



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİğİ

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME
OPERASYONU SONRASI TROPONİN I DEğERİNİN
UZUN DÖNEM MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ayhan GÜNEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME OPERASYONU
SONRASI TROPONİN I DEĞERİNİN UZUN DÖNEM
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ayhan GÜNEŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Taylan ADADEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Zorlu ihtisas sürem boyunca mesleki tecrübeleri, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım; tezimin hazırlık ve yazım sürecindeki her aşamada sonsuz desteğini hissettiğim, her an her sorunuma bıkmadan usanmadan çözüm üretmeye çalışan kıymetli abim saygıdeğer tez danışman hocam Doç. Dr. Taylan Adademir'e;

Cerrahi ve akademik alanda her zaman ilerlememi ve gelişmemi sağlayan, mesleki ve kişisel her sorunumda yol gösterici ve çözüm odaklı yaklaşım sergileyen, eğitim sürecimde hep yanımda olan hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Kaan Kırallı'ya,

Asistan temsilciliğim döneminde birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan eğitimi için sarf ettiği çabanın bizzat şahidi olduğum, tecrübelerinden faydalandığım kurum eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Fuat Büyükbayrak'a, nöbet listeleri ve ekip listeleri için çokça rahatsız ettiğim ve başını ağrıttığım, desteğini her daim hissettiğim idari sorumlumuz Prof. Dr. Serpil Taş'a,

Klinik eğitim ve pratiğimdeki desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mesut Şişmanoğlu, Prof. Dr. Hasan Sunar, Prof. Dr. Mehmet Erdem Tokar'a,

Birlikte çalışmaktan her daim zevk aldığım mesleki gelişimimde katkısı büyük olan Doç. Dr. Sabit Sarıkaya'ya, ilklerin kıymetli olduğu cerrahi alandaki tüm ilklerimi yaptıran kişi olarak hep saygı ve minnetle anacağım Doç. Dr. Mehmet Aksüt'e, ameliyatlarda hep bir adım sonrasını düşündürerek yol gösterici olan Doç. Dr. Özge Altaş'a, cerrahisini izleyerek tecrübe kazanmamızı sağlayan Doç. Dr. Tanıl Özer'e, her daim bana olan güvenini ve desteğini hissettiğim, kişiliği ve özverisi ile örnek aldığım abim Uzm. Dr. Hakan Hançer'e, cerrahi gelişimimde desteğini esirgemeyen, mesleki olarak verdiği fikirleri her zaman dikkate aldığım Uzm. Dr. Mustafa Mert Özgür'e,

Birlikte çalıştığım tüm uzman abi ve ablalarım, hemşire ve sağlık personeline,

Tez sürecimde verilerin toplanması ve düzenlenmesi aşamasında destek olan Simge Aylanç'a,

Eğitim sürem boyunca çok güzel anılar biriktirdiğim hepsi birbirinden kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Varlık sebebim olan, bugünlere gelmem için büyük fedakârlık gösteren, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime,

Hayat arkadaşım, can yoldaşım, her koşulda bana destek olan canım eşim Beyza Güneş'e sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayhan Güneş

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Koroner Arter Hastalığı	7
2.1.1. Akut koroner sendrom	8
2.1.2. Kronik koroner sendrom	8
2.2. KABG Operasyonu İlişkili Miyokard Hasarı	9
2.3. KABG İlişkili Miyokardiyal Hasarın Mekanik Nedenleri	11
2.3.1. Kardiyopulmoner Baypas	11
2.3.2. Kardiyopleji Kullanımı	11
2.3.3. Mekanik Manipülasyon	12
2.3.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı	12
2.3.5. Aritmi	12
2.3.6. Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı	13
2.3.7. Greft Akım Yetersizliği	13
2.4. Kardiyak Troponin Metabolizması	14
2.4.1. Kardiyomiyositlerden Troponin Salınımı	14
2.4.2. Kan Dolaşımındaki Troponin Özellikleri	16
2.4.3. Troponinin Kandan Eliminasyonu	17

2.4.4. Troponin Seviyesinin Gün İçi Değişimi	18
2.4.5. Perioperatif Myokard Hasarının Değerlendirilmesinde Troponinin Rolü	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Tipi ve Modeli	20
3.3. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Verilerin Toplanması	20
3.4. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	20
3.5. Primer ve Sekonder Sonlanım Noktası	21
3.6. Cerrahi prosedür	21
3.7. Verilerin Analizi	22
4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR	46

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin Anjina sınıflaması(16)	9
Tablo 2: Kreatin Kinaz izoenzimleri	10
Tablo 3: Perioperatif miyokard hasarının değerlendirilmesinde önerilen kardiyak enzimler ve limit değerleri	19
Tablo 4: Demografik veriler ve greft sayıları	24
Tablo 5: Toplam mortalite durumuna göre troponin seviyelerinin karşılaştırılması	25
Tablo 6: Mortalite dönemlerine göre troponin ortalamalarının karşılaştırılması	26
Tablo 7: Erken dönem mortalitede cinsiyete göre troponin ortalamalarının karşılaştırılması	27
Tablo 8: Postoperatif 1. gün troponin I (ng/mL) değerinin greft sayısına göre karşılaştırılması	28
Tablo 9: Troponin gruplarına göre sağkalım oranının karşılaştırılması	30
Tablo 10: Troponin I için ROC eğrisi verileri	32
Tablo 11: Toplam 10 yıllık Mortalitenin cinsiyete göre karşılaştırılması	34
Tablo 12: Farklı Dönemlerdeki Mortalitenin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	35
Tablo 13: Cinsiyetin sağkalım olasılığını gösteren cox regresyon analizi sonucu	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Geri Dönüşümsüz (A) ve Geri Dönüşümlü (B) miyokard hasarına bağlı troponin salınımı	15
Şekil 2. Mortalite dönemlerine göre troponin I ortalamaları	26
Şekil 3. Postoperatif troponin düzeyinin üst referans limitine oranına göre sağkalım eğrisi (ilk 30 gün dahil).....	29
Şekil 4. Postoperatif troponin düzeyinin üst referans limitine oranına göre sağkalım eğrisi (ilk 30 gün hariç).....	31
Şekil 5. Postoperatif troponin I grupları ile KABG greft sayılarının birlikte değerlendirilmesinde sağkalımın karşılaştırılması.....	32
Şekil 6. 30 günlük mortalitede troponin kesme değeri için ROC eğrisi	33
Şekil 7. Aylara göre toplam sağkalım grafiği (ilk 30 gün dahil)	36
Şekil 8. Erkek ve kadınlarda aylara göre sağkalım grafiği (ilk 30 gün dahil)	37
Şekil 9. Erkek ve kadınlarda aylara göre sağkalım grafiği (ilk 30 gün hariç)	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

