



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**KARDİYOPULMONER BAYPAS TEKNİĞİ KULLANILARAK
KORONER BAYPAS GEÇİRMİŞ HASTALARDA BİR OKSİDATİF
STRES PARAMETRESİ OLARAK İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Abdullah Burak BALCI

BURSA 2019



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİğİ

KARDİYOPULMONER BAYPAS TEKNİğİ KULLANILARAK
KORONER BAYPAS GEçİRMİş HASTALARDA BİR OKSİDATİF
STRES PARAMETRESİ OLARAK İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
SEVİYELERİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Abdullah Burak BALCI

TEZ DANIşMANI: Prof. Dr. şenol YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında tecrübelerinden faydalandığım değerli tez hocam **Prof.Dr. Şenol YAVUZ'** a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan esirgemeyen bugüne gelmemde önemli katkıları olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Ahmet Fatih ÖZYAZICIOĞLU, Prof. Dr. Tamer TÜRK, Prof. Dr. Tuğrul GÖNCÜ'** ye;

Asistanlığım süresince gelişmemde katkıları olan tecrübelerinden faydalandığım değerli büyüklerim **Doç. Dr. Cüneyt ERİŞ, Doç. Dr. Yusuf ATA, Doç. Dr. Arif Gücü, Doç. Dr. Ufuk AYDIN, Doç. Dr. Derih Ay'** a;

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen **Op. Dr. Kadir Kaan ÖZSİN'** e;

Cerrahi eğitimim boyunca sonsuz desteğini gördüğüm ve katkılarını meslek hayatım boyunca her zaman hatırlayacağım saygıdeğer ağabeyim **Op. Dr. Burak ERDOLU'** ya;

Sonsuz desteklerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen saygıdeğer ağabeylerim **Op. Dr. Faruk TOKTAŞ, Op. Dr. Umut Serhat SANRI, Op. Dr. Nail KAHRAMAN, Op. Dr. Deniz DEMİR ve Op. Dr. Serkan SEÇİCİ'** ye;

Asistanlık eğitimimin zorlu yollarında beraber adımlar attığım değerli asistan arkadaşlarım ve ağabeylerim **Op. Dr. Ahmet Kağan AS, Op. Dr. Arda Aybars PALA, Op. Dr. Orhan GÜVENÇ, Op. Dr. Mesut ENGİN, Op. Dr. Ahmet Burak TATLI, Op. Dr. Emre KAYMAKÇI, Dr. Temmuz TANER, Dr. Muhammed SAVRAN, Dr. Kemal PARLA, Dr. Tufan OKUMUŞ, Dr. Ahmet Sadık SÜNBÜL, Dr. Nazlı Cansu GÜRSOY, Dr. Abdurrahman DEMİREL ve Dr. Burak DUMAN'** a;

Kalp damar cerrahisi bünyesinde beraber çalıştığım tüm yoğun bakım, ameliyathane ve poliklinik sağlık çalışanlarına;

Hayatta her zaman yanımda olan bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi sevgili **babam, annem ve kardeşim Dr. Büşra BALCI'** ya;

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Baypas	4
Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı ve Kardiyak Etkileri	12
İskemi Modifiye Albumin	17
MATERYAL VE METOD	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA	31
SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	43
EKLER	44

KISALTMALAR

İskemi Modifiye Albumin : İMA
Kardiyopulmoner Baypas : KPB
Albumin Kobalt Bağlama Testi : ACB
Food and Drug Administration : FDA
Dithiothreitol : DTT
Absorbans ünitesi : ABSU
Koroner arter hastalığı : KAH
European Coronary Surgery Study : ECSS
Coronary Artery Surgery Study : CASS
Koroner Arter Baypas Greft : KABG
Miyokardın oksijen tüketimi : MVO2
Miyokardiyal kreatin fosfokinaz :CK-MB
Siklik guanozin monofosfat : C-GMP
Akut Koroner Sendrom : AKS
Receiver-operating characteristic : ROC
Atriyal Fibrilasyon : AF
İntra Aortik Balon Pompası : İABP
Postoperatif Atriyal Fibrilasyon : PoAF
Aspartat aminotransferaz : AST
Plazma Protein A : PAPP-A
Laktat dehidrogenaz : LDH
Brain Natriüretik Peptid : BNP
C-Reaktif Protein : CRP
Kros klemp : X-Klemp
Ortalama Standart Sapma : Ort±sd
Diabetes Mellitus : DM
Hipertansiyon : HT
Ejeksiyon Fraksiyonu : EF
Atriyal Septal Defekt : ASD
Reveiver Operating Characteric: ROC

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Klinik ve Operatif Bulgular	24
Tablo 2: Laboratuvar Bulguları	25
Tablo 3: Farklı zamanlarda ölçülen İMA değerleri ve karşılaştırılması	27
Tablo 4: Total KPB zamanı ve X-klemp zamanının İMA ölçümleriyle korelasyonu	27
Tablo 5: PoAF gelişimi belirleyicilerini tanımlamak için Lojistik regresyon analizi.....	28



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Krebs siklusu.....	9
Şekil 2: AMİ Tanısındaki Kardiyak Belirteçler.....	16
Şekil 3: İskemi Modifiye Albumin.....	18
Şekil 4: İMA oluşumu için öne sürülen mekanizma.....	18
Şekil 5 : Hastaların İMA ölçümlerinin değişimi.....	26
Şekil 6 : İMA T2 ölçümünün PoAF gelişimi ön görüşü için receiver operating characteristic analizi.....	29
Şekil 7 : İMA T2 ölçümünün postoperatif inotrop ihtiyacı ön görüşü için receiver operating characteristic analizi.....	30

ÖZET

AMAÇ

Kalp ve damar cerrahisinde, perioperatif dönem izleminde, erken tanı imkanı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, miyokard hasarı sonucu oluşabilecek tabloların henüz iskemi aşamasında iken önlenmesinde ve takibinde önemlidir. Hastaların kardiyak cerrahi sırasında ekstrakorporeal dolaşımdan çıkış ve yoğun bakım izleminde oluşabilecek iskeminin dakikalar içerisinde biyokimyasal parametreler ile fark edilebilmesi ve erken müdahalesi hayat kurtarıcı olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar; miyokardiyal iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunu göstermiş, iskemi modifiye albümin (İMA) isimli bir serum kardiyak iskemi parametresinin bulunmasını sağlamıştır. Yaptığımız bu çalışmada kardiyopulmoner baypas (KPB) tekniği kullanılarak yapılan koroner baypas ameliyatlarında KPB öncesi ve sonrası İMA seviyelerini ölçerek, İMA'nın kalp cerrahisinde miyokardiyal bir iskemi belirteci olarak kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2018-Nisan 2018 arasında kardiyopulmoner baypas tekniği kullanılarak izole koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonu yapılan 50 hasta üzerinden yürütülmüştür. İMA ölçümleri için çalışmaya katılan tüm hastalardan operasyona alındıktan sonra KPB'a girmeden önce , KPB' dan çıktıktan 30 dakika sonra ve yoğun bakımda postoperatif 6. Saatte kan örnekleri alındı.

BULGULAR

KABG uygulanan 50 hastanın bulguları istatistiksel veriler ışığında değerlendirildiğinde iskemi sırasında İMA seviyelerinin anlamlı değişim gösterdiği, revaskülarizasyon sonrası gelişen koroner perfüzyon sonucunda, postoperatif altıncı saatten itibaren İMA düzeylerinin başlangıç seviyelerine geri döndüğü ayrıca yükselen İMA seviyeleri ile PoAF gelişimi ve postoperatif inotrop ihtiyacı arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı.

SONUÇ

İzole koroner arter baypas cerrahisi geçirmiş olan hastalarda, İMA düzeyleri erken dönemde artış göstermektedir. Yeni miyokardiyal iskemi markerleri ile yapılan çalışmalar içerisinde üzerinde en fazla durulan belirteç İMA olup Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almıştır. Muhtemelen yakın bir gelecekte, miyokard iskemisinin erken tanı ve tedavi protokollerinde; miyoglobin, İMA, CK-MB, troponinler ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar markerların bazı kombinasyonlarının da dahil olduğu, kardiyak biyolojik belirteçlerden oluşan bir multimarker stratejisi benimsenecektir.

Anahtar sözcükler: İskemi modifiye albumin, iskemi, biyolojik belirteç.

ABSTRACT

AIM OF STUDY

Use of biochemical markers in early perioperative periods is important in the prevention and following-up of myocardial damage in cardiovascular surgery. The patients that underwent cardiac surgery, extracorporeal circulation and exacerbation of ischemia can be detected with biochemical parameters. In last years; recent practices displayed a molecule that ischemia modified albumin that homologous molecule of the serum albumin. In this study, we aimed to detect the IMA levels before and after CPB in coronary bypass surgery and to investigate the use of IMA as a marker of myocardial ischemia in cardiac surgery.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out on 50 patients who underwent isolated CABG operation using cardiopulmonary bypass technique between January 2018 and April 2018 at the Cardiovascular Surgery Clinic of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa. Blood samples were taken from all patients who participated in the study for IMA measurements before entering CPB, 30 minutes after leaving CPB and at postoperative sixth hour in intensive care unit.

RESULTS

Fifty patients who underwent CABG were evaluated with statistical data. IMA levels have significant changes during ischemia. Developed coronary perfusion after revascularization surgery, IMA levels returned to baseline levels after the six hours and there was a positive correlation between the elevated IMA levels and PoAF development and postoperative inotropic requirement.

CONCLUSION

The patients underwent isolated coronary artery bypass surgery, IMA levels increase in the early period. The studies conducted with new myocardial ischemia markers, the most frequently indicated marker was IMA and was approved by the FDA. Probably in the future, early diagnosis and treatment protocols of myocardial ischemia will be associated a multimarker strategy consisting of cardiac biomarkers, some combinations of inflammatory markers such as myoglobin, IMA, CK-MB, troponins and C-reactive protein.

Keywords: Ischemia modified albumin, ischemia, biomarkers.



GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada yeni bir biyokimyasal kardiyak belirteç olan iskemi modifiye albumin (İMA)'ın kardiyopulmoner baypas (KPB) tekniği kullanılarak koroner baypas greftleme cerrahisi (KABG) yapılan hastalarda miyokard iskemisinde yeni bir iskemi belirteci olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Mevcut biyokimyasal kardiyak belirteçlerin hiçbirinin kardiyak iskemi göstergesi olarak altın standart olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, gerek serum İMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra artması, gerekse yüksek bir negatif prediktif değere ve duyarlılığa sahip olması, bu testi miyokard iskemisi tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir. KPB kullanılarak yapılan kalp ameliyatlarında yaratılan iskemik süreç ve ardından reperfüzyon nedeniyle miyokardın hasarlanması kaçınılmazdır. KPB süresince iyi korunamayan miyokard dokusunda iskemiden nekroza kadar giden bir süreç yaşanabilir. Kardiyak troponin I ve troponin T gibi belirteçler perioperatif miyokard enfarktüsü hakkında bilgi verebilirler ancak daha çok nekroz varlığını gösterirler (1). Kardiyak iskemide ve akut koroner sendrom şüphesinde bir belirteç olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kurulunca onay almış olan İMA, iskemik bir durumda kanda erken dönemde tespit edilebilir (2). İMA hipoksik kalp dokusunda kas hasarı, koroner kan akımının azalmasına bağlı mekanizmalar ve iskemik hasarın arttırdığı reaktif oksijen türevlerinin albüminde yaptığı modifikasyon ile oluşur (3). Miyokardiyal iskemi ortaya çıktığında, hipoksi, bunu takiben asidoz ve Na-K pompasının imhası, insan serum albümin N-ucunun ilk iki amino asidinin (Aspartik asid-Alanin) bölünmesiyle İMA'nın oluşumuna neden olur (4). Miyokard iskemisini ilk otuz dakika içinde tespit ettiği bildirilen İMA, miyokard perfüzyonunun eski haline getirilmesi ve dolayısıyla hastanın prognozunun iyileştirilmesi amacıyla erken müdahalede bulunmayı mümkün kılabilir. İMA, spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi (ACB) ile ölçülür. Bu test numunedeki albüminin kobaltı bağlama kapasitesini ölçer. Seruma kobaltın bilinen miktarı eklenerek bağlanmayan kobalt, dithiothreitol (DTT) ile bağlanarak kolorimetrik olarak ölçülür ve sonuç absorbands ünitesi (ABSU) veya U/ml olarak rapor edilir (3). Kliniğimizde KPB tekniği kullanılarak koroner baypas ameliyatları rutin olarak yapılmaktadır. Perioperatif ve erken postoperatif dönemde kalbin pompa fonksiyonu ile ilgili sorunlar yaşanması ihtimal dahilindedir. Yapılan cerrahinin ve KPB perfüzyonunun miyokard korunmasında yeterli olup olmadığı önemli bir durumdur. İMA ölçümlerinin kalp cerrahisi

için bir iskemi belirteci olarak kullanılabirliği konusunda bilgi sahibi olmak rutinde gerçekleştirdiğimiz ameliyatları gözden geçirmemize yardımcı olacaktır.

Yaptığımız bu çalışmada KPB tekniği kullanılarak yapılan koroner baypas ameliyatlarında KPB ncesi ve sonrası İMA seviyelerini ölçerek, İMA'nın kalp cerrahisinde miyokardiyal bir iskemi belirteci olarak kullanılabirliğini araştırmak istedik.



GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve yaşam kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. 2020 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde koroner kalp hastalığı birinci sırayı alacaktır (5). Ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar ve bunlar içinde en sık görüleni koroner arter hastalığı (KAH) birinci ölüm nedenidir (6). 1970'li yıllarda ortaya atılan koroner arter hastalıklarının tedavisinde cerrahi/ilaç ikilemi 1984 ve 1988 yıllarında yapılan iki çalışma ile (Avrupa Koroner Cerrahi Çalışması ve Koroner Arter Cerrahi Çalışması) değerlendirilmiştir (7,8). Bu çalışmalar doğru endikasyonlarla yapılan cerrahi tedavinin gerek yaşam kalitesi gerekse yaşam süresi açısından ilaç tedavisine üstünlüğünü kanıtlamıştır. Günümüzde KABG cerrahisi, minimal invaziv direkt koroner baypas, robotik cerrahi gibi tekniklerin kullanıma girmesine karşın, hala yaygın olarak klasik sternotomiyle kardiyopulmoner baypas kullanılarak ya da kullanılmadan çalışan kalp tekniğiyle yapılmaktadır. On-pump KABG cerrahisi çok-damar hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. On-pump KABG hem güvenli hem de etkilidir. Bununla beraber, KPB kullanımı ve kardiyoplejik arrest çeşitli istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Bu da operasyon sonrası yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu nedenle son yıllarda çalışan kalpte koroner arter baypas yapılması ilgi odağı olmuştur. Off-pump KABG'in amacı KPB'dan tamamiyle kaçınmak suretiyle onun yol açacağı yan etkilerden kaçınmaktır. Bu metod pekçok pratik ve teorik avantajları sebebiyle gittikçe tercih edilmekle beraber bazı cerrahlar bu teknik kullanılarak yapılan distal anastomozun kalitesinin düşeceğini ve uzun vadede greft açıklığı ile ilgili ciddi kuşkuları olduğunu belirtmişlerdir (9).

I.Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Baypas

Tanım

Kardiyopulmoner baypas kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerlerin gaz değişimi (solunum) fonksiyonlarının geçici olarak vücut dışında kalp akciğer makinası adı verilen bir cihaz tarafından üstlenilmesidir. KPB'ın her hasta üzerindeki etkisi farklıdır. Bazı hastalarda KPB hastayı hiç etkilemezken bazı hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi artırarak yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu ihtimaller hastanın risk faktörleri ile ilişkilidir.

Tarihçe

Heparinin tıp fakültesi öğrencisi Mclean tarafından 1915 yılında keşfinden sonra birçok bilim adamı ekstrakorporeal sirkülasyon konusunda önemli adımlar atmıştır (10). Günümüzün modern KPB makinasının öncüsü olan ilk klinik olarak başarılı pompa oksijenatörü John H. Gibbon Jr. tarafından kullanılmıştır. Bu cihaz hakkındaki öngörüsü 1930'da masif pulmoner emboli nedeniyle ölen bir hastasını takibi sırasında olmuştur. Gibbon ayrıca, 1930'ların sonlarında yeterli miktarlarda sağlanabilen heparinin önemini de fark etmişti. Onun pompa oksijenatörü 1940'lı yıllara kadar laboratuvar hayvanlarında geliştirildi. Bu erken aşamada bile, KPB ile ilgili komplikasyonlar Gibbon tarafından farkedilmişti ki, kendisi hemoliz, hava embolisi ile ilgili sorunlar ve kan-yüzey teması ile ilgili istenmeyen etkiler hakkında düzenlemeler yaptı. Bu oksijenatör klinik olarak ilk kez 1952 yılında bir atrial septal defekt (ASD) şüpheli infantta kullanıldı. Erken dönemde iki ayrı hastada da başarısız olan bu cihazın ilk başarılı kullanımı 6 Mayıs 1953'te 26 dakika süren ekstrakorporeal destek ile gerçekleştirilen atrial septal defekt onarımıydı (11). İlk kez kalp cerrahisinde pompa oksijenatörü 1951 yılında kullanıldı. Dennis ve Varco ASD onarımı operasyonu yaptılar. Opere edilen hasta daha sonra kaybedildi. Ancak yapılan otopside hastanın KPB'den değilde cerrahi hata (ASD yerine patolojinin AV kanal defekti olduğu) sonrası kaybedildiği anlaşıldı. (11) Melrose (12), 1955 yılında, kros klemp sonrasında aort köküne potasyum sitrat solüsyonu enjeksiyonu uygulayarak kalbin cerrahi sırasında kardiyoplejik arrestini ilk defa bildiren cerrahdır. Kirklin ilk kez pompa oksijenatörle KPB ile ventriküler septal defekt operasyonunu başarılı bir şekilde 1955 yılı mart ayında uyguladı. Kirklin ve ark. (13) 1955 yılında Mayo klinikte açık kalp programını başlattı. Kalbi durdurup açmak için diğer bir yöntem de hipotermi olmuştur. Bigelow ve ark. (14) kardiyak cerrahide hipotermiyi ortaya attı. FJ Lewis (15) 1952 yılında hipotermi tekniği ile ASD'si kapatılan 5 yaşında bir kız

çocuğu da bildirmiştir. 1953'te Lewis ve Taufic tarafından hipotermi ile oluşturulan total sirkülatuvar arrest ile ilk ameliyat gerçekleştirildi. Dr. John Gibbon (16) 1953 de kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir. Bu ameliyat ile bayan bir hastanın atrial septal defekti kapatılmıştı. İnsan üzerindeki ikinci başarılı kalp ameliyatı ise Crafoord tarafından 1954 yılında Stockholm' de yapılmıştır. Nihayet 1955' de Mayo Klinik'te Dr. John Kirklin ve arkadaşları (17) ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir. 1955 yılında Melrose; çalışan kalpte açık kalp cerrahisi esnasında beyni hava embolisinden korumak amacı ile potasyum sitrat kullanarak kimyasal kardiyak arrest yöntemini tanımlamıştır (18). 1956 yılında Lillehei tarafından koroner sinüs yoluyla retrograd kardiyopleji verilerek aortik kros klemp altında ilk defa aortik cerrahi uygulanmıştır. (19) 1975' de Tyers ve arkadaşları (20) potasyumlu kardiyopleji solüsyonunu denediler. Hasara sebep olanın solüsyonun içeriğinin değil içeriğindeki maddelerin oranında olduğunu belirlediler. Bu çalışmadan sonra zengin potasyum içerikli kardiyopleji solüsyonları kullanılmaya başlandı. Buckberg ve arkadaşları (21) kardiyopleji sıvısı içine kan koyma fikrini ilk ortaya atanlardır. Yaptıkları çalışmalarla kardiyopleji solüsyonunun içeriğinde modifikasyonlar yapılarak miyokardiyal koruma etkisinin değiştirilebileceğini gösterdiler.

Kardiyopulmoner Baypas

Kalp ve damar cerrahisi operasyonlarında kansız ve hareketsiz cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin artırılması amacıyla kalp-akciğer sisteminin izole edilmesi gereklidir. Bu amaçla, kalbin pompalama ve akciğerlerin gaz alışverişi işlevleri geçici bir süreliğine kalp akciğer makinası adı verilen bir cihaz aracılığı ile sağlanmalıdır. İşte bu işleme; KPB veya ekstrakorporeal dolaşım denir (22).

Kalp-akciğer makinesini oluşturan komponentler; cerrahi işlemin türüne göre bir veya birden fazla venöz kanül, venöz rezervuar, pompa, ısı değiştirici, oksijenatör, arteriyel hat filtresi ve arteriyel kanüldür. Birçok modifikasyonu bulunmakla birlikte ana prensip, santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenlendirilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem aracılığı ile vücuda geri döndürülmesidir. Kalp-akciğer makinesinin komponentlerinde kullanılan malzemeler sentetik, polikarbonat, tefloni polivinilklorid, polietilen, paslanmaz çelik, silikon ve poliüretan gibi maddelerden yapılmaktadır (22).

KPB sırasında çeşitli organ sistemleri olumsuz etkilenebilmektedir. Bunların başında, miyokard, beyin, böbrekler, akciğerler, gastrointestinal sistem, endokrin sistem ve immün

sistem gelmektedir. KPB sırasında miyokardiyal hasarla karşılaşılabilir. Miyokardın hasara dayanıklılığı, olumsuz koşullara maruziyet süresine ve miyokardiyal koruma yöntemlerinin doğru uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. Perioperatif iskemi en sık subendokardiyal bölgede karşımıza çıkmaktadır (23). Hastanın yaşı, kardiyak hastalığın ciddiyeti, hastalığın tipi, perioperatif hemodinamik stabilite, cerrahi başarı, KPB çıkışındaki hemodinamik izlem ve postoperatif yoğun bakım desteği belli başlı risk faktörleridir.

İskemi, miyokardiyumda hızlı metabolik ve ultrastrüktürel bozulmaya yol açar. Yüksek enerjili fosfat depoları hızlı bir şekilde boşalır. Normotermik iskemi durumunda 30 ile 40 dakika içinde geri dönülmez miyokardiyal hasar oluşur. Yetersiz koroner perfüzyon sonucu oksidasyon-reduksiyon dengesi bozulur (24). Cerrahi sırasında iskemiyeye bağlı oluşan yapısal değişikliklere ek olarak, reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. İskemi sonucu miyokardiyal hücre yapısı bozulur. Nekroz ve hücre ölümü görülür. Nekroza giden bölgelerde kontraksiyon bozuklukları gelişir. Miyokardın iskemik hasardan korunmasına operasyon öncesi dönemden başlamalıdır (25). Yani miyokard koruması preoperatif, operatif ve postoperatif dönemleri kapsamalıdır.

KPB sırasında uygulanan nonfizyolojik akım ve rezistans değişiklikleri organ perfüzyonunu etkiler. Başta santral sinir sistemi olmak üzere hayati organlarda hipoperfüzyon ve iskemi nedeniyle fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir. Gerek heparinizasyon ve ardından yapılan nötralizasyon gerekse kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle kanın şekilli elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri hasar görür. Bu hasar sonucunda kanama, hemoliz, hatta yaygın damar içi pıhtılaşma gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (26).

Miyokardiyal iskemi çeşitli fizyolojik veya terapötik girişimler sonucunda oldukça sık görülmektedir. Akut miyokard infarktüsünde görülebildiği gibi perkütan translüminal koroner anjioplasti, KABG cerrahisi gibi çeşitli durumlarda da miyokardiyal iskemi ortaya çıkabilmektedir. Miyokardiyal iskeminin ilk birkaç dakikasında glikolitik yol uyarılmış olmasına rağmen, doku asidozu geliştiğinde inhibe olur ve bunun sonucunda da NADH, sitrat ve laktat birikir. Mevcut olan oksijen, oksidatif fosforilasyonu desteklemekte yetersiz kaldığından dokunun ihtiyacı olan ATP anaerobik metabolizma ile karşılanmaya çalışılır, fakat yetersiz kalır. İskemi devam ederse doku ATP seviyeleri tamamen boşalır ve bu durum hücre için tehlikeli olur (27). Yeterli ATP sağlanamadığından iyon pompaları çalışmaz ve membran iyon dengesi bozulduğundan iskemik hücre içine sodyum iyon girişi artar. Hücre içindeki sodyumun reperfüzyon sırasında kalsiyum ile yer değiştirdiği kabul görmektedir (28). Kalsiyum'un hücre içine girişi hücre dışına çıkışından daha fazla olmaktadır. Hücre

içinde artan kalsiyum hücrenin iyon dengesini bozar. Kalsiyum kolaylıkla mitokondri içine girer ve burada mitokondrinin kalsiyumla yüklenmesi sonucu ATP oluşturulamaz ve hücre lizisi oluşur. Birçok hücrede bulunan proteaz ve lipaz gibi enzimler kalsiyumun varlığında aktive olurlar, reperfüzyonla birlikte artan kalsiyum girişi bu enzimleri aktive eder. Global iskemi sonucu oluşan kontraktür kalbin tümünü kapsıyorsa bu durum 'stone heart' fenomeni olarak adlandırılır. 'Stone heart' kalp cerrahisinde uzamış iskemi sonrası veya yeterli kardiyoplejik korumanın yapılamaması sonucu oluşan bir durumdur (29).

Miyokardiyal iskemi için kritik zaman 20 dakika olarak kabul edildiğinden, bundan daha kısa süreli olan iskemilerden sonra sağlanan reperfüzyon durumlarında doku hasarının kanıtı olan herhangi bir yapısal veya biyokimyasal durum saptanmamıştır. İskemi süresi 20 dakikadan daha uzun süre devam ettiği durumlarda oluşan reperfüzyon hasarında miyokardiyal hücrelerde ölüm gerçekleşir. Koroner kan akımının yeniden sağlanması sonucu iskemik dokudan toksik oksijen metabolitleri salınır, bunun sonucunda intrasellüler kalsiyum homeostasisi değişir (28). KABG uygulamaları miyokardiyal enerji dengesinde, antioksidan durumda ve endotel fonksiyonlarında önemli değişiklikler oluşturmaktadır. Kardiyoplejik arrest ve KPB iskemik hasarın artmasına neden olur (30).

