı bir göstergesidir; ancak hemolize bağlı yalancı yüksekliğe yatkınlığı nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Kardiyak cerrahi hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada, hemoliz şiddeti ile NSE düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve NSE'nin yorumunda hemoliz kontrolünün kritik önemde olduğu vurgulanmıştır (17). Bu bulgu, CPB'nin hemolize yatkın bir ortam oluşturduğu düşünüldüğünde, NSE'nin tek başına tanısal gücünü sınırlar ve serbest hemoglobin gibi hemoliz belirteçleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

GFAP: Glial fibriler asidik protein (GFAP), astrositik hasarı yansıtan bir biyobelirteç olup, son yıllarda özellikle perioperatif ve yoğun bakım bağlamında araştırmalarda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Kalp cerrahisi için literatür S100B ve NSE kadar geniş olmasa da, güncel kanıtlar GFAP'nin iskemik ve hipoksik beyin hasarını değerlendirmede değerli bir tamamlayıcı belirteç olabileceğini göstermektedir. Örneğin, Jungner ve ark., neonatal açık kalp cerrahisi hastalarında GFAP, nörofilament hafif zincir (NfL) ve tau protein düzeylerini incelemiş; bu biyobelirteçlerdeki artışın postoperatif dönemde gelişen beyaz cevher lezyonları

ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (18). Benzer şekilde, travmatik beyin hasarı literatüründen elde edilen bulgular GFAP'nin sistemik dolaşımında güvenilir şekilde ölçülebileceğini ve nöronal hasarı yansıtabileceğini ortaya koymuştur (19). Bu veriler, GFAP'nin panel tabanlı yaklaşımlara eklendiğinde özgüllüğü artırma kapasitesine sahip olduğunu düşündürmektedir. Ancak rutin klinik kullanıma geçebilmesi için daha geniş örneklemli, prospektif ve standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik sonuç ve deliryum bağlantısı: Kalp cerrahisi sonrası postoperatif deliryum (POD) insidansı, yapılan sistematik taramalarda %2,8 ile %63,8 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (20). Ayrıca meta-analizler, POD gelişiminin morbidite, mortalite ve hastane yatış süresinde anlamlı artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir; örneğin Lin ve arkadaşlarının çalışmasında POD'nun gelişen hastalarda ventilatör süresinin uzadığı, yoğun bakım kalış süresi ve toplam hastane yatışının istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (21). Güncel Avrupa Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Cemiyeti (ESAIC) kılavuzu, postoperatif deliryumun (POD) önlenilebilir bir durum olduğunu ve yönetimde risk temelli, çok bileşenli stratejilerin (örneğin, non-farmakolojik önleme paketleri; seçilmiş olgularda dikkatle planlanan farmakolojik yaklaşımlar) uygulanmasını önermektedir (22). Bu bağlamda, nörospesifik biyobelirteçler tek başına tarama aracı olarak rutin kullanıma girmese de klinik değerlendirme ve panel yaklaşımlarıyla birlikte özellikle yüksek riskli hastalarda erken uyarı sistemleri kapsamında değerli olabilir (22).

Miyokardiyal Stres ve Hasar Biyobelirteçleri

KPB sırasında uygulanan aortik klemp, iskemi-reperfüzyon hasarı, hipotermi ve sistemik inflamatuvar yanıt, miyokardiyal stresin ve perioperatif hasarın temel belirleyicileri arasında yer almaktadır. Bu fizyopatolojik süreçler sonucunda dolaşımdaki miyokardiyal hasar biyobelirteçlerinde belirgin artışlar gözlenmektedir. Klinik pratikte en sık kullanılan belirteçler arasında yüksek duyarlılıklı kardiyak troponinler (hs-cTnI/T), kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve B-tipi natriüretik peptidler (BNP/NT-proBNP) bulunmaktadır.

Troponinler, kardiyak miyosit nekrozunun en duyarlı ve özgül belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Kardiyak cerrahi sonrası troponin düzeylerindeki yükseliş, yalnızca perioperatif miyokardiyal nekrozu değil, aynı zamanda 30 günlük mortalite ve uzun dönem sağkalımı da öngörebilmektedir. Örneğin, Devreaux ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, yüksek duyarlılıklı troponin I düzeylerinin 30 günlük mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu

gösterilmiştir (23). Benzer şekilde yapılan meta-analizler de, cerrahi sonrası troponin artışlarının prognozla güçlü ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (24).

