



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ELEKTİF ŞARTLARDA ÇALIŞAN KALPTE KORONER ARTER BAYPAS
GREFT OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA MİYOKARD HASARINI
DEĞERLENDİRMEDE KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
DÜZEYLERİNİN DİĞER BİYOBELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ELEKTİF ŞARTLARDA ÇALIŞAN KALPTE KORONER ARTER BAYPAS
GREFT OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA MİYOKARD HASARINI
DEĞERLENDİRMEDE KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
DÜZEYLERİNİN DİĞER BİYOBELİRTEÇLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet YILDIRIM

Danışman: Prof. Dr. İbrahim BARAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	35
Bulgular.....	37
Tartışma ve Sonuç.....	46
Kaynaklar.....	55
Kısaltmalar.....	62
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

ÖZET

Koroner arter baypas greft operasyonu, koroner arter hastalığı olan seçilmiş hasta gruplarında tedavi amaçlı olarak en sık kullanılan cerrahi yöntemdir. Klasik koroner arter baypas operasyonunda kardiyopleji sağlanarak hastanın dolaşımı ve kanın oksijenizasyonu bir kalp-akciğer pompası tarafından sağlanmaktadır. Bu yöntem cerrahlara daha rahat çalışma imkanı tanınmasına rağmen bu yöntemin kullanımı ile birlikte sistemik inflamatuvar yanıt gelişmesi, yüksek derecede iskemiye neden olması ve operasyon süresinin uzaması gibi birtakım istenmeyen etkilere sahiptir. Koroner arter cerrahisi sonrasında hasta takiplerinde oluşan iskemiye ve miyokardiyal hasarı değerlendirmek önemli bir yer tutmaktadır. Mevcut kullanılan yöntemler arasında hastanın monitörizasyonu ve biyokimyasal belirteç takibi olmasına rağmen özellikle kardiyak cerrahi sonrasında miyokardiyal hasarı değerlendirmek için daha duyarlı ve özgül biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada çalışan kalpte koroner arter baypas operasyonu (ÇKKB) yapılan bireylerde operasyon sonrası miyokard hasarının değerlendirilmesi için klasik baypas cerrahisinde etkinliği kanıtlanmış bir biyobelirteç olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP) yeri değerlendirildi.

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01.07.2012 - 01.07.2013 tarihleri arasında koroner arter hastalığı nedeni ile ÇKKB uygulanan 39 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların 31'i (%79.5) erkek, 8'i (%20.5) ise kadın, ortalama yaş 60.82 (+/- 9.70) olarak saptanmıştır. Preoperatif kardiyak biyobelirteçlerin ortalama değerleri ise CK: 97.2 IU/L, CK-MB: 15.7 IU/L, troponin: 0.78 IU/L, H-FABP 1.79 µg/L olarak saptanmıştır. Postoperatif kardiyak biyobelirteçlerin ortalama değerleri CK: 688.1 IU/L, CK-MB: 52.5 IU/L, troponin 5.08 IU/L, H-FABP ise 4.40 µg/L olarak saptanmıştır. Diğer kardiyak biyobelirteçlerde görülen artışa paralel bir şekilde H-FABP molekülünde de artış görülmüştür ve yapılan regresyon analizi ile bu artışın anlamlı olduğu saptanmıştır.

Preoperatif dönemde ölçülen kardiyak biyobelirteç sonuçları ile postoperatif dönemde ölçülen kardiyak biyobelirteç sonuçları karşılaştırıldığında kardiyak troponin (c-troponin) değerinin ortalama 0.78'den 5.08'e yükseldiği görülmüştür ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Diğer kardiyak biyobelirteç olan CK ve CK-MB sırasıyla 97.2 IU/L'den 688.1 IU/L'e ve 15.7 IU/L'ten 52.5 IU/L'e yükselmiştir. Bu iki biyobelirteçteki değişiklik de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). H-FABP ortalama değeri preoperatif dönemde 1.79 iken postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş göstererek 4.40'a çıkmıştır ($p<0.01$). Troponindeki yükseliş ile H-FABP'deki yükseliş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,01$). Preoperatif ve postoperatif H-FABP değerleri ile hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.623$, $p=0.264$).

Sonuç olarak diğer kardiyak biyobelirteçlere göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan ve kanda daha erken sürede ortaya çıkan bir kardiyak biyobelirteç olan H-FABP molekülü ile elde edilen sonuçlar halihazırda kardiyak iskemiyi ve miyokardiyal hasarı değerlendirilmesi için kullanılan diğer biyobelirteçlerle korelasyon göstermektedir. Klasik koroner arter baypas greft operasyonuna göre daha az iskeminin meydana geldiği ÇKKB yönteminde iskeminin değerlendirilmesinde H-FABP troponin ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahiptir. ÇKKB hastalarında operasyon sonrası miyokardiyal hasarın değerlendirilmesi için daha geniş hasta popülasyonu üzerinde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çalışan kalpte koroner arter baypas greft, H-FABP, iskemi.

SUMMARY

COMPARISON OF THE HEART-TYPE FAT BINDING PROTEIN WITH OTHER BIOMARKERS FOR EVALUATING MYOCARDIAL DAMAGE IN PATIENTS WHO WERE PERFORMED CORONARY ARTERIAL BYPASS GRAFTING ON HEART OPCAB

Coronary artery bypass graft surgeries are the most common surgical procedures performing in order to treat the coronary artery diseases. In case of a classical coronary artery bypass graft operation (CABG) the blood and oxygen supply is provided by an extracorporeal machine called heart-lung machine since a cardioplegy is necessary in this procedure. This method has its own benefits such as providing an easier operational area but has also some disadvantages such as high systemic inflammatory response, ischemia rates and prolonged operation time. Monitorization of the cardiac markers after a coronary surgery is very important for ischemia follow up. There is a need to find new cardiac markers with higher sensitivity and specificity compared current cardiac markers especially to use in cardiac monitorizing of coronary artery surgery patients. In this study we assessed the role of H-FABP, which is a cardiac marker with high sensitivity and specificity levels for indicating ischemia in CABG patients, in postoperative ischemia assessment of off-pump coronary artery bypass (OPCAB) patients.

A total of 39 patients underwent OPCAB operation in Uludağ University Medical Faculty Department of Cardiac Surgery from 01.07. 2012 to 01.07. 2013 were included in this study.

31 patients were male (79.5%) and 8 patients were female (20.5%). Mean age was calculated as 60.82 years (+/- 9.70). Mean preoperative levels of cardiac markers were as follow: CK: 97.2IU/L, CKMB: 15.7 IU/L, troponin: 0.78 IU/L, H-FABP 1.79 µg/L. Mean postoperative levels of cardiac markers were as follow: CK: 688.1 IU/L, CK-MB: 52.5 IU/L, troponin: 5.08 IU/L, H-

FABP: 4.40 µg/L. A statically significant was observed in all cardiac markers as in H-FABP. Postoperative levels of cardiac markers were increased for all markers and were as follow: from 0.78 IU/L to 5.08 IU/L for troponin ($p < 0.01$), from 97.2 IU/L to 688.1 IU/L for CK ($p < 0.01$), from 15.7 IU/L to 52.5 IU/L for CK-MB ($p < 0.01$) and from 1.79 µg/L to 4.40 µg/L for H-FABP ($p < 0.01$). The increase in troponin and H-FABP were found to be correlated ($p < 0.01$). There was no statically significant relationship between bot preoperative and postoperative levels of H-FABP and hospital staying period (respectively; $p: 0.623$, $p: 0,264$).

As a result; H-FABP which has higher sensitivity and specificity levels compared to current cardiac biomarkers has comparable results with current cardiac biomarkers for assessing the postoperative ischemia in patients underwent OPCAB. H-FABP elevates much earlier than other cardiac biomarkers after and ischemic event. Although H-FABP has comparable results with other cardiac biomarkers in terms of determining the postoperative ischemia following OPCAB. New studies conducted on a larger patient population are necessary in order to make a certain comment about the role of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in terms of assessing the postoperative ischemia in OPCAB patients.

Key Words: Off-pump coronary artery bypass graft operation, OPCAB, H-FABP, ischemia.

GİRİŞ VE AMAÇ

Ciddi bir ekonomik yük olması ve yaşam kalitesine etkisiyle sosyal bir sorun olan koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde de dünya genelinde olduğu gibi en önde gelen ölüm sebebidir (1). Dünya genelinde KAH'dan etkilenen birey sayısındaki artışın en önemli nedenlerinin başında yaşam tarzı değişikliği gelmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini 71,2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır. Avrupa verilerinde 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda % 45 'inden, erkeklerde %38'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yılda kadınlarda %120 erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir. Ülkemizde KAH ile ilgili yapılan en önemli çalışma Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasıdır. TEKHARF çalışmasının verilerine göre Türkiye'de 2 milyon kalp hastası bulunduğu, yılda 160 bin kişinin KAH'a bağlı olarak hayatını kaybettiği saptanmıştır. TEKHARF çalışması tarama verileri KAH'ın halkımızda 1990 yılına kıyasla yılda %6,4 hızında arttığını göstermektedir. KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (3).

Koroner arter hastalığı etiyojisine baktığımızda cinsiyet, yaş, sigara içiciliği, yaşam biçimi, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen seviyesi, kadınlarda östrojen seviyesinin düşük olması genetik yatkınlık gibi çevresel ve kalıtsal faktörlerin etkili olduğu görülmektedir. KAH sıklığı erkeklerde kadınların 4 katıdır. Yaşa göre yapılan değerlendirmelerde gençlerde bu fark 8 kata kadar çıkarken yaşlı bireylerde aradaki fark kaybolur ve KAH görülme sıklığı erkek ve kadınlarda eşit hale gelir.

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni olan ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolmasıyla karakterize 'arteriyoskleroz' olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olup, arteriyosklerozun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır (4).

Aterosklerozla koroner arter akımı azalmakta ve miyokardda oksijen arz / talep dengesi bozulmaktadır. Miyokard perfüzyon yetersizliğiyle sonuçlanan bu durum, miyokardda geçici iskemi ile infarkt arasında seyreden farklı patolojik değişikliklere sebep olmaktadır. Hastalarda klinik olarak KAH tanısı sessiz iskemi, stabil angina pectoris (SAP), kararsız angina pectoris (USAP), miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüm şeklinde tanı konulurken, koroner anjiyografi sonrası anatomik olarak normale yakın, tek damar ya da çok damar hastalığı şeklinde değerlendirilir. Hastaların tanı aldıklarındaki klinik durumları prognoz tahmini açısından önemlidir. Prognoz tahmininin yanı sıra hastaların klinik durumu hastalara uygulanacak tedavi algoritmasını belirler. Örneğin stabil angina ile takip edilen bir hastanın semptomları medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir. Bununla birlikte medikal tedavi ile semptomları kontrol altına alınan hastaların da önemli bir kısmında hastalığın progresyonu ile birlikte takiplerinde revaskülarizasyon ihtiyacı olmaktadır. Revaskülarizasyon planlanan durumlarda hastaların klinik durumlarına göre revaskülarizasyon stratejisi belirlenir. İskemik miyokarda kan sunumunu sağlamak için günümüzde 3 çeşit revaskülarizasyon metodu kullanılmaktadır. Bunlar ;

- 1- Perkutan koroner girişim (PKG)
- 2- Trombolitik tedavi (ST elevasyonlu MI tanısı olan hastalar)
- 3- Koroner arter baypas greft operasyonu (CABG)

Tedavide ki amaç; MI, kalp yetmezliği ve ölüm riskini azaltmaktır. KAH için günümüzde hastalığın özelliklerine göre tercih edilen tedavi şekilleri; medikal ve miyokardiyal revaskülarizasyondur. Miyokardiyal revaskülarizasyon; perkütan koroner girişimler ve koroner arter baypas greft cerrahisinden oluşmaktadır. PKG imkanı olmayan merkezlerde miyokardiyal revaskülarizasyon amaçlı trombolitik tedavi de kullanılabilir. CABG operasyonuna alternatif olarak 30 yıl önce ilk kez uygulanan PKG yıllar içerisinde klinik tecrübelerle geliştirilerek uygun hastalarda daha sık ve başarıyla kullanılmaktadır. KAH tedavisinde cerrahi seçenek baypas operasyonudur ve temel olarak tıkanmanın olduğu damar bölümünün distalinin kanlanmasını amaçlar. Tıkanmış olan damar bölümü atlandığı için

bu yönteme baypas ismi verilmiştir. Miyokardiyal koruma tekniklerinin zaman içerisinde gelişimi, ekipmanların gelişimi, anestezi ve uygulama şeklinin cerrahi süreçte doku hasarını engelleyebileceğinin anlaşılması, kan ürünlerinin kullanılması ve gelişen operasyonel tecrübeyle birlikte uygun hasta seçimi ile CABG operasyonları etkin ve güvenilir bir yöntem haline gelmiştir. Revaskülarizasyon gereken hastalarda cerrahi tedavinin amacı MI olasılığını azaltmak, sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve egzersiz toleransını artırmaktır. Miyokardiyal revaskülarizasyon seçeneklerinin kullanımı açısından klinik uygulamada yaklaşık 60 yıldır kullanılan CABG uygulanan cerrahi yöntemler arasında en yoğun şekilde incelenmiş olan yöntemdir. Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında koroner arter tıkanıklığı ile klinik tanı olan angina pectoris arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır. Sonrasında anginal yakınmaları gidermek için ilk cerrahi girişimler 1913'te tiroservikal sempatektomi ile kalbin denervasyonu, tiroidektomi ile kalbin metabolik ihtiyacını azaltıcı girişimler olmuştur. CABG, 1960 sonrasında kalp cerrahisinde yaşanan hızlı gelişmeler sonucunda günümüzde hastaların hayatta kalımını ve yaşam kalitesini arttıran rutin bir işlem haline almıştır. KAH'ın tedavi yöntemlerinden birisi olan baypas yöntemi uygulanan tekniğe göre; kalp akciğer pompası kullanılan geleneksel CABG operasyonu olan kardiyopulmoner baypas (KPB) ve kalp akciğer pompası kullanılmayan çalışan kalpte koroner arter baypas operasyonu (KKB) olarak ikiye ayrılabilir. Her iki yöntemin de birbirine göre üstünlükleri olmasına rağmen daha az operasyon süresi gerektiren ve daha az komplikasyon oranı olan KKB yöntemi günümüzde cerrahlar tarafından daha sık kullanılmaktadır. Tüm teknik gelişme ve artan tecrübelere rağmen konvansiyonel CABG işleminde endotel içermeyen hatlar, gaz ve partikül embolileri ile akım değişiklikleri nedeniyle KPB ile bütün doku ve organlara zarar veren etki olur. Bu etki yüksek riskli hastalarda mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle yüksek riskli hasta grubunda vücut dışı dolaşımdan kaçınmak üzere KKB tekniği tercih edilmektedir.

Zaman içerisinde avantajları ve güvenilirliği ortaya konduğu klinik uygulamada her hastaya KKB operasyonu uygulanabilir görüşü ön plana

çıkılmıştır. İlk ÇKKB operasyonunu kayıtlarda sağ internal mammariyan arter ile sağ koroner arter anastomozu (RIMA-RCA) ile uygulanmıştır. Günümüzde çalışan kalpte yapılan revaskülarizasyon operasyonlarında birçok değişik teknik kullanılmaktadır. ÇKKB tekniği ile ameliyat maliyetlerinin, yoğun bakımda kalış ve taburcu sürelerinin, morbiditenin ve yapılan kan transfüzyon miktarlarının azalması ile önemli avantajlar elde edilmiştir. Güvenilirliği ile ilgili çalışmaların olumlu sonuçları ile birlikte işlem sırasında kullanılan yardımcı cihazların geliştirilmesi ile tüm hedef damarların revaskülarizasyonunun sağlanması, ÇKKB tekniğini tüm hasta gruplarında uygulanabilir hale getirmiştir (5). Hedef damarın cerrahi olarak gösterilebilmesi ÇKKB cerrahisinin başarılı olabilmesi için anahtar rol oynamaktadır. Erişilmek istenilen arterin lokalizasyonuna bağlı olarak kalbin kaldırılması, döndürülmesi, yerinden oynatılması gibi manevralar yapmak gerekebilir. Tüm bu manevralar sırasında kardiyak geometride değişiklikler meydana gelir ve hemodinamik değişiklikler ortaya çıkabilir. Sonuç olarak yapılan ilk çalışmalarda ÇKKB sadece anterior bölgedeki tek veya çift damarlar için tanımlanmıştır. Sirkumfleks ve posteriyor desendan arterler pozisyona getirilirken bu değişiklikler daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. Ventriküler performansta genellikle geçici ve geri dönüşlü bir düşüş meydana gelir. Bu hemodinamik değişikliklerin düzeltilebilmesi için sıvı yüklenmesi hastanın Trandelenburg pozisyonuna getirilmesi, sağ plevranın açılarak kalbin buraya yerleştirilmesi, inotropaların, vazopresör ve vazodilatör ajanların kullanılması, intraaortik balon pompası desteği, sağ kalp dolaşım desteği sağlanması uygulanabilen yöntemler arasındadır. Bu yöntemlerle birlikte manipülasyonların kısa süre ile durdurulması sıklıkla hemodinaminin düzelmesini sağlamaktadır. Ancak zaman zaman şiddetli ve uzun süreli bir bozulma ortaya çıkmaktadır ki, genellikle akut miyokardiyal iskemi sonucu gelişen bu durum çeşitli serilerde %0-11 arasında değişen oranlarda gösterilen ve KBP'ye geçişte başlıca sebep olmaktadır (6).