cTnI: Troponin I

cTnT: Troponin T

KABG: Koroner arter baypas greftleme

PKG: Perkütan koroner girişim

AKS: Akut koroner sendrom

KKS: Kronik koroner sendrom

KAH: Koroner arter hastalığı

CK: Kreatin kinaz

CK-BB: Kreatin kinaz BB – beyin

CK-MM: Kreatin kinaz MM – iskelet kası

CK-MB: Kreatin kinaz miyokard bandı – miyokard

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmüno Sorbent Testi

AMI: Akut miyokard infarktüsü

ATP: Adenozin trifosfat

URL: Üst referans limit

ROC: (Receiver Operating Characteristic Curve - İşlem karakteristiği eğrisi)

ÖZET

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME OPERASYONU SONRASI TROPONIN I DEĞERİNİN UZUN DÖNEM MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Miyokardiyal hasarı değerlendirmek için biyokimyasal belirteçler, özellikle troponin, önemli bir rol oynamaktadır ve troponin seviyeleri ile kardiyak komplikasyonlar ve ölüm arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter bypass greftleme operasyonu geçiren hastalarda preoperatif ve postoperatif troponin seviyeleri ile uzun dönem mortalite arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Tek merkezli, kesitsel, retrospektif bir araştırma, Temmuz 2011 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde izole koroner arter baypas cerrahisi operasyonu geçiren 1866 hasta üzerinde yürütüldü. Çalışmamızda, ameliyat sonrası 30 gün, 1 yıl, 3 yıl, 5 yıl ve 10 yıllık sağkalım oranları değerlendirildi. Mortalite oranları, preoperatif ve postoperatif troponin I seviyelerine göre incelendi. Postoperatif troponin I seviyeleri, sağkalım açısından karşılaştırmalı analizler için kategorilere ayrıldı. Ayrıca, cinsiyet gruplarına göre erken dönem ve uzun dönem mortalite verileri detaylı bir şekilde analiz edildi.

Bulgular: Bu çalışma kapsamında toplam 1866 hasta incelendi ve bu hastaların yaş ortalaması 60.35 ± 10.14 yıl olarak belirlendi. Çalışmada yer alan hastaların %77.8'i erkek, %22.2'si ise kadındı. Erken dönemdeki (ilk 30 gün) ölüm oranı %3.9 olarak tespit edildi ve kadın hastalarda (%6.3) ölüm oranının erkek hastalara göre (%3.2) daha yüksek olduğu gözlemlendi. Merkezimizde 1 yıllık mortalitenin %6.6, 3 yıllık

mortalitenin %11.8, 5 yıllık mortalitenin %17.1 ve 10 yıllık mortalitenin ise %32.5 olduğu görüldü. Erken dönemde hayatını kaybeden hastaların troponin I düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$). Preoperatif ve postoperatif troponin I düzeyleri, uzun vadeli (10 yıl) mortalite tahmininde yetersiz kaldı (sırasıyla; $p=0.613$, $p=0.254$). 30 gün içindeki mortaliteyi öngörmek için kullanılabilir Postoperatif troponin I düzeyi kesme değeri olarak 4.539 ng/ml saptandı. Ayrıca, erkek hastaların daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğu bulundu. Kadın cinsiyetinin erken dönemdeki mortalite riskini artırdığı belirlendi. İlk 30 günde hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması ile hayatta kalan hastaların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.901$).

Sonuç: Koroner arter baypas cerrahisi sonrası erken dönem mortalite riskinin belirlenmesinde önemli bir gösterge olarak preoperatif ve postoperatif troponin seviyeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, uzun dönem mortalite değerlendirmesinde troponin I düzeyinin yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Özellikle kadın hastaların, mortalite açısından daha yüksek bir risk altında olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, gelecekteki koroner arter baypas cerrahisi operasyonlarının postoperatif döneminde hastaların mortalite riskinin daha iyi izlenmesine ve uygun planlamanın yapılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet, Koroner Arter Baypas Greftleme, Sağkalım, Troponin I, Uzun Vadede Sağ Kalanlar,

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TROPONIN I VALUE AND LONG-TERM MORTALITY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING OPERATION

Aim: Biochemical markers, particularly troponin, play a significant role in assessing myocardial injury, and a strong association has been established between troponin levels and cardiac complications and mortality. This study aimed to investigate the relationship between preoperative and postoperative troponin levels and long-term mortality in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting (CABG) surgery due to ischemic heart disease.