CK-MB, troponinlere kıyasla daha düşük özgüllük göstermektedir. Bununla birlikte, bazı merkezlerde hâlen rutin olarak kullanılmakta; özellikle postoperatif erken dönemdeki artışların kros klemp süresi ve pompa zamanı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (24). Ancak güncel kılavuzlar, CK-MB'nin klinik değerinin sınırlı olduğunu ve troponinlere üstünlük sağlamadığını vurgulamaktadır.

BNP ve NT-proBNP, ventrikül duvar gerilimini ve hemodinamik stresi yansıtan biyobelirteçlerdir. Kardiyak cerrahi sonrası bu peptidlerdeki yükseliş, yalnızca akut kardiyak yüklenmeyi değil, aynı zamanda postoperatif kalp yetmezliği ve uzamış yoğun bakım ihtiyacı ile de ilişkili bulunmuştur. Gong ve arkadaşlarının meta-analizinde, perioperatif NT-proBNP düzeylerinin kardiyak cerrahi geçiren hastalarda majör kardiyak olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (3).

Sonuç olarak, tek bir biyobelirtecin sınırlılıkları nedeniyle, panel bazlı yaklaşımlar önerilmektedir. Örneğin, troponin ile NT-proBNP'nin birlikte değerlendirilmesi, hem miyosit nekrozunu hem de hemodinamik stresi yansıtarak risk sınıflamasında daha yüksek doğruluk sağlamaktadır (23,3).

İnflamatuvar ve Oksidatif Stres Biyobelirteçleri

KPB, kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon süreci ve hipotermi gibi faktörler nedeniyle güçlü bir sistemik inflamatuvar yanıt başlatmaktadır. Bu süreçte proinflamatuvar sitokinlerin (ör. IL-6, IL-8, TNF- α) belirgin artışı, hem damar geçirgenliğinde yükselme hem de multiorgan disfonksiyonunun tetiklenmesi ile yakından ilişkilidir (25). Ayrıca, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) gibi akut faz belirteçleri, postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan parametrelerdir. CRP çoğunlukla non-spesifik inflamasyon göstergesi iken, PCT özellikle cerrahi sonrası enfeksiyon ve sepsis ayırımında daha değerli bulunmuştur (26).

Oksidatif stres, KPB'nin bir diğer kritik patofizyolojik sonucudur. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, endotel glikokaliksin parçalanması, lipid peroksidasyonu ve hücrel hasar ile sonuçlanır. Bu sürecin biyobelirteçleri arasında malondialdehit (MDA), 8-iso-prostaglandin F2 α (izoprostanlar) ve total antioksidan kapasite (TAC) ölçümleri öne çıkmaktadır. Örneğin,

daha uzun CPB süresi ile MDA düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiş; bu durum oksidatif stresin perfüzyon süresine duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (27).

Güncel yaklaşımlar, inflamatuvar ve oksidatif stres yanıtlarını azaltmayı hedeflemektedir. Biyouyumlu devreler, mini-ekstrakorporeal dolaşım (MiECC) ve kortikosteroid ya da antioksidan ajan kullanımı, sitokin salınımını ve oksidatif stres belirteçlerini sınırlayabilmektedir (28). Bununla birlikte, mevcut literatür farklı merkezlerde kullanılan ölçüm yöntemlerindeki heterojenlik ve örnekleme zamanlarındaki değişkenlik nedeniyle bu biyobelirteçlerin standart klinik algoritmalara entegrasyonunun henüz sınırlı olduğunu göstermektedir.

Klinik çıkarım: İnflamatuvar ve oksidatif stres biyobelirteçleri, KPB sonrası komplikasyonların patofizyolojisini anlamada kritik rol oynar; ancak tek başlarına sınırlı prediktif güce sahiptirler. Bu nedenle, bu belirteçlerin endotel, renal ve miyokardiyal biyobelirteçlerle panel halinde değerlendirilmesi, organ hasarının bütüncül bir şekilde öngörülmesine katkı sağlayabilir.