KABG cerrahisi tüm dünyada yetişkinler arasında en sık uygulanan kardiyak cerrahi prosedürlerdendir. KPB'nin yanı sıra son yıllarda gelişmekte olan çalışan kalpte bypass uygulaması getirdiği avantajlar nedeniyle yaygınlaşmaktadır. Bennets ve arkadaşları (31) KABG uygulanan hastalarda çalışan kalpte bypass grubunda, KPB ile bypass uygulanan gruba oranla TnT seviyelerini anlamlı olarak düşük bulmuştur. Bunun haricinde Peivandi (32) KABG uygulanan hastalarda TnI'nın çalışan kalpte bypass uygulanan hastalarda anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır ve çalışan kalpte bypass operasyonları sırasında miyokardiyal hasarın daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

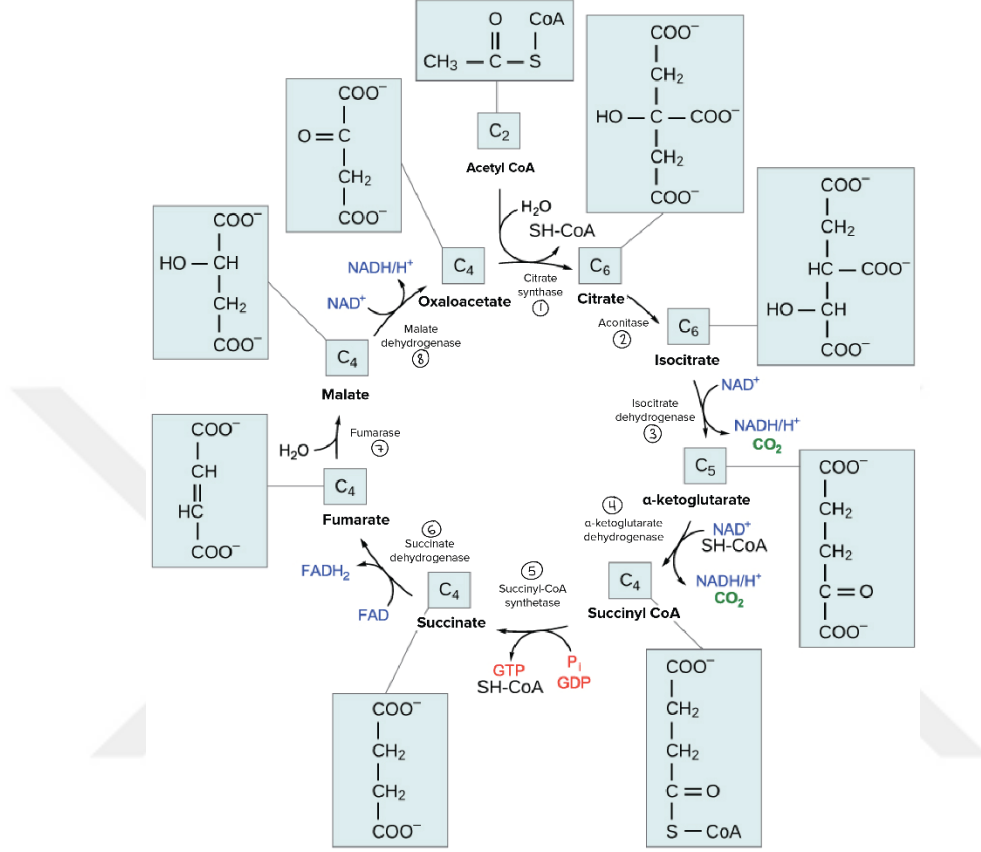
Mevcut olan kardiyak hasar, yapılan cerrahi ve iskemi-reperfüzyon hasarı KPB sonrası kardiyak disfonksiyonun nedenleridir. KPB nedeni ile miyokard ödemi görülür. Bypass sırasında endotelin-1 vazokonstrüksiyon, C3a negatif inotrop ve kemotaktik aktiviteye sahiptir. Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak MAC-1 adhezyon reseptörleri vasıtasıyla kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine yapışırlar. Böylece kardiyak disfonksiyon ve miyokard ödemi görülür. Kardiyak disfonksiyonda kullanılan iki terim; sersemleme ve hibernasyondur. Hibernasyon, uzun süreli azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül fonksiyon bozukluğudur. Eğer hiberne miyokardın oksijen sunum ve gereksinim dengesi sağlanabilirse, disfonksiyon geriye dönüşlü olabilir. Sersemleme ise; iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanması sonrasında hücre

ölümü olmaksızın miyokard disfonksiyonu olmasıdır (33). Kalp cerrahisi sonrası sersemleme; KPB sonrası miyokard fonksiyonlarında geçici bir depresyon oluşturmaktadır. Global veya total iskemi sonrası oluşan ventrikül disfonksiyonlarının 24-48 saat içinde tekrar geriye döndüğü kabul edilmektedir. Buradaki disfonksiyonda, iskemik periyodun süresi ve reperfüzyon sırasında oluşan oksidatif stresin derecesinin önemli olduğu kabul edilmektedir.

Kardiyak Fizyoloji

Tüm vücut oksijen tüketiminin ortalama %7' sini miyokardiyal oksijen tüketimi oluşturur. Her 100 gram miyokard dokusu için dakikada 70-80 ml kan koronerler yolu ile elde edilir. Egzersiz sırasında bu miktar 5 katına kadar yükselir. Egzersiz sırasında artan oksijen ihtiyacını karşılamak için başvuru fizyolojik yollardan biri koroner kan akımını artırmaktır. Vazodilatasyon bu artırmayı gerçekleştirir. Koroner damarlarda vazodilatasyonu adenozin sağlar. Adenozin ATP' nin parçalanma ürünüdür. Hipoksi sırasında ATP' nin yıkılması adenozin derişiminde artışa sebep olur. Koroner arteriollerdeki adenozin reseptörleri bu yolla uyarılır ve vazodilatasyon oluşur. Aynı zamanda koroner damarların endotelinden hipoksiye cevap olarak salınan nitrik oksit vasküler düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (c-GMP) düzeyini artırarak kan damarlarında relaksasyon sağlar (34). Miyokardiyal oksijen ihtiyacı, kalp hızına, duvar gerilimine, hormonal dengelere (katekolaminler vb.) ve oksijen sunumuna bağlıdır. Kardiyak cerrahi esnasında en düşük miyokardiyal oksijen tüketimi kalbin arrest olduğu anda sağlanırken, en yüksek tüketim KPB' tan sonraki dönemdedir. Buckberg ve arkadaşları (35) tarafından yapılan çalışmalarda kalp cerrahisi esnasında kalbin oksijen tüketimi değişik koşullarda araştırılmış ve normotermik fibrilasyon esnasında bu tüketimin en fazla olduğu, hipotermik, hiperkalemik arrest durumunda ise çok düşük miktarda olduğu bildirilmiştir. Kalp substratlardan elde ettiği kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek vücudun dolaşımını sağlamaktadır. Kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüştürüldüğü en küçük birim sarkomerdir. Kan yoluyla koroner arterlere giren her 1 ml oksijen 2.02 joul enerjinin üretilmesine katılır. Miyokardın kullandığı oksijenin miktarı üretilen enerji ile doğru orantılıdır (36). Noniskemik miyokardiyum için enerjinin büyük kısmı yağ asitlerinin (%70) ve ketonların (%4) Asetil KoA oluşturmak üzere β -oksidasyona uğramaları ve oluşan AsetilKoA'nın da Krebs siklusuna girmeleri ile oluşur. Kullanılan enerjinin yaklaşık %20' lik bir kısmı da glikozun kullanılması ile ortaya çıkmaktadır. İskemi sırasında serbest yağ asitlerinin oksidasyonu inhibe olur ve glikolitik ATP üretimi baskın hale gelir. Bir başka deyişle iskemik dönem boyunca tercih edilen substrat glikozdur. Normal koşullar altında

miyokardda kontraksiyon için tercih edilen enerji yolu yağ asitlerinin oksidatif fosforilizasyonudur (37). Glikoz, pürivat üzerinden asetil KoA oluşturarak Krebs siklusuna katılır. Aerobik metabolizma ile Krebs siklusu yoluyla enerji sağlanması Şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1: Krebs siklusu

KABG operasyonu yapılan hastalarda yağ asidi oksidasyonunun kardiyoplejik arrest sonrası 60 dakika süresince inhibe olduğu, reperfüzyon sırasında normal aerobik glikoz metabolizmasının düzelmesinin geciktiği ve bu dönemde persistan laktat salınışının arttığı gösterilmiştir (38).

MİYOKARD METABOLİZMASI

Miyokardın enerji gereksinimi esas olarak aerobik oksidatif fosforilasyon ile gerçekleşir. Glukozun piruvata ve sonrada asetil koenzim A'ya dönüşmesiyle bağlar ve oluşan asetil koenzim A mitokondriye girerek Krebs siklusu sonucu 36 mol ATP üretilir. Oluşan ATP ve kreatinin fosfat miyokardın temel enerji kaynakları olarak kullanılır. Miyokardın metabolizma hızı; kalp hızına, duvar gerilimine, katekolaminlere ve oksijen sunumuna bağlıdır. Miyokard dokusu koroner arterlerdeki oksijenden %75 oranında yararlanır. Miyokard istirahatte bile diğer organlardan daha fazla oksijen tüketmektedir. 100 gr sol ventrikül dokusunda dakikada yaklaşık 8 ml oksijen kullanılmaktadır.

Miyokardın oksijen tüketimi (MVO₂) ise daha çok kalp hızı, atım hacmi ve inotropik durumdan etkilenir. $MVO_2 = \text{Koroner kan akımı} \times (\text{koroner arterdeki } O_2 - \text{koroner sinüste } O_2)$ şeklindeki Fick formülüne göre hesaplanmaktadır (39). Aortaya kross klemp konulması ile birlikte koroner kan akımının ortadan kalkması oksidatif fosforilasyonun ortadan kalkmasına ve enerji rezervlerinin süratle tükenmesine neden olur.

İskemik Miyokard Hasarı

İskemi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğu olarak tanımlanabilir. Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için devamlı olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar. Miyokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır (40). Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arresteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Miyokard oksijen ihtiyacının diğer belirleyicisi miyokardın duvar gerilimidir. Üçüncü faktör ise metabolizma hızını direkt olarak etkileyen miyokard ısıdır (41). Koroner arter kanının miyokarddan her geçişinde kalbe sunulan oksijenin %75' i harcanır. Buradan anlaşılabacağı gibi kalp, oksijen sağlanmasında meydana gelecek kısıtlamalara karşı çok duyarlıdır. Miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mmHg altına düşmesiyle oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal ATP yapımı durur. Mitokondriyal aktivitenin azalması sonucu aerobik metabolizma yerine anaerobik glikolizis esas enerji kaynağı haline geçer. Glikolizis, glikolitik ara maddelerin birikmesi ve NADH' nın azalmasına yol açar. Glikolitik aktivitenin devamı için gereken NAD' yi oluşturmak için piruvat, laktat' a indirgenir. Böylece miyokard hücrelerinde laktik asit birikir ve dolaşıma geçer. Laktik asit, inorganik fosfatlar gibi anaerobik metabolitler ve protonlar hücre içinde birikmesi ile beraber kalpte bir takım değişiklikler meydana gelir. Hücrenin ATP

depolarında kayıplar ve oluşan birikimler asidoza ve Na-K/ATPaz pompasının fonksiyonunda azalmaya neden olur. Böylece intrasellüler iyon konsantrasyonlarında bozulma meydana gelir ve ritim bozuklukları ortaya çıkar. İskemi devam ettiği sürece hücre içinde birikim yapan anaerobik metabolitlerin de etkisiyle intrasellüler kalsiyum ve osmolarite artar, intrasellüler ödem meydana gelir, intrasellüler lipaz ve hidrolitik enzimlerin aktive olması ile membran bütünlüğü bozulur ve patoloji nekroza doğru ilerler. Erken dönemde oluşan değişiklikler hücrede herhangi bir yapısal değişikliğe neden olmaz iken süre ilerledikçe ATP depolarının azalması ile birlikte patoloji gelişir. Yaklaşık 10-15 dakikalık bir iskeminin ardından ATP depoları yarıya kadar düşer. Sonraki 1-2 dakika içerisinde miyokardiyal kontraktilite azalmaya başlar. Yaklaşık 60 dakika sonrasında hücre membranı lizisi ile nekroz oluşur. Patoloji çalışmalarında iskemiden en erken 4 saat sonra miyokardiyal biyopsi örneklerinde koagülasyon nekrozu, ödem ve nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır (42). Ortalama 24 saat içerisinde nötrofil infiltrasyonu artar, miyositler parçalanır ve fibrositlerin proliferasyonu başlar. Miyokardiyal hasarın en önemli göstergelerinden olan miyokardiyal kreatin fosfokinaz (CK-MB), 24 saat içerisinde yükselmeye başlar. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri ise 4-5 gün süreyle yüksek seyreder. En erken indikatör olan Troponin I hücre ölümünden sonraki 4 saat içerisinde yükselir ve ortalama 48 saat yüksek seyreder. Yine bu dönemde, son yıllarda yapılan çalışmalarla popülaritesi artan bizim de çalışmamızın temelini oluşturan iskeminin ve miyokardiyal hasarın göstergelerinden olan İMA' nın kanda değeri yükselmeye başlar. İskemik miyokard histolojik olarak incelendiğinde, infarktüstü 4 saat sonra koagülasyon nekrozu, ödem ve erken nötrofil infiltrasyonu görülmektedir. Ağır nötrofil infiltrasyonu ilk 24 saatte görülür. Yedi gün içerisinde miyosit parçalanmasını, fibrosit çoğalmasını ve fibrin birikimini başlatır. Erken dönemde iskemik miyokard soluk renkte, infarktüstü 24 saat sonra ise hiperemik görülür. 5 gün içerisinde hiperemik bir sınır belirir. Bu renk değişikliği iskemik miyokardın transmural rüptüre yatkınlığına bağlı olarak belirginleşir. İlk 7 haftada fibröz skar tamamlanır ve aylar, yıllar içerisinde anevrizma gelişimine yol açabilir (43).

Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı ve Kardiyak Etkileri

İskemik bir dokuda iskeminin sonlanmasından sonra tekrar oksijenizasyonun olması durumu reperfüzyon olarak adlandırılır. İskemi sonrasında kan akışının tekrar başlaması ile miyokard dokusundaki anormal oksidatif metabolizma sonucunda ortaya çıkan metabolik ve fonksiyonel değişikliklere iskemi reperfüzyon hasarı adı verilmektedir. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren bu tablo, hücre içinde kalsiyum birikmesi, irreversibl hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardial ödemin artışı ve ventrikül kompliansında azalma, intramiyokardiyal kanama, no reflow fenomeni, aritmiler, sitotoksik serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve kan akımı ile oksijen içeriği normale döndüğü zaman oksijeni kullanamama ile karakterizedir (41,44). Günümüzde iskemi-reperfüzyon hasarının etiopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rol oynadığını söylemek mümkündür. Bu radikaller etkilerini sarkolemma fosfolipitlerinin oksidasyonu ve bunun sonucunda membran bütünlüğünün bozulması ile göstermektedirler. Das ve arkadaşları (45), domuzlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi serbest radikal hasarını azaltan enzimlerin iskemi sonrasında miktarlarının önemli derecede azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarı morfolojik olarak miyokard dokusunda kontraktür band nekrozu şeklinde görülür. Moore ve arkadaşları (46) kontraktür band nekrozu oranını KABG operasyonu sonrasında % 31 civarında, postmortem olgularda ise % 51 olarak bildirmişlerdir. Klinik olarak genelde miyokardiyal sersemleme, aritmiler ve düşük debi ile kendisini gösterir. Günümüzde kardiyoplejik solüsyonların kullanılmaya başlaması ile birlikte iskemi reperfüzyon hasarı riskinin azaldığı düşünülmektedir. Kardiyopleji solüsyonlarının kullanılmaya başlanması ile birlikte bölgesel kontraktür bandı görülme sıklığının fatal olgularda % 51' den % 24' e kadar düştüğü bildirilmektedir (42).

Kalpde, iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir. Miyokardiyal sersemleme, kısa iskemi-reperfüzyon periyotlarına bağlı olarak, histolojik olarak geri dönüşsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (47). İlk olarak 1975 yılında Heyndrickx ve ark. (48) tarafından tanımlanmıştır. Kısa süreli iskemiye takip eden dönemlerde dahi miyokardiyal sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin, köpek kalbinde oluşturulan 15 dk'lık iskeminin, 24 saatlik

miyokardiyal sersemleme oluşturduğu gözlenmiştir. İşkemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idio-ventrik lerdir ve en fazla ventriküler taşıkardi ve fibrilasyon gözlenir (49). Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi iskemi-reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucudur. Bununla birlikte reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi kalp hücrelerinde gelişen kontrakt rdir.

Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelyal disfonksiyonun, köpek ve kedi kalplerinde yapılan çalışmalarda 4-12 haftaya kadar sürebildiği gösterilmiştir. Reperfüzyonun ilk 2 ila 5 dakikalık bölümünde endotelyal disfonksiyonla beraber NO formasyonunda azalma ve 20 dakikadan sonraki bölümünde ise lökosit varlığı gözlenebilir. Sadece iskemi uygulanan kalplerde koroner endotelyal disfonksiyon 2 ila 3 saat sürer ve 4-6 saat sonra herhangi bir histolojik bulgu gelişmez (49). Koroner endotelyal disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve SOR oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirir. İşkemi - reperfüzyon sonrası oluşan endotelyal disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık,  dem ve oksidatif hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyonun oluştuğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir. Ayrıca kalbin yeniden damarlanması ve sol ventik l serbest duvarında oluşabilen rüptür mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle gözlenen olaylardır.

MİYOKARD HASAR DERECESİNİ BELİRLEYEN BİYOKİMYASAL MADDELER

Kalbin biyolojik belirteçleri kalp hasarlandığı zaman kana salınan maddelerdir. Akut koroner sendrom (AKS) tanısında kullanılan biyokimyasal belirteçler özellikle tipik olmayan klinik semptomlar ve EKG varlığında çok değerlidir. İdeal bir kardiyak belirteç řu özellikleri içermelidir. (50)

1. Kas hasarı olsa da miyokardiyal hasarı saptayabilecek kadar kalp kasına özgül olmalı ( zg ll k),
2. Küçük bir hasarı dahi gösterebilecek kadar duyarlı olmalı (duyarlılık),
3. Geri dönüşü olan ve olmayan hasarı ayırt edebiliyor olmalı,
4. Akut miyokard enfarktüsünde reperfüzyon tedavisini monitörize edebilmeli, infarktüs büyüklüğü ve prognoz hakkında bilgi vermeli,
5. Erken olduğu kadar geç evrede de bilgi vermeli,

6. Ölçümü kolay, hızlı ve ucuz, kantitatif olmalı ve uzun süreli saklama koşullarında stabil olmalı,

7. Miyokard hasarı olmayan hastalarda saptanmamalıdır. (Negatif öngörü değeri).

Günümüzde kardiyak troponinlerin kullanımı AKS tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak hastaların %40 ile %60'ında başlangıç troponin değerlerinin normal sınırlarda olması erken tanıda troponinlerin kullanımlarını kısıtlamaktadır. (50,51) Miyokard nekrozunun olmadığı ya da troponin değerlerinin daha yükselmeye başlamadan önceki iskemi sürecini tespit edebilmek için çeşitli biyokimyasal belirteçler geliştirilmiştir.

Geçmişte AMI ve Non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanısında biyokimyasal belirteç CK, LDH , AST ve miyogloblin kullanılmaktaydı. AST, AMİ tanısında kullanılan ilk belirteçtir, ancak kalbe özgül değildir ve günümüzde AMİ tanısında kullanılmamaktadır (52). LDH en çok iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek, beyin, akciğer ve eritrositler olmak üzere pek çok dokuda bulunan glukoz metabolizmasının önemli bir enzimidir (53). LDH'nin beş izoenzimi vardır. LDH-1 kalpte daha baskın olarak bulunan izoenzimidir. LDH göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 6-12 saat içinde yükselir ve 1-3. günlerde pik yapar, 8-14 gün içinde normale döner. Ancak LDH-1 kalbe özgül değildir, eritrosit, böbrek, beyin, iskelet kası, mide, pankreas ve bazı tümörlerde de (seminom, disgerminom) yükselebilir (54). Kardiyak hasarı göstermede daha özgül belirteçler olan kardiyak troponinlerin ve CK-MB'nin kullanılmaya başlanmasıyla AST, CK ve LDH eski önemlerini yitirmişlerdir. Miyogloblin kullanımı ise özgüllüğünün düşük olmasına rağmen erken yükselen bir belirteç olması nedeniyle hala önemini korumaktadır.

Kreatin Kinaz (CK)

Kreatin kinaz (CK) çizgili kas hücrelerinde, beyin, böbrek, akciğer ve gastrointestinal kanalda bulunan bir enzimdir. Bu geniş dağılımı nedeniyle kardiyak hasar yönünde duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Daha da ötesi CK düzeyleri birçok nonkardiyak durumda da artabilir (23). Travma, inme, böbrek yetmezliği, hipertermi ve hipertiroidi bu durumlardandır. Serum CK düzeyleri myokardial hasardan 3-8 saat sonra yükselmeye başlar ve 12-24 saat içinde en yüksek düzeyine ulaşır ve takiben 3-4 gün içinde normale geri döner. Bu serum göstergesi artık yerini kardiyak troponin ve CK-MB ölçümlerine bırakmaktadır (55).

CK-MB

CK-MB, AMİ'nün erken tanısında tek başına CK'dan daha özgündür. CK-MB tipik olarak myokard iskemisinin başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar. 12-24 saatte en yüksek düzeyine ulaşır ve 2-3 gün içinde normale döner. Serumda CK-MB enziminin ölçümü, serumda CK-MB aktivitesini ölçümüne göre daha duyarlıdır (56). CK düzeylerinde olduğu gibi pik CK-MB düzeyleri infarktüs alanlarını öngöremez. Bununla birlikte erken reenfarktüsün saptanmasında kullanılabilir. CK-MB düzeyleri hastanın acil servise başvurduğu anda ve daha sonra 6-12 saatlik dönemde tekrarlanabilir. CK-MB düzeylerinin yüksekliği hastanın prognozu hakkında bilgi vericidir (24).

CK-MB troponinlere göre daha az bir duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Bu nedenle başlangıçta semptomlar başladıktan sonra ilk 6 saat içinde negatif olan kardiyak belirteçlere ait ölçümler, semptomların başlangıcından itibaren 8 ve 12 saatlerde kontrol edilmelidir (57). CK-MB, < %5-10 oranında iskelet kasında, %40 oranında miyokard dokusunda bulunur (58). AKS 'lar dışında bazı durumlarda da CK-MB artışı izlenmektedir. Bunlar arasında ağır iskemi, kardiyak travma, konjestif kalp yetmezliği (KKY), koroner anjiyografi, miyokardit, perikardit, kardiyak operasyon, KPB sayılabilir. CK-MB'deki diğer bir kısıtlama zamanlamadır. CK-MB'deki ilk belirlenebilir artış AMİ'dan sonraki 3-6 saatte olmaktadır (23).

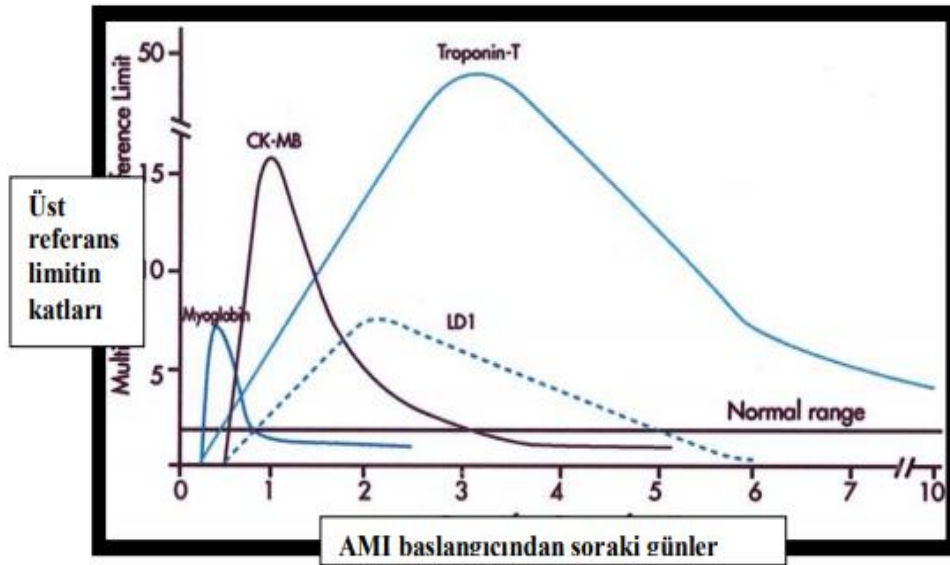
Kardiyak Troponinler (Troponin T ve Troponin I)

Troponinler (T,I,C) kalp kasında ve çizgili kasta bulunurlar. Troponin T ve troponin I'nın kardiyak ve iskelet kaslarındaki isoformları değişik olduklarından bu iki troponin kardiyak olayların saptanmasında özgündürler ve aynı nedenle kardiyak troponinler olarak bilinirler. Bunlar kardiyak hasarın saptanmasında seçilen göstergelerdir (56). Troponin T ve troponin I kalp kasında, yavaş iskelet kasında ve hızlı iskelet kasında farklı genlerle kodlanırlar. Bu bakımdan troponinler CK-MB 'ye olan üstünlükleri küçük miyokardial hasarların saptanmasıdır (59).

Troponinlerin kardiyak özgünlüğü yüksek olduğundan ölçümlerde rastlanan yalancı pozitif sonuçların önemli bir kısmı kalp kasında hasara neden olabilen diğer sebeplere bağlıdır. Bunlar arasında miyoperikarditler, KKY, pulmoner emboli ve sepsis yer alır. AKS olup troponin düzeyleri yüksek bulunanlarda komplikasyon oranı yüksektir ve agresif tedavi stratejilerinden daha fazla fayda görürler (51). Troponin T ve troponin I miyokard hasarının gösterilmesinde yaklaşık olarak aynı duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptirler. Troponin T

düzeyleri troponin I düzeylerinden farklı olarak böbrek hastalıklarında, polimiyositte ve dermatomyositte, troponin I düzeyleri ise romatoid artritte yükselebilir (52). Normal CK-MB düzeylerine ancak yükselmiş Troponin düzeylerine sahip hastalarda küçük miktarda bir miyokardiyal hasar veya mikroinfarkt alanlarının varlığını düşündürür. Buna karşın her iki değerin (CK-MB ve troponin) birlikte yükselmesi AMİ'nü düşündürmelidir (56). Kardiyak troponinler semptomların başlangıcından itibaren 2 hafta kadar yüksek kalabilir (52). Bu durum troponinleri aynı zamanda yakın tarihli geçirilmiş AMİ'nün geç dönem göstergelerinden biri yapmaktadır. Yükselmiş bir troponin T veya I düzeyi AMİ gelişimi esnasında artmış bir mortaliteyi göstermesi açısından önemlidir. Risk artışı serumda kantitatif olarak ölçülen troponin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir.