Çalışan kalpte baypas cerrahisi sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler aşağıda belirtilmiştir;

Hemodinamik değişkenler

Mekanizma

Azalan parametreler

- | | |
|--------------------------|--------------------------------|
| - Atım hacmi | Restriktif diyastolik doluş |
| - Ortalama arter basıncı | Ventriküllerin basıya uğraması |
| - Kardiyak debi | Bölgesel sistolik disfonksiyon |
| - Miks venöz saturasyon | Miyokardiyal iskemi |

Artan parametreler

- Sağ atriyal basınç
- Sol atriyal basınç
- Sağ ventrikül diyastol sonu basıncı
- Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
- Pulmoner arter basıncı
- Pulmoner kapiller tıkalı basıncı

Hemodinami değişikliğinin şiddetine göre sınıflandırma;

1- Dekompansasyon

- Kolayca ve kendiliğinden dönüşlü hemodinamik bulgular
(Miyokardiyal iskemi yok)

2- Deteriorasyon

- Tedaviye rağmen zorlukla düzelen hemodinamik bulgular
(Hafif miyokardiyal iskemi)

3- Kollaps

- Geri döndürülemeyen hipotansiyon
Orta-ciddi miyokardiyal iskemi (Kollaps gelişen grupta KPB 'a geçilmesi gerekmektedir)

Operasyon sonrası dönemde oluşan miyokard hasarı sadece KPB kullanımı ile açıklanamaz. Perioperatif dönemde oluşan kardiyak disfonksiyonun nedeni birçok faktöre bağlıdır. Olası miyokard hasarı nedenleri arasında; iskemi/reperfüzyon hasarı, direk cerrahi travma, başarısız revaskülarizasyon, anestezi ajanlarının etkisi, greft spazmı ve trombozu, emboli, atriyal kanülasyon, tedavi edilen hastalığın ciddiyeti gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı CABG operasyonu sürecinde olduğu gibi anjiyoplasti veya trombolitik tedavi sonrasında da oluşabilmektedir.

Perioperatif dönemde oluşan miyokardiyal hasar tespiti troponin, CK-MB ve elektrokardiyografide tekrarlayan ve uzun süren ST segment değişimleri ile belirlenebilmektedir (7). Kalp cerrahisi sırasında miyokardın korunması önem taşımaktadır. Perioperatif miyokardiyal hasarın klinik takiplerde yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkisi saptanması nedeni ile miyokardiyal koruma ile ilgili birçok teknik geliştirilmiştir. Burada kullanılan temel prensipler kardiyak metabolik ihtiyacını azaltırken bir yandan da miyokardiyal oksijen sunumunu artırmak olsa da bu amaçla izlenen stratejiler hastaya göre ve operasyon ekibinin pratiğine göre değişiklik göstermektedir. Özellikle geleneksel CABG uygulamalarında en sık kullanılan miyokardiyal koruma tekniği aralıklı hiperkalemik kardiyopleji ve orta derecede sistemik hipotermidir. Kardiyopleji uygulamasının miyokard hasarını korumadaki rolü kalp diastolde durdurularak kalbin iş yükününün %95'ini oluşturan elektromekanik iş yükünden kalbin kurtulmasının sağlanmasıdır. Ek olarak anaerobik metabolizmanın devamına izin vererek iskemik miyokardiyumdaki ATP düşüşünün azaltılması için tamponlama yapılmaktadır. Bu amaçla trometamin, bikarbonat, fosfat ve histidin kullanılmaktadır (8). Hipotermi enerji tüketimini, elektromekanik arrest yapmak için gerekli olan ekstraselüler potasyum düzeyini, hücre ölümünü azaltmakta ve elektromekanik arrest süresini uzatmaktadır. ÇKKB ameliyatlarında operasyon sahasının net görülmesini sağlayan cihazlarda miyokardiyal koruma sağlamak için hava, gaz embolisini önleyici karbonmonoksit kullanılması önerilmektedir. Reperfüzyonun faydalı etkilerini artırıcı iskeminin zararlı etkilerini azaltıcı

özellikleri olan farmakolojik yöntemlerde araştırılmaktadır. Miyokard hasarını engellemek için kullanılan ajanlar arasında antioksidanlar (süperoksid dismutaz, katalaz, vitamin E, glutatyon, N-asetilsistein), kalsiyum kanal blokerleri, fosfolipaz A2 inhibitörleri, prostoglandinler, pentoksifilin sayılabilir. Kalp cerrahisi sonrasında görülebilecek en önemli erken dönem kardiyak komplikasyonlardan birisi de ikincil bir iskeminin gelişmesidir. Bu iskemi tromboza veya başarısız bir revaskülarizasyona bağlı olarak gelişebilir. Dolayısıyla ÇKKB sonrasında iskeminin değerlendirilmesi, erken dönemde saptanması ve müdahale edilmesi hayati öneme sahiptir.

Hem operasyon sırasında meydana gelen miyokard hasarının değerlendirilmesi hem de akut olarak gelişebilecek bir hadisenin saptanabilmesi için kardiyak biyobelirteçler takip edilir. Operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında bakılan biyobelirteçlerdeki değişiklikler incelenerek hastada operasyon sırasında meydana gelen miyokard hasarının değerlendirmesi yapılabilir. Operasyon sırasında meydana gelen iskeminin dikkatli ve özgül bir şekilde değerlendirilmesi hastanın operasyon sonrası süreçteki tedavisi üzerinde etkili olacaktır. Miyokardiyal iskemi, kardiyak cerrahi sırasında fonksiyonel ve yapısal değişiklikler sonrasında hasarlı kardiyomiyositlerden protein salınımına neden olur. Bu proteinlerin kardiyomiyositlerden salınım paterni ve kardiyak spesifiteleri değişiklik gösterir. Küçük, suda çözünür moleküller esas olarak endotelial tabakanın geçirgenliğinden daha büyük bir moleküler kütleyle sahip proteinlere göre serum içinde daha erken tespit edilir. Bu biyobelirteçlerden kas yıkım ürünü olan miyogloblin, CK ve izoformu olan CK-MB ve miyofibriller bir protein olan kardiyak troponin (cTn) ve izoformları olan c-troponin I (cTn-I) ve c-troponin T (cTn-T) ölçülmesi miyokardiyal iskemiye değerlendirmede en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak miyokardiyal hasar ile bu proteinlerin kana salındıktan sonra ölçülebilir değerlere ulaşması arasında geçen süre miyokardiyal hasar tespitinin derecesini tespit etmeyi geciktirmektedir. Standart olarak ölçümlerde CK ve miyogloblin gibi belirteçlerin plazmada artışı hızlı saptanabilir. Ancak bu biyobelirteçlerin doku özgüllüğü miyokardiyal hasar tespiti yapma açısından değerleri düşüktür. Travma ve yoğun egzersizle serum

seviyelerinde artış gözlenir. Cerrahinin doku travması açısından etkisi düşünüldüğünde bu belirteçler daha da anlamını yitirmektedir. CK, CK-MB değerleri iskemi dışında ve dejeneratif kas hastalıklarında travma sonrası, kardiyoversiyon sonrası, cerrahi işlem sonrası, kronik böbrek yetmezliği ve hipotiroidi durumunda klirensin azalmasına bağlı olarak plazma seviyeleri yükselebilir. Miyokardiyal hücreler nekroza uğradığında membran bütünlüğü bozulur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma oradan da dolaşıma geçerler. Kontraktıl aparata bağlı olarak bulunan troponinlerin miyokardiyal hasar için tanıda altın standart yeri vardır ancak hasar sonrası salınımı geç olur ve bunun sonucunda miyokard hasarını erken tanınarak acil müdahalelerin sonucunu hızlı değerlendirmede yardımcı olamaz. Kabul görmüş ve rutin olarak bakılan biyobelirteçler merkezden merkeze değişiklik gösterebilmekle birlikte en sık kullanılanlar CK-MB ve cTn-I olarak gösterilebilir. cTn akut koroner sendrom tanısında altın standart olmakla birlikte yapılan çalışmalarda CABG sonrası değerlendirmede CK-MB ve troponin düzeylerinin birbirlerine üstünlüklerine yönelik bilgiler net değildir son bilgiler ışığında troponin daha ön plandadır (9).

Biyobelirteç seviyelerinin kısa ve orta dönem mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Uzun dönem prognostik değerleri net değildir. Her iki biyobelirtecin de spesifite ve zamana bağlı sensitivite gibi dezavantajları mevcuttur. Tüm bu eksiklikler araştırmacıları daha özgül biyobelirteç arayışına sürüklemiştir. Kardiyak cerrahi sonrası miyokard hasarını değerlendirmede kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) çoğu merkezde rutin olarak kullanılan cTn ve CK-MB gibi biyobelirteçlere nazaran daha erken dönemde daha yüksek spesifitesi olan bir moleküldür. İnsan H-FABP 132 aminoasit içeren bir asidik proteindir ve temel olarak uzun zincirli yağ asitlerini taşımakla görevlidir. Uzun zincirli yağ asitlerinin çözünürlüğü hücre içi ortamda çok düşük olduğu için bu moleküllerin translokasyonu FABP'ler olmaksızın çok yavaştır (11). H-FABP dolayısıyla plazma albümininin sitoplazmik karşılığı olarak düşünülebilir. İskemi durumunda oksijenizasyon sekteye uğrayacağından anaerobik enerji üretimi mekanizmalarında artış sağlanacaktır dolayısıyla yağ asidi taşıyıcı moleküller

olan FABP'lerde artış görülecektir. FABP'lerin kardiyak dokuya özgül türü olan H-FABP'de artış görülmesi beklenen bir hadisedir. H-FABP'nin diğer fonksiyonları arasında yağ asidi sinyal translokasyonunu düzenlemek, gen ekspresyonunu düzenlemek ve sinyal iletim yollarında yer almak bulunmaktadır (11). Özellikle iskemi süresince lokal olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunan uzun-zincirli yağ asitlerinin deterjan-benzeri etkisinden korumak da yer almaktadır dolayısıyla iskemik bir hadisede H-FABP'lerin artış göstermesi aynı zamanda kardiyoprotektif bir etkiye de sahiptir yorumu yapılabilir. ÇKKB sonrasındaki H-FABP salınımı üzerinde etkili olan mekanizmalar çok iyi açıklanamamıştır. KPB sonrasında iskeminin değerlendirilmesinde H-FABP'nin rolü önceki çalışmalarda araştırılmış duyarlılık ve özgüllük açısından diğer moleküllere benzer düzeyde veya daha iyi sonuçlar sunduğu gösterilmiştir. CABG'ye göre nispeten daha az iskemi oluşan ÇKKB'da daha özgül bir biyobelirteç olan H-FABP'nin rolü bu çalışmada incelenmiştir.

1. Koroner Arter Hastalığı

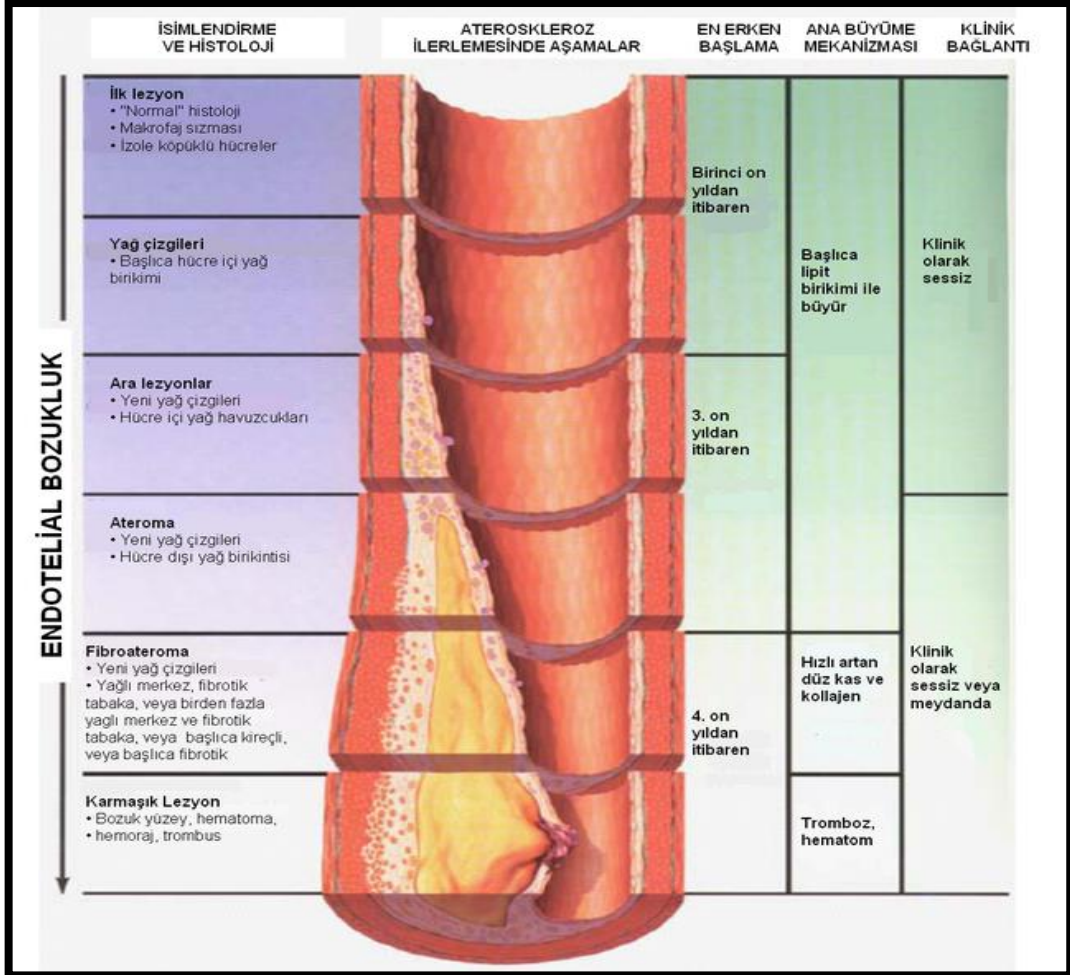
Koroner arter hastalığı (KAH) terimi koroner arterlerdeki kan akımının yetersiz olarak sağlandığı hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır. KAH'ın nedenlerine bakıldığında ateroskleroz ilk sırada yer almaktadır. KAH ile başlayan süreç angina, miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmiler, iletim bozuklukları ve ani ölüm gibi geniş bir yelpazedeki hastalık grubu ile sonuçlanabilmektedir (1). Koroner arter hastalığı üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış olup, gerek patofizyolojisi, risk faktörleri, tanı yöntemleri gerekse tedavi yöntemlerini açıklayan çok sayıda bilimsel çalışma vardır. Günümüzde yapılan çalışmalar hastalığın daha önceden tanınabilmesi için yeni risk faktörleri, yeni biyokimyasal biyobelirteçler ve yeni tedavi seçenekleri üzerine yoğunlaşmıştır.

KAH tedavisi medikal, invaziv veya cerrahi girişimlerle yapılabilmektedir. Tedavi seçiminde altta yatan patoloji, hastanın komorbiditesinin olup olmadığı, tıkalı damar sayısı ve lokalizasyonu gibi faktörler rol oynamaktadır.

1.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz tüm büyüklükteki sistemik arterleri etkileyen intimal bir hastalıktır. Aterosklerozda arterin intimal tabakasında aterojenik lipoprotein birikimi meydana gelir ve bu birikime yanıt olarak inflamatuvar fibroproliferatif bir süreç gelişir (12). Primer olarak tunika intimadan başlar, damarları düzenli bir şekilde tutmaz ve fokal bir tutulum izler. Ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkan klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan çok oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi ya da plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Aterosklerotik plağın oluşmasında damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı da etkilidir. Aterosklerotik plaklar patolojik özelliklerine göre yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar olmak üzere üçe ayrılırlar. Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar ve köpük hücreler olarak da adlandırılırlar ve klinik bir önemi yoktur. Bazı yağlı çizgilenmeler fibrin ve yağ içeren gerçek aterosklerotik plaklara dönüşebilirler ve bu durum daha çok hemodinamik zorlanmanın olduğu bölgelerde olur. Fibröz plaklarda ise lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstrasellüler matriks içinde bulunurlar. Komplike lezyonlar ise lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama ile trombotik depozitler de içeren plaklardır. Duyarlı plaklar üzerinde yapılan çalışmalarda üç adet karakteristik histolojik özellik saptanmıştır. Bu özellikler büyük bir lipid koru, inflamasyon hücreleri birikimi ve ince fibröz başlık olarak sıralanabilir. Kararlı ve duyarlı plaklar arasında hem lipid koru genişliği hem de makrofaj hacminde belirgin farklılıklar vardır. Duyarlı plakların lipid içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar. İleri evre lezyonlar arasında olan hassas plaklar lümen trombozuna yol açabildiklerinden dolayı tehlike arz etmektedirler. Hassas plağın üzerine trombüs eklenmesi kararsız angina, miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm gibi koroner sendromlara neden olabilmektedir. Plak yırtılma riski

büyüklikten çok plak tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Doku faktörü içeriği yüksek olduğu için plaklar yırtıldıktan sonra trombojenik hale gelirler. Lipid birikimi, makrofaj infiltrasyonu, düz kas hücre eksikliği plağı kararsız hale getirerek yırtılmaya elverişli hale getirir.



Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi

1.2. Koroner Arter Hastalığı Gelişiminde Etkili Olan Risk Faktörleri

1.2.1. Aile Öyküsü: Ailede erken yaşta koroner arter hastalığının pozitif olması (babada veya diğer birinci derece erkek akrabada 55 yaşın altında veya annede veya birinci derece kadın akrabada 65 yaşın altında aterosklerotik kalp hastalığı olması) gelecek nesillerde koroner arter hastalığı riskini 1.3 – 1.6 kat artırmaktadır (13).

1.2.2. Sigara: Sigara kullanımının aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların insidansını ve buna bağlı mortaliteyi iki katına çıkardığı gösterilmiştir (14). Sigara kullanımı, hem aterosklerozun gelişmesini, hem de üzerine eklenen trombotik olayları artırır. Sigara içen kişilerde okside LDL kolesterolde dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmıştır. Sigara kullanımı HDL'nin koruyucu etkilerini ortadan kaldırır, endotel hasarı oluşturur, fibrinojen seviyelerini yükselterek trombosit agregasyonunu artırır.

1.2.3. Kan Basıncı: Hipertansiyon endotel fonksiyonunu bozarak, endotel lipoprotein geçirgenliğini, lokosit adezyonunu, oksidatif stresi artırarak risk oluşturur. Framingham çalışmasında hipertansiyonlu hastalarda tansiyon değerleri normal olan hastalara göre inme riskinin 7 kat, kalp yetmezliği riskinin 6 kat, periferik arter hastalığı riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (15). Her yaştaki kadın ve erkeklerde sistolik kan basıncında (SKB) her 10 mmHg artış, KAH riskini %30 artırır. Kan basıncının 160/95 mmHg'dan yüksek olması 120/80 mmHg olmasına göre, mortaliteyi iki kat artırır.