Hemoliz ve Serbest Hemoglobin Biyobelirteçleri

KPB sırasında kanın pompa ve oksijenatör gibi yapay yüzeylerle teması, yüksek kesme stresine maruz kalması ve kardiyotomi kanının geri dönüşü, intravasküler hemolize yol açan başlıca teknik faktörlerdir. Bu süreçte eritrosit membranlarının parçalanması sonucu dolaşıma plazma serbest hemoglobin (fHb) geçer, haptoglobin düzeyleri azalır ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktiviteleri artar (29). Hemolizin şiddeti, özellikle kullanılan pompa tipi (roller vs. santrifüj) ve perfüzyon süresi ile yakından ilişkilidir.

Plazma serbest hemoglobin, yalnızca eritrosit yıkımının pasif bir ürünü değil, aynı zamanda biyolojik olarak aktif bir toksindir. Serbest Hb, nitrik oksit (NO) ile yüksek afiniteyle bağlanarak endotel bağımlı vazodilatasyonu baskılar, bu da vazokonstriksiyon ve vazopleji riskini artırır. Ayrıca hemoglobinin parçalanma ürünleri, böbrek tübül hücrelerinde demir birikimine yol açarak nefrotoksisiteyi tetikler ve akut böbrek hasarı (ABH) gelişme riskini yükseltir (30).

KPB sonrası hemoliz ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif çalışmalarda, fHb artışının organ disfonksiyonu ve mortalite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Vermeulen Windsant ve arkadaşları (29), CPB sırasında fHb yükselişinin postoperatif komplikasyonlar ve olumsuz sonuçlarla korele olduğunu ortaya koymuştur (29). Benzer

şekilde, Billings ve arkadaşları (31), kalp cerrahisi hastalarında yüksek fHb düzeylerinin böbrek fonksiyon kaybı ile güçlü bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir (31). Bu nedenle, plazma serbest hemoglobin hem bir biyobelirteç hem de potansiyel bir terapötik hedef olarak önem kazanmaktadır.

Klinik yansıma: Rutin laboratuvar parametreleri (LDH, haptoglobin) yanında plazma serbest Hb ölçümleri, hemolizin erken tanımlanması ve yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hemolizi sınırlamaya yönelik stratejiler arasında biyouyumlu kaplamalı devrelerin kullanımı, uygun pompa seçimi, kardiyotomi kanının geri dönüşünün azaltılması ve bazı durumlarda plazmaferez veya hemofiltrasyon gibi kan arıtma yöntemleri yer almaktadır (29, 30).

Hemostaz ve Koagülasyon Biyobelirteçleri

KPB sırasında kanın ekstrakorporeal devrede yapay yüzeylerle teması, hemodilüsyon, sistemik heparinizasyon ve protaminle antikoagülasyonun geri çevrilmesi, hemostatik sistemi çok boyutlu bir stres testine tabi tutar. Bu dönemde trombin üretimi hızlanır, fibrinoliz dinamikleri yeniden ayarlanır ve trombosit işlevi zedelenebilir; sonuçta ortaya çıkan tablo yalnızca laboratuvar parametrelerinin değil, hastanın kanama-tromboz dengesinin “klinik anlamını” da okumayı gerektirir. Bu nedenle, klasik biyobelirteçlerle (D-dimer, TAT, PAI-1/tPA) ve hasta başı viskoelastik testlerin (TEG/ROTEM) birlikte kullanımı, hem tanısal netlik hem de prognoz öngörüsü için güçlü ve tamamlayıcı bir yaklaşım sunar (32).

D-dimer, fibrin yıkımını yansıttığı için KPB sonrası fibrinolitik aktivitenin pratik bir göstergesidir ve çeşitli serilerde kanama ile transfüzyon gereksinimiyle ilişkilendirilmiştir (1,33). Bununla birlikte, antikoagülasyon yeterliyse intraoperatif dönemde her zaman yükselmeyebileceğine dair veriler de vardır; bu nokta klinik yorumda ihtiyat gerektirir (34).