Troponinlerin ölçümü CK-MB 'nin yalancı pozitif olarak yükseldiği iskelet kasına ait travma gibi klinik durumlarda olası göğüs ağrısının kardiyak kökenli olup olmadığı konusunda açık bilgi edinilmesini sağlar. Troponinler AMİ sırasında 3-4 saat içinde serumda saptanabilir hale gelirler ve nekrotik miyokartta uzamış proteoliz nedeniyle 2 haftaya kadar serumda ölçülebilir halde kalırlar. Aynı zamanda CK-MB düzeylerinin yükselmediği unstabil hastaların 1/3'ünde troponin düzeylerindeki artış bu hastalardaki miyokardiyal nekrozu ortaya koymaktadır (54).



Şekil 2: AMİ Tanısındaki Kardiyak Belirteçler

İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)

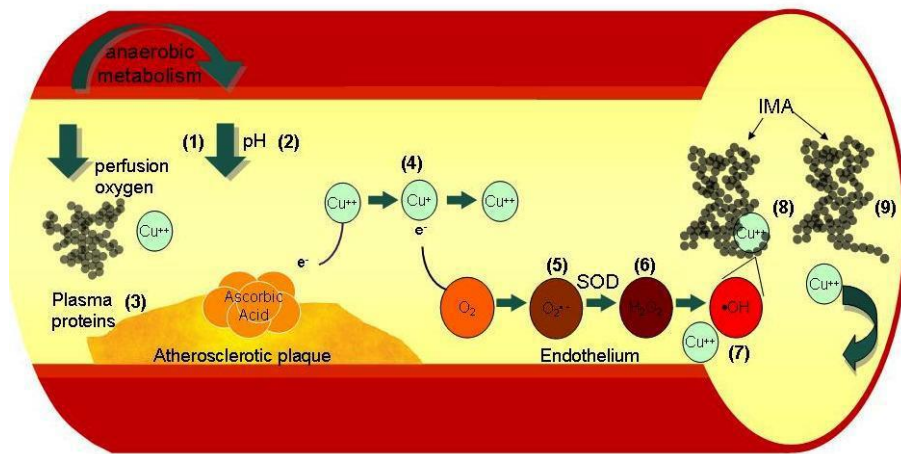
İnsan serum albümin (İSA), kandaki çok fonksiyonlu en fazla protein olup 585 amino asit kalıntısından (66.500 dalton ağırlığında) oluşur. İSA, yapısal olarak homolog, büyük ölçüde sarmal (%67) üç adet alandan oluşur (I, II ve III). Her alan A ve B adında iki alt alan sahiptir. Diğer memeli albüminleri gibi, insan albümini de sistein 34'de, 17 disülfid köprüsü ve serbest bir tiyol içerir (60). Karaciğerde sentezlenen İSA ve yaklaşık 19 günlük bir yarı ömre sahiptir (61). İSA, toplam proteinin yaklaşık %60' ını oluşturan intravasküler, hücre dışı alandaki baskın proteindir. Serum albümin konsantrasyonu 3.5–5.3 g/dL' dir. Albumin karaciğere kan dolaşımına salgılanır, ancak dolaşımın içine ve dışına sürekli olarak girer, böylece yaklaşık %60 ekstrasvasküler dokularda, özellikle de deri ve kasta dağılır. Albüminin fizyolojik fonksiyonları arasında kolloid ozmotik basıncın korunması ve yağ asitleri, hormonlar, bilirubin, hemin ve ilaçlar gibi çeşitli ligandların bağlanması ve taşınması, serbest radikallerin temizlenmesi yer alır (62). Organizma da temel işlevlerinin yanısıra, İSA plazmada dolaşan antioksidanlardan birini temsil eder ve organizmanın etkin antioksidan savunmasında hayati rol oynar (63, 64). Farklı özelliklere sahip dört metal bağlama bölgesi, İSA' da tarif edilmiştir: (1) Asp1, Ala2 ve His3 (Asparajinaz1, Alanin2, Histidin3) tarafından sağlanan N-terminali alanı, (2) indirgenmiş Cys34 (Sistein34)' teki saha, (3) ligand olarak His67 (Histidin67)' yi içeren bölge A, ve (4) sınıflandırılmamış bölge B. İSA kobalt (Co^{+2})' ı bağlayabilir ve İSA' nın kobalt (Co^{+2}) transportuna dahil olması önerilmiştir (65). Önceki çalışmalar, İSA' nın N-terminal ucunun, geçiş metalleri kobalt (Co^{+2}), bakır (Cu^{+2}) ve nikel (Ni^{+2}) için birincil bağlanma yeri olduğunu göstermiştir (66). İSA metal bağlama bölgesi, diğer türlerden albüminle karşılaştırıldığında, özellikle biyokimyasal bozulmaya karşı da hassastır (67).

Vücutta gerçekleşen iskemik durumlar, iskemi ile birlikte oluşan asidoz, hipoksi, serbest radikal hasarı gibi durumlar, albümin N-terminalini yapısal olarak değiştirdiği ve böylece proteinin geçiş metali bağlama kapasitesini azalttığı gösterilmiştir. Yapısal değişiklikler sonrası oluşan yeni molekül, Bar-Or ve ark. (54, 63) tarafından İMA olarak adlandırılmıştır.



Şekil 3- İskemi Modifiye Albumin

İskemi sırasında kan akımının azalması, dokuya yetersiz oksijen verilmesi ile sonuçlanır ve bu da daha düşük bir pH (asidoz), hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerinin oluşumuna neden olur. Proteinlerden serbestleşen bakır ve demir gibi metallerin varlığında, hidrojen peroksit fenton reaksiyonu ile hidroksil serbest radikalleri oluşur. Hidroksil serbest radikalleri oldukça reaktiftir ve albumin molekülünün amino terminal ucu (N-terminal) değiştirme kapasitesine sahiptir. Değiştirilmiş albumin metalik iyonları bağlama yeteneğine sahip değildir. N-terminal bölgesi değiştirilmiş albumin artık İMA olarak adlandırılır ve iskemi sırasında devamlı üretilir. Ayrıca, iskemik bir olaydan sonra reperfüzyon, iskeminin kendisi kadar olmasa da serum albumin kadar zarar verebilir. İMA' nın birkaç dakika içinde yükseldiği, 6-12 saat yüksek kaldığı ve sonrasında 24 saat içinde azaldığı gösterilmiştir. (63, 68-72) (Şekil 4)



Şekil 4: İMA oluşumu için öne sürülen mekanizma

(<http://medicosapiens.blogspot.com/2013/07/biomarkers-of-cardiac-ischemia.html>)

Son zamanlarda, Bar-Or ve ark. (63, 65) tarafından tanımlanan miyokardial iskemi değerlendirilmesi için US FDA tarafından onaylanan albumin kobalt bağlama (ACB) testi ve Co^{+2} 'ın İSA' ya bağlanması çok ilgi topladı. ACB testi, insan serumu üzerinde kobalt metali bağlama yeteneğinin ölçülmesiyle plazmadaki İMA varlığını tespit etmek için kullanılan in vitro kantitatif tanı değerlendirmesidir. Bu test İskemi Teknolojileri Birliği tarafından geliştirilmiştir. US FDA' ya göre, bu test, 1994' te kalp krizinden sonra ortaya çıkan bir protein olan troponin testi başlatıldığından beri kalp krizini değerlendirmek için insan plazması üzerindeki en yeni laboratuvar testidir. Bu test, insan albümininin N-terminal bölgesinde kobalt iyonunun azalan afinitesinin gözlemine dayanmaktadır. Albümine bağlı olmayan kobalt seviyesi, kan plazmasındaki İMA düzeyini tanımlar (68). İMA, spektrofotometrik yöntemle ölçülür ve sonuç absorbands ünitesi (ABSU) veya U/mL şeklinde rapor edilir. Bu ölçümü yapabilmek için Ditiyotretiyol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT, serbest kobaltla tepki gösterir ve 470 nm' de spektrofotometre tarafından algılanan kahverengi bir renk meydana getirir. Böylece, rengin siddeti, serumdaki İMA düzeyi ile doğrudan orantılıdır. Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -80 santigrat derecede saklanmalıdır. Bu test ile yaklaşık 30 dakikada sonuç elde edilir. Çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (63,73). İMA düzeyleri; coğrafik, beslenme ve çevresel faktörlere bağlı olarak etnik farklılık gösterse de yaş ve cinsiyete göre değişmemektedir. İMA' nın negatif öngörü değeri, daha büyük önem taşımakla birlikte İMA' nın referans aralığı 52.76 - 116.56 U/mL olarak belirlenmiştir (74). ABSU değeri olarak 0.400 altındaki değerler normal, üstündeki değerler ise yüksek kabul edilir.

İMA yüksekliği görülen iskemi ilişkili hastalıklar;

- Akut Koroner Sendrom
- Koroner Kalp Hastalığı
- Pulmoner Emboli
- Akut Mezenter İskemi
- Akut İnme
- Son Dönem Böbrek Yetmezliği

- Kronik Böbrek Yetmezliği
- Akut Aortik Diseksiyon
- Testiküler Torsiyon
- Dekompanze Siroz
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Polikistik Over Sendromu
- Preeklampsia



MATERYAL VE METOD

Çalışmamız KPB tekniği kullanılarak KABG cerrahisi geçirmiş hastalarda bir oksidatif stres parametresi olarak İMA seviyelerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2011-KAEK-26/40, 2017-19/41). Bu doğrultuda hastalar preoperatif, operatif ve postoperatif dönemde klinik, laboratuvar ve hemodinamik olarak değerlendirmelere tabi tutulmuştur.

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2018-Nisan 2018 arasında kardiyopulmoner baypas tekniği kullanılarak izole KABG operasyonu yapılan 50 hasta üzerinden yürütülmüştür. Hastalardan gerekli onam formu alınmıştır. İzole KABG dışında koroner baypasa ek cerrahi işlem yapılacak olanlar, preoperatif serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, periferik arter hastalığı olanlar, renal yetmezliği olanlar, preoperatif inotrop veya mekanik destek ihtiyacı olanlar, redo cerrahi geçirecek olanlar ve acil koroner cerrahi operasyona alınanlar dahil edilmemiştir. Preoperatif dönemde hastaların demografik verileri kaydedildi, klinik anamnezleri ayrıntılı olarak alınmıştır. Tüm hastaların preoperatif dönemde hemogram, geniş biyokimya, hepatit belirteçleri, koagülasyon panelleri incelendi, rutin akciğer grafileri, EKG örnekleri alınıp rutin ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Cerrahi Teknik ve Verilerin Toplanması

Olgular ameliyathaneye alındıktan sonra, hastalar supine pozisyonda yatırıldı. Periferik venlerinden bir adet 16 G anjioket ile periferik yol açıldı. Daha sonra radial arterden arteriyel kateter takıldı ve tansiyon monitorizasyonu sağlandı. Anestezi protokolünde hastanemizin standardize anestezi protokolü uygulandı. İntravenöz midazolam (0.05-0.1 mg/kg), fentanil (1-2 µg/kg), pentotal (5-7 mg/kg) ve rokuronyum (0.6 mg/kg) i.v.indüksiyonu sonrası endotrakeal entubasyon yapıldı. Ardından hastalara ısı problu mesane sondası takıldı. Anestezi idamesinde sevofluran ile % 50 oksijen ve % 50 hava karışımı kullanıldı. Daha sonra internal jugular ven kateterizyonu yapıldı. Cerrahi sırasında EKG, arteriyel kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, ısı ve idrar çıkışı takip edildi. Total KPB sırasında midazolam, fentanil ve rokuronyum ile anestezi idamesi sağlandı.

Tüm hastalarda standart mediyan insizyon ve median sternotomi yapılarak mediyastene ulaşıldı. Hastaların müdahale edilecek koroner arterlerine uygun olarak sol internal torasik

arter ve safen ven greftler hazırlandı. Perikard açılarak askıya alındı. Hastalar aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde (300 – 400 U/kg) heparinize edildi. Asendan aortadan yapılan arteriyel kanülasyon ve sağ atrium aurikulasından yapılan two stage venöz kanülasyonla KPB'ya başlandı. Aort köküne kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Tüm hastalara indüksiyon olarak Plegisol (15ml/kg) verildi. İdame olarak 15 dakikada bir soğuk kan kardiyoplejisi verildi. Kalp çalıştırılmadan önce 500 ml sıcak kan kardiyoplejisi kullanıldı. Proksimal anastomozlar yapılmadan önce kross klemp kaldırıldı ve proksimal anastomozlar side klemp altında yapıldı.

Operasyon süresince orta derece hipotermi (28-30 derece) uygulandı. Bütün olgularda roller pompa ve membran oksijenatörler kullanıldı. Pompa akımı 2.2 – 2.4 lt/dk/m² arasında, non-pulsatil ve ortalama arter basıncı kross klemp süresince 50 –70 mmHg düzeyinde kalacak şekilde sağlandı. KPB süresince hematokrit %20 – 25 arasında tutuldu. Kross klemp sonrası mesane ısı 36°C' ye ulaşıncaya kadar ısıtma işlemi yapıldı. Uygun kan basıncı ve kardiyovasküler stabilite sağlandıktan sonra KPB sonlandırıldı. Protamin infüzyonu ile heparin nötralize edildi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra tüp drenler yerleştirilerek katlar usulüne uygun kapatıldı. Hastalar postoperatif dönemde, yoğun bakım ünitesine alınarak takip edildiler. Kross klemp süreleri ve total perfüzyon süreleri kaydedildi. Tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından ameliyat edildi.