Materials and Methods: A single-center, cross-sectional, retrospective study was conducted on 1866 patients who underwent isolated CABG surgery at the Department of Cardiovascular Surgery, Health Sciences University Koşuyolu Training and Research Hospital, between July 2011 and August 2013. Survival rates at 30 days, 1 year, 3 years, 5 years, and 10 years postoperatively were evaluated. Mortality rates were analyzed based on preoperative and postoperative troponin I levels. Postoperative troponin I levels were categorized for comparative analyses of survival. Additionally, short and long-term mortality data were analyzed in detail according to gender groups.

Results: A total of 1866 patients were included in this study, with a mean age of 60.35 ± 10.14 years. Among the study participants, 77.8% were male, and 22.2% were female. The short term (30 days) mortality rate was determined to be 3.9%, with a higher mortality rate observed in female patients (6.3%) compared to male patients (3.2%). The 1-year, 3-year, 5-year, and 10-year mortality rates were found to be 6.6%, 11.8%, 17.1%, and 32.5%, respectively. Patients who died early had higher troponin I

levels ($p < 0.001$). Preoperative and postoperative troponin I levels were insufficient for predicting long-term (10 years) mortality ($p = 0.613$ and $p = 0.254$, respectively). The cutoff value for postoperative troponin I level, which could be used to predict mortality within 30 days, was determined as 4.539 ng/ml. Furthermore, male patients exhibited a higher survival rate, while female gender was identified as a risk factor for short-term mortality. There was no statistically significant difference in the mean age between patients who died within the first 30 days and those who survived ($p = 0.901$).

Conclusion: Preoperative and postoperative troponin levels should be considered important indicators for determining the risk of early mortality following coronary artery bypass surgery. However, it has been found that troponin I levels are inadequate for long-term mortality assessment. Particularly, female patients are at a higher risk of mortality. These findings may contribute to better monitoring of mortality risk in the postoperative period and appropriate planning for future coronary artery bypass surgery operations.

Keywords: Gender, Coronary Artery Bypass Grafting, Survival, Troponin I, Long-Term Survivors

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, kronik ve ilerleyici ateroskleroz sebebiyle ortaya çıkan bir durumdur. İleri dönemde koroner arter lümeninde daralma ve tıkanıklığa neden olmaktadır. Koroner kan akımında azalma ile miyokardiyal hücrelerde meydana gelen iskemi ve nekroz hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilmektedir (1). İskemik kalp hastalığının tedavisinde perkütan koroner girişimler (PKG) ve koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonları oldukça başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Bu sayede iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite ve morbidite oranları azalırken, hastaların işlem sonrası takibinde semptomları önemli düzeyde düşüş göstermiştir (2).

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerin hareketsiz hale getirilmesi ve cerrahi sahanın kandan arındırılması gerekebilir. Kalp ve akciğerin durdurulması sonrasında, bütün dokuların ventilasyon ve perfüzyon ihtiyacının karşılanabilmesi ve cerrahi sahadan aspire edilen kanın tekrar dolaşıma kazandırılabilmesi için geçici olarak destek sağlayan kalp akciğer pompasına ihtiyaç olur(3). Cihaz desteği ile sağlanan ekstrakorporeal dolaşıma kardiyopulmoner bypass denir. Kardiyopulmoner bypass esnasında, arrest edilen kalpte, iskemi ve iskemi reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik birçok yöntem kullanılsa da belli oranda miyokard hasarı gelişmesi kaçınılmazdır (4).

Miyokardiyal hasar ciddi ise erken dönemde hemodinamik etkilenim gözlenir. Kısıtlı hasar hemodinamik bir etki yaratmasa da biyokimyasal parametrelerde artış olarak karşımıza çıkar. Biyokimyasal belirteçler temel olarak iskemiye bağlı miyokard nekrozu sonrası kalp kası hücrelerinden kan dolaşımına salınan miyogloblin, kreatin kinaz miyokardiyal band(CKMB) ve troponin gibi serum proteinlerinden oluşmaktadır. Troponinlerin, miyokardiyal hasarı gösterme hususunda diğer kardiyak enzimlere kıyasla duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Troponin

değeri meydana gelen miyokardiyal hasarı göstermesinin yanında hastanın postoperatif prognozunu nicel olarak gösterebilmesi yönüyle değerli bir parametredir. Kandaki troponin seviyesi ile kardiyak komplikasyonlar ve ölüm yönünden doğrusal ilişki mevcuttur (5–7).

Yapılan çalışmalarda koroner arter bypass greftleme ameliyatı sonrası troponin seviyesi ile erken dönem mortalite arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (6–9). Uzun dönem mortaliteyi gösterme konusunda kardiyak markerların güvenilirliği ise günümüzde tartişma konusu olarak yerini korumaktadır.

Çalışmamızda; iskemik kalp hastalığı sebebi ile koroner arter bypass greftleme operasyonu uygulanan olguların preoperatif ve postoperatif troponin seviyesi ile uzun dönem mortalite arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner dolaşım, koroner arterler, mikro dolaşım (kılcal) ve koroner venlerden oluşur. Bu damarların görevi, miyokardiyal hücelere oksijen ve besin sağlamak, aynı zamanda karbondioksiti ve hücrel atıkları uzaklaştırmaktır. Koroner dolaşımın disfonksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (10). Mikrodolaşımında meydana gelen bozukluğun konvansiyonel yöntemlerle tanımlanması zor olsa da koroner dolaşımdaki aterosklerozun ortaya konmasıyla koroner arter hastalığı tespit edilebilmektedir. Ateroskleroz gelişimine bağlı ölüm ve sakatlık görülme durumu gelişmiş toplumlarda oldukça sık gözlenmektedir. Koroner aterosklerotik hastalık epikardiyal koroner arterleri tutar (11). Akut veya kronik bir koroner sendrom olarak ortaya çıkabilir. Plakların gelişmesinde önemli faktörler şunlardır:

- Endotel hasarı
- Monosit/makrofaj birikimi
- T lenfositlerinin artışı
- Trombosit agregasyonu ve bağlanması
- LDL'nin artması, oksidasyonu ve lipid birikimi;
- Köpük hücrelerin apoptotik ölümü
- Hücre dışı lipid birikimi
- Yüksek Kan basıncı (10,11).