Trombin–antitrombin (TAT) kompleksleri, KPB’nin tetiklediği erken prokoagülan yanıtı duyarlı bir göstergedir. TAT artışı, mikrosirkülatuvar bozukluklar ve hedef organ etkilenimiyle ilişkilendirilebilir; pediatrik KPB’de erken koagülasyon değişiklikleri ile akut böbrek hasarı arasındaki bağı işaret eden yeni veriler bu biyobelirtecin klinik önemini destekler (35).

Fibrinolitik denge açısından tPA sekresyonu KPB başlangıcında artarken, PAI-1’deki gecikmeli yükseliş postoperatif dönemde fibrinoliz direncine zemin hazırlayabilir; bu fizyoloji erken dönemde kanama, geç dönemde ise tromboz eğilimi bakımından farklı klinik sonuçlara

yansır (36,37). Güncel bir gözlemsel çalışma, kalıcı fibrinoliz direncinin yoğun bakım desteği gereksinimiyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir (38).

Son on yılda TEG/ROTEM tabanlı kanama yönetimi algoritmaları, kan ürünü kullanımını azaltma ve yeniden eksplorasyon riskini düşürme açısından randomize çalışmalar, kılavuzlar ve meta-analizler tarafından desteklenmektedir (32,39). En güncel sistematik derlemeler, viskoelastik rehberli transfüzyon stratejilerinin “standart” laboratuvar yaklaşımlarına kıyasla klinik fayda sağlayabildiğini yinelemektedir (40). Ayrıca ERAS Cardiac uygulama setleri intraoperatif antifibrinolitik, cell-saver ve POC viskoelastik testlerin rutinleşmesini önermektedir (41).

Klinik çıkarım: D-dimer, TAT ve PAI-1/tPA eksenindeki değişimler sistemik koagülasyon-fibrinoliz dengesinin yönünü gösterirken; TEG/ROTEM hastaya özgü gerçek zamanlı pıhtı oluşumu-stabilitesi-fibrinoliz bilgisi sağlar. Bu ikili yaklaşım, KPB pratiğinde kanama ve tromboz riskini daha erken ve daha isabetli öngörmeyi mümkün kılar; uygun antifibrinolitik dozları (örn. traneksamik asit) ve hedefe yönelik komponent tedavisini belirlemede kliniğe doğrudan değer sunar (42).

Mikrosirkülasyon ve Doku Perfüzyonu Biyobelirteçleri

KPB, sistemik hemodinamik parametreler normal sınırlarda seyretse dahi mikrosirkülasyon ve doku oksijenasyonu üzerinde belirgin bozulmalara yol açabilmektedir. Bu nedenle, organ fonksiyonlarının korunması ve komplikasyonların önlenmesi için yalnızca kalp debisi veya arter basıncı gibi makrohemodinamik göstergelere güvenmek yetersizdir. Klinik pratikte laktat, santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂), miks venöz oksijen saturasyonu (SvO₂) ve yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS) gibi parametreler, oksijen sunumu ve tüketimi dengesinin değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçlerdir.

Laktat, hipoperfüzyonun en sık kullanılan biyokimyasal belirteçidir. Son yıllarda yapılan gözlemsel ve derleme çalışmaları, intraoperatif ve postoperatif yüksek laktat düzeylerinin kardiyak cerrahi sonrası akut böbrek hasarı (AKI), uzamış ventilatör ihtiyacı, yoğun bakım süresi ve mortalite ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir (43,44). Bununla birlikte, laktat yalnızca doku hipoperfüzyonunu değil, aynı zamanda metabolik stres, kortikosteroid kullanımı ve karaciğer fonksiyon bozukluklarını da yansıtabildiği için tek başına özgül bir belirteç değildir.

SvO₂ ve ScvO₂, global oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin invaziv olarak izlenmesini sağlar. Kardiyak cerrahi sonrası düşük SvO₂ değerlerinin hem 30 günlük hem de 1 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle SvO₂ <60 eşik değeri, yüksek riskli hasta grubunu ayırt etmede güçlü bir prognostik belirteçtir (45). Bu nedenle, “goal-directed perfusion” stratejileri kapsamında SvO₂/ScvO₂ hedeflemesi organ koruyucu yaklaşımların merkezine yerleşmiştir.