İMA ölçümleri için çalışmaya katılan tüm hastalardan operasyona alındıktan sonra KPB'ya girmeden önce (İMA-T₁), KPB' dan çıktıktan 30 dakika sonra (İMA-T₂) ve yoğun bakımda postoperatif 6. Saatte (İMA-T₃) biyokimya tüpüne 10'ar cc kan örnekleri alındı.

İMA ölçümünde, 200 µl hasta serumuna kobalt klorür (1 g/l) çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Daha sonra Dithiothreitol (1,5 g/l) çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. NaCl'ün 9.0 g/l çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de DTT eklenmeden benzer şekilde hazırlandı. Karışımının absorbansı 470 nm'de Shimadzu UV-1800 spectrophotometerde okundu.

Hastalara yoğun bakım ünitesinde, standart DII derivasyonlarıyla sürekli EKG ve arteriyel basınç takibi yapıldı. Genel durumu iyi stabil olarak seyreden hastalar rutin olarak postoperatif ikinci günde yoğun bakım ünitesinden çıkartıldı. Yoğun bakım ve servis takibi süresince gelişen tüm komplikasyonlar kayıt altına alındı. Genel durumu iyi ve stabil seyreden hastalar rutin olarak postoperatif 7. günde taburcu edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz verileri SPSS ile analiz edildi (IBM SPSS Statistic Inc. versiyon 21.0, Chicago, IL, ABD). Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, nominal değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Bağımlı grupta, normal dağılım gösteren farklı zamanlarda ölçülen İMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Paired-Samples T testi ve Tekrarlanan Ölçümlerde-ANOVA testi kullanılmıştır. İskemik dönemdeki ölçülen İMA-T₂ düzeyleri ile Total CPB Time ve X-klemp süresi arasındaki herhangi bir ilişkiyi araştırmak için Pearson Korelasyon Katsayısı testi kullanıldı. Postoperatif atriyal fibrilasyon (PoAF) gelişimi ve ameliyat sonrası inotropik ilaç gereksinimi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. PoAF gelişimi ve inotropik ilaç destek ihtiyacının öngörülmesi için Receiver-operating characteristic (ROC) eğrisi uygulandı. İMA-T₂ seviyelerinin tanısal değerini analiz etmek için ROC eğrisi altındaki alan ve ölçülen kesme değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplandı. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 50 hasta üzerinden yürütülmüştür. Hastaların genel demografik bilgilerine ait bulgular Tablo 1 'de verilmiştir. Buna göre hastaların yaş ortalaması 61.9 ± 8.7 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 86'sı erkek iken, % 14'ü kadındı. Hastaların vücut yüzey alanı ortalama 1.85 ± 1.18 m² dir. Hastaların %76'sında hipertansiyon ve %54'ünde diabetes mellitus mevcuttur. Hastaların ortalama EF'nu % 50.9 ± 8.6 olarak hesaplanmıştır. İntraoperatif değerlere bakıldığında opere olan hastalarda ortalama anastomoz sayısı 3.38 ± 1.12 olarak hesaplanmıştır. Kros klemp süresi ortalama 64.9 ± 21.43 dakika, total CPB süresi ortalama 93.9 ± 28.1 dakika olarak hesaplanmıştır. Postoperatif değerlere bakıldığında cerrahi sonrası % 46 hastada AF geliştiği tespit edilmiştir. Yoğun bakım takiplerinde % 50 hastanın inotropik ajan ihtiyacı, % 6 hastanın da intra aortik balon pompası (İABP) ihtiyacı olmuştur. Hastaların yoğun bakım kalış süresi ortalama 2.38 ± 0.5 gün, hastane kalış süresi ise ortalama 7.1 ± 0.7 gün olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. Klinik ve Operatif Bulgular

Demografik Bulgular	n=50
Yaş (yıl),ort±SD	61.9±8.7
Erkek, n (%)	43 (86)
Kadın, n (%)	7(14)
Vücut Yüzey Alanı (m ²),ort±SD	1.85±1.18
Hipertansiyon, n (%)	38 (76)
Diabetes Mellitus, n (%)	27 (54)
EjeksiyonFraksiyonu (%),ort±SD	50.9±8.6
İntraoperatif	3.38±1.12
Anastomoz sayısı, ort±SD	
Kros Klemp zamanı (dakika),	64.9±21.43
Total KPB zamanı (dakika), ort±SD	93.9±28.1
Postoperatif	
PoAF gelişimi, n (%)	23 (46)
İnotropik ilaç desteği, n (%)	25 (50)
İABP desteği, n (%)	3 (6)
Yoğun Bakım kalış (gün), ort±SD	2.38±0.5
Hastane Kalış (gün), ort±SD	7.1±0.7

KPB: Kardiyopulmoner Baypas, PoAF: Postoperatif atriyal fibrilasyon, İABP: İntraaortik balon pompası,

ort±SD: Ortalama±Standart sapma, n: sayı

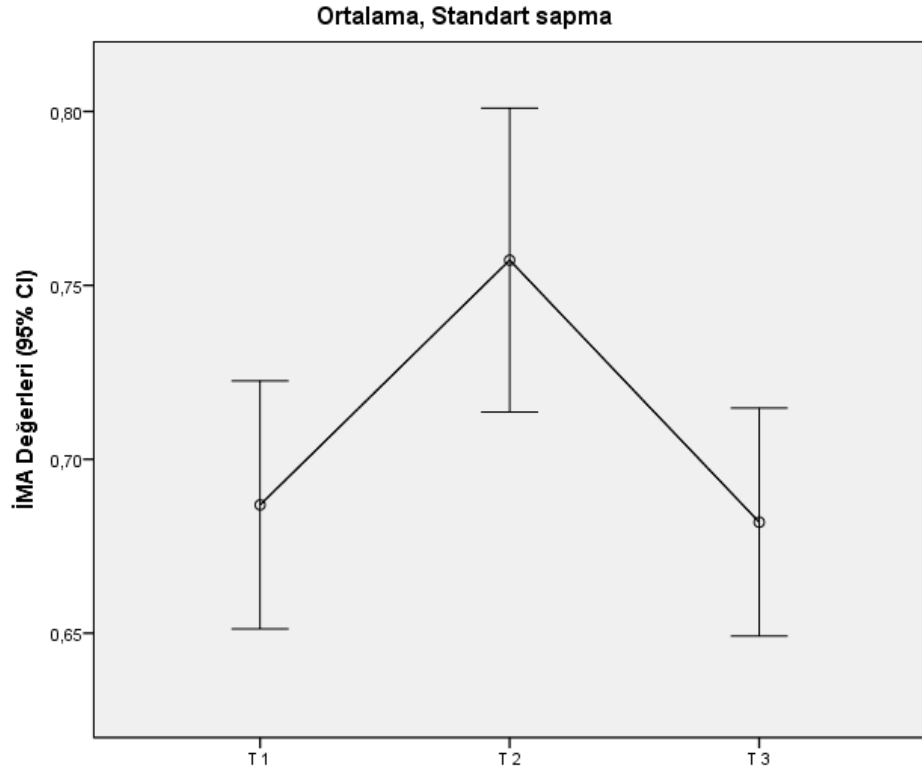
Hastaların labarotuvlar değlerlerine ait bulgular tablo 2’ de verilmiştir. Üç farklı zamanda ölçülen İMA değlerlerine bakıldığında operasyon başlamadan önce alınan İMA-T1 ölçümü 0.68 ± 0.12 area under curve (auc), kros klemp alındıktan yarım saat sonra ölçülen İMA-T2 ölçümü 0.75 ± 0.15 auc, postoperatif altıncı saatte alınan İMA-T3 ölçümü ise 0.68 ± 0.1 auc olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2. Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Sonuçlar (ort $\pm$ SD)
Hemoglobin (g/dl)	13.5 ± 2.06
Lökosit (10^3 /ml)	8.1 ± 2.0
Trombosit (10^3 /ml)	237.4 ± 60.2
CRP (mg/L)	9.8 ± 15.6
Kreatin (mg/dl)	0.9 ± 0.4
Fibrinojen (mg/dl)	393.8 ± 100.9
Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.4
Troponin (ng /ml)	6.9 ± 19.2
İMA T1 Ölçüm (auc)	0.68 ± 0.12
İMA T2 Ölçüm (auc)	0.75 ± 0.15
İMA T3 Ölçüm (auc)	0.68 ± 0.1

CRP:C-Reaktif Protein, İMA: İskemi Modifiye Albumin, T1: KPB’a girmeden önce, T2: Kros klemp alındıktan 30 dakika sonra, T3: Postoperatif 6. saatte, AUC: Area under curve

Şekil 5 ‘de operasyon başlangıcında (T1), kros klemp kaldırıldıktan yarım saat sonra (T2) ve postoperatif altıncı saatte (T3) alınan İMA seviyelerinin zamana bağlı değişimi gösterilmiştir. İMA seviyelerindeki bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.



Şekil 5 – Hastaların İMA ölçümlerinin değişimi. İMA: İskemi modifiye albümin, T: İMA değerinin plazma konsantrasyonlarının zaman dilimleri(T₁: Kardiyopulmoner bypass öncesi, T₂: X-klemp alındıktan 30 dakika sonra, T₃: Operasyondan 6 saat sonra).

Tablo 3’de kardiyopulmoner baypas öncesi (T₁), kros klemp alındıktan 30 dakika sonra (T₂) ve operasyondan 6 saat sonra (T₃) ölçülen İMA değerlerinin plazma konsantrasyonlarının oranları gösterilmiştir. Buna göre CPB tekniği kullanılarak yapılan CABG operasyonlarında iskemik T₂ döneminin süresini belirten kros klemp zamanı ile İMA seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Postoperatif altıncı saatte (T₃) alınan İMA seviyeleri ile iskemi döneminde (T₂) alınan İMA seviyeleri arasında da iskeminin ortadan kalkması sonucu İMA seviyelerinde azalma görüldü.

Tablo 3. Farklı zamanlarda ölçülen İMA değerleri ve karşılaştırılması

İMA(T1)	İMA(T2)	İMA(T3)	
0,69±0,13	0,76±0,16	0,68±0,12	
İMA(T1 —T2)	İMA(T1 —T3)	İMA(T2 —T3)	İMA(T1—T2—T3)
p < 0.001 *	p = 0.595*	p < 0.001 *	p < 0.001 #

İMA: İskemi modifiye albümin, T: İMA değerinin plazma konsantrasyonlarının zaman dilimleri (T1: Kardiyopulmoner baypas öncesi, T2: X-klemp alındıktan 30 dakika sonra, T3: Opereayondan 6 saat sonra),

Repeated mesured-ANOVA, * Paired Samples test.

Tablo 4’de total KPB zamanı ve X-klemp zamanlarının İMA ölçümleri ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre T2 ölçümlerinin krosklemp süreleri ile pozitif korele olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Total KPB zamanı ve X-klemp zamanının İMA ölçümleriyle korelasyonu

	T2	p	T3	p
Total KPB zamanı				
İMA	r = 0.341	0.015 ^a	r = 0.100	0.489 ^a
Kros klemp zamanı				
İMA	r = 0.276	0.052 ^a	r = 0.118	0.416 ^a

KPB: Kardiyopulmoner Baypas, İMA: İskemi modifiye albümin, T: İMA değerinin plazma konsantrasyonlarının zaman dilimleri (T2: X-klemp alındıktan 30 dakika sonra, T3: Opereayondan 6 saat sonra), ^a: Pearson correlation

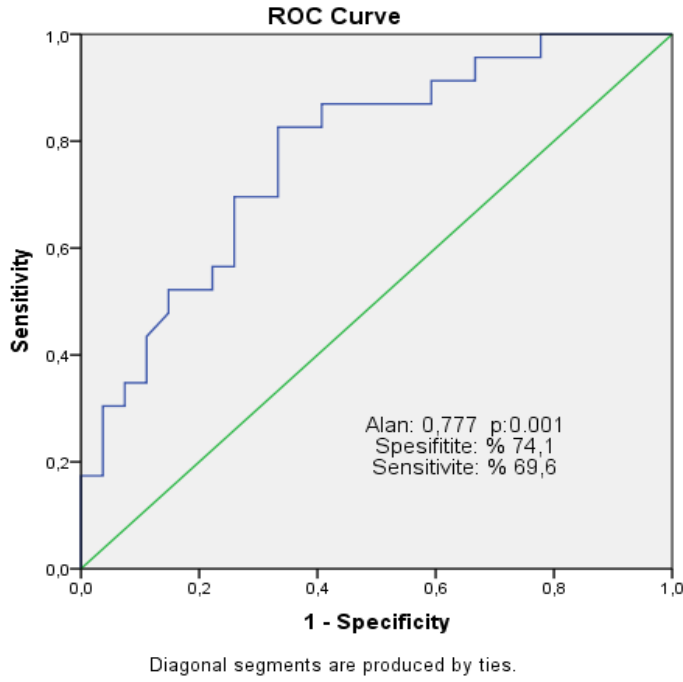
Tablo 5’ de PoAF gelişimi belirleyicilerini tanımlamak için univariate ve multivariate lojistik regresyon analizlerinin sonuçları gösterilmiştir. Buna göre, iskemi döneminde ölçülen İMA(T2) ölçümlerinin PoAF gelişimini öngörmeye bir belirteç olduğunu saptadık. (p=0.004)