1.2.4. Dislipidemi: Ateroskleroz arter duvarında kolesterol birikimine bağlı olarak gelişir. Kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse, koroner arter hastalığı riski o kadar yüksektir (16). Plazma total kolesterolünde %10'luk düşme, koroner arter hastalığı riskinde %20 azalmaya neden olur. Hipertrigliseridemi (Trigliserid (TG)>200 mg/dL), düşük HDL kolesterol (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <45 mg/dL), total kolesterol / HDL kolesterol oranının 5'den büyük olması koroner arter hastalığı riskini artırır. LDL kolesterol yüksekliğinin genetik formlarına sahip olan insanlarda erken aterosklerotik kalp hastalığı görülür. Yüksek LDL kolesterol; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu, büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol alır. Düşük LDL kolesterole sahip toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile koroner arter hastalığı riski düşüktür. Bu nedenle LDL kolesterolü, aterosklerotik kalp hastalığından korunmada primer risk faktörüdür. HDL kolesterol de ateroskleroz progresyonunun önlenmesinde önemli rol oynar.

1.2.5. Diyabet: Diyabetes Mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı gelişme riskini artırır (17,18). Diyabetes Mellitus da vasküler komplikasyonlar, temel mortalite ve morbidite nedenidir. Vasküler komplikasyonlarda aterogenez hızlanmıştır. Miyokard enfarktüsüne bağlı mortalite diyabetiklerde 4-7 kat fazladır. Bozuk glikoz toleransı da bilinen Diyabetes Mellitus kadar yüksek riske sahiptir. Hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, bozuk glikoz toleransı, hipertansiyon ve santral obesite komponentlerini içeren metabolik sendrom da, aterosklerotik kalp hastalığı riskine eşlik etmektedir. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları; HDL kolesterolde azalma, trigliserid, LDL kolesterol, lipoprotein oksidasyonu, LDL kolesterol glikozilasyonu, fibrinojen, trombosit agregasyonu, platelet aktive eden faktörün inhibitörü (PAI-1), VWF'de artma ve endotel disfonksiyonudur.

1.2.6. Fiziksel Aktivite: Düzenli fiziksel aktivitenin, koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Egzersiz, HDL kolesterolü, insülin duyarlılığını, fibrinolizi artırır, trigliseridleri ve kan basıncını azaltır.

1.2.7. Obezite: Obezite, major risklerdendir. Vücut kitle indeksi (VKİ kg/m^2) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılır. VKİ 25 ile 29.9 arası fazla kilolu, 30 üzeri obez olarak kabul edilir. Abdominal obezite, obezitenin artırdığı riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile korelasyon gösterir. Erkeklerde 102 cm üzeri, kadınlarda 88 cm üzeri göreceli risktir.

Koroner arter hastalığı için risk faktörleri NCEP ATP III'te aşağıda tablo şeklinde özetlenmiştir (Tablo:1). Koroner arter hastalığı için risk faktörleri NCEP ATP III'e ek olarak;

- Homosistein
- Fibrinojen
- C-reaktif protein (CRP)
- Lipoprotein (a)
- Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1
- TNF – alfa
- Açlık ile uyarılmış adipoz faktör olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-1: Koroner arter hastalığı için risk faktörleri (NCEP ATP III)

1- Lipid risk faktörleri (LDL kolesterol, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL kolesterol düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)
2- Nonlipid risk faktörleri
A. Modifiye edilebilen risk faktörleri
• Hipertansiyon
• Sigara içiciliği
• Diyabetes Mellitus
• Obezite/Aşırı kiloluk
• Fiziksel hareketsizlik
• Aterojenik Diyet
• Trombojenik/hemostatik durum
B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri
• Yaş
• Erkek cinsiyet
• Ailede erken KAH öyküsü

Tablo-2: Koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

Yaş (erkek>45, kadın>55)
Ailede erken KAH öyküsü
Sigara içiciliği
Hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
Düşük HDL kolesterol seviyesi (HDL<40 mg/dl)
Yüksek LDL kolesterol seviyesi (LDL>130 mg/dl)

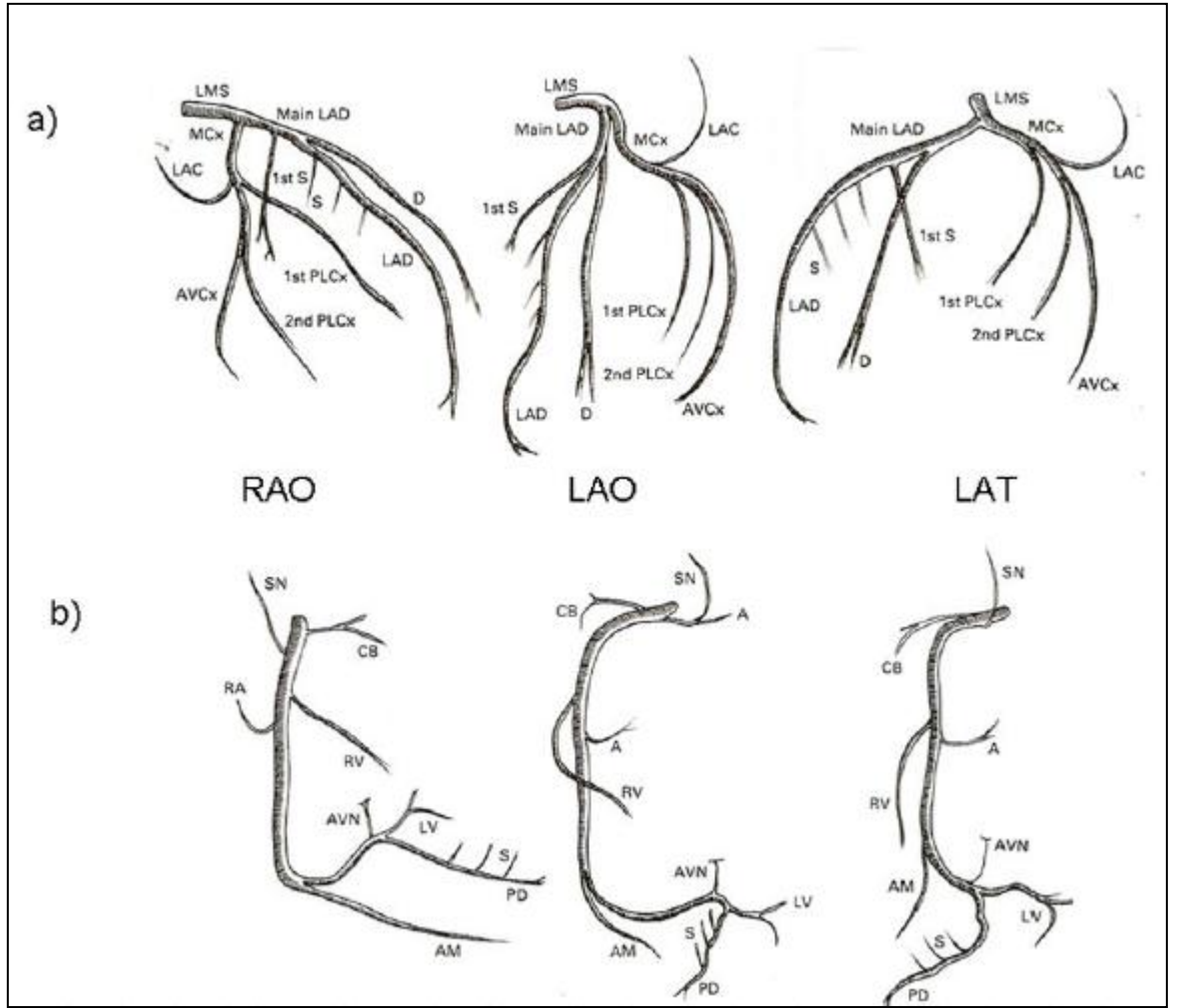
1.3. Koroner Arter Anatomisi

1.3.1. Sol Koroner Arter

Sol ana koroner arter (LMCA) sol koroner orifisten çıkar ve ilk dalını verene kadar yaklaşık 2 cm seyreder, ancak bu uzunluk 1-40 mm arasında değişir. Ana pulmoner arter ile sol atriyal apendiks arasından geçtikten hemen sonra 2 ana dalını verir, sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx). LMCA'nın gelişmediği nadir varyasyonlarda, LAD ve Cx ayrı ayrı veya aynı ostiumdan çıkabilir. LAD, anterior interventriküler sulkusta seyreder, bu seyri sırasında anterior interventriküler septuma perforan dallar verir. Çoğu hastada LAD kalp apeksinden dönerek, posterior interventriküler sulkusta yer alan ve genellikle (%90) RCA'dan köken alan posterior inen arter (PDA) ile anastomoz yapar. LAD seyri sırasında sol ventrikül serbest duvarına diyagonal dallarını verir. Genellikle 1. septal perforatör ve 1. diyagonal dalları en büyük dallarıdır. LAD distaline doğru bu dallar progresif olarak küçülürler. Cx, LMCA'nın dalıdır ve sol atriyal apendix posteriorundan geçerek, sol atrioventriküler sulcunda ilerler. Çoğu hastada Cx, kalbin akut marjinde biter. Seyri sırasında 1 ile 4 adet, sol ventrikül serbest duvarına uzanan obtus marjınatus (OM) dallarını verir. En distalinden çıkan dalları ise genellikle posterolateral dallar olarak adlandırılırlar. Hastaların yaklaşık %10'unda Cx, posterior interventriküler sulkus boyunca PDA olarak devam eder, ayrıca atrioventriküler nod arterini verir. Bu dallanma paternine "sol dominant dolaşım" denir.

1.3.2. Sağ Koroner Arter (RCA)

Sağ koroner sinüsteki ostiyumdan çıkarak sağ atrioventriküler sulkusta ilerler. Kalbin akut marjinden sonra RCA posteriora, krus kordise dönerek genellikle PDA ve sağ posterolateral dalını verir. RCA ayrıca Cx'den de köken alabilen sinüs nodu arterini verir. %90 hastada RCA posterior interventriküler sulkusta seyreden PDA dalını verir.



Şekil- 2 : Sol koroner arter (a), sağ koroner arter (b) anatomisinin farklı açılardan görünüşü

Bu “sağ dominant dolaşım” olarak nitelendirilir. Sinüs nodu arteri %50 hastada proksimal RCA'dan köken alır. RCA'dan ayrıca birçok sağ atriyal dallar çıkar, ancak bunlar, sol ventriküler kollateral dolaşıma katkıda zayıf kalırlar. RCA'dan köken alan diğer önemli dallar ise akut marjinal dal ve sol ventrikül dalıdır. Çoğu vakada RCA distalde PDA ve sağ posterolateral artere çatallanır. Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa cerrahi bakımdan o koronere ‘dominat koroner’ adı verilir. İnsanların %90'ında sağ dominant, %10'unda sol dominanttır. Hastaların %90'ında AV nod arteri RCA'dan köken alır. Nadiren PDA hem Cx hem RCA'dan beslenebilir, bu “kodominant dolaşım” olarak adlandırılır.

1.3.3. Kollateraller

Farklı koroner arterler arasında bağlantı kurmuş olan damarlara kollateral adı verilir. Bu arterler bağlantı kurmuş oldukları arterlerin kaynağını artırdığı için bağladığı arterlerin herhangi birinde bir tıkanıklık meydana gelmesi halinde kollateralin bağlandığı noktanın distalinin kanlanması devam edeceği için kalbi de olası bir iskemik olaydan korumuş olurlar. Doğumda da rudimenter olarak kollateraller bulunmaktadır ve embriyonel arteriyel ağın kalıntıları olduğu düşünülmektedir. İyi gelişmiş kollaterallerin tekrarlayan iskemik olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir dolayısıyla iskemik miyokard hücrelerinden büyüme faktörü üretildiği de ileri sürülmüştür ve yapılan çalışmalarda bu hipotezin doğru olduğu kanıtlanmıştır. Kollateraller koroner arterlerde meydana gelen bir tam tıkanıklık durumunda miyokardın oksijen ihtiyacının sağlanması açısından hayati önem üstlenebilir ve koroner oluşumun yeterli olduğu vakalarda miyokardiyal akım ile koroner akım arasında fark görülebilir. Hekim sadece koroner arter üzerinde odaklanmış olmasına rağmen fonksiyonel olarak epikardiyal damarlar veya kollateral damarlar tarafından sağlanan kan akımı sayesinde kardiyak dolaşım bir nebze de olsa sağlanabilir. Yeterli bir kollateral akımın kardiyoprotektif etkisi olduğu kabul edilmektedir. Hatta bazı hastalarda total olarak tıkalı koroner arteri olmasına rağmen iyi kollateral dolaşımın olması durumunda yapılan pozitron emisyon tomografisi ile ölçülen miyokard akım rezervinin normale yakın olabileceği bile bildirilmiştir.

1.4. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Miyokardiyal iskeminin meydana geliş mekanizması komplekstir. Hemodinamik değişiklik ile artan oksijen ihtiyacı sonucunda veya iskemi sırasında otoregülasyonla koroner vazodilatasyon meydana gelir. Arteriyel direncin azalması ile de ortalama miyokardiyal perfüzyonda diyastolik miyokard içi basınç daha önemli bir belirleyici haline gelir. Yeterli arteriyel ve azalmış diyastolik kaviter basınç varlığında, genişlemiş vasküler yatağa olan bölgesel miyokardiyal akım üzerinde diyastolik miyokard içi basınca ait transmural gradiyentin etkisi azdır. Koroner perfüzyon, bu gradiyentin aortik perfüzyon basıncında azalma veya diyastolik kavite içi basınçta artış ile

modifiye olması ile intramural baskın kuvvetlerin en yüksek olduğu subendokardiyumdan uzaklaşır ve normal koroner arter varlığında bile bu şekilde subendokardiyal iskemi oluşabilir. Bir aterosklerotik plağın proksimal koroner arter segmentinde yaptığı daralma toplam alanın %75 veya fazlasına ulaştığında, plağın akıma karşı oluşturduğu rezistans anlamlı boyutlara ulaşır. Bu durumda koroner vasküler direncin distal yatak tarafından olan kontrolü el değiştirir ve distal yatağa olan akım sabit hale gelir. Bu akım istirahat halindeki miyokardiyuma yetebilirken, egzersiz gibi miyokardiyal oksijen ihtiyacını artıran durumlar, distal yatağa olan akımı darlık distalinde göreceli olarak azaltarak, akımın yeniden dağılımı ile subendokardiyumda iskemiye yol açabilir. Egzersizin tetiklediği angina ve beraberinde olan geçici miyokardiyal disfonksiyonda bu mekanizmaların önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Hemodinamik, protrombotik ve vazokonstrüktif güçlerin etkin olduğu bir anda, koroner vazospazm, plak rüptürü veya trombüs oluşumu kritik olaylara yol açabilen diğer faktörlerdir.

Koroner plakların yapıları ve parçalanmaya olan eğilimleri de farklıdır. Kollajenden zengin sklerotik plak sert ve sağlam iken, yağdan zengin ateromatöz plak yumuşak ve anstabil. Bu nedenle yumuşak, anstabil, parçalanmaya eğilimli ve koptuğu takdirde de fazlaca trombojenik olan bu plakların üzerine binen koroner tromboz patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. Oluşan bu trombüs trombosit zengindir ve rüptür bölgesinde genellikle gri-beyaz renkte görülür. Rüptür bölgesinde eğer ciddi darlık varsa, meydana gelen trombüs rüptür bölgesindeki trombojenik yüzeye olan trombosit agregasyonu nedeniyledir. İskemik segmentteki en kısa koroner arter tıkanıklığı bile ventrikül fonksiyonlarında ani azalmaya yol açar. Bu durumda reperfüzyon hemen sağlansa bile miyokardiyal disfonksiyonun tam olarak düzelmesi 24-48 saat kadar sürebilir. 45 dakikayı aşan miyokardın total iskemisinde nekroz (akut MI) meydana gelir ki bu da ilk olarak iskemiye duyarlı subendokardiyumdan başlar ve epikardiyuma yayılır. Eğer miyokardiyal kan akımındaki azalma orta dereceli ve kalıcı ise ilgili bölgedeki kontraktilite azalır, ancak miyokardın metabolik aktiviteleri korunur. Bu durum miyokardı hipokontraktil, ancak hücresel

boyutta intakt olduğu miyokardiyal hibernasyon denen kronik bir duruma götürür. Hiberne miyokardiyum reperfüzyon sonrası normal ve efektif kontraktilesini geri kazanır. Koroner kan akımındaki daha ileri azalmalar ise hücrel homeostazda sorunlara, hatta hücre ölümü ve nekroza yol açabilir. Bu durumda reperfüzyon sağlandığında, birkaç günlük bir periyotta miyositler kendini yavaş yavaş toparlar, ancak bu süre içerisinde kontraktile bozuk kalır. Bu bozukluğun nedeni kontraktil proteinlerin hasarlanması gibi durmaktadır. Bir ile iki hafta arası bir sürede kontraktil proteinler kademeli olarak düzelir, bu durumda iyileşen miyokardiyuma “stunned” miyokardiyum denir. İskemi ile hasarlanan miyokardiyum reperfüzyon durumunda hücrel hasarda artma ve nekroz meydana gelebilir. Bu reperfüzyon hasarının etyolojisi multifaktoriyeldir. Miyositlerde reperfüzyon hasarını sınırlandırmak üzere değişik teknikler geliştirilmiştir. İskemide miyosit yaşamını idame ettirmek üzere kompleks bir sistem değişikliği meydana gelir. Bu tür adaptif mekanizmalar, takip edebilecek uzamış koroner oklüzyonların sekellerini minimize etmek üzere, geçici tıkanmalarla ortaya çıkabilir; bu fenomen “iskemik koşullanma (preconditioning)” olarak adlandırılır. Bu koruyucu mekanizmalar önemlidirler ve üzerindeki araştırmalar büyük ilgi görmektedir.