Son olarak, NIRS tabanlı ölçümler bölgesel serebral ve periferik oksijenasyonu non-invaziv olarak izlemeye imkân tanır. Güncel veriler, postoperatif 24 saat içinde düşük serebral oksijen saturasyonlarının, özellikle nörolojik komplikasyonlar ve uzamış yoğun bakım ihtiyacı ile korele olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yapay zekâ tabanlı analizler, intraoperatif verilerle postoperatif laktat düzeylerinin tahmin edilebileceğini ve böylece erken dönemde riskli hastaların belirlenebileceğini göstermektedir (46).

Biyobelirteç Grubu	Örnek Biyobelirteçler	Klinik Önemi	Literatür Kaynağı
Endotel	Syndecan-1, Hyaluronan, Heparan sülfat	Endotel glikokaliks bütünlüğünün bozulmasını ve kapiller kaçak riskini yansıtır	5,6,7,8
Renal	NGAL, KIM-1, Cystatin C, TIMP-2·IGFBP7	Akut böbrek hasarını kreatinin artışından çok daha erken dönemde öngörür	9,10,11,12,13
Nörolojik	S100B, NSE, GFAP	Postoperatif bilişsel bozukluk ve deliryum riskini işaret eder; erken beyin hasarı belirteçleridir	15,16,17
Miyokardiyal	hs-cTnI/T, CK-MB, NT-proBNP	Miyokardiyal stres ve nekrozu yansıtır; kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörür	23,24
Hemostaz / Koagülasyon	D-dimer, TAT, PAI-1/tPA, TEG/ROTEM	Koagülasyon-fibrinoliz dengesini yansıtır; kanama ve tromboz riskini belirlemede kullanılır	32,33,34,35,36
İnflamasyon / Oksidatif Stres	IL-6, CRP, PCT, MDA, İzoprostanlar	Sistemik inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresi yansıtır; komplikasyonlarla ilişkilidir	26,27,28
Hemoliz	Serbest hemoglobin, Haptoglobin, LDH	Hemolize bağlı organ hasarı ve NO biyoyararlanımının azalmasıyla ilişkili	29,30

Tablo 1. Kardiyopulmoner Bypass Pratiğinde Kullanılan Biyobelirteçler

TARTIŞMA

Bu derlemede ele alınan bulgular, KPB sırasında gelişen organ disfonksiyonlarının patofizyolojik çeşitliliğini ve biyobelirteçlerin bu süreçlerdeki kritik rolünü bir kez daha ortaya koymaktadır. KPB'nin sağladığı hemodinamik stabiliteye rağmen, kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıt; endotel bütünlüğünden renal

fonksiyona, nörolojik durumdan miyokardiyal sağlığa kadar pek çok sistemi etkilemektedir (1). Bu bağlamda biyobelirteçler, yalnızca biyokimyasal değişimleri göstermekle kalmamakta, aynı zamanda klinik sonuçların öngörülmesinde de vazgeçilmez araçlar haline gelmektedir.

Endotel biyobelirteçleri (örn. syndecan-1), vasküler bütünlüğün bozulmasını yansıtarak kapiller kaçak ve organ disfonksiyonunu öngörmeye önemlidir. Ancak klinik uygulamada bu belirteçlerin eşik değerleri henüz standardize edilmemiştir. Renal biyobelirteçler arasında özellikle NGAL ve TIMP-2·IGFBP7, akut böbrek hasarının (ABH) erken öngörülmesinde güçlü parametrelerdir. Kellum ve arkadaşlarının vurguladığı gibi, klasik belirteçler (serum kreatinin, idrar çıkışı) hasarın yalnızca geç yansımalarını verirken, yeni nesil biyobelirteçler erken müdahaleye olanak tanımaktadır (9).

Nörolojik biyobelirteçler (S100B, NSE, GFAP), KPB sonrası bilişsel bozukluk ve deliryum riskini değerlendirmede giderek daha fazla araştırılmaktadır. Ancak S100B'nin ekstrakraniyal kaynaklardan da salınabilmesi, klinik özgüllüğünü sınırlamaktadır. GFAP'nin yeni ve daha özgül bir biyobelirteç olarak ön plana çıkması, gelecekte panel temelli yaklaşımlarda önemli katkılar sağlayabilir (16).