2.1.1. Akut koroner sendrom

Akut koroner sendromlar (AKS) tipik olarak aterosklerotik plak yırtılması ve ardından gelen koroner tromboz veya spazm ile ortaya çıkar. Ortaya çıkan koroner arter tıkanıklığı, yoğun miyokard iskemisine ve hatta miyokard nekrozuna yol açarak kararsız anjina veya miyokard enfarktüsü olarak kendini gösterir. Meydana gelen iskemi, malign aritmilerden kaynaklanan ani kardiyak ölüm veya akut pulmoner ödem olarak kendini gösterebilir. Bu nedenle, AKS'nin tümü altta yatan aynı patofizyolojik süreçten kaynaklanan kararsız anjina, akut miyokard enfarktüsü, akut pulmoner ödem ve hatta ani ölüm arasında değişen klinik belirtiler gözlenebilir (12).

2.1.2. Kronik koroner sendrom

Kronik koroner sendromlar (KKS), koroner arter hastalarını daha iyi karakterize etmek için tanımlanmıştır. Stabil anjina veya stabil iskemik kalp hastalığı teriminin yerini almaktadır. Aterotrombotik olaylara bağlı kararsız evreler olarak tanımlanan akut koroner sendromların aksine, koroner arter hastalığının diğer tüm evrelerini içermektedir (13).

Kronik koroner sendromlar (KKS) tipik olarak, egzersizle ilişkili artan oksijen ihtiyacı sırasında miyokardiyuma koroner kan akışını tehlikeye atacak kadar ilerlemiş bir koroner aterosklerotik lezyondan kaynaklanan eforlu anjina olarak kendini gösterir. Bu obstrüktif lezyon tıkaçıcı olmadığından, egzersizin kesilmesi ve böylece iskemik göğüs ağrısının çözülmesi ile aşırı miyokardiyal oksijen ihtiyacı ortadan kalktıktan sonra yeterli oksijen sunumu ile gerileme gösterir. Bu nedenle KKS'nin ana bulgusu epidemiyolojik çalışmalarda izlenebilen anjina pektoristir (14,15).

Medikal tedavi, hem semptomları hem de prognozu iyileştirmek amacıyla KKS li hastaların tedavisinde temel taşdır. KAH nedeniyle sol ventriküler ejeksiyon

fraksiyonu etkilenen hastalarda, çoklu damar hastalığı, şiddetli darlık (>%90 çap), kalıcı anjina mevcut olan hastalarda, optimal medikal tedaviye ek olarak koroner arter bypass cerrahisi (KABG) veya perkütan koroner girişim (PCI) ile revaskülarizasyon önerilmektedir (15).

Anjina pektoris klinik şiddetini derecelendirmek için Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından önerilen sistem geniş çapta kabul görmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin Anjina sınıflaması(16)

SINIF(KKS) SEMPTOM DERECEŚİ	
Sınıf I	Günlük aktiviteler ile anjina yok sadece zorlayıcı efor uzun süreli efor ile anjina
Sınıf II	Günlük aktiviteler hafif sınırlı Hızlı merdiven çıkarken veya hızlı yürürken, yokuş çıkarken, yemek sonrası eforla, soğukta, emosyonel stres ile veya uykudan uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde anjina
Sınıf III	Günlük fiziksel aktivite belirgin kısıtlanmış Bir veya iki blok yürürken (100--200m), normal koşullar altında normal hızda bir kat merdiven çıkınca anjina
Sınıf IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi anjina olmadan yapamama veya istirahat anjinası

2.2. KABG Operasyonu İlişkili Miyokard Hasarı

Primer miyokard infarktüsü tanısında biyobelirteç kullanımı oldukça yaygındır. KABG operasyonu sonrası bu biyobelirteçlerin kullanımı, operasyon sırasında ve sonrasında miyokardial hasarı göstermesinin yanında kısa ve uzun dönem survi hakkında da bilgi verdiği gösterilmiştir (17).

Periprosedürel biyomarker ölçümleri; periprosedürel MI geçiren hastaları belirlemek, tanı ve yeniden müdahale için zamanında endikasyon koymak, hastanın postoperatif prognozunu belirlemek ve miyokardiyal hasarın boyutunu izleyebilmek için önem arz etmektedir (18).

Geçmişte periprosedürel MI tanısı koymak için laktat dehidrojenaz, miyogloblin, kreatin kinaz (CK) gibi enzimler kullanılmıştır. Ancak bu enzimlerin eksik yanı kardiyak spesifik enzimler olmamasıdır. Bu sebeple kardiyoselektif enzim ile ilgili arayış devam etmiş ve CK-MB izoenzimi ve kardiyak spesifik troponin enzimi tanımlanarak kullanılmaya başlanmıştır (19). Her iki belirtecin de KABG sonrası uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu meta-analiz ile ortaya koyulmuştur (9).