1.5. Tanı Yöntemleri

Akut MI tanısının koyulabilmesi için iskemi ile uyumlu bir klinik ve miyokard nekrozunun kanıtı olması gereklidir. Miyokardda iskemi ve sonrasında gelişen nekrozu takiben meydana gelen değişiklikler iletim paternini değiştirir ve EKG’de bazı değişiklikler meydana gelebilir, hücre içi içerikteki biyobelirteçler hücre geçirgenliğinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle ekstrasellüler ortama geçerek periferik kanda saptanabilir düzeylere ulaşabilir. Meydana gelen nekroz sonrasında kalbin bir bölgesinde kasılma kusuru meydana gelebilir ve bu da EKO ile gösterilebilir. Ya da koroner anjiyografi ile koroner arterdeki trombüs ve perfüzyon bozukluğu direkt olarak saptanabilir.

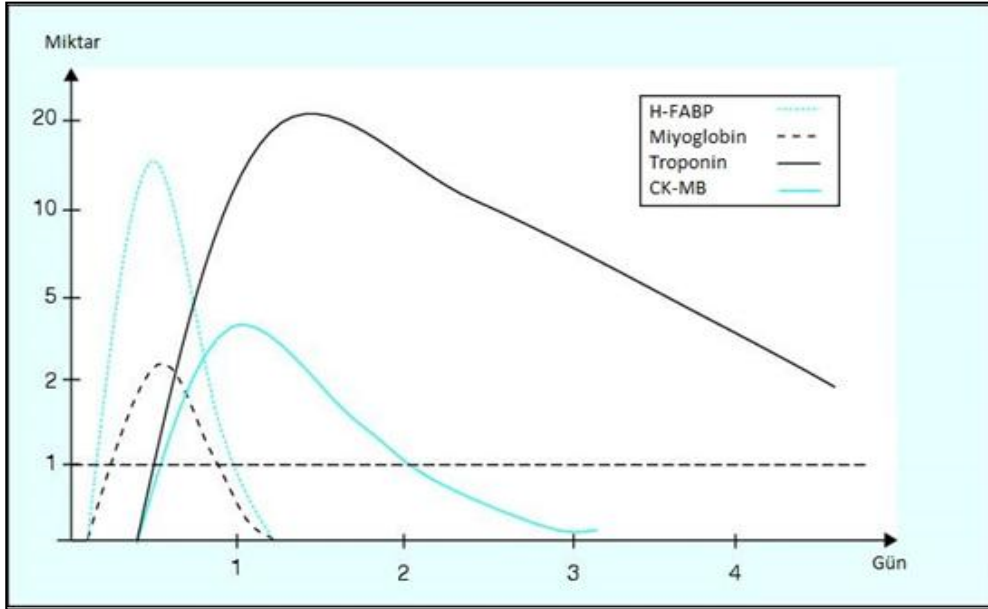
1.5.1. Elektrokardiyografi

Miyokardiyal iskemi, hasar veya enfarktüsü tanımlamak için en sık kullanılan yöntem EKG'dir. Koroner arterlerde meydana gelen tıkanıklık nedeni ile lezyonun distalindeki bölgenin oksijen sunumunda azalma meydana gelir ve miyokard dokusunda anaerobik metabolizma aktive olur, çoğunlukla ekstrasellüler ortama laktik asit salınımı ve bu bölgede birikim meydana gelir. Miyokard enfarktüsü meydana geldiğinde ise nekrotik hücreler elektriksel olarak inaktif duruma gelirler ve potasyum da dahil olmak üzere hücre içi içerik membran bozukluğu neticesinde ekstrasellüler ortama salınır. Bu durum bölgesel hiperkalemiye neden olur ve normal miyokard hücrelerinin dinlenme membran potansiyelini etkiler. Membran hasarı ve bölgesel potasyum ve pH değerlerinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle enfarktüs gelişmiş miyokardın bir bölümünde impuls oluşumu güç hale gelir, geri kalan bölümlerinde bazı yerlerde uyarılma zor hale gelirken bazı yerlerde ise uyarılma mümkündür. Membran uyarılabilirliğinde meydana gelen bu değişiklikler aritmiler ve iletim defektlerine neden olur. EKG maliyeti düşük ve ulaşılabilir bir yöntem olması ve doğru bir şekilde hastanın kliniği ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya gidilmede önemli bir yol gösterici olması nedeniyle iskemik yakınma ile başvuran hastalarda en sık kullanılan tanı yöntemleri arasındadır.

1.5.2. Kardiyak Biyobelirteçler

Miyokard hücre ölümü, zarar görmüş miyositlerden dolaşıma salınan çeşitli proteinlerin kanda saptanması sonucunda tanınabilir (19). Biyokimyasal kardiyak belirteçler olarak adlandırılan bu makromoleküller, periferik dolaşımda belli seviyelerin üzerine çıkarlar. En uygun özgüllük için; biyokimyasal belirteçlerin miyokardda yüksek oranda bulunması buna karşılık miyokard dışı dokularda ve serumda hiç bulunmaması gerekir. En uygun bir duyarlılık için ise, miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. En sık kullanılanlar miyogloblin, kardiyak troponin I ve T, kreatinin kinaz (CK) ve izoformu CK-MB, laktat dehidrogenaz (LDH)'dir. MI tanısı miyokard iskemisi ile uyumlu klinik varlığında, kardiyak troponinler ve CK-MB gibi duyarlı ve

özgül biyobelirteçlerin kan değerlerinin yükselmesi ile konulabilir. Bu biyobelirteçlerdeki yükselme miyokard nekrozunu gösterse bile, mekanizması hakkında bilgi vermez.



CK:Kreatin kinaz **CK-MB:** Kreatin kinaz MB, **H-FABP:** Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

Şekil-3: Kardiyak belirteçlerin zamana bağlı değişimleri

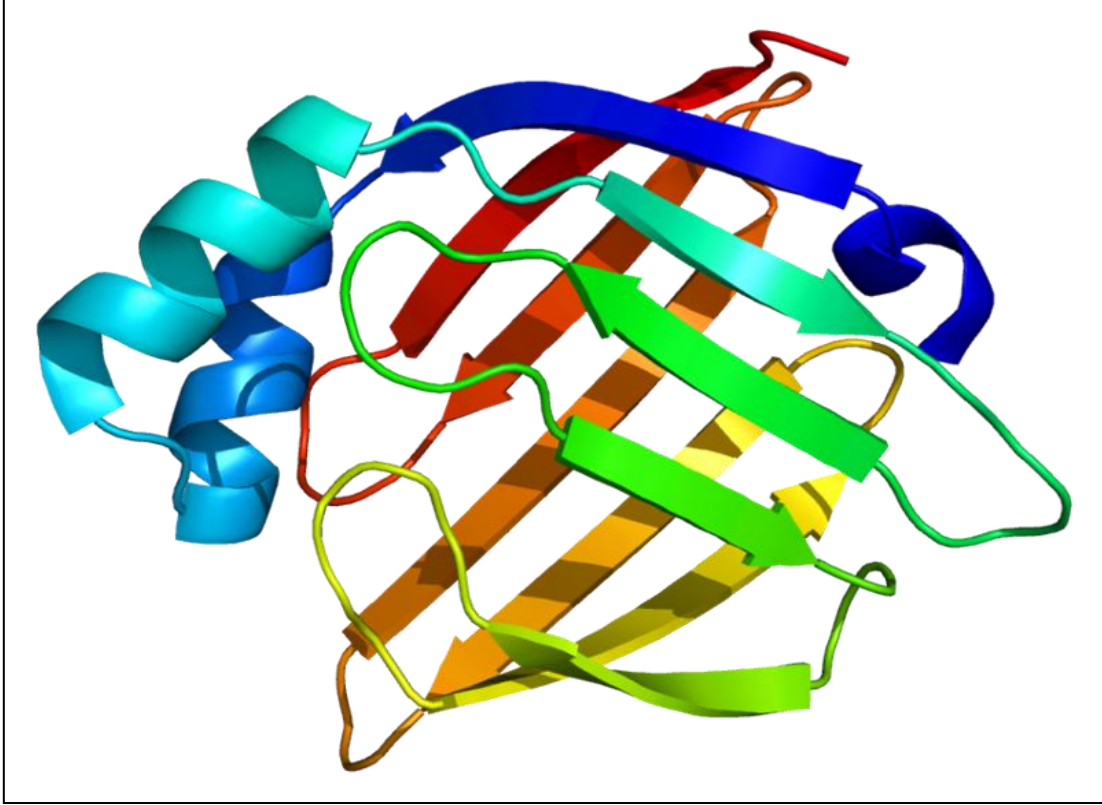
Yakın zamanda birçok biyobelirteç tanı ve risk değerlendirilmesinde kullanılmak üzere araştırılmışlardır. Bunlar minör miyokardiyal hücre ölümü, enflamasyon, trombosit aktivasyonu veya nörohumoral aktivasyon gibi, akut koroner sendrom patofizyolojisindeki farklı süreçleri yansıtır. Uzun dönem prognoz açısından diyabetes mellitus, sol ventrikül fonksiyonunu veya böbrek fonksiyonunun göstergeleri de önemli bir rol üstlenirler.

1.5.3. Kalp Tipi Yağ asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) uzun zincirli yağ asitlerine geri dönüşlü ve non-kovalent olarak bağlanırlar. FABP'ler görece küçük (15 kDa) hücre içi proteinlerdir ve kalp, karaciğer ve barsak gibi yağ asidi metabolizmasının meydana geldiği dokularda üretilirler (20). FABP'lerin her biri yaklaşık 126-137 aminoasit içerir ve bu proteinlerin tersiyer yapıları bir istiridye kabuğu şeklinde yani ligandının iki yarı arasında bulunduğu bir

şekildedir. Bağlanma cebi içerisinde bulunan ve bu iki yarıyı bir arada tutan özgül aminoasit rezidülerine ise β -barrel denilmektedir (21)

Şu ana kadar bulunduğu dokuya özgü farklı özellikleri bulunan 9 ayrı FABP tanımlanmıştır ve bu moleküllerin stabil hücre içi yarı-ömürleri 2-3 gün arasında değişiklik göstermektedir.



Şekil-4: H-FABP'nin moleküler yapısı

H-FABP'nin ilk olarak hasarlanmış kalp dokusundan salındığı 1988 yılında gösterilmesinden bu yana bu molekülün miyokardiyal hasarı belirlemede bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. H-FABP sadece kardiyomiyositlerde değil, aynı zamanda daha düşük konsantrasyonlarda olmak üzere iskelet kasında, böbrekte distal tübül hücrelerinde, beynin bazı özgül bölgelerinde, memelilerde hormonal salgı yapan salgı bezlerinde ve plasentada da üretilebildiği gösterilmiştir ve FABP3 geninde kodlanmıştır. İnsan H-FABP 132 aminoasit içeren bir asidik proteindir (pI5) (22-24).

FABP'lerin primer biyolojik fonksiyonu uzun-zincirli yağ asitlerinin hücre içi translokasyonudur. Uzun zincirli yağ asitlerinin çözünürlüğü aköz solüsyonlarda çok düşük olduğu için bu moleküllerin translokasyonu FABP'ler olmaksızın çok yavaştır. H-FABP dolayısıyla plazma albümininin sitoplazmik karşılığı olarak düşünülebilir. H-FABP inhibisyonu yapılan farelerde yağ asidi hücre içi alımı ve oksidasyonu belirgin olarak azalmış (yaklaşık %50) olarak bulunmuştur. H-FABP'nin diğer fonksiyonları arasında ise yağ asidi sinyal translokasyonunu peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptörlere düzenlemek suretiyle gen ekspresyonunu regüle etmede olduğu gibi sinyal iletim yollarında yer almaktadır (20-24).

FABP'lerin hücresel üretimi primer olarak transkripsiyon seviyesinde regüle edilir. Yapılan çalışmalarda hayvanlarda FABP'lerin diyabet ve dayanıklılık egzersizi süresince artış gösterdiği saptanmıştır (25,26)

1.5.3.1. H-FABP Ölçümü ve Normal Aralıkları

H-FABP ölçümü H-FABP'ye özgül iki monoklonal antikorun kullanıldığı sandviç ELISA yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. H-FABP'nin serum ve plazma normal değerleri teste ve yöntemine göre değişiklik göstermektedir (27-31) Tanaka ve ark. (27) 0,02-8 µg/L, Tsuji ve ark. (30) 0,0-0,6 µg/L Wodzig ve ark. (31) 0,3-5 µg/L aralığını normal olarak değerlendirmişlerdir. H-FABP ana olarak böbrek klirensi ile elimine edildiğinden idrarda da saptanabilmektedir ve idrarda H-FABP ölçümü için geliştirilen testler mevcuttur. İnsan H-FABP'leri için kullanılan karakteristik test yöntemleri Tablo 3'te özetlenmiştir. H-FABP stabil bir protein olduğu için hem plazma örnekleri hem de rekombinant solüsyonlar immün reaktivite kaybına uğramadan 8 donma-çözülme siklusuna tabii tutulabilirler. Elde edilen örnekler 2 yıl boyunca -80 °C de saklanabilirler (31). Rekombinant H-FABP immünokimyasal olarak dokudan elde edilen proteine denktir ve genellikle immünoassay'lerde kalibrasyon amaçlı kullanılmaktadır (31,32).

1.5.3.1.1. Enzim-bağlı immünoassay

Tanake ve ark. (27) H-FABP'nin plazma ve idrar örneklerinin test edilmesi için bir yarışmalı enzim immünoassay geliştirmişlerdir. Fakat geliştirilen bu testin sonuçlanması uzun zaman alması nedeniyle klinikte kullanımı uygun bulunmamıştır. Wodzig ve ark. (31) ise uygulanması toplamda 45 dakika gerektiren tek aşamalı bir ELISA yöntemi geliştirmişlerdir ve bu yöntem duyarlılık ve özgüllük bakımından Ohkaru ve ark. (33) tarafından geliştirilen iki aşamalı ELISA yöntemi ile karşılaştırılabilir düzeyde sonuçlara sahiptir.

1.5.3.1.2. Otomatize İmmünoassayler

Enzim immunoassayler, otomatize sandviç immünoassayler ve tam-otomatize mikropartikül-zenginleştirilmiş immünoassayler olmak üzere iki grupta incelenir. Bu testlerde 3 monoklonal anti-human H-FABP antikoru ile kaplanmış karboksile latex partiküller kullanılmaktadır ve ticari olarak kullanıma sunulmuş herhangi bir ürün bulunmamaktadır (34). Son dönemde yeni bir presipitasyon elipsometresi üzerinde çalışma olduğu yayınlanmıştır fakat bu yöntem halen prototip formundadır (35).

1.5.3.1.3. Lateral-flow Testler

Kalitatif H-FABP lateral-flow testler de geliştirilmiştir ve bununla ilgili 2 adet tam kan test cihazı ticari olarak satışa sunulmuştur. Bu kalitatif test yöntemleri 15 dakika sürmektedir ve düşük ve yüksek H-FABP değerlendirmesi için belirlenen kestirim değeri 6 µg/L'dir (36-38). Bu lateral-flow testlerin negatif yönleri ise meydana gelen renk değişikliğinin yorumlanması sırasında gözlemciler-arası farklılık gelişebilmesi ve orta-yüksek H-FABP konsantrasyonları arasındaki ayırımın açıkça yapılamamasıdır.

1.5.3.1.4. İmmunsensörler

Siegmenn-Thoss ve ark (39) glikoz oksidaz-işaretlenmiş antikorların saptanmasını temel alan sandviç immünoassay yöntemi geliştirmiştir. Bu sistemin mevcut formunda örneğin daha önceden dilüe edilmesi gerekmektedir ve bu işlem sonrasında örnekler plazma-matriks etkisine maruz kalabilme ihtimali artış göstermektedir.

Tablo-3: H-FABP ölçümünde kullanılan farklı yöntemler ve özellikleri

Yöntem	Süre	Örnek	Kalibrasyon aralığı (µg/L)	Sınır Değer	URL, (µg/L)
ELISA	45	Serum, plazma	0-60	3	6
IFMA	50	Serum, plazma	0-300	1	6
EIA		Serum, plazma	0-100	1	7
İmmunosensör	20	Plazma	0-350	5	10
Latex	10	Serum, plazma	0-150	1.1	14
Lateral Akım	15	Tam kan		6.2	6.2
İmmünosensör	50	Tam kan	0-250	4	
Lateral Akım	15	Tam kan	0-125	2.8	7

ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Enzyme Immunoassays (EIA)

Gerçek-zamanlı optik immünosensörler de geliştirilmiştir, bu yöntemde daha yüksek hacimde örneğe ihtiyaç duyulmaktadır, saptama sınırları geniş bir aralıktadır ve plazma lipidleri ile etkileşebilmektedirler. EUROCARDI projesinin bir parçası olarak Schreiber ve ark. (40) ve Key ve ark. (41) plazma H-FABP ölçümü için ilk amperometrik immünosensörü tanımlamışlardır. 2002 yılında O'Reagan ve ark. (42) tam kandan analiz yapan ve 50 dakikalık bir test süresine ihtiyaç duyan H-FABP analiz yöntemi geliştirmişlerdir. Son dönemde sürekli H-FABP ölçümü yapmak için online immünodisplacement sensör prototipi geliştirilmiştir (43).

1.5.3.2. Plazma H-FABP Düzeyinin Klinik Olarak Yorumlanması

Patolojik olmayan durumlarda H-FABP plazmada veya interstisyel aralıklarda bulunmamaktadır, sitoplazmik konsantrasyonu ise plazma konsantrasyonundan 2×10^5 kat daha fazladır (44). Sağlıklı bireylerde ölçülen plazma H-FABP konsantrasyonu $5 \mu\text{g/L}$ 'den daha düşüktür ve bu konsantrasyonu oluşturan başlıca etmenin hasarlı iskelet kaslarından kaynaklanan sürekli salınım olduğu düşünülmektedir.

Yaş, cinsiyet ve sirkadiyen ritm gibi değişkenler H-FABP'nin referans değerlerini belirgin derecede etkilemektedir (45). Erkeklerdeki kas kitlesinin daha fazla olması H-FABP değerlerinin kadınlara göre daha fazla olmasına yol açıyor olabilir. H-FABP büyük miktarda böbrek yolu ile elimine edildiğinden ve yaşla birlikte böbrek fonksiyonu azaldığından dolayı yaşlı bireylerde H-FABP değerleri daha yüksek olabilir (46). Ayrıca miyoglobinde de olduğu gibi yaşla birlikte H-FABP'nin iskelet kaslarından salınımı da artmış olabilir. Yapılan farklı çalışmalarda $6 \mu\text{g/L}$ düzeyinde URL ileri sürülmüştür (45-47). H-FABP'nin klinik kullanımı tablo 4'te özetlenmiştir.