Tablo 5. PoAF gelişimi belirleyicilerini tanımlamak için Lojistik regresyon analizi

Değişkenler	p	Exp(B) Odds Ratio	95% C.I. Lower Upper	p	Exp(B) Odds Ratio	95% C.I. Lower Upper
HT	0.030	6.176	1.184-32.076	0.027	7.885	1.258-49.424
DM	0.145	2.344	.745 - 7.370			
EF	0.759	1.010	.947-1.078			
Total KPB zamanı	0.400	.991	.971-1.012			
X-kelep zamanı	0.197	.982	.955-1.009			
İMA (T ₂)	0.004	2503.643	12.85- 487515.12	0.004	5894.602	14.848- 2340212
Univariate analiz				Multivariate analiz		

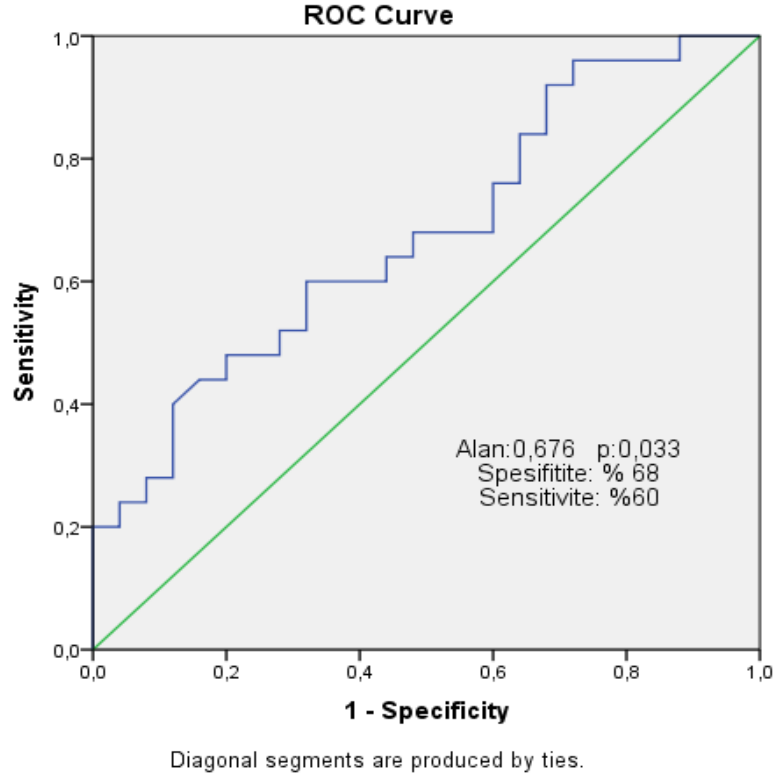
PoAF: Postoperatif atriyal fibrilasyon, , HT; Hipertansiyon, DM; Diabetes mellitus, EF; Ejeksiyon fraksiyonu, KPB; Kardiyopulmoner Baypas, İMA: İskemi modifiye albümin, T: İMA değerinin plazma konsantrasyonlarının zaman dilimleri (T2: X-kelep alındıktan 30 dakika sonra)

Şekil 6' da gösterilen ROC curve analizinde iskemik dönemde (T2) ölçülen İMA seviyelerinin PoAF gelişimi üzerine etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre ROC curve analizinde iskemi döneminde alınan İMA T2 değerlerinin PoAF gelişimini öngörmekte bir belirteç olduğu saptanmıştır. ($p=0.001$).



Şekil 6 : İMA T2 ölçümünün PoAF gelişimi ön görüşü için ROC analizi. (İMA T2 cut-off değeri: 0,777 ve üzeri için %74,1 spesifite, %69,6 sensitivite)

Şekil 7’de görülen ROC curve analizinde ise iskemik dönemde yükselen İMA seviyelerinin postoperatif inotropik destek ihtiyacını göstermede anlamlı olduğunu saptadık. ($p=0.033$)



Şekil 7 : İMA T2 ölçümünün postoperatif inotrop ihtiyacı ön görüsü için ROC analizi. (İMA T2 cut-off değeri: 0,777 ve üzeri için %68 spesifite, %60 sensitivite)

TARTIŞMA

Ekstrakorporeal dolaşım ve koroner arter baypas süresince; anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, inkomplet revaskülarizasyon, kalbin manipölasyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, yetersiz koroner perfüzyon, katekolaminlerin salınımı, aortik kross-klemp, reperfüzyon hasarı gibi nedenlerle miyokard hasarı değişik düzeylerde gözlemlenmekte ve bu hasar postoperatif dönemi etkilemektedir. Bu hasarı belirlemek için bu zamana kadar birçok kardiyak biyobelirteç kullanılmıştır. Myoglobin, kreatin kinaz izoenzimleri ve kardiyak troponinler bu amaç için en sık kullanılan belirteçlerdir (75-77). Bu biyobelirteçlerin hasarı belirlemenin yanı sıra postoperatif gelişen komplikasyonlar ve uzun dönem takip edilen hastalarda da kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (78,79). Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum iskemi belirtecini bulunmasına olanak sağlamıştır. Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi tranzisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transizyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş bu albumine “İMA” adı verilir. İMA özellikle AKS tanısı için birçok çalışmada kullanılmış ve diğer kardiyak biyobelirteçler ile karşılaştırılmış (78, 80, 81).

İMA son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak AKS’larda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda FDA lisansı almıştır (82,83). İMA, miyokardiyal hasardan dakikalar sonra yükselip, perfüzyon tekrar sağlanırsa bazal değerine 6 saat sonra geri döneceği bildirilmektedir (51). Hastaların kardiyak cerrahi sırasında ekstrakorporal dolaşımdan çıkış ve yoğun bakım izleminde oluşabilecek iskeminin dakikalar içerisinde biyokimyasal parametreler ile fark edilebilmesi ve erken müdahalesi (inotrop veya koroner dilatatör, medikal izlem, İABP, pacemaker desteği vb.) hayat kurtarıcı olabilmektedir (84). Erken tanı imkanı veren biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, miyokard hasarı sonucu oluşabilecek tabloların henüz iskemi aşamasında iken önlenmesinde ve takibinde önemlidir (50). AKS hastalarında rutin kullanılan kardiyak belirteçlere göre daha hızlı ve hatta troponin ve EKG değişikliği olmadan yükselmeye başlayan İMA kardiyak cerrahide çok fazla değerlendirilmemiştir. Kanko ve ark. (2) KABG operasyonu yapılan hastalarda İMA’nın prognostik faktör olarak kullanımı ile ilgili yaptıkları bir çalışmada İMA düzeylerinin kross klemp konulmasından sonraki ilk 30 dakikada hızla yükseldiği ve postoperatif 6 saat içinde düştüğü gözlemlenmiştir. Ancak bu düşüş bazal seviyeye ulaşmamıştır. Yine benzer şekilde

Gençpınar ve ark. (85) KABG operasyonunda İMA duyarlılığı konusunda yaptıkları çalışmada, KPB öncesi ve KPB sonrası İMA ölçümlerindeki artış miyokard iske mi maruziyeti sonucu anlamlı bulunmuş, KPB çıkışı ve 1. saat İMA ölçümleri miyokard reperfüzyonu sonucu anlamlı bulunmuş, KPB öncesi ve 1. saat sonrası İMA ölçümleri karşılaştırıldığında iske mi reperfüzyonu sonrası bazal değerlere geldiği tespit edilmiş. Bizim yaptığımız çalışmada, operasyon başlangıcında alınan İMA(T1) değerleri ile kros klemp kaldırıldıktan 30 dakika sonra alınan İMA(T2) değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Pik değerine kros klemp kaldırıldıktan 30 dakika sonra alınan İMA(T2) değerlerinde ulaşılmıştır. İskeminin ortadan kalkması ve KABG operasyonu ile koroner revaskülarizasyonun sağlanmasıyla postoperatif 6. saatte alınan İMA(T3) değerlerinde de iske mi sırasında alınan İMA(T2) değerlerine göre anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda iske mi döneminde alınan İMA(T2) ölçümlerinin PoAF gelişimini öngörmede önemli bir prediktör değer olduğunu saptadık. Yine kendi çalışmamızda İMA(T2) ölçümlerinin krosklemp süreleri ile pozitif korele olduğunu saptadık. Bir diğer çalışmada Özçelik ve ark. (86) orta serebral arter tıkanıklıklarına bağlı inme geçiren hastalarda olayın ilk 12 saatinde bakılan İMA düzeylerinin iske miyi göstermede erken dönemde kullanılabileceğini gösterdiler. Özdem ve ark. (78) başvuru anında normal olduğu halde, acile başvurduktan 6-12 saat sonra troponin ve CK-MB değerleri yükselen 41 akut koroner sendromlu hastada İMA düzeylerini incelediler. Bu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırdılar. Çalışmalarının sonucunda Serum İMA düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra arttığını, yüksek bir duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip olduğunu gösterdiler. İMA'nın myokard iskemisi tanı ve tedavisinde yararlı bir biyokimyasal parametre olabileceğini ifade ettiler. Biz de kendi çalışmamızda İMA'nın miyokard iskemisinden hemen sonra arttığını, yüksek bir duyarlılığa ve negatif öngörü değerine sahip olduğunu saptadık. Bununla beraber yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçlar da tespit edilmiştir. Örneğin Tatlı ve ark.'larının 152 hasta üzerinde yaptığı göğüs ağrısı olan hastalarda gebelikle ilişkili Plazma Protein A (PAPP-A) ve İMA değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, göğüs ağrısının ilk saatlerinde (0-2 saat, 2-4 saat) en yüksek sensitivitedeki en spesifik parametreyi İMA olarak değerlendirmekle beraber, elde ettikleri sonuçlara göre, PAPP-A ve İMA'nın AKS'de troponin-T ve CK-MB gibi bir tanı aracı olarak kullanılamayacağını düşünmüşlerdir. Biz bu çalışmanın aksine İMA'nın gerek serum düzeylerinin miyokard iskemisinden hemen sonra arttığını, gerekse yüksek bir negatif öngörü değerine ve duyarlılığa sahip olduğunu göstererek, İMA'nın miyokard iskemisi tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde benzer birçok araştırmanın İMA'nın miyokard iskemisinin tanı ve tedavisinde

bizim çalışmamızla benzer sonuçlar sergilediği görülmekle birlikte bulguları daha kapsamlı bir dizi araştırmaya daha ihtiyaç olabileceğini düşünmekteyiz.



SONUÇ

Miyokard iskemisinin erken tespitinde, gün geçtikçe daha kısa sürelerde tanı ve erken müdahale imkanları gelişmektedir. Doğru zamanlama stratejileri ile oluşturulan geri dönüşümlü iske mi periyodları mortalite ve morbidite değerlerinde azalmada etkili olmaktadır. Bu sebeple, nekroz yokluğunda veya troponinler yükselmeden miyokardiyal iske miyi tespit edebilecek bir biyokimyasal belirteç bulma çalışmaları yapılmaktadır (54). Yeni miyokardiyal iske mi belirteçleri olarak; Brain Natriüretik Peptid (BNP), myeloperoksidaz ve İMA gibi albumin kobalt bağlayıcı test ekipmanları gibi diğer markerlar ile yapılan çalışmalar devam etmektedir (87,88) Miyokard iskemisi erken tanı ve tedavi protokollerinde; miyoglob in, İMA, CK-MB, troponinler ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar markerların bazı kombinasyonlarının da dahil olduğu, kardiyak belirteçlerden oluşan bir multibelirteç stratejisi yakın gelecekte gündeme gelecektir (89). Bu çalışmalar arasında en fazla üzerinde durulan belirteç, İMA olup FDA tarafından onay almıştır. Mali yarar açısından kanıtlar genişlemektedir. Elde edilen başarılı sonuçlar ve hastaların prognozundaki düzelmeler, bu yenilikçi protokollere olan ihtiyacı körükleyecektir. İMA düzeyleri izole KABG operasyonları sonrasında erken dönemde artmaktadır. Fakat rutin ölçümleri, tek başına henüz uzun süreli takiplerde önerilmemektedir (2).

Biz bu çalışmada İMA'nın KPB altında iskemik ve non iskemik dönemdeki değişimlerini gözlemleyip bu değişimlerin ameliyattaki iskemik sürelerle olan ilişkisini ve postoperatif miyokard üzerine olan etkilerini araştırdık. İstatistiksel veriler ışığında iske mi sırasında İMA seviyelerinin anlamlı değişim gösterdiğini ayrıca yükselen İMA seviyeleri ile PoAF gelişimi ve postoperatif inotrop ihtiyacı arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Thielmann M, Pasa S, Holst T, Wendt D, Dohle D, Demircioglu E, et al. Heart-type fatty acid binding protein and ischemia-modified albumin for detection of myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2017;104:130–7.
2. Kanko M, Yavuz S, Duman C, Hosten T, Oner E, Berki T. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:3.
3. Can U, Yosunkaya Ş. İskemide yeni bir marker: İskemi modifiye albumin. *Koşuyolu Heart J* 2017;20:148-152.
4. Adly A, ElSherif N, Ismail E, Ibrahim Y. Ischemia-modified albumin as a marker of vascular dysfunction and subclinical atherosclerosis in β -thalassemia major. *Redox Report*, DOI: 10.1080/13510002.2017.1301624.
5. Murray CJ1, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-42.
6. Ceylan Y, Kaya Y ve Tuncer M. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri. *Van Med J*. 2011;3:147-154.
7. Skinner JS, Farrer M, Albers CJ. Patient-related outcomes five years after coronary artery bypass graft surgery. *QJM* 1999; 92:87-96.
8. Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery randomized study. *Circulation* 1983; 68: 951-60.
9. Cooley DA. Con: Beating-heart surgery for coronary revascularisation: is it the most important development since the introduction of the heart–lung machine. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1779–81.
10. Johnson SL. The History of cardiac surgery, 1896–1955. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1970; 121.
11. Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE. Development of a pump oxygenator to replace the heart and lungs: An apparatus applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 1951;134:709-21.
12. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955;2:21–2.