Kreatin kinaz 4 izoenzimi mevcut olan hücre içi enerji transportunda rol alan sitozolik bir enzimdir (20). (Tablo 2)

Tablo 2: Kreatin Kinaz izoenzimleri

İZOENZİM	Ağırlıklı Bulunduğu Hücre Grubu
CK-BB	Akciğer ve Beyin Hücreleri
CK-MM	İskelet Kası
Mitokondriyal-CK	Mitokondri
CK-MB	Kalp Kası

Kardiyak troponin, miyokardiyal kasılma ve gevşemede düzenleyici işlevi olan üç farklı proteinden oluşan bir kompleks yapıdır. Troponin I ve Troponin T kardiyak spesifiktir. Troponin I inhibitör etki gösterir. Kalsiyum yokluğunda aktomyozin ATPaz aktivitesini baskılar. Aktin-miyozin etkileşimi ve çapraz köprü oluşumunu engeller. Troponin T tropomyozini bağlar. Diğer troponin alt birimlerini sabitleyici mekanik bağlantı görevi görür (21). İskelet kasında bulunan troponin enziminin amino asit dizilimi kalp kasında bulunan troponin enziminden farklı dizilimi göstermesi

sayesinde immunoassay olarak çalışılması kolaylaşmıştır. Böylelikle kardiyak spesifik enzim düzeyin elde edilebilir hale gelmiştir (22).

2.3. KABG İlişkili Miyokardiyal Hasarın Mekanik Nedenleri

2.3.1. Kardiyopulmoner Baypas

Kardiyak cerrahi sırasında kardiyopulmoner baypasın başlatılmasından sonra kardiyak fonksiyon kalp akciğer pompası tarafından devralınır ve bu da pulsatilitenin azalmasına sebep olur. Bu durum da kapiller düzeyde akımın yavaşlamasına ve staza neden olur. Hücresel düzeyde atık ürünlerin ve sitokinlerin birikimine bağlı olarak hücre duvarı geçirgenliği artar. Hücre içi molekül ve proteinlerin, hücre içi konumu molekül büyüklüğü ve ağırlığı, elektriksel yüküne bağlı olarak hücre dışına kaçışı farklı miktarlarda olmaktadır (23,24). Bu mekanizma göz önüne alındığında kütle ağırlığı en az olan molekül hücre dışına en fazla kaçış gösteren molekül olmaktadır. Bu kaçış sırasıyla Troponin I (24 kDa), Troponin T (40 kDa), CK-MB (87 kDa) şeklinde olmaktadır (5). Bu durum kardiyopulmoner baypas uygulanarak KABG operasyonu yapılan hastalarda, kardiyopulmoner baypass uygulanmaksızın KABG operasyonu yapılan hastalara kıyasla daha yüksek postoperatif kardiyak enzim düzeyi görülmesinin başlıca nedenlerinden birini oluşturmaktadır (24).

2.3.2. Kardiyopleji Kullanımı

Kalbin diyastolde arrest edilebilmesi ve miyokardiyal korumanın sağlanabilmesi için aorta kross klemp koyulduktan sonra kardiyopleji solüsyonu verilmesi gerekir. Kardiyopleji solüsyonu antegrad olarak aort kökünden, retrograd olarak koroner sinüsten veya her iki yolun kombinasyonu kullanılarak verilebilir. Kardiyoplejik solüsyon uygulamaları, sıcaklık, elektrolit konsantrasyonu, verilme sıklığına göre farklılıklar göstermektedir. Kan kardiyoplejisinin kristalloid

kardiyoplejiye oranla erken dönemde kardiyak etkilenim ve düşük debi gelişme riskinin daha düşük olduğu kanıtlanmış olmakla birlikte uzun dönemde aralarında fark olmadığı belirtilmiştir (25–27). Kardiyoplejinin miyokardiyal dağılımı suboptimal seviyede kalması veya kardiyopleji uygulama sürelerinin uygunsuz olması durumunda geri dönüşümlü ve dönüşümsüz olarak miyokardial hasarda artış görülebilmektedir (28).

2.3.3. Mekanik Manipülasyon

Koroner arter baypas greftleme operasyonlarının büyük çoğunluğu halen kardiyopulmoner baypas desteği altında gerçekleştirilmektedir. Aortik ve venöz kanülasyon bölgelerine uygulanan kesiler ve pürse dikişlerinin etkisi ile miyokard üzerinde hasar meydana gelmektedir. Bu durum düşük düzeyde de olsa kardiyak enzim düzeylerinde artışa sebep olabilmektedir. Özellikle sirkumfleks artere uygulanacak baypas durumunda kalbin pozisyonunun düzenlenmesi esnasında oluşan mekanik baskı miyokard hasarına neden olabilmektedir (29).

2.3.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı

Geçici iskemiğe bağlı olarak ortaya çıkan peroksit ve süperoksitler, oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olur. Oksijen radikalleri hücre zarına verdiği hasar neticesinde hücre geçirgenliğini artırır. Bunun sonucu olarak da perioperatif dönemde kardiyak enzim düzeylerinde yükseliş gözlenir (30).

2.3.5. Aritmi

Perioperatif aritmiye bağlı olarak meydana gelen hemodinamik dengesizlik ve buna bağlı olarak miyokardiyal beslenmede meydana gelen bozulma neticesinde kardiyak enzim düzeyleri artış gösterebilir. Düşük kalp debisi ve kardiyak tamponad

gelişimi miyokardiyal kasılma ve beslenmeyi bozması neticesinde kardiyak enzim düzeyinde yükselişe neden olabilir. KABG operasyonu geçiren hastaların %10-35 inde atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter gelişebilir. Taşiaritmi durumunda kardiyak enzim düzeyleri artış gösterir (31–33).