Miyokardiyal biyobelirteçler (yüksek duyarlılıklı troponinler ve NT-proBNP), perioperatif kardiyak stresin ve uzun dönem mortalitenin güçlü belirteçleridir. Gong ve arkadaşlarının meta-analizi, NT-proBNP'nin majör kardiyak olayları öngörmeye bağımsız bir prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir (3). Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin klinik yorumunda hastanın bazal kardiyak fonksiyonları ve komorbid durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

Hemostaz ve inflamasyon biyobelirteçleri (D-dimer, TAT, IL-6, CRP, PCT), KPB sırasında koagülasyon-fibrinoliz dengesinin ve sistemik inflamatuvar yanıtın seyrini yansıtır. Bu parametreler özellikle kanama yönetimi ve enfeksiyon ayırımında faydalıdır; ancak klinik spesifiteleri sınırlıdır (2). Günümüzde panel bazlı değerlendirmelerin ve hasta başı fonksiyonel testlerle entegrasyonun (örn. ROTEM, TEG, NIRS) bu sınırlılıkları aşmada daha etkin olduğu görülmektedir.

SONUÇ

KPB, modern kalp cerrahisinin vazgeçilmez bir aracı olmasına karşın, çoklu organ sistemlerinde disfonksiyon riskini beraberinde getirmektedir. Bu derlemede sunulan bulgular, KPB'nin endotel bütünlüğü, mikrosirkülasyon, renal fonksiyon, nörolojik süreçler ve

miyokardiyal sağlık üzerindeki etkilerinin biyobelirteçler aracılığıyla daha erken ve güvenilir biçimde izlenebileceğini ortaya koymaktadır.

Endotel glikokaliks ürünleri, NGAL ve KIM-1 gibi renal stres belirteçleri, S100B ve GFAP gibi nörolojik göstergeler, yüksek duyarlılıklı troponinler ve NT-proBNP gibi kardiyak biyobelirteçler; komplikasyonların tanımlanmasında ve prognozün öngörülmesinde güçlü bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, tek biyobelirtece dayalı yaklaşımların sınırlı özgüllük taşıması, panel bazlı değerlendirmelerin ve hasta başı fonksiyonel testlerle entegrasyonun önemini ön plana çıkarmaktadır.

Klinik açıdan bakıldığında, biyobelirteçlerin rutin uygulamaya entegrasyonu, bireyselleştirilmiş perfüzyon stratejilerinin geliştirilmesine, komplikasyonların daha erken dönemde saptanmasına ve hasta güvenliğinin artırılmasına katkı sunabilir. Ancak bu potansiyelin tam anlamıyla gerçekleşebilmesi için çok merkezli, geniş örneklemlili ve standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, biyobelirteçler yalnızca biyokimyasal parametreler değil; aynı zamanda kalp cerrahisinde erken tanı, prognoz ve kişiselleştirilmiş tedavi vizyonunu güçlendiren klinik araçlar olarak değerlendirilmektedir. Gelecekte yapılacak kapsamlı araştırmalar, biyobelirteçlerin hasta merkezli kalp cerrahisi pratiğinde daha etkin ve standart bir bileşen haline gelmesini sağlayacaktır.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama, yazımı, ana hatların bir kısmı veya tamamı dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden ve içeriğin bilimsel incelemesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay ve Rıza

Bu çalışma kamuya açık literatüre dayalı bir derlemedir; etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayımlanmasıyla ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması potansiyeli olmadığını beyan etmiştir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar çalışmanın tüm aşamalarına eşit ve ortak katkı sunmuştur: kavramsallaştırma ve çalışma tasarımı; yöntem ve arama stratejisi; literatür taraması ve çalışma seçimi; veri çıkarımı ve doğrulama; kalite/yanlılık değerlendirmesi; bulguların sentezi ve yorumu; görselleştirme/tablolama; yazım (özgün taslak) ile yazım (gözden geçirme ve düzenleme) ve

proje yönetimi. Eşit katkı beyanı: Yazarlar, isim sırasından bağımsız olarak eşit katkıda bulunmuştur. Tüm yazarlar makalenin son hâlini okuyup onaylamıştır.