13. Kirklin JW, Donald DE, Harshbarger HG. Studies in extracorporeal circulation. I. Applicability of Gibbon-type pump-oxygenator to human intracardiac surgery. *Ann Surg* 1956;144:2-8.
14. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950; 132:849-66.
15. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-9.
16. Gibbon JH Jr. application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*1954;37:171.
17. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type):Report of eight cases. *Mayo Clin Proc*1955;30:201.
18. Shumway NE, Lower RE, Stofer RC. Selective hypotermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gynecol Obstet* 1959;109:750-4.
19. Ikonomidis JS, Yau TM, Weisel RD, Hayashida N, Fu X Komeda M, Ivanov J et al. Optimal flow rates for retrograde warm cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:510-9.
20. Arthur E. Baue: Myocardial protection management during adult cardiac operations in: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery 6th edition USA. Appleton&Lange 1996 ;1656.
21. Follette DM, Fey KH, Steed DL, Foglia RP, Buckberg GD. Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation. *Surg Forum*1978;29:284-6.
22. Günaydın S, Yılmaz S. Ekstrakorporal devrelerin dizayn ve temel prensipleri enstrumantasyon. Ekstrakorporal dolaşım. Ankara Eflatun Yayınevi. 2008:183-193.
23. The Joint European Society of Cardiology and American College of Cardiology Committee Myocardial Infarction. Redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial.

24. Kaski JC, Tousoulis D, Haider AW. Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:627-33.
25. Cooley D, Maseri A, Davies G, Hackett D. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1059-63.
26. Haddad R, El -Hassan D, Araj A. Some inflammation related parameters in patients following normo and hypothermic cardiopulmonary bypass. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23: 291-302.
27. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997;58:95-117.
28. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64:24-30.
29. Anselmi A, Abbate A, Girola F. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2004;25:304-11.
30. Park JL, Lucchesia BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1905-12.
31. Bennett JS, Baker RA, Ross IK, Knight JL. Assessment of myocardial injury by troponin T in off-pump coronary artery bypass grafting and conventional coronary artery bypass graft surgery. *ANZ J Surg* 2002;72:105-9.
32. Peivandi AA, Dahm M, Hake U. Patterns and diagnostic value of cardiac troponin I vs. troponin T and CKMB after OPCAB surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:137-43.
33. Narbay RD. Myokardiyal stunning. *Türk Göğüs Kalp Dama* 1999;7:282-6.
34. Kozlovski VI, Olszanecki R, Chlopicki S. Free radicals generated by xanthine/xanthine oxidase system augment nitric oxide synthase (NOS) and cyclooxygenase (COX)-independent component of bradykinin-induced vasodilatation in the isolated guinea pig heart. *Pharmacol Rep* 2006;58:405-12.
35. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovas Surg* 1977;73:87-94.

36. Kirklin JW Barrat-Boyes BG. Hypothermia Circulatory arrest, cardiopulmonary bypass in cardiac surgery 2nd edition. New York Churchill Livingstone Inc. 1993 p. 62.
37. Weiss J, Hiltbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oksidative metabolism in isolated rabbit heart. J Clin Invest 1985;75:436–47.
38. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC . Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 1989;48:503–7.
39. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Koruması. In: Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Çapa Tıp kitapevi:2004; 1091-107.
40. Bernard WF, Schwartz HF, Malick NP Selectivehypothermic cardiac arrest in normothermicanimals. Ann Surg 1961; 153:451.
41. Buckberg GD, Baue AE, Hall P. Myocardial protection duringadult cardiac operations. Glenn's Thorac and Cardiovasc Surg. 5th ed. editor, 1991,1417-41.
42. Akgün S. In: Duran E, eds. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, Cilt II,2004;1:1091-1106.
43. Vivek R,Weisel RD. Intraoperative protection of organs. Hypotermia, cardioplegia, and cerebroplegia. In: Edmunds, LH. Cardiac Surg in the Adult. US: McGraw-Hill,1997:295-318.
44. Patel B, Seroudi OM, Bolli R: Pathogenesis of ischemic myocardial injury and methods for myo-cardial protection. The science and practice of pediatric cardiology. Ed, Gerson Bricker TS, McNamara DG. Lca & Febiger, Philadelphia /London. 1990; 226-279.
45. Das DK, Engelman RM, Rousou JA. Pathophysiology of superokside radical a potential mediator of reperfusion injury in pig hearts. Basic Res Cardiol 1986;81:155.
46. Moore GW, Hutchins GM. Coronary artery bypass grafts in 109 autopsied patients, statistical analysis of graft and anastomosis patency and regional myocardial injury. JAMA 1981;246:1785-9.
47. Fang Y, Hu J. Toll-like receptor and its roles in myocardial ischemic/reperfusion injury Med Sci Monit: 2011;17:RA100-9.
48. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest 1975;56: 978-85.
49. Akkoç H, Miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı. Dicle Med J.2008;3:211-15.

50. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M. A computer derived protocol to aid in the diagnosis of ER patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 1982;307:588–96.
51. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970–1062.
52. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* ;2004;21:29-34.
53. Loesser K, Kukreja R, Kassih S. Oxidative damage to the myocardium: fundamental mechanisms of myocardial injury. *Cardioscience*.1991;2:199 –216.
54. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91.
55. Maseri A, Davies G, Hackett D. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990;81:1983–91.
56. Oto A, Müderrisoğlu H, Aytemir K *Kardiyolojide Acil Durumlar ve Yoğun Bakım* 2009:99-1.
57. Topal EJ. *Akut Koroner Sendromlar* 2009:233-8.
58. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1992;89:10721–5.
59. Ferrari R, Ceconi C, Curello S. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol containing agents. *Am J Med* 1991;91: 95S–105S.
60. XM He, Carter DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature*1992;358:209.
61. Chawla R ,Goyal N, Calton R, Goyal S. Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2006;21: 77-82.
62. Alvarez B, Carballal S, Turell L, Radi R. Formation and reactions of sulfenic acid in human serum albumin. In: *Methods in Enzymology*, Elsevier, 2010; pp 117-36.
63. Bar-Or D, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report1. *J Emerg Med* 2000; 19:311-5.

64. Bourdon E, Loreau N, Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *The FASEB J* 1999;13:233-44.
65. Mothes E, Faller P. Evidence that the principal CoII-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia. *Biochemistry*, 2007: 46.
66. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni²⁺ and Cu²⁺ binding site of serum albumins: Comparison with Co²⁺, Cd²⁺ and Al³⁺. *Eur J Biochem* 1994;220:193-200.
67. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site-specific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem*, 1995;227:524-8.
68. Immanuel S, Sanjaya AI. Albumin cobalt binding (ACB) test: its role as a novel marker of acute coronary syndrome. *Acta Med Indones* 2006;38: 92-6.
69. Lippi G, Montagnana M, Salvaggio C, Guidi G. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *Canadian J Emerg Med* 2006; 8:27-31.
70. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use. *Hellenic J Cardiol* 2008;49:260-6.
71. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers*, 2010;15: 655-662.
72. Dursun A, Okumus N, Zenciroglu A. Ischemia-modified albumin (IMA): could it be useful to predict perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 2401-5.
73. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47:464-70.
74. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes—review and clinical implications. *Clin. Chem. Lab Med* 2011; 49:177-184.
75. X1- Zhou T, Lu S, Liu X, Zhang Y, Xu F. Review of the rational use and adverse reactions to human serum albumin in the People's Republic of China. *Patient Prefer Adherence*. 2013 28;7:1207-12.
76. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999;12:439-46.

77. Kragh-Hansen U1, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25:695-704.
78. Ozdem S, Cete Y, Donmez L, Basarici I, Baktir A, Akbas H et al. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albumin (IMA) Düzeyleri. *Turk J Emerg Med* 2005;5:169-74.
79. Moon MH, Song H, Wang YP, Jo KH, Kim CK, Cho KD. Changes of cardiac troponin I and operative mortality of coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:40-5.
80. Çevik E, Yılmaz BK, Acar YA, Haklıgör A, Çınar O. Bazı Erken Kardiyak Belirteçlerin (Miyogloblin, İMA ve Copeptin) Tanısal Performansının STYME Hastalarında Değerlendirilmesi. *Tr J Emerg Med* 2013;13:127-32.
81. Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, Tasyurek E, Akbuğa K. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal* 2013;27:99-104.
82. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med.* 2003;10: 555– 6.
83. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S, Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003;40:156–160.
84. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post ischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982;66:1146 -9.
85. Gençpınar T, Albayrak G, Akgöl E, Metin SK, Uğurlu B, Hazan E. Ischemia modified albumin sensitivity of coronary artery bypass operation. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2013; 25:1-7.
86. Özçelik E, Orta serebral arter dal infarktlarında iskemi modifiye albümin düzeyi ve prognozla ilişkisi İstanbul, 2009, tıpta uzmanlık tezi.
87. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, Davis RC, Richieri GV, DeMaria A. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;12:1350-4.

88. Hjortshøj S, Dethlefsen C, Kristensen SR, Ravkilde J. Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. Clin Chim Acta 2009; 403:114-20.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Abdullah Burak Balcı

Doğum yeri ve tarihi: YENİMAHALLE //05.06.1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Askerlik hizmetini yerine getirmiştir.

İletişim adresi ve telefonu: Esenevler mahallesi Edebalı sokak No: 29 Yıldırım/BURSA

Tel: 0544 201 31 88

Yabancı dili:İngilizce

II- Eğitimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2014-

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi : 2007-2013

Ankara Cumhuriyet Lisesi : 2003-2006

İlk ve Ortaokul : 1995-2003

III- Ünvanları

Asistan Doktor- 2014

Pratisyen Doktor- 2013

IV- Mesleki Deneyimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2014-

Ardahan 112 KKM Başhekimliği 25.09.2013-25.07.2014

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

TKDCD (Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği)

UVECD (Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği)

EKLER

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	ABDULLAH BURAK BALCI 0544 201 31 88 burakmed188@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas SUAM
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	08.08.2014
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	08.08.2019
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	ŞENOL YAVUZ 0542 587 58 83 dr.syavuz@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu:

Kardiopulmoner Baypas tekniği kullanılarak koroner baypas geçirmiş hastalarda bir oksidatif stres parametresi olarak iskemi modifiye albumin seviyelerinin araştırılması.

2-Araştırma sorusu:

İskemi modifiye albumin myokardiyal iskemiye gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir mi ?

3-Araştırmanın amacı:

On pump koroner baypas yapılan hastalarda myokardın uğradığı iskemi süresi ile iskemi modifiye albumin seviyeleri arasında korelasyonu araştırmak .

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:**Popülasyon:**

On pump koroner baypas olacak hastalar

Materyaller:

Albumin , İskemi modifiye albumin .

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:**Dahil etme :**

18 yaş üstü on pump izole koroner baypas planlanan hastalar dahil edilecektir.

Hariç tutma :

Koroner baypasa ek cerrahi yapılacak hastalar
Preoperatif serebrovasküler hastalığı olan hastalar
Periferik arter hastalığı olanlar
Renal yetmezliği olan hastalar
Preoperatif inotrop veya mekanik destek alan hastalar
Redo cerrahi geçirecek olanlar .

Acil koroner cerrahi geçirecek olanlar .
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Postoperatif yoğun bakım takiplerinde ; Tansiyon, nabız, kan gazı takibi İnotropik ajan ihtiyacı takibi İntra aortik balon pompa destek ihtiyacı takibi Extübasyon süresi takibi Yoğun bakım kalış süresi takibi Anestezi indüksiyonu öncesi ,kros klemp kaldırıldıktan otuz dakika sonrası ve postoperatif altıncı saatte alınacak kan örneklerinde albumin ve modifiye iskemi albumin seviyeleri
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Prospektif , kontrollü randomize
8- Araştırma hipotezi: Kardiyopulmoner Baypas tekniği kullanılarak koroner baypas geçirecek hastalarda iskemi modifiye albumin bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabilir.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: 10.01.2018 – 10.04.2018 tarihinde yukarıda belirtilmiş olan kriterleri sağlayan elli (50) hasta dahil edilecektir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Elde edilen verilerde Sürekli ve ordinal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve nominal değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edilecek.. Sürekli değişkenlerin dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk normalite testleri kullanılacak. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılacak. Normal dağılım olmayan sürekli değişkenler için bağımlı ikiden fazla grubun karşılaştırılması için Friedman testi kullanılacak. Tüm testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması: Kardiyopulmoner baypas tekniği kullanılarak yapılan koroner baypas ameliyatlarında yapılan cerrahinin ve KPB perfüzyonunun myokard korunmasında yeterli olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olmak rutinde gerçekleştirdiğimiz ameliyatlara gözden geçirmemizi sağlayacaktır. Bu nedenle KPB öncesi ve sonrası iskemi modifiye albumin seviyelerini ölçmeyi amaçladık.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Bu çalışma için 26.12.2017 de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

**Tez danışmanı
Prof.Dr.Şenol YAVUZ
Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza**

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.