2.3.6. Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı

Preloadın yükselmesine bağlı olarak miyokardiyal hücrelerde meydana gelen gerilim myosit hasarına neden olmaktadır. Bu nedenle apoptozis ve nekroza bağlı olarak kardiyak enzim düzeyinde artış gözlenebilmektedir (34). Postoperatif dönemde yoğun bakım takibinde hastaların sıvı replasmanına bağlı olarak hızlı preload ve afterload değişimleri olmakta ve bu durum miyokardiyal hasarla birlikte enzim düzeyinde artışa neden olabilmektedir (35,36).

2.3.7. Greft Akım Yetersizliği

Koroner arter baypas cerrahisinde greft akım yetmezliği; greftin boyunun kısa kalmasına bağlı gerilme, greft boyunun çok uzun kalmasına bağlı katlanma veya bükülme, endotel hasarına veya mekanik etkiye bağlı olarak spazm gelişmesi, tromboz gelişimi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Bu durum miyokardın iskemik kalmasına ve nekroza neden olabilir. Nihayetinde kardiyak enzim düzeyinde artış gözlenmektedir (37,38).

2.4. Kardiyak Troponin Metabolizması

Modern immünolojik yöntemler kullanılarak belirlenen kardiyak troponin seviyeleri, troponin proteinlerinin metabolizmasına bağlıdır. Troponinlerin metabolizması aşağıdaki aşamalarla özetlenebilir:

- 1) Troponinlerin miyositlerden hücre dışına salınması;
- 2) Kan dolaşımında bir süre bulunması;
- 3) Troponinlerin hücre içinde ve dışında parçalara ayrılması ve elimine edilmesi;

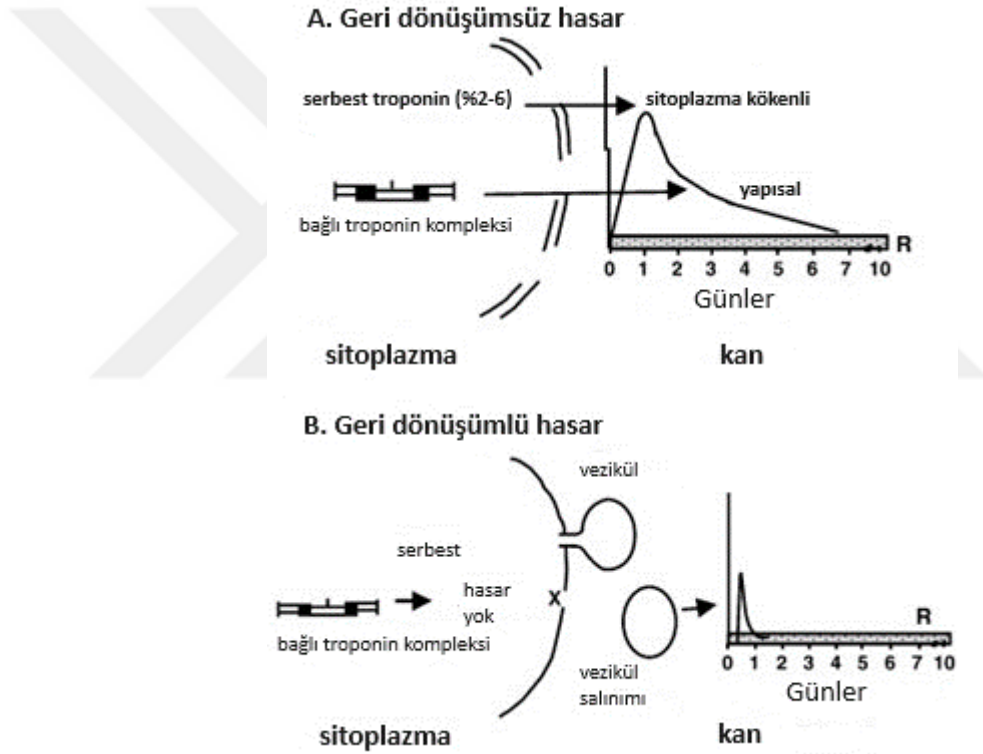
2.4.1. Kardiyomiyositlerden Troponin Salınımı

Kardiyak troponinler aşağıda belirtilen konumlarda bulunmaktadır:

- 1) Hücresel yapı ve iskelet elemanı olarak kasılma aparatında
- 2) Kardiyomiyositlerin sitoplazmasında serbestçe bulunur hacim olarak troponin I için toplam hücre içi kütleinin yaklaşık %3,5'ini ve troponin T için %7'sini oluşturur(39).

Hayvan hepatositleri ve kardiyomiyosit çalışmaları, nekrozun eşlik etmediği iskeminin erken evrelerinde, hücre zarının yüzeyinde içinde troponinlerin de bulunduğu sitoplazmik proteinler içeren veziküllerin oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Troponin salınımı, öncelikle bu veziküllerin kardiyomiyosit yüzeyinde yırtılmasıyla meydana gelir. Schwartz ve ark. (1985), iskemiden yarım saat sonra vezikül sayısında önemli bir artış olduğunu tespit ettiler (40). Bu hipotez, geri dönüşü olmayan hasarın sonrasında bifazik troponin salınımı kavramını desteklemektedir (Şekil-1).

Başlangıç aşaması troponinlerin sitoplazmik vezikülün salınmasıdır. Geri döndürülebilir hasara sebep olan faktörün hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması durumunda kesecikler içerikleriyle birlikte geri gelir ve salınım bu aşamada sonlanmış olur. Bunun aksine, örneğin miyokard enfarktüsünde iskemi daha uzun sürerse, o zaman ikinci aşama başlar; kardiyomiyosit plazma zarının yüzeyinde, zarın tahrip olmasına sekonder vezikül oluşur. Ardından sarkomer parçalanır ve kandaki troponin dolaşımı önemli ölçüde daha uzun sürer (41).