Mali Destek/Fonlama

Bu çalışma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen herhangi bir kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Yazarlar herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2002;21(2):232–44.
2. Banerjee D, Feng J, Sellke FW. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass. *Front Surg.* 2024;11:1224068.
3. Gong Z, Xing D, Wu R, Zhang S, Ye C, Chen Y, et al. Prognostic value of N-terminal pro-form B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with congenital heart disease undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2022;12(6):853.
4. Shen H, He Q, Shao X, Lin YH, Wu D, Ma K, et al. Predictive value of NT-proBNP and hs-TnT for outcomes after pediatric congenital cardiac surgery. *Int J Surg.* 2024;110(6):3365–72.
5. Knežević D, Ćurko-Cofek B, Batinac T, Laškarin G, Rakić M, Šoštarić M, et al. Endothelial dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: A narrative review and clinical implications. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(5):213.
6. Li J, Qi Z, Sun C, Zhang Y, Gong L, Li Y, et al. Circulating glycocalyx shedding products as biomarkers for evaluating prognosis of patients with out-of-hospital cardiac arrest after return of spontaneous circulation. *Sci Rep.* 2024;14(1):17582.
7. Ćurko-Cofek B, Jenko M, Taleska Stupica G, Batičić L, Krsek A, Batinac T, et al. The crucial triad: Endothelial glycocalyx, oxidative stress, and inflammation in cardiac surgery—Exploring the molecular connections. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):10891.
8. Li J, Wu J, Lei L, Gu B, Wang H, Xu Y, et al. Combining cardiac and renal biomarkers to establish a clinical early prediction model for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2024;16(12):8399.
9. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):52.
10. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: A consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019209.
11. Sharrod-Cole H, Fenn J, Gama R, Ford C, Giri R, Luckraz H, et al. Utility of plasma NGAL for the diagnosis of AKI following cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):6436.
12. Kiss N, Papp M, Turan C, Kóti T, Madách K, Hegyi P, et al. Combination of urinary biomarkers can predict cardiac surgery-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2025;15(1):45.
13. Oezkur M, Magyar A, Thomas P, Stork T, Schneider R, Bening C, et al. TIMP-2*IGFBP7 (NephroCheck®) measurements at intensive care unit admission after cardiac surgery are predictive for acute kidney injury within 48 hours. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(3):456–67.
14. Perez SC, Manghelli JL, Khiabani AJ, Gelman AE, Schuessler RB, Damiano RJ, et al. Biomarkers of postoperative cardiac surgery-associated acute kidney injury: Narrowing the field. *JTCVS Open.* 2025. Advance online publication.
15. Hassani Ahangar M, Aghazadeh-Habashi K, Rahi A, Torabian A, Alavi I, Amirian Shayesteh K, et al. The significance of S100 β and neuron-specific enolase (NSE) in postoperative cognitive dysfunction following cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):811.
16. Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlaj-Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery.* 2001;48(6):1255–60.
17. Motoyoshi N, Tsutsui M, Soman K, Shirasaka T, Narita T, Kunioka S, et al. Neuron-specific enolase levels immediately following cardiovascular surgery are modulated by hemolysis due to cardiopulmonary bypass, making it unsuitable as a brain damage biomarker. *J Artif Organs.* 2024;27(2):100–7.