1.5.3.3. H-FABP'nin Klinikte Kullanımı

Akut MI'da erken dönem biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. H-FABP salınımı ilk olarak hasarlanmış miyokardiyumdan gösterilmiştir (48). Miyokard enfarktüsünün tanımında biyokimyasal biyobelirteçler eskisine nazaran daha fazla önem teşkil etmektedir. H-FABP'nin plazmaya salınım karakteristiği miyoglobine çok benzerlik gösterdiği için akut MI'da erken dönem bir biyobelirteç olarak kullanımı pek çok araştırmacı tarafından ele alınmıştır.

Tablo 4: H-FABP'nin klinik kullanım alanları

Klinik Kullanımı	Çalışma Tanımı	Bulgular	Sonuçlar
AMI'da erken dönem biyobelirteç	22 AMI* hastasında H-FABP ölçülmüştür	Semptomların başlangıcından 3.5 saat sonra bakılan örneklerde 22 hastanın 18'inde H-FABP eşik değerinin üstünde saptanmıştır.	Semptomların başlangıcından 0,5-3,5 saat geçtikten sonra yapılan ölçümlerde H-FABP'nin AMI için spesifitesi %80'in üzerinde bulunmuştur.
AMI'da biyobelirteç (İdrardan)	11 AMI hastasında ser um ve idrarda H-FABP bakılmıştır	H-FABP semptomların başlangıcından 5-10 saat sonra serum ve idrar örneklerinde belirgin şekilde artış göstermiştir	H-FABP miyokard hasarı sonrasında idrarda da saptanabilir, fakat tam mekanizması henüz anlaşılammıştır. İdrarda bu amaçla bakılan tek diğer biyobelirteç miyoglobindir
Kardiyak cerrahi sonrasında miyokard hasarı değerlendirilmesi	CABG yapılan 10 hastada H-FABP, CK-MB ve TnT bakılmıştır	Aort klempinin açılmasından sonra H-FABP, CK-MB ve TnT pik süreleri sırası ile 1,4 saat, 2,5 saat ve 6,6 saat olarak saptanmıştır	H-FABP kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda kardiyak hasar belirteci olarak kullanılabilir
Koroner reperfüzyon değerlendirilmesi	Intrakoroner tromboliz veya PTCA ile tedavi edilen 5 AMI hastasında H-FABP ve miyoglobin bakılmıştır	H-FABP için 1,8'in üzerindeki bir prediktif kesinliğe sahip olma oranı 15, 30 ve 60. dakikalarda sırası ile %93, %98 ve %100 olarak belirlenmiştir.	Koroner reperfüzyon başarısının değerlendirilmesinde H-FABP ve miyoglobin benzerlik göstermektedir.
İnfarktüs Boyutu	20 AMI hastasında H-FABP ve miyoglobin konsantrasyonları ve CK-MB aktivitesi bakılmıştır	15 AMI hastasında yapılan değerlendirmede H-FABP veya miyoglobin eğrileri ile tahmin edilen infarkt boyutu CK-MB ve HBDH ile tahmin edilenlerle örtüşür şekilde bulunmuştur	Tekrarlayan H-FABP veya miyoglobin konsantrasyon ölçümleri semptom başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda infarkt boyutunun saptanmasında kullanılabilir.

AMI: Akut miyokard enfarktüsü **H-FABP:** Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, **CABG:** Koroner arter baypas greft, **PTCA:** Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti **CK-MB:** Kreatin kinaz MB

Elde edilen sonuçlara göre H-FABP ile miyoglobine benzer hatta bazen daha üstün sonuçlar elde edildiği yorumu yapılabilir (49). Hastaneye başvuru anında alınan kan örneklerinde yapılan analizlerini yorumlanması sonrasında H-FABP için ROC eğrisi altında kalan alan daha geniş olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç belirtilerin başlamasından sonraki ilk 6 saat içerisinde H-FABP'nin daha iyi performans gösterdiğine işaret etmektedir (50). H-FABP'nin duyarlılığının daha yüksek olması kardiyak dokuda miyoglobine göre daha yüksek oranda bulunması ile açıklanabilir. Ayrıca H-FABP'nin plazma referans değerleri de miyoglobine kıyasla çok aşağıdadır.

Dolayısıyla miyokardiyal iskemik bir hadise sonrasında H-FABP miyogloblin ve troponine kıyasla çok daha hızlı bir şekilde yükselir (50-52). Bukadar hızlı bir yükseliş sergileyebildiği için tekrarlayan H-FABP ölçümleri ile aynı zamanda ön tanıda dışlama da yapılabilir ve tanıya daha hızlı bir şekilde ulaşılabilir. Chan ve ark. (51) yapmış oldukları çalışmada başvuru anında ve 1-2 saat sonrasında bakılan H-FABP değerleri ile akut MI tanısı konulması ihtimalinin arttığını belirtmişlerdir.

Okamoto ve ark. (50) yapmış oldukları çalışmada 140 akut MI hastasında ve 75 sağlıklı gönüllü denek üzerinde H-FABP, miyogloblin ve CK-MB değerlerini ölçmüşler. ROC eğrisi altında kalan alanın H-FABP (0,9) için miyogloblin (0,8) ve CK-MB (0,65) e göre belirgin olarak daha geniş olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise göğüs ağrısı ve akut MI şüphesi olan 218 hastada H-FABP, cTnl ve CK değerleri ölçülmüş, 94 hastaya akut MI teşhisi konulmuştur (51). Başvurudan 1 saat sonra bakılan örneklerde H-FABP'nin sensitivite ve negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan başvuru anında ve 1 saat sonraki örneklerde bakılmış ve H-FABP, CK ve cTnl için sırası ile 0.871 ve 0.995, 0.711 ve 0.856, 0.677 ve 0.845 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada serum veya plazmada bakılan H-FABP'in akut MI hastası olmayanların dışlanmasında en erken belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

1.5.3.3.1. Kardiyak ve İskelet Sistemi Kası Hasarının Ayırımı

H-FABP esas olarak kalpte üretilse de daha az miktarda olmakla birlikte iskelet kasında da üretilmektedir. Kardiyoversiyon, iskelet kası hasarı, multiorgan yetmezliği, operasyon sonrası dönem ve aşırı egzersiz gibi iskelet kası hasarının söz konusu olduğu durumlarda H-FABP'nin kanda saptanabildiği gösterilmiştir (52-54). H-FABP'nin kaynağının belirlenmesi için iskelet kasından daha fazla miktarda salınan miyogloblin ile kıyaslama yapılmaktadır. H-FABP'nin kaynağının kardiyak doku olduğu durumlarda miyogloblin/H-FABP oranı 2-10 arasında iken iskelet kası kaynaklı olduğunda bu oran 20-70 arasında bulunmaktadır (52). Yapılan bir çalışmada plazma konsantrasyonlarındaki miyogloblin ve H-FABP düzeyleri değerlendirilmiş ve aort cerrahisinde (alt ekstremitelerde iskemiye neden olduğu için) bu oran 45,

akut MI hastalarında ise 5 civarında bulunmuştur (52). Akut MI sonrasında plazma miyoglobin/H-FABP oranı 8'den 60'a yükselmiştir, bu yükseliş nedeni olarak interkostal kasların hasarlanması gösterilebilir.

1.5.3.3.2. İnfarkt boyutu, reperfüzyon ve CABG

Trombolitik tedavinin etkinliği, enfarktüs boyutu toplam (kümülatif) H-FABP değeri ölçülerek tahmin edilebilir. Akut MI sonrasında standart trombolitik tedavi uygulanan hastalarda H-FABP ve miyoglobinin plazma konsantrasyonları semptomların başlangıcından sonraki ilk 4 saat içinde pik yaparken bu süreç CK, CK-MB ve LDH için 12-20 saattir (55). Böbrek atılımı sayesinde akut MI'dan sonraki ilk 24 saat içinde H-FABP ve miyoglobin hızlı bir düşüş sergilediği için her iki protein de ilk akut MI'dan sonraki 10 saatlik süreçte rekürren enfarktüs saptanmasında kullanılabilir (55-57). Hastaya herhangi bir trombolitik tedavi uygulanmaması durumunda ise plazma H-FABP konsantrasyonu yaklaşık 8 saatte pik yapar ve 36 saatte normal sınırlara geriler (57,58). H-FABP hızlı bir salınım paterni gösterdiğinden dolayı akut MI hastalarında koroner arter reperfüzyonunu değerlendirmesinde de kullanılabilir. H-FABP hızlı bir pik yaptığından dolayı cerrahi sonrasında meydana gelen miyokard hasarının daha erken saptanmasında kullanılabilir. H-FABP'nin CABG operasyonunda aort klempinin açılmasını takiben CK-MB ve cTnT'ye göre çok daha erken yükseldiği gösterilmiştir. Bu süreler H-FABP, CK-MB ve cTnT için sırası ile şu şekildedir: 0.9-1.9 saat, 2-3 saat ve 5.4-7.9 saat. H-FABP'nin kardiyak olmayan bir cerrahiden sonra meydana gelen akut MI'nın saptanmasında etkin sonuçlar gösterdiği daha önce de belirtilmiştir fakat kardiyak bir cerrahi sonrasında miyoglobin/H-FABP oranının kullanılması konusunda yeterli veri mevcut değildir ve sensitivitesi %6.4-16 ile %18.5-45.7 seviyesinde bulunmuştur (57,58).

1.6. Koroner Arter Hastalığının Tedavisi

KAH tedavisi reperfüzyon dışı ve reperfüzyon olarak ikiye ayrılabilir. Reperfüzyon dışı tedaviler aspirin, analjezikler, oksijen, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, nitratlar ve anti aritmik ilaçlar gibi birden çok ajanı kapsamaktadır. Reperfüzyona yönelik tedaviler ise PTCA ve baypas greft

olarak ikiye ayrılabilir. Bu çalışmanın daha önceki bölümlerinde PTCA'dan bahsedilmiştir ve tekrar üzerinde ayrıntılı bir şekilde durulmayacaktır. Bu çalışmanın konusu çalışan kalpte koroner arter baypas greft operasyonu (ÇKKB) olan hastalarda H-FABP 'nin operasyon sonrası iskemi ve miyokard hasarının değerlendirilmesindeki yeri olduğu için daha çok CABG ve ÇKKB üzerinde durulacaktır.

1.6.1. Koroner Arter Baypas Greft Operasyonu (CABG)

30 yılı aşkın süredir, konvansiyonel koroner arter baypas cerrahisi (ful sternotomi, kardiyopulmoner baypas ve kardiyoplejik arrest) çok-damar hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Konvansiyonel koroner arter baypas cerrahisi (CABG) hem güvenli hem de efektiftir. Bununla beraber, kardiyopulmoner baypas (KPB) kullanımı ve kardiyoplejik arrest çeşitli istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Son 7 yılda çalışan kalpte CABG yapılması yeniden ilgi odağı olmuştur.

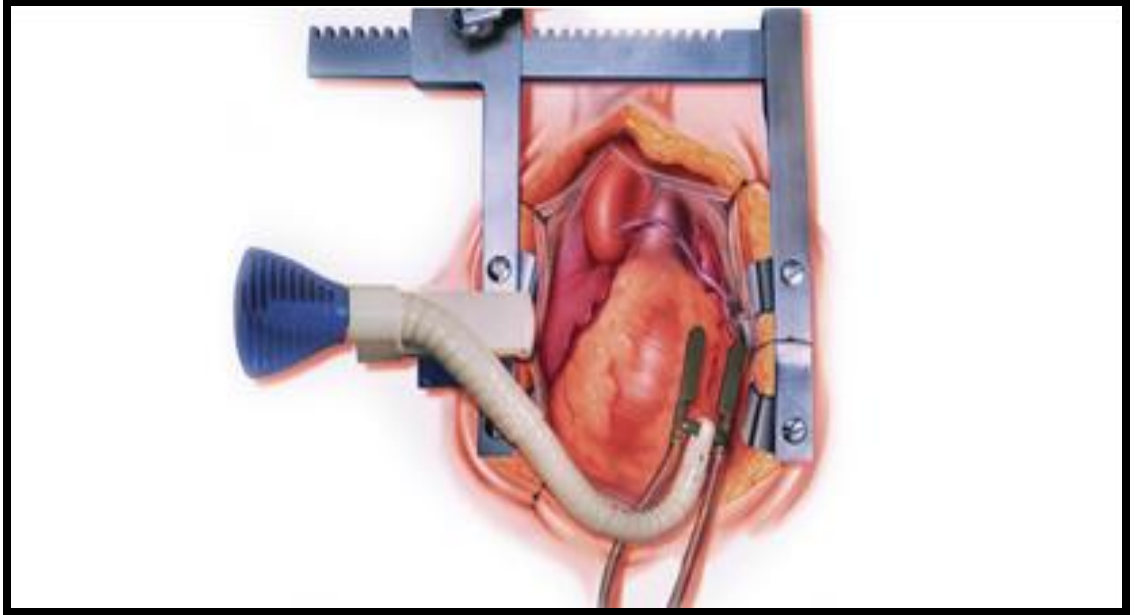
1.6.2. Çalışan kalpte Koroner Arter Baypas Cerrahisi (ÇKKB)

Çalışan kalpte koroner arter baypas cerrahisinin amacı kardiyopulmoner baypastan tamamıyla kaçınmak suretiyle onun yol açacağı yan etkilerden kaçınmaktır. Bu metod pek çok pratik ve teorik avantajları sebebiyle gittikçe revaç görmeye beraber yine de bu tekniğin kısa ve uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara sebep olabileceğine dair ciddi kuşku vardır. ÇKKB ile miyokardial revaskülarizasyon ilk kez 1967'de kalbin anterior arterlerinde, tercihen sol ön inene artere, sağ koroner arter ya da diyagonal artere; 1968'de Favalar tarafından esas olarak sağ koroner artere uygulanmıştır. 1968'den sonra CABG'nin KPB ile uygulanması yaygınlaşmasına rağmen, ÇKKB'nin bazı cerrahlar tarafından uygulanması sürdürülmüştür. Bu yüzden çalışan kalp cerrahisi uygulanması tamamen yeni bir devrim değildir. Esasta başta tek uygulanabilir metod olup, sonradan modern KPB tekniklerin bulunmasıyla büyük ölçüde dışlanmıştır. Minimal invaziv kardiyak cerrahi ve hedef-arter stabilizasyonu sağlayan tekniklerin ortaya çıkması ile yeniden gündeme gelmiştir. 1998'de Jansen ve ark. (59) deneysel olarak ilk defa kullanıma giren aspirasyon temelli mekanik koroner arter stabilizasyon sistemini tanımlamışlardır. 1997'de Kuzey Amerikalı

cerahlar bu Medtronic Octopus sistemini (Medtronic Inc, Minneapolis MNG) kullanmakla ilgilenmişler, federal tescilinden sonra klinikte de bu sabitleyici kullanmaya başlamışlardır (60) (Şekil 5,6). Bu cihazla ilgili ilk uygulamalar kalbin anterior yüzündeki damarlarla kısıtlı kalıp, bunların mükemmel stabilizasyonu sayesinde baypas kolayca gerçekleştirilebilmiştir. Posteriyor ve lateral yüzdeki uygulamalarda teknik zorluklar yaşanmış çünkü zayıf hemodinami sebebiyle bu damarlara ulaşabilmek için kalbe uygun pozisyon verilememiştir. Hemodinamiyi bozmadan kalbin pozisyonunda değişiklik yapmaya olanak sağlayan teknikler ilerledikçe kalbin diğer yüzeylerine de güvenle ulaşmak mümkün olmuştur. Bugün tüm koroner operasyonların %18-20'si ÇKKB olarak uygulanmaktadır (61). Cerrahi tekniklerdeki hızlı gelişmeler sayesinde gittikçe artan sayıda hastaya kardiyopulmoner baypas olmaksızın çalışan kalpte koroner greft baypas cerrahisi uygulanmaktadır. Çalışan kalpte baypas cerrahisinin endikasyonları olarak; 1) Tekli ya da çoklu damar hastalığı ya da perkütan translüminal koroner anjiyoplasti için hibrid prosedür olarak, 2) Miyokard disfonksiyonu olan, immunosupresyon, geçici iskemik atak ya da SVO öyküsü olan, yoğun kalsifiye, yüksek diseksiyon-rüptür-emboli riski taşıyan aort hastalığı olan, böbrek fonksiyonlarında bozukluk ya da diyaliz gereksinimi ve geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü gibi kardiyopulmoner baypasa engel durumlar olan hastalarda ve 3) İleri yaş, respiratuvar problemler ya da sistemik problemler gibi diğer yüksek riskli hasta grupları olarak sıralanabilir.



Şekil-5 : Octopus Kardiyak Stabilatör (Medtronic Inc, Minneapolis MNG)



Şekil-6: Koroner arterlerin Oktopus (Medtronic Inc, Minneapolis MNG) ile stabilizasyonu

1.6.2.1. Cerrahi teknik ve teknoloji

KPB olmaksızın uygulanacak çoklu damar anastomozu için standart medyan sternotomi gerekmektedir. Medyan sternotomi tüm hedef arterlere ulaşabilmeyi sağlar ayrıca bu yoldan sağ ve sol internal mamariyan arterlerin

çıkartılması mümkündür ve gerekli olursa KPB'ın hızla kurulumu sağlar. Minimal invaziv direkt koroner arter baypas cerrahisi; sol ön inen arter-sol mamaryan arter anastomozu sol anterior kısa torakotomi ya da mini sternotomi ile RCA-RIMA sağ torakotomi ile yapılır. Parsiyel sternotomi; sternumun alt yarısı ve diğer insizyonlar da alternatif olabilir (62,63). Derin perikardiyal retraksiyon sütürleri ya da oblik sinüse sütür koyulması yoluyla kalbe pozisyon vererek posteriyor, lateral ve inferiyor hedeflere ulaşılmasına olanak tanınır (64). Perikardiyal boşluğa batın kompresleri koyarak minimal pozisyon değişikliği ile LAD ve diyagonal dalları ve proksimal RCA'ya ulaşım sağlanır. Circumfleks arter, dalları, posterior inen arter ve RCA'nın posterolateral dalı, Trandelenburg pozisyonu vermek, spanç ve pedler yerleştirmek suretiyle görünür hale gelir. Bu manevraların sonucunda kalp yer değiştirir ve öne doğru yükselir ve uygun erişilebilirlik kazanılır.