Şekil 1. Geri Dönüşümsüz (A) ve Geri Dönüşümlü (B) miyokard hasarına bağlı troponin salınımı

2.4.2. Kan Dolaşımındaki Troponin Özellikleri

Kardiyak troponinler, kanda heterojen bir dolaşım gösterirler. Bu havuzda şunlar bulunabilir: serbest troponin T ve I molekülleri, kombine (ikili ve üçlü) troponin kompleksleri, troponinlerin parçalanma ürünleri ve bunların oksitlenmiş hali, fosforile ve glikozile edilmiş türevler. Troponinlerin kandaki yarı ömrü birkaç saat olmaktadır(42). Kandaki troponinler ve alt grupları düzenleyici bir işlev gerçekleştirmez. Miyokardiyal hasarın spesifik biyobelirteçleri olarak hizmet eder ve daha sonra elimine edilir.

Retiküloendotelial sistemin hücreleri kanın troponin moleküllerinden temizlenmesinde görev alır (43). Ayrıca, kardiyomiyositlerde troponinlerin parçalanması, kana salınması ve kandan uzaklaştırılmasını kolaylaştırır.

Kardiyak troponinlerin hücre içi bölünmesine ek olarak, kan dolaşımındaki trombin enzimi tarafından spesifik olarak parçalanabilmektedir. Spesifik bir trombin inhibitörünün ortamda bulunması troponin T'nin parçalanmasını engellemektedir (44).

Serbest troponin I'nin, kan dolaşımında farklı molekül ağırlıklarına sahip parçaları bulunmaktadır. Troponin I molekülünün en az stabil bölgeleri N ve C-terminal bölgeleridir. Merkezi fragmanlar daha stabildir ve troponin C'ye bağlanmaları nedeniyle proteazlara karşı dirençlidir (45).

Zahran ve arkadaşları tarafından, Troponin I'nin N-terminal, nükleer ve C-terminal fragmanlarını belirlemek amacıyla tasarlanmış çeşitli ELISA kitleri kullanılarak, farklı enfarktüs tiplerine sahip 29 hastadan alınan serum/plazma örnekleri proteolitik bozunma açısından incelendi. Tip 1 AMI (akut MI) ve ST segment yükselmesi, troponin I moleküllerinin en yüksek derecede proteolitik bölünmesine sebep olurken; ST yükselmesi olmayan hastalar ve tip 2 AMI (talep ve oksijen

sunumunda dengesizlik olan) hastalar en düşük proteolitik bölünme derecesine sahipti. İskemi ve akut MI tanısında; proteolitik bozulma derecesi, toplam serum troponin seviyesinden daha iyi bir göstergedir. Troponin proteolitik bölünme derecesinin, kan serumundaki genel troponin I konsantrasyonundan ziyade AMI'nin ciddiyeti ve prognozunu gösterir (46).

2.4.3. Troponinin Kandan Eliminasyonu

Troponin I (cTnI) ve troponin T (cTnT) moleküllerinin kandan eliminasyonunun üç yolla gerçekleştiği düşünülmektedir:

- 1) cTnI ve cTnT protein moleküllerinin retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından yakalanması ve hücre içi bölünme (47–49)
- 2) cTnI ve cTnT moleküllerinin doğrudan kan dolaşımındaki proteolitik enzimler tarafından parçalanması (44,45)
- 3) cTnI ve cTnT moleküllerinin kan-doku bariyerleri (glomerüler filtrasyon vs.) yoluyla idrar ve diğer biyolojik sıvılara eliminasyonu (50)

Böbrek filtrasyonu, cTnI ve cTnT moleküllerinin kan dolaşımından elimine edilmesine yönelik mekanizması tartışma konusu olmaya devam etmektedir (48). Troponin ve alt gruplarının küçük molekül ağırlıklı olması nedeniyle, bu moleküllerin kan dolaşımından elimine edilmesi, glomerüler filtrasyon kullanılarak böbrek filtresi aracılığıyla gerçekleştirilir. Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda idrarda kardiyak troponin molekülleri tespit edilmiştir (51). Bu troponin eliminasyon yolunun varlığının doğrudan kanıtı olarak düşünülebilir. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak glomerüler filtrasyonun azalması kardiyomiyositlere zarar vermeden kan dolaşımındaki troponin seviyesinde artışa yol açar (50).

2.4.4. Troponin Seviyesinin Gün İçi Değişimi

Troponin gün içinde farklı saatlerde miyokardiyal hücrelerden daha fazla salınabilir. Hassas ölçümlerle belirlenen troponin T'nin konsantrasyonda önemli bir günlük dalgalanmaya sahip olduğu gösterilmiştir. Yüksek derecede hassas troponin T'nin maksimum seviyesi sabah saatlerinde tespit edilir. Akşam saatlerinde düşüş gözlenir. Ardından konsantrasyonda yeniden kademeli bir artış başlar ve sabah saatlerinde yine maksimuma ulaşır. Tetkik sonucu değerlendirme aşamasında bu durum göz ardı edilmemelidir (52).

2.4.5. Perioperatif Myokard Hasarının Değerlendirilmesinde Troponinin Rolü

Miyokard İnfarktüsünün Dördüncü Evrensel Tanımı, KABG geçiren tüm hastalarda, kardiyak troponin düzeyinde prosedüre bağlı bir miktar yükselmenin beklenmesi gerektiğini ve bu nedenle enzim salınımının tek başına perioperatif MI için bir belirteç olarak kullanılamayacağını belirtmektedir (17). Diğer bir çalışma, kardiyopulmoner bypass ve aortik kros klemplemenin bir sonucu olarak CK-MB ve troponin T'de (TnT) artış olduğunu göstermiştir (53).