18. Jungner Å, Lennartsson F, Björkman-Burtscher I, Blennow K, Zetterberg H, Ley D, et al. Perioperative brain injury marker concentrations in neonatal open-heart surgery: A prospective observational study. *Front Pediatr.* 2023;11:1186061.
19. Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, Vámos Z, Amrein K, Synnot A, et al. Blood-based protein biomarkers for the management of traumatic brain injuries in adults presenting to emergency departments with mild brain injury: A living systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma.* 2021;38(8):1086–106.
20. Wang Y, Wang B. Risk factors of delirium after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):675.
21. Lin L, Zhang X, Xu S, Peng Y, Li S, Huang X, et al. Outcomes of postoperative delirium in patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:884144.
22. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Aceto P, Audisio R, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2024;41(2):81–108.
23. Devereaux PJ, Lamy A, Chan MT, Allard RV, Lomivorotov VV, Landoni G, et al. High-sensitivity troponin I after cardiac surgery and 30-day mortality. *N Engl J Med.* 2022;386(9):827–36.
24. Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow M, Bolliger D, Seeberger M, Filipovic M. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery—A meta-analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2010;37(2):399–406.
25. Paparella D, Galeone A, Venneri MT, Coviello M, Scarscia G, Marraudino N, et al. Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):290–7.
26. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med.* 2014;34(4):263–73.
27. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1198–204.
28. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G, SCORE Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: The deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(2):478–85.
29. Vermeulen Windsant IC, de Wit NC, Sertorio JT, van Bijnen AA, Ganushchak YM, Heijmans JH, et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol.* 2014;5:340.
30. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002;8(12):1383–9.
31. Billings FT IV, Ball SK, Roberts LJ II, Pretorius M. Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(11):1480–7.
32. Casselman FP, Lance MD, Ahmed A, Ascari A, Blanco-Morillo J, Bolliger D, et al. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCCP. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2025;40(5):ivae170.
33. Spiezia L, Di Gregorio G, Campello E, Maggiolo S, Bortolussi G, Stellin G, et al. Predictors of postoperative bleeding in children undergoing cardiopulmonary bypass: A preliminary Italian study. *Thromb Res.* 2017;153:85–9.
34. Comunale ME, Carr JM, Moorman RM, Robertson LK. Significance of D-dimer concentrations during and after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(4):477–81.
35. Minami S, Nagafuchi H, Yamada K, Abe T, Takeuchi I. Association between thrombin–antithrombin complex and acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery: A single-center retrospective observational study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231184465.
36. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2003;112(3):185–92.
37. Chandler W. The effects of cardiopulmonary bypass on fibrin formation and lysis: Is a normal fibrinolytic response essential? *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27(Suppl. 1):S63–8.
38. Coupland LA, Pai KG, Pye SJ, Butorac MT, Miller JJ, Crispin PJ, et al. Protracted fibrinolysis resistance following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A prospective observational study of clinical associations and patient outcomes. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024;68(6):772–80.
39. Demailly Z, Wurtz V, Barbay V, Surlémont E, Scherrer V, Compère V, et al. Point-of-care viscoelastic hemostatic assays in cardiac surgery patients: Comparison of Thromboelastography 6S, Thromboelastometry Sigma, and Quantra. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(6):948–55.
40. Kvisselgaard AD, Wolthers SA, Wikkelsø A, Holst LB, Drivenes B, Afshari A. Thromboelastography or rotational thromboelastometry guided algorithms in bleeding patients: An updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2025;69(1):e14558.

41. Salenger R, Hirji S, Rea A, Cangut B, Morton-Bailey V, Gregory AJ, et al. ERAS Cardiac Society turnkey order set for patient blood management: Proceedings from the AATS ERAS Conclave 2023. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;168(3):890–7.
42. Shi J, Zhou C, Pan W, Sun H, Liu S, Feng W, et al. Effect of high- vs low-dose tranexamic acid infusion on need for red blood cell transfusion and adverse events in patients undergoing cardiac surgery: The OPTIMAL randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;328(4):336–47.
43. Chen DX, Zhang YY, Xiong XL, Zhou L, Shi J. Association between intraoperative lactate levels and acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: A retrospective cohort study across two centers. *BMC Surg.* 2025;25(1):324.
44. Teixeira FDC, Fernandes TEDL, Leal KCDS, Ribeiro KRB, Dantas DV, Dantas RAN. Factors associated with increased lactate levels in cardiac surgeries: Scoping review. *Rev Bras Enferm.* 2024;77(1):e20230117.
45. Kaakinen TI, Ikäläinen T, Erkinaro TM, Karhu JM, Liisanantti JH, Ohtonen PP, et al. Association of low mixed venous oxygen saturations during early ICU stay with increased 30-day and 1-year mortality after cardiac surgery: A single-center retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):322.
46. Kobayashi Y, Peng YC, Yu E, Bush B, Jung YH, Murphy Z, et al. Prediction of lactate concentrations after cardiac surgery using machine learning and deep learning approaches. *Front Med.* 2023;10:1165912.