1.6.2.2. Kalbin Stabilizasyonu

Başarılı ÇKKB'ın anahtarı düzgün anastomoz sütürleri atmaya olanak tanıyacak etkili kardiyak duvar stabilizasyonudur. Arteriyotomi planlanan kısımda epikardiyuma konacak stabilizatörler, basınç ya da aspiratörlerden kaynaklanan kardiyak hareketleri azaltacaktır (65,66). Bu kısa etkili beta-blokerler, diltizem ya da adenozin ile indüklenen bradikardiyle hareketsiz anastomoz sahası sağlanan ilk zamanlara göre oldukça önemli bir gelişmedir (67,68). Stabilizatörler, aspirasyon ve kompresyon cihazları olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Hedef bölge stabilizasyonu için kullanılan Octopus sistemi aspirasyon, Genzyme ve CTS Guidant sistemleri ise kompresyon mekanizması üzerine kurulmuştur.

1.6.2.3. ÇKKB'da Anestezi

ÇKKB hastalarına uygun anestezi idaresinin tartışılması bu çalışmanın amacının dışındadır. Ancak, ÇKKB için uygulanan anestezi, KPB ile yapılan kardiyak cerrahi ile aynı prensipleri taşır ki bunlar, güvenli induksiyon ve maksimum kardiyak koruma sağlayan genel anestezi tekniğidir. Koroner anatomi ve cerrahi plan bilgisi, cerrah ve anestezi arasında iyi bir iletişim yaşamsaldır. Doğal koroner arterlerin tıkanması sırasında hemodinamik değişikliğin ve iskeminin önlenmesi; uygun

operasyon sonrası analjezi, erken müdahale, ekstübasyon ve mobilizasyon önemli hususlardır. Hipotermi ile transvenöz pace leadleri, defibrilatör pedleri, intraaortik balon ya da acil KPB girişimleri için tüm koşullar sağlanmış olmalıdır. ÇKKB prosedürlerde uygun heparin dozuna dair tam doz heparinizasyon ya da daha ılımlı dozlar arasında değişen farklı görüşler vardır. Genel olarak aktive edilmiş pıhtılaşama süresinin 250 saniye üzerinde tutulması ve operasyonun sonunda uygun dozda protamin ile tamamen nötralizasyonu tercih edilir.

Limitli dozda kısa etkili opioidler ile anestezi veya propofolün kullanıldığı dengeli anestezi uygulanır. İnternal mamarian arter diseksiyonu sırasında yüksek frekanslı ventilasyon uygulanabilir. EKG, invaziv arteriyel kan basıncı, puls oksimetre, santral ve periferik vücut ısıları monitorize edilmelidir. İdrar çıkışını kaydetmek için idrar sondası yerleştirilmelidir. Kalbin pozisyonu değişirken EKG dalga formları bozulabilir, amplitüdüleri azalabilir ve bu da ST segment değişikliklerinin yanlış yorumlanmasına neden olabilir. II. ve V4, V5 derivasyonlarının simültane monitorizasyonunu sağlayan 12 derivasyonlu EKG kullanımı iskeminin daha etkili şekilde saptanmasını sağlar ve II ve V5 derivasyonlarının kombinasyonu iskemi saptanmasında daha yüksek duyarlılığa sahiptir. ST segmentine yönelmek miyokard iskemisinin erkenden saptanmasına yardımcı olacaktır. Transözefagial ekokardiyografi, bölgesel iskemiye işaret edebilecek, bölgesel duvar hareket anormalliklerinin hızlı bir biçimde gösterilmesine olanak sağlar ancak kalp pozisyon değiştirdiğinde bunun yorumlanması zorlaşır ve bu da bu tekniğin kullanımını sınırlar. Pulmoner arter kateterlerinin rutin kullanımı hala tartışmalıdır.

Çalışmamızda ÇKKB operasyonu yapılan hastalarda miyokard hasarının değerlendirilmesinde H-FABP düzeyinin yeri ve diğer kardiyak biyobelirteçlerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1.Çalışma Grubu ve Protokolü

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Temmuz 2012 ile 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Helsinki bildirgesi temel alınarak çalışmaya başlandı (2012-13/18). Çalışmaya çeşitli semptomlarla başvuran, PKG ile revaskülarizasyon sağlanamayan ve ÇKKB uygulanmasına karar verilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada incelenecek olan H-FABP molekülü kalp yetmezliğinde de artış gösterdiğinden ve ana olarak böbrek yoluyla atıldığı için kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca operasyon öncesi ve operasyon sonrası dönemde H-FABP bakılmayan, demografik verilerinde eksiklik saptanan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Kanser öyküsü olan, son 3 ay içinde major cerrahi veya travma geçiren, ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin>2 mg/dL) veya karaciğer yetmezliği olan (ALT>2x üst limit), ciddi kalp yetmezliği (NYHA klas III-IV) olan, akut veya kronik enfeksiyöz hastalığı olan veya otoimmün hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik verileri, rutin laboratuvar testleri, ilaç kullanım verileri, komorbidite özellikleri, operasyon öncesi ve operasyon sonrası EKG'leri kayıt altına alındı. Hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri uygun tüplere konularak 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarında; Hemogram, üre, kreatinin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), CK, CK-MB, cTn-I ve H-FABP düzeyleri preoperatif dönemde ve postoperatif 6. saatte çalışıldı. Plazma poliprolen test tüplerine aktarılmış ve tahlil yapılana kadar -70 C derecede saklanmıştır. H-FABP seviyesi ELISA kitleri ile ölçülmüştür.

Hastanede yatış süreleri, yapılan greft sayısı ve türü, hastanede yattığı sürede hastaya verilen kan ürünü ve miktarı, operasyon sonrası inme

gelişimi, mortalite oranları kaydedilmiştir. Postoperatif komplikasyon hastalarda AF gelişimi, inme (iskemik veya kanayıcı tip), akut böbrek yetersizliği (ABY) ve ölüm olarak tanımlandı. Çalışmamızda, serebrovasküler olay, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle saptanan Transiskemik atak (TIA), kanayıcı ve iskemik tipte inme olarak alınmıştır. Çalışmamızda ABY ise çalışma başlangıcındaki bazal üre/kreatin değerlerinde >%50 artış olması olarak alınmıştır.

2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 14.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart sapma veya medyan ile değerlendirilirken; kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Çok değişkenli analizlerde ise lineer çoklu regresyon analizi kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 39 hasta katılmıştır. Hastaların 31'i (%79.5) erkek 8'i (%20.5) ise kadın hastadan oluşmakta idi. Ortalama yaş 60.82 (+/- 9.70) olarak saptanmıştır. Diyabetes mellitus (DM) 16 hastada (%41), hipertansiyon 34 hastada (%87.2), hiperlipidemi 15 hastada (%38.5) saptanmıştır. 22 hasta (%56.4) sigara içmekte idi. Ailesinde koroner arter hastalığı olan hasta sayısı 26 (% 66.7) olarak saptanmıştır. Hastaların 4'ünde (%10.3) obezite mevcut idi. 15 hastada (%38.5) alkol kullanımı mevcutken geri kalan 24 hastada alkol kullanımı mevcut değildi (Tablo 5).

Hastaların ilaç kullanım özelliklerine bakıldığında 8 hastanın (%20,5) statin grubu bir ilaç kullandığı ($p<0.05$), 17 hastanın (%43.6) B-bloker grubu bir ilaç kullandığı ($p=0.43$), 19 hastanın (%48.7) ACE inhibitörü veya ARB grubu bir ilaç kullandığı ($p=0.87$) ve 22 hastanın (%56.4) ise PPI kullandığı görülmektedir ($p=0.43$). (Tablo 6).

Operasyon öncesi laboratuvar verilerine baktığımızda ortalama lökosit değeri 7.95 K/ μ L, ortalama üre değeri 33.4 mmol/L, ortalama kreatin değeri 0.9 mg/dL, ortalama AST değeri 25.2 IU/L, ortalama ALT değeri 25 IU/L, ortalama hemoglobin değeri 13.6 g/dL olarak saptanmıştır. Operasyon sonrası laboratuvar verilerine baktığımızda ise ortalama lökosit değeri 10.5 K/ μ L, ortalama üre değeri 35.4 mmol/L, ortalama kreatin değeri 0.97 mg/dl ortalama AST değeri 37.8 IU/L, ortalama ALT değeri 23.9 IU/L, ortalama hemoglobin değeri 10.5 g/dl olarak saptanmıştır.

Tablo-5: Hastaların cinsiyetlerine göre risk faktörleri

	Cinsiyet	Sayı (N)	Yüzde
Diyabetes Mellitus	Erkek	11	%35.4
	Kadın	5	%62.5
Hipertansiyon	Erkek	26	%83.8
	Kadın	8	%100
Hiperlipidemi	Erkek	12	%38.7
	Kadın	3	%37.5
Sigara Öyküsü	Erkek	21	%67.7
	Kadın	1	%12.5
Aile Öyküsü	Erkek	20	%64.5
	Kadın	6	%75
Obezite	Erkek	4	%12.9
	Kadın	0	%0
Alkol Kullanımı	Erkek	15	%48.3
	Kadın	0	%0

Tablo-6 : Hastaların ilaç kullanım özellikleri

	Sayı (N)	Yüzde
Statin Kullanımı	8	%20.5
Beta-bloker İlaç Kullanımı	17	%43.6
ACE inh. veya ARB kullanımı	19	%48.7
PPI kullanımı	22	%56.4

ACE inh: Anjiyotensin dönüştürücü enzim **ARB:** Anjiyotensin reseptör bloker

PPI: Proton pompa inhibitörü

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası hemogram ve biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında lökosit, AST ve hemoglobin değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Hemogram ve biyokimya parametrelerinin operasyon öncesi ve operasyon sonrası değerleri ve değişimlerinin p değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası rutin laboratuvar verileri

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p değeri
LÖKOSİT(K/μL)	7.95 (+/-1.63)	10.51 (+/- 2.20)	<0.001
ÜRE(mmol/L)	33.36 (+/- 7.90)	35.38 (+/-12.39)	0.32
KREATİNİN(mg/dl)	0.90 (+/- 0.15)	0.97 (+/- 0.37)	0.21
AST(IU/L)	25.15 (+/-9.85)	37.82 (+/- 17.97)	<0.001
ALT(IU/L)	25.03 (+/-13.10)	23.85 (+/-14.81)	0.59
HEMOGLOBİN(g/dl)	13.66 (+/-(1.40)	10.48 (1.35)	<0.001

LÖKOSİT:Beyaz küre sayısı, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz

Operasyon öncesi kardiyak biyobelirteçlerin ortalama değerleri CK: 97.21 IU/L, CK-MB: 15.74IU/L, troponin: 0.78 IU/L, H-FABP 1.79 μg/L olarak saptanmıştır.

Operasyon sonrası kardiyak biyobelirteçlerin ortalama değerleri CK: 688.1 IU/L, CK-MB: 52.5 IU/L, troponin 5.08 IU/L, H-FABP ise 4.40 μg/L olarak saptanmıştır. Diğer kardiyak biyobelirteçlerde görülen artışa paralel bir şekilde H-FABP molekülünde de artış görülmüştür ve yapılan regresyon analizi ile bu artışın anlamlı olduğu saptanmıştır.

Ölçümlerde kullanılan ELISA yönteminin kestirim değeri 3 μg/L’tür. Operasyon öncesi dönemde 3 hastada H-FABP değeri kestirim değeri olan 3 μg/L’nin üstünde bulunurken; operasyon sonrası dönemde toplam 28 hastada kestirim değerini geçmiş yani pozitif olarak sonuçlanmıştır. Operasyon sonrası dönemde H-FABP’de gözlenen bu artışın testi pozitif

yönde değiştirecek düzeyde gerçekleşmesi diğer kardiyak biyobelirteçlerdeki değişiklik ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilidir ($p < 0.005$).

Operasyon öncesi dönemde ölçülen kardiyak biyobelirteç sonuçları ile operasyon sonrası dönemde ölçülen kardiyak biyobelirteç sonuçları karşılaştırıldığında troponin değerinin ortalama 0.78 IU/L'den 5.08 IU/L'e yükseldiği görülmüştür ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Diğer kardiyak biyobelirteçler olan CK ve CK-MB sırasıyla 97.21 IU/L'den 688.1 IU/L'e ve 15.74 IU/L'ten 52.5 IU/L'e yükselmiştir. Bu iki biyobelirteçte olan değişiklik de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). H-FABP ortalama değeri operasyon öncesi dönemde 1.79 $\mu\text{g/L}$ iken operasyon sonrası dönemde 4.40 $\mu\text{g/L}$ 'a yükselmiştir. Bu yükseliş de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$).

Troponindeki yükseliş ile H-FABP'deki yükseliş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,01$).

Tablo-8: Hastaların kardiyak biyobelirteç değerleri

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	P değeri
CK (IU/L)	97.21 (+/- 66.12)	688.13(+/-398.73)	<0.001
CK-MB (IU/L)	15.74 (+/- 9.49)	52.54 (+/- 56.45)	<0.001
TROPONİN (IU/L)	0.78 (+/- 1.41)	5.08 (+/- 3.03)	<0.001
H-FABP ($\mu\text{g/L}$)	1.79 (+/- 0.98)	4.40 (+/- 2.12)	<0.001

H-FABP:Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, **CK:** Kreatin kinaz **CK-MB:** Kreatin kinaz MB

Hastaların operasyon sonrası hemoglobin değerleri ile hastanede kalış süreleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelenmiş ve negatif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan analizde ise bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0.44$).

Tablo- 9. Operasyon sonrası dönemde komplikasyon gelişen hastalarla komplikasyon gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Komplikasyon gelişenler n:9	Komplikasyon gelişmeyenler n:30	p değeri
Yaş	62.5±9.6	60.3±9.8	0. 548
Cinsiyet (%)			
Erkek	7 (77.8)	24 (80)	1.000
Kadın	2 (22.2)	6 (20)	
Diyabet	7 (77.8)	9 (30)	0.019
Hipertansiyon	9 (100)	25 (83.3)	0.318
Hiperlipidemi	3 (33.3)	12 (40)	1.000
Sigara	5 (55.6)	17 (56.7)	1.000
Aile anamnezi	6 (66.7)	20 (66.7)	1.000
Kreatin (mg/dL)	1.2±0.6	0,9±0.2	0.203
LÖKOSİT (K/μL)	10.9±2.3	10,3±2.1	0.540
Hemoglobin (g/dL)	10.6±1.1	10,4±1.4	0.639
Hastanede kalış süresi	4.7±0.4	5,1±0.8	0. 302
Yapılan Baypas sayısı	2±0.7	2,4±0.8	0. 210
Pre-op CK-MB (IU/L)	10 (8-40)	13 (5-36)	0. 776
Pre-op cTnl (IU/L)	0.25 (0-1.2)	0.105 (0-7.7)	0. 815
Pre-op. H-FABP (μg/L)	87 (6-246)	89.5 (6-254)	0. 255
Postop CK-MB (IU/L)	32 (11-66)	39 (11-365)	0. 069
Postop. cTnl (IU/L)	5 (1,76-10)	4 (1.3-13.1)	0. 505
Postop. H-FABP (μg/L)	370 (226-539)	317 (158-985)	0. 440

CK: Kreatin kinaz **CK-MB:** Kreatin kinaz MB **H-FABP:** Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, **cTnl:** troponin I **pre-op:** operasyon öncesi **post-op:** operasyon sonrası

Hastaların hastanede kalış sürelerinin ortalaması 5 gün olarak saptanmıştır. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası H-FABP seviyelerinin veya bu iki değer arasındaki değişimin hastanede kalış süresi üzerinde etkili olup olmadığı incelenmiştir. Operasyon öncesi H-FABP seviyesinin hastanede kalış süresi ile pozitif yönde ilişkili olduğu fakat bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.623). Operasyon sonrası H-FABP seviyesinin hastanede kalış süresi ile pozitif yönde ilişkili olduğu fakat bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.264). Operasyon öncesi ve operasyon sonrası H-FABP seviyeleri arasındaki farkın ise hastanede kalış süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir

Operasyon öncesi dönemde 3 hastada (%7) atriyal fibrilasyon mevcut iken operasyon sonrası dönemde 8 hastada (%20,5) atriyal fibrilasyon saptanmıştır. Operasyon sonrası dönemde 2 (%5,1) hastada inme gelişmiştir. Ayrıca 2 (%5,1) hastada da operasyon sonrası dönemde akut böbrek yetmezliği saptanmıştır.

Tablo-10: Atriyal fibrilasyon görülen hasta sayısı

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p değeri
Atriyal Fibrilasyon	3 (%7)	8 (%20.5)	0.025

Tablo- 11: Hastalarda uygulanan greft türü ve sayısı

	1 Greft	2 Greft	3 Greft
Safen Ven Grefti	18	12	3
Arteriyel Greft	38	1	-

Tablo 12: Uygulanan greft sayısı ve ortalama hastanede kalış süreleri

Yapılan Greft Sayısı	Hastanede kalış süresi (gün) (ortalama)
1	5.33
2	4.88
3	5.08
4	5,00

Operasyon sonrası dönemde görülen SVO ile hastaların komorbiditeleri, operasyon sonrası lökosit ve AST değerlerinin ve operasyon sonrası EKG paterni arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Diyabetes Mellitus ve obezite ile operasyon sonrası SVO arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan fakat sınırda anlamlı olan bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,08$ ve $p=0,06$) Yapılan karşılaştırmada diğer değerler ile operasyon sonrası SVO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sigara içimi ve kardiyak biyobelirteçler, hemoglobin ve lökosit değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Sigara içimi ve operasyon öncesi lökosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 13).

Tablo-13: Operasyon sonrası dönemde SVO görülme sıklığı ve hastaların komorbidite ve risk faktörlerine göre özellikleri ve operasyon sonrası lökosit, AST ve EKG verileri ile ilişkisi,

Parametre	p değeri
Diyabetes Mellitus	0.08
Hipertansiyon	0.58
Hiperlipidemi	0.26
Sigara	0.85
Aile Anamnezi	0.41
Obezite	0.06
Alkol	0.26
Operasyon sonrası WBC (K/ μ L)	0.15
Operasyon sonrası AST (IU/L)	0.85
Operasyon sonrası EKG (IU/L)	0.30

WBC: Beyaz küre sayısı **AST:** Aspartat aminotransferaz ,**EKG:** Elektrokardiyografi

Tablo-14: Operasyon sonrası dönemde HFABP miktarındaki artış için korelasyon analizi

	Troponin I fark	CK fark	CK-MB fark
r değeri	0.445*	0.398	0.064
P değeri	0.004	0.012	0.698

*İstatiksel olarak anlamlı $p < 0.05$ **CK:** Kreatin kinaz **CK-MB:** Kreatin kinaz MB

Operasyon sonrası dönemde H-FABP miktarındaki artış için korelasyon analizi yapıldığında operasyon sonrası Troponin I artışı ve operasyon sonrası CK artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Operasyon sonrası CK-MB artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 14).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp cerrahisi; her ne kadar günümüzde klinik ve cerrahi tecrübeyle birlikte gelişerek daha sık ve güvenle kullanılan bir yöntem haline gelmiş olsa da major ve kompleks bir girişim olması nedeni ile mortalite ve morbiditeyi direk etkileyecek bir çok komplikasyonu da beraberinde getirir (69). Başlıca örnekleri perioperatif MI, hipertansiyon, aritmiler, böbrek yetmezliği, sindirim sistemi komplikasyonları, metabolik komplikasyonlar, nörolojik komplikasyonlar ve periferik sinir hasarlanmalarıdır. Baypas ile ilgili cerrahi teknikteki ilerlemeler hala devam etmektedir. Geleneksel olarak konvansiyonel CABG hem güvenli hem de tedavide etkindir. Bununla beraber konvansiyonel CABG da; Kardiyopulmoner baypas (KPB) ve kardiyopleji uygulamasının istenmeyen yan etkileri vardır. Genel olarak konvansiyonel yöntemin CABG cerrahisinde; %2-5 mortalite ,%2 inme. %30-90 transfüzyon ihtiyacı ve %50-75 nörokognitif disfonksiyon gibi ciddi riskleri bulunmaktadır (70).

Kardiyak stabilizasyon cihazlarındaki yenilikler ve cerrahların artan tecrübesiyle beraber son yıllarda ÇKKB uygun hastalarda daha fazla tercih edilmektedir. KPB ve kardiyoplejik arrest hareketsiz ve kansız alanda koroner arter anastomozunun daha rahat uygulanabilirliğini sağlar. Ancak KPB de uygulanan vücut dışı dolaşım tüm vücutta sistemik inflamatuvar yanıtı neden olur. Operasyon sonrası sitokin seviyelerinin ve lökositozun operasyon sonrası miyokardiyal disfonksiyon ve miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (71). Çalışmamızda hastaların operasyon sonrası laboratuvar değerlerinde cerrahi öncesi laboratuvar değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı lökositoz görülmüştür. ÇKKB uygulanan hastalardaki anlamlı lökosit artışının cerrahi stres ve travma sonrası inflamasyon ile ilişkili olarak gözlemlendiği düşünüldü.

Teknolojik gelişmelere paralel olarak ÇKKB operasyonlarının yaygın olarak uygulanması ile klinik sonuçlar açısından geleneksel CABG ile ÇKKB karşılaştırılması ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. A.Lamny ve ark.

(72) yaptığı bir çalışmada toplam 19 ülkede 79 merkezin katıldığı 4752 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ölüm, perioperatif MI, inme, diyaliz gerektirmeyen akut böbrek yetmezliği açısından ÇKKB grubu ile KPB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ÇKKB grubundaki hastalarda kan transfüzyonu kanama, solunum sistemi problemleri ve akut böbrek yetmezliğinin daha az gözlemlendiği saptanmıştır. KPB ve süresinin, aortik klemp süresi, hipotermi koagülasyon sistemi ve trombositler üzerine olumsuz etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. CABG cerrahisini takiben 24 saatlik dönemde ortalama 800-1200 ml kanama normal kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde operasyon sonrası hemoglobin değerlerinde düşme izlenmiştir.

Diyabetes Mellitus (DM) kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve KAH tedavisinin seyri açısından önemli bir risk faktörüdür. Kalp ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık % 20-30'unu DM tanılı hastalar oluşturur (73). Perioperatif dönemde DM tanısı olan veya olmayan hastalarda hipergliseminin ortaya çıkma nedeni cerrahi ve anesteziye bağlı faktörlerdir. Cerrahi stres ve KPB sırasında stres hormonlarındaki artış hepatik glikoz üretimini artırırken periferik insülin kullanımını ve insülin üretimini azaltarak kan şekerinin yükselmesine neden olur. Perioperatif hipergliseminin iskemi ve reperfüzyon hasarını artırmak ve iskemik ön koşullanmayı azaltarak morbiditeyi artırdığına yönelik çalışmalar vardır (74). Perioperatif hipergliseminin enfeksiyon, atriyal fibrilasyon (AF), düşük kalp debisi, uzamış mekanik ventilasyon ve SVO ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda cerrahiye hiperglisemik yanıt daha da abartılı olabilmektedir. Kan şekerinin kontrol altına alınması hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda perioperatif dönemin en önemli komponentlerinden biridir. 8727 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada perioperatif kan şekeri değerlerinin artmasıyla birlikte MI, pulmoner ve üriner sistem komplikasyonlarının ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda kan şekeri değerinin 200 mg/dl'nin altında tutulması önerilmiştir (75). Farklı kaynaklarda bu değer daha da alt seviyelere çekilmiştir. Bizim

çalışmamızda 30 günlük takipte mortalite izlenmedi ancak operasyon sonrası komplikasyon gelişen hastalarda DM'in varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak izlendi.

Kalp cerrahisi sonrası hastalarda renal vasküler dirençte artma, böbrek kan akımında ciddi derecede (%25-75) azalma ve glomerular filtrasyon oranında azalma olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (76). Diyaliz tedavisi ve tüm medikal tedavi uygulamalarına rağmen akut böbrek yetmezliği (ABY) yüksek mortalite ve morbidite ile seyreder. Böbrek hasar seviyesi; subklinik hasardan, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine kadar geniş olup insidansı %1 ile %30 arasında bildirilmiştir (77). Operasyon sonrası gelişen ABY en hafif formunda bile mortalite üzerinde etkili bağımsız faktördür.

Akut böbrek hasarı prognozunu eşlik eden sepsis, gastrointestinal kanama, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu gibi komplikasyonlar ile kötü yönde etkiler. Sadece hastane kalış sürelerini, maliyet ve morbiditeyi artırmaz bunun yanı sıra hastaların uzun dönem prognozunu da olumsuz yönde etkiler (77). Bazı çalışmalarda konvansiyonel yöntemle CABG yapılan vakalarda ABY riskinin ÇKKB yöntemine göre 2,6 kat arttığı saptanmıştır (78). Ascione ve ark. (79) yaptığı bir çalışmada ÇKKB ile konvansiyonel yöntemin karşılaştırılmasında ÇKKB ile ABY 'nin daha düşük olduğu ve konvansiyonel yöntemle göre daha iyi böbrek fonksiyonlarında koruma sağladığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonucunda operasyon sonrası dönemde böbrek fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde 2 hastada diyaliz gerekmeyen ABY gözlenmiştir. Çalışmada ABY nin az sayıda hastada gelişmesi çalışmaya alınan hastaların operasyon öncesi dönemde böbrek fonksiyonları normal olan genç hastalar olması, çalışmaya alınan hastalarda kadın erkek oranının erkek cinsiyet lehine olması, acil cerrahi girişim gereken hastaların çalışma dışı bırakılıp elektif vakalarda cerrahi öncesi gerekli medikal tedavi, hidrasyonun sağlanması ve cerrahi yöntem olarak ÇKKB kullanılması ile ilişkili olabilir.

Atriyal fibrilasyon (AF) operasyon sonrası dönemde sık görülen bir komplikasyondur. CABG operasyonu sonrası hastaların yaklaşık %20-40

ında AF gelişmektedir (80,82). Operasyon sonrası AF görülme nedenleri arasında miyokard iskemisi, lokal metabolik değişiklikler, elektrolit imbalansı, operasyon sonrası perikardit veya sol ventrikül yetmezliği sayılabilir (81,82). Yeni gelişen AF ameliyat sonrası dönemde morbidite açısından önemli bir etkidir. Çalışmalar da AF'nin hemodinamik bozukluk, artmış inme riski, uzamış hastane kalım süreleri, artmış antiaritmik ajan ihtiyacı, geçici pace kullanımı ve artmış ekonomik yük ile ilişkisi gösterilmiştir (82). Operasyon sonrası herhangi bir etyolojik faktörle AF gelişimi arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda ortak görüş olarak sol ventrikül performansı, ileri yaş, hipertansiyon, geçirilmiş MI, operasyondaki iskemi süresi, başarısız revaskülarizasyon, koroner lezyonların miktarı, atriyal korumanın yetersizliği operasyon sonrası AF'nin sıklığını artırdığı kabul edilmiştir. Konvansiyonel yöntemle ÇKKB yöntemlerinin AF gelişimi üzerindeki etkisini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunluğunda iki yöntemin birbirine üstünlüğünün olmadığı vurgulansa da bazı çalışmalarda ÇKKB yöntemiyle CABG cerrahisi uygulanan hastalarda daha az AF gelişimi olduğu ile ilgili sonuçlar içeren çalışmalar da mevcuttur (81). Bizim çalışmamızda operasyon sonrası dönemde %12.8 hastada yeni gelişen AF izlendi. Framingham çalışmasında operasyon sonrası AF gelişen hastaların %60'ında hipertansiyon olduğu belirtilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların önemli bir bölümünde operasyon sonrası AF gelişimini artıracak HT tanısı olmasına rağmen diğer çalışmalara göre daha düşük oranda operasyon sonrası AF görülmesinin nedeni çalışmaya alınan hastaların genç olması, elektrolit dengesizliği, anemi, hipovolemi, asidoz açısından dikkatli olunması ve gerekli replasmanların zamanında ve doğru yapılmış olması ile ilgili olabilir. Ek olarak operasyon öncesi kardiyak değerlendirmenin dikkatli yapıp hastanın klinik durumuna göre doğru medikal tedavi önerilerinin uygulanmış olması hastalarda operasyon sonrası AF gelişimini engellemiş olabilir. Operasyon sonrası dönemde yeni gelişen AF için koruyuculuğu daha az çalışmayla desteklenmesine rağmen cerrahi yöntem olarak ÇKKB yönteminin uygulanması çalışmamızda görülen operasyon sonrası dönemdeki AF gelişen hasta sayısının az olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Roffman ve Feldman (83) baypas greft sayısı arttıkça aritmi gelişme ihtimalinin arttığını göstermişlerdir. Ancak çalışmamızda greft sayısı ile operasyon sonrası aritmi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hemogloblin düşüklüğü birçok çalışmada hastane içi mortalite ve morbiditeyi arttıran bir etken olarak bildirilmiştir (84). Bu çalışmada da operasyon sonrası yeni AF gelişen grupta AF gelişmeyen gruba göre operasyon sonrası hemogloblin değerleri düşük tespit edilmiştir

Yapılan çalışmalarda özellikle DM tanısı olan ve 70 yaş üzeri hastalarda CABG sonrası %1-2 arasında serebral emboli görülmektedir. ÇKKB' in KPB' a göre en önemli avantajlarından biri SVO' nun ve operasyon sonrası gözlenen nöropsikiyatrik olayların belirgin bir şekilde daha az görülmüş olmasıdır (85). Bunun olası nedenleri arasında ÇKKB operasyonunun, CABG sırasında kan akımının pulstatil olarak korunması, aorta manipülasyonun azalması, operasyon süresinin kısılması gibi geleneksel yöntemlere göre üstünlükleri, hastaların operasyon sonrası erken dönemde nörolojik kondisyonlarının daha iyi olmasını sağlar. Bir çalışmada ÇKKB ile operasyon sonrası KPB' a göre daha az inme riski olduğu belirtilerek oran olarak ÇKKB grubunda %40-45 daha az olarak belirtilmiştir (85). Bizim çalışmamızın sonucunda operasyon sonrası 2 (%5.1) hastada SVO saptanmıştır. Çalışmaya alınan DM tanılı hasta sayısının fazla olması (%41) operasyon sonrası SVO riskini arttırırken çalışmaya alınan hastaların genç olması ve cerrahi yöntem olarak ÇKKB kullanılmış olması yüksek nörolojik komplikasyon ihtimalini engellemiştir.

Kardiyopulmoner baypas greft operasyonları sonrasında görülen miyokard hasarının operasyonun süresi, komorbidite varlığı, hastanın yaşı, ilaç kullanımı, altta yatan patolojinin seviyesi ve en çok da yapılan operasyonun metoduna bağlı olarak değişiklik gösterebileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (86). Son zamanlarda KAH tedavisinde miyokardiyal koruma tekniklerinin gelişimi, daha iyi anestezi ilaçlarının kullanımı, yeni suture materyallerinin kullanıma girmesi, kan ürünlerinin kullanımı ve bunlardan da önemlisi uygun hasta seçimi ile CABG operasyonları daha etkin ve güvenli ameliyatlara haline gelmiştir. Ancak

perioperatif miyokardiyal hücrel hasar CABG sırasında en büyük problem olmaya devam etmektedir. Miyokardiyal iskemi kardiyak cerrahi sırasında fonksiyonel ve yapısal değişikliklere ve sonuçta hasarlı kardiyomiyositlerden protein salınımına neden olmaktadır. Bu proteinlerin kardiyomiyositlerden salınım paterni ve kardiyak spesifiteleri değişkenlik göstermektedir. Küçük, suda çözünür moleküller esas olarak endotelial tabakanın geçirgenliğinden daha büyük bir moleküler kütleyle sahip proteinlere göre serum içinde daha erken tespit edilmektedir. Bu biyobelirteçlerden kas yıkım ürünü olan miyogloblin, CK ve izoformu olan CK-MB ve myofibriler bir protein olan troponin ve izoformları olan cTn-I ve cTn-T'nin ölçülmesi miyokardiyal iskemiye değerlendirmede en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak miyokardiyal hasar ile bu proteinlerin kana salındıktan sonra ölçülebilir değerlere ulaşması arasında geçen süre miyokardiyal hasar tespitinin derecesini tespit etmeyi geciktirmektedir. Standart olarak ölçümlerde CK ve miyogloblin gibi belirteçlerin plazmada artışı hızlı saptanabilir. Ancak bu biyobelirteçlerin doku özgüllüğü miyokardiyal hasar tespiti yapma açısından tanı değerleri düşüktür ve travma ve yoğun egzersizle serum seviyelerinde artış gözlenmektedir. Cerrahinin doku travması açısından etkisi düşünüldüğünde bu belirteçler daha da anlamını yitirmektedir. CK, CK-MB değerleri iskemi dışında ve dejeneratif kas hastalıklarında travma sonrası, kardiyoversiyon sonrası, cerrahi işlem sonrası kronik böbrek yetmezliği ve hipotiroidi durumunda böbrek klirensinin azalmasına bağlı olarak plazma seviyeleri yükselmektedir. Miyokardiyal hücreler nekroza uğradığında membran bütünlüğü bozulur. Bunun sonucunda hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma oradan da dolaşıma geçerler Kontraktıl aparata bağlı olarak bulunan troponinlerin miyokardiyal hasar için tanıda altın standart yeri vardır ancak hasar sonrası salınımı geç olur ve bunun sonucunda miyokard hasarının erken tanınarak acil müdahalelerin sonucunu hızlı değerlendirmede yardımcı olamaz. Steuer ve ark. (87) koroner baypas uygulanan hastalarda AST, CK, CK-MB aktivitelerinin yüksek seviyede çıkmasının miyokard hasarını gösterdiğini ve cerrahi sonrası erken ve geç dönem mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. CTn miyokardiyal hasar tespitindeki yeri şuan için tartışılmaz

ve altın standarttır. Troponinin serum seviyelerindeki hafif artışı bile küçük miyokardiyal hasarlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da operasyon sonrası 6.saat alınan örneklerde AST, CK, CK-MB, troponin değerleri operasyon öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. CK, CK-MB ve AST nin artışı miyokardiyal hasar dışı nedenlere bağlanabilecek olmasına rağmen troponin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı artışı CABG cerrahisi sonrası mekanik ve inflamatuvar olaylar sonucunda ortaya çıkan miyokard hasarı ile ilişkili olduğu düşünüldü. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası hemogram ve biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında lökosit, AST ve hemoglobin değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Lökosit ve AST değerlerindeki artış ve hemoglobin değerinde meydana gelen istatistiksel olarak anlamlı olan bu düşüş operasyon sonrasında neredeyse tüm cerrahilerde görülen bir tablodur. Bu değişimlerin kardiyak biyobelirteçler üzerinde etkili olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Normal şartlarda plazma H-FABP'nin konsantrasyonunun çok düşük olduğu ve herhangi bir iskemik hasar olmadığı durumlarda plazmada belirgin bir düzeyde bulunmadığı gösterilmiştir (89). H-FABP iskelet kası ve diğer dokulardan da salınabildiği için dinlenme durumunda plazmada saptanan H-FABP'nin büyük ölçüde sürekli olarak iskelet kaslarından salındığı ileri sürülmektedir. H-FABP iskelet kasından da salındığı için aşırı egzersiz, kas travması veya cerrahi gibi durumlarda da periferik kanda artış gösterebilmektedir.

Hayashida ve ark. (90) yapmış olduğu çalışmada kalp-akciğer pompası ve aort klemplenmesi uygulanmayan hastalarda operasyon sonrası dönemde kardiyak biyobelirteçlerde önemli bir artış görülmemiş ve göreceli olarak yavaş bir artış saptanmıştır. Aort klemplenmesi ve kalp-akciğer pompası uygulanan hastalarda ise reperfüzyon sağlandıktan hemen sonra başlayan ve devam eden belirgin bir artış söz konusudur. Bahsedilen çalışmada reperfüzyon sağlandıktan yarım saat sonraki süreçte kalp-akciğer pompası kullanılan hasta grubunda bakılan tüm biyobelirteçlerde belirgin bir artış olduğu gösterilmiş ve düşük riskli hastalarda operasyon sonrası

miyokard hasarının belirlenmesinde CK ve CK-MB aktivitesi ölçülmesi ve H-FABP ile birlikte değerlendirilmesi sayesinde sağlanabileceği yorumu yapılmıştır. Fransen ve ark. (91) yapmış olduğu çalışmada kalp-akciğer makinesi kullanılmayan yani aort klemplenmesi yapılmayan hastalarda CK, CK-MB ve miyoglobinde istatistiksel olarak belirgin bir artış gözlenmemiş, H-FABP'de de belirgin bir artış saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda H-FABP operasyon öncesi dönemde 3 hastada kestirim değerinin üstünde iken, operasyon sonrası dönemde 28 hastada kestirim değerinin üstünde saptanmıştır. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası H-FABP değerleri arasındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Tüm hastalarda belirgin bir artış saptanmasına rağmen 25 hastada operasyon öncesi dönemde negatifken operasyon sonrası dönemde pozitif dönmüştür. Dolayısıyla ÇKKB hastalarında operasyon sonrası iskemi değerlendirilirken tek başına H-FABP değerlendirilmemeli diğer kardiyak biyobelirteçlerle kombine bir şekilde değerlendirme yapılmalıdır.

ÇKKB'da meydana gelen iskemi CABG'ye göre daha az olduğundan dolayı kardiyak biyobelirteçlerde meydana gelen değişimin de az olması beklenen bir sonuçtur. Dolayısıyla operasyon sonrası iskemi değerlendirilirken kestirim değeri baz almak yerine ilk ölçüme göre ne kadar yükseklik meydana geldiği (kaç katına çıktığı) bir başka değerlendirme yöntemi olabilir. Bizim çalışmamızda bakılan tüm kardiyak biyobelirteçlerde (CK, CK-MB, cTn, H-FABP) ÇKKB sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde en yüksek özgüllüğe sahip olan ve en yaygın kabul görmüş olan molekül kardiyak troponindir. Yapmış olduğumuz analizde ÇKKB sonrası H-FABP'de meydana gelen istatistiksel olarak anlamlı olan artışının troponindeki artış ile korelasyon gösterdiğini ve bu iki değişim arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. ÇKKB sonrası iskemi değerlendirilmede H-FABP troponin ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Sonuç olarak çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, operasyon sonrası dönemde alınan örneklerin sadece bir kez bakılması ve farklı zaman aralıklarında tekrarlayan ölçümler yapılmış olmaması, sadece periferik

kandan örnekleme yapılması, koroner sinüsten hiç örnekleme yapılmaması çalışmanın negatif yönleri arasında gösterilebilir. ÇKKB gibi özgül ve elektif bir hasta grubunda bu çalışmanın gerçekleştirilmiş olması, iskeminin geleneksel yöntemle yapılan CABG'ye göre daha az olduğu ÇKKB'de operasyon sonrası dönemde hasta takibi süresinde H-FABP'nin miyokard hasarını değerlendirmedeki rolünün gösterilmesi, sık kullanılan biyobelirteçlerle karşılaştırma yapılması bu çalışmanın pozitif yönleri arasında gösterilebilir. Çalışmamızda H-FABP'nin perioperatif miyokardiyal hasarı gösterebileceği, cTn-I ile pozitif korele olup CK, CK-MB ve cTn-I'ya alternatif olarak bu hasta grubunda kullanılabileceği gösterilmiştir. H-FABP'nin ÇKKB hastalarında operasyon sonrası iskemiye değerlendirmedeki rolünün artırılması için daha geniş hasta popülasyonu üzerinde yürütülmüş, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. ÇKKB gibi daha az iskeminin meydana geldiği durumlarda iskemi varlığını değerlendirmede daha hassas bir yöntem geliştirmek adına bu operasyona özgül referans değerlerde değişikliğe gidilmesi, ölçüm aralıklarının standardize edilmesi yapılacak çalışmaların değerlendirilmesi adına kolaylık sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Charles H, Hennekens. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-102.
2. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 1- 10.
3. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, ve ark. TEKHARF, on sekiz yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, TEKHARF 2009.
4. Dursun AN, Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji, 1.Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003 ; 2-14.
5. Ricci M, Karamanukian HL, Abraham R, ve ark. Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1471-80.
6. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003;75:306-13.
7. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, ve ark. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670-74.
8. Dinardo JA : Myokardın korunması : Kalp cerrahisinde anestezi 2.baskı. Dinardo Güneş kitabevi, Ankara 2002,349-64
9. Jacquet L, Noirhomme P, El Koury G, ve ark. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-84.
10. Gibler WB, Lewis LM, Erb RE, Makens PK, Kaplan BC, Vaughn RH. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1359-66.
11. Borchers T, Hohoff C, Buhlmann C, Spener F, Heart-type fatty acid binding protein involvement in growth inhibition and differentiation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 57:77-84
12. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw- Hill Medical Publishing Division; 2011 35, 1065-1093.
13. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486-2497.
14. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol* 1999;90(2):153-6.
15. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*.1994 35:871-82.

16. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
17. Hergenc G., Schulte H., Assmann G., von Eckardstein A.: Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. *Atherosclerosis* 1999; 145:147-56.
18. İcli A ve ark. Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk on belirleyicisi olarak "Geliş İnsulin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;3:194-201.
19. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.
20. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res*1996;35:243–82.
21. Young AC, Scapin G, Kromminga A, Patel SB, Veerkamp JH, Sacchettini JC. Structural studies on human muscle fatty acidbinding protein at 1.4 Å resolution: binding interaction with three C18 fatty acids. *Structure* 1994;2:523–34.
22. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J* 1992;288: 285–90.
23. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, ve ark. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem* 2004;50:1568–75.
24. Schreiber A, Specht B, Pelsers MM, Glatz JF, Bo'rchers T, Spener F. Recombinant human heart-type fatty acid-binding protein as standard in immunochemical assays. *Clin Chem Med Lab* 1998; 36:283–8
25. Glatz JF, Storch J. Unraveling the significance of cellular fatty acid-binding proteins. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:267–74.
26. Van Breda E, Keizer HA, Vork MM, ve ark. Modulation of fatty-acid-binding protein content of rat heart and skeletal muscle by endurance training and testosterone treatment. *Pflugers Arch* 1992;421:274–79.
27. Tanaka T, Hirota Y, Sohimiya K, Nishimura S, Kawamura K Serum and urinary human heart fatty acid binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991; 24: 195–201.
28. Ishii J, Nagamura Y, Nomura M, Wang JH, Taga S, Kinoshita M, Early detection of successful coronary reperfusion based on serum concentration of human heart-type cytoplasmic fatty acidbinding protein. *Clin Chim Acta* 1997;262:13–27.

29. Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R, Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart* 2003;89:1303–7.
30. Tsuji R, Tanaka T, Sohimiya K, ve ark. Human heart type cytoplasmic fatty acid binding protein in serum and urine during hyperacute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1993; 41: 209–17.
31. Wodzig KW, Pelsers MM, van der Vusse GJ, Roos W, Glatz JF. One-step enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid-binding protein. *Ann Clin Biochem* 1997;34:263-8.
32. Seino Y, Ogata K, Takano T ve ark.. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003;115:185–90.
33. Ohkaru Y, Asayama K, Ishii H, Nishimura S, Sunahara N, Tanaka, ve ark. Development of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of human heart type fatty acid-binding protein in plasma and urine by using two different monoclonal antibodies specific for human heart fatty acid-binding protein. *J Immunol Methods* 1995;178:99–111.
34. Fiebig M, Dodge M, Mangion J. Characterization and development of a COBAS EIA to quantitate human heart fatty acid-binding protein for the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43(Suppl 6):158.
35. Speijer H, Laterveer-Vreeswijk RH, Glatz JF, Nieuwenhuizen W. One-step immunoassay for measuring protein concentrations in plasma, based on precipitate-enhanced ellipsometry. *Anal Biochem* 2004;326:257–61.
36. Chan CP, Sum KW, Cheung KY ve ark. Development of a quantitative lateral-flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein. *J Immunol Methods* 2003; 279:91–100.
37. Chan CPY, Cheng WS, Glatz JFC. Early diagnosis of acute myocardial infarction using immunosensors and immunotests. *Anal Lett* 2003;36:1987–2004.
38. Watanabe T, Ohkubo Y, Matsuoka H, ve ark. Development of a simple whole blood panel test for detection of human heart-type fatty acid-binding protein. *Clin Biochem* 2001;34:257–63.
39. Siegmann-Thoss C, Renneberg R, Glatz JFC, Spener F. Enzyme immunosensors for diagnosis of myocardial infarction. *Sensors Actuators* 1996;30:71–6.
40. Schreiber A, Feldbrugge R, Key G, Glatz JF, Spener F. An immunosensor based on disposable electrodes for rapid estimation of fatty acid-binding protein, an early marker of myocardial infarction. *Biosens Bioelectron* 1997;12:1131–7.
41. Key G, Schreiber A, Feldbrugge R, ve ark. Multicenter evaluation of an amperometric immunosensor for plasma fatty acid-binding protein: an early marker for acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1999;32:229–31.
42. O'Regan TM, Pravda M, O'Sullivan CK, Guilbault GG. Development of a disposable immunosensor for the detection of human heart type fatty acid-binding protein in whole blood using screen-printed carbon electrodes. *Talanta* 2002;57:501–10.

43. Van der Voort D, Pelsers MM, Korf J, Hermens WT, Glatz JFC. Development of a displacement immunoassay for human hearttype fatty acid-binding protein in plasma: the basic conditions. *Biosens Bioelectron* 2003;19:465–71.
44. Glatz JF, Kleine AH, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Vusse GJ. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J* 1994;71:135–40.
45. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, ve ark.. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem* 1999;45:441–3.
46. Chen IW, David R, Maxon HR, Sperling M, Stein EA. Age-, sex- and race-related differences in myoglobin concentrations in the serum of healthy persons. *Clin Chem* 1980;26:1864–8.
47. Pagani F, Bonora R, Bonetti G, Panteghini M. Evaluation of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of serum heart fatty acid-binding protein. *Ann Clin Biochem* 2002;39:404–5.
48. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp J, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148–52.
49. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005;352:15–35.
50. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, ve ark. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:231–8.
51. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker—human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 2004;93:388–97.
52. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, ve ark.. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995;92:2848–54.
53. Sorichter S, Mair J, Koller A, Pelsers MM, Puschendorf B, Glatz JF. Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein. *Br J Sports Med* 1998;32:121–4.
54. Yuan Y, Kwong AW, Kaptein WA, ve ark. The responses of fatty acid-binding protein and creatine kinase to acute and chronic exercise in junior rowers. *Res Q Exerc Sport* 2003;74:277–83.
55. Hermens WT. Mechanisms of protein release from injured heart muscle. *Dev Cardiovasc Med* 1998;205:85–98.
56. Zschesche W, Kleine AH, Spitzer E, Veerkamp JH, Glatz JF. Histochemical localization of heart-type fatty acid-binding protein in human and murine tissues. *Histochem Cell Biol* 1995;103:147–50.

57. Kragten JA, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Cardiac troponin T release into plasma after acute myocardial infarction: only fractional recovery compared with enzymes. *Ann Clin Biochem* 1996;33:314–23.
58. Wodzig KW, Kragten JA, Modrzejewski W, ve ark.. Thrombolytic therapy does not change the release ratios of enzymatic and non-enzymatic myocardial marker proteins. *Clin Chim Acta* 1998;272:209–23
59. Jansen EWL, Borst C, Lahpor JR ve ark. Coronary artery bypass grafting without the cardiopulmonary bypass using the Octopus method: results in the first one hundred patients. *J Cardiovasc Thorac Surg* 1998;116:60-7.
60. Spooner T, Hart JC, Pym J. A two year, three institution experience with the Medtronic Octopus: systematic off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1478-81.
61. Edelson E. The beat goes on. *Popular Science* 2000;23:62-66
62. Niinami H, Takuchi Y, Suda Y, Ross DE. Lower sternal splitting approach for offpump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1431-33.
63. Subramanian VA, Patel NU. Transabdominal minimally invasive direct coronary bypass grafting (MIDCAB). *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:485-87.
64. Soltoski P, Salerno T, Levinsky L, ve ark. Conversion to cardiopulmonary in off-pump coronary artery bypass grafting: its effect on outcome. *J Card Surg* 1998;13:328-34
65. Stanbridge RD, Hadjinikolaou LK. Technical adjuncts in beating heart surgery comparison of MIDCAB to off-pump sternotomy a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:24-33.
66. Lancey RA, Soller BR, Vander Salm TJ. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a case-matched comparison of clinical outcomes and costs. *Heart Surg Forum* 2000;3:277-81.
67. Ramsay J. Anesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting. In: Minimally invasive cardiac vascular surgical techniques. Clements F, Shanewise J (Editors). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2001;13-28.
68. Chauhan S, Saxena N, Rao BH, Singh RS, Bhan A. A comparison of esmolol & diltiazem for heart rate control during coronary revascularization on beating heart. *Indian J Med Res* 1999;110:174-77.
69. Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL. Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Am Surg* 1991;57:551-7
70. Roavh GW, Kanchuger M, Mangano CM, ve ark. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1857-63.
71. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
72. A.Lamny , ve ark. Devereaux effects of Off-Pump and On pump Coronary artery bypass grafting at 1 year *N Engl J Med* 2013;368:1179-88.
73. Za JA, Movahed A. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2003;89:123-34.

74. Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1998;81:7-11.
75. Contreras R, Wong ND, Petitti D. Diabetes registry report 1994-1997. Regional, MSA, and medical center spesific data. Kaiser Permanente Internal Publication;1998;12:1-7.
76. Conlon PJ, Smith MS, White WD, ve ark. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
77. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, ve ark. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998;128:194-203.
78. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, ve ark. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: effect of cardio pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968-72.
79. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal funciton. *Ann Thorac Surg* 1999;68:493-8
80. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Potential preoperative markers for the risk of developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:308-13.
81. Staatvedt K, Fiane AE, Sellevold O, Nordstrand K. Is atrial fibrillation caused by extracorporeal circulation? *Ann Thorac Surg* 1999;68:931-3.
82. Sibert J, Anisimowitz L, Lango R ve ark. Atrial fibrillation after coronary artery surgery bypass grafting: Does the type of procedure influence the earlypostoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(4): 455-9
83. Roffman JA, Fieldman A. Digoxin and propranolol in the prophylaxis of supraventricular tachydysrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1981;31:496-501
84. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680-97
85. Smith PLC. The cerebral consequences of coronary artery bypass surgery. *R Coll Surg Eng* 1988;70:212-6.
86. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD ve ark. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011;97:810-16.
87. Steuer J, Horter LG, Lindahl B, Stahle E. Impact of perioperative myocardial injury on early and long-term outcome after coronary arter bypass grafting. *European Heart Journal* 2012;23 :1219-27.
88. Rottbauer W, Greten T, Müller-Bardoff M, ve ark. Troponin T: A diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac damage. *Eur Heart J* 1997;17:3-8.
89. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, ve ark. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:550–7.
90. Hayashida N, Chihara S, Akasu K, ve ark. Plasma and urinary levels of heart fatty acid-binding protein in patients undergoing cardiac surgery. *Jpn Circ J* 2000;64:18–22.

91. Fransen EJ, Maessen JG, Dentener MA, Senden NHM, Buurman WA. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116:1233–39.

KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim
AF: Atriyal Fibrilasyon
ALT: Alanin Aminotransferaz
ABY: Akut Böbrek Yetmezliği
ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP 3: Adult Treatment Panel III
CABG: Koroner Arter Baypas Greft
CK-MB: Kreatin Kinaz MB
CK: Kreatin Kinaz
CRP: C-reaktif protein
cTn: Kardiyak Troponin
cTn-I: Kardiyak Troponin I
cTn-T: Kardiyak Troponin T
Cx: Sirkümfleks Arter
ÇKKB: Çalışan Kalpte Koroner Arter Baypas
DM: Diyabetes Mellitus
EKG: Elektrokardiyografi
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
H-FABP: Kalp Tipi Yağ asidi Bağlayıcı Protein
Hgb: Hemoglobin
HL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner Arter Hastalığı

KPB: Kardiyopulmoner Baypas

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LMCA: Sol Ana Koroner Arter

RCA: Sağ Koroner Arter

RIMA: Sağ İntermammarial Arter

Lp(a): Lipoprotein (a)

Lökosit: Beyaz Küre Sayısı

MI: Miyokard Enfarktüsü

mg: miligram

µg: mikrogram

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

PKG: Perkutan Koroner Girişim

PPI: Proton pompa inhibitörü

SPSS: Statistical Package for Social Scienses for Windows

SVO: Serebrovasküler Hastalıklar

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

WBC: BEYAZ KÜRE

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. İbrahim BARAN başta olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.A. AYDINLAR, Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Doç. Dr. Aysel Aydın KADERLİ, Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK ve Uzm. Dr. Saim SAĞ' a;

Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan ALİ nezdinde tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma;

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercüment EGE nezdinde tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma;

Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen Doç.Dr. Murat BİÇER'e

Tüm asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalının tüm değerli çalışanlarına;

Aileme;

Ve

Bu uzun ve yorucu dönemde her zaman yanımda olan eşime ;
sonsuz teşekkürler ...

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: Ahmet YILDIRIM

DOĞUM TARİHİ: 12/07/1982

DOĞUM YERİ: Malatya

ÖĞRENİM DURUMU:

1988-1993:Namık Kemal ilköğretim Okulu, Malatya

1993-1997: Rahime Batu Koleji, Malatya

1997-2000: H.Ahmet Akıncı Lisesi, Malatya

2001-2007: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Antalya

2007-2009: Van 112 Acil Komuta Merkezi, Van

Ekim 2009'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım

YABANCI DİLİ: İngilizce

MEDENİ HALİ: Evli

ADRES:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Görükle, Bursa

e-mail: ahmetyildirimdr1@hotmail.com