KABG (koroner arter baypas greftleme) operasyonunu takiben gözlenen enzim yükselmesi, kalp cerrahisi ile ilgisi olmayan akut miyokard iskemisi ile başvuran hastalarla karşılaştırıldığında, daha az klinik öneme sahip gibi görünse de enzimatik salınım miktarının bu klinik sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir. Bir meta-analizde CK-MB seviyesi normalin üst sınırının (ULN) 5 katı olan hastalarda, 30 günlük mortalitenin iki katına çıktığını göstermiştir (9).

Bununla birlikte, klinik olarak önemsiz myokard hasarı ile klinik veya prognostik öneme sahip bir miyokardiyal hasar arasında ayırım yapmak için tercih edilen biyobelirteç ve bunun eşik değeri konusunda hâlâ bir fikir birliği yoktur. Şu

anda Dördüncü Evrensel Tanım, tercih edilen kardiyak biyobelirteçler olarak TnT veya Troponin I'i (TnI) kullanmaktadır (17). Çalışmalarda kullanılan limit değerleri farklılık göstermektedir. Tablo-3'te bu çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 3: Perioperatif miyokard hasarının değerlendirilmesinde önerilen kardiyak enzimler ve limit değerleri

Yazar, Yılı	Çalışma Dizaynı	Hasta Sayısı	Kardiyak Enzim	Önerilen Limit Değeri
Eigel, 2001 (54)	Prospektif	540	TnI	>0,495 ng/L
Januzzi, 2002 (6)	Prospektif	224	TnT	≥1,58 ng/mL
Fellahi 2003 (55)	Prospektif	202	TnI	≥13 ng/mL
Kathiresan, 2004 (56)	Prospektif	136	TnT	≥1,58 ng/mL
Onorati, 2005 (57)	Prospektif	776	TnI	>3,1 µg/L
Nesher, 2008 (58)	Retrospektif	1,918	TnT	≥ 0,8 µg/L
Mohammed, 2009 (59)	Prospektif	847	TnT	≥1,60 ng/mL
Müehlschlaegel, 2009 (60)	Prospektif	1,013	1) TnI	1) 6,9 µg/L
			2) TnT	2) 3,3 µg/L
Thygesen, 2018 (17)			cTn	> 10x URL
Moussa, 2013 (61)			1)CK-MB	> 10x URL
			2)cTn	> 70x URL
Garcia, 2018 (62)			cTn	> 70x URL

URL: üst referans limit, TnI: troponin I, TnT: troponin T, cTn: kardiyak troponin

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Modeli

Tez çalışmamız SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 03/08/2021 tarihli ve 2021/8/504 sayılı onayının ardından yürütülmüştür. Tek merkezli, kesitsel, retrospektif taramaya dayalı nicel araştırmadır.

3.3. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Verilerin Toplanması

Çalışmamıza Temmuz 2011 ile Ağustos 2013 Tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde izole koroner arter baypas cerrahisi operasyonu geçiren hastalar dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi incelenerek ulaşılmıştır. Hastaların mortalite verilerine, sağlık bakanlığının ölüm bildirim sistemine entegre veritabanı üzerinden ulaşılmıştır.

3.4. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Çalışmamızda belirtilen tarihlerde izole koroner arter baypas cerrahisi geçirmiş 1899 hasta dosyası incelenmiştir. Acil operasyonlar ve atan kalpte baypas operasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilirken; 18 yaş altındaki hastalar, koroner arter baypas greftleme operasyonuna ek prosedür uygulanmış olan hastalar ve preoperatif kreatinin değeri 3 mg/dl' nin üzerinde olan hastalar inceleme dışı bırakılmıştır.

Çalışmada; preoperatif troponin seviyesi olarak, hastadan operasyon tarihine en yakın dönemde bakılan troponin değeri baz alındı. Postoperatif troponin değeri olarak

ameliyathaneden yoğun bakıma transfer edildikten sonraki 8-12 saat aralığında rutin tetkik olarak alınan kan örnekleri kullanıldı. Troponin I için alınan numuneler ADVIA Centaur CP TnI-ultra (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, ABD) cihazı kullanılarak analiz edildi. Cihazın ve kullanılan kitin normal referans limitleri 0-0,1 ng/ml olup, cihazın ölçebildiği maximum ölçüm seviyesi 50 ng/ml idi.

Çalışmamızda ameliyat sonrası 30 gün, 1 yıl, 3 yıl, 5 yıl ve 10 yıllık sağkalım oranları değerlendirildi. Mortalite oranları preoperatif ve postoperatif troponin I seviyelerine göre değerlendirildi. Postoperatif troponin I seviyeleri kategorilere ayrılarak sağkalım yönünden karşılaştırıldı. Cinsiyet gruplarına göre erken dönem ve uzun dönem mortalite verileri analiz edildi.

3.5. Primer ve Sekonder Sonlanım Noktası

Primer sonlanım noktası, cerrahi operasyon sonrası ilk 30 gün veya operasyonu takip eden hastane içi yatışta gözlenen mortalitedir. İkincil sonuçlar troponinin mortalite üzerine etkisi ve kesme değerinin belirlenmesi ile taburculuk sonrası uzun dönem mortaliteden oluşmaktadır.

3.6. Cerrahi prosedür

Tüm hastalara ağızdan lorazepam (ameliyattan bir gün önce ve ameliyat sabahı 2,5 mg) ile premedikasyon uygulandı. Kronik tedavi gören hastalara ameliyat gününe kadar beta bloker ilaçlar verildi. Tüm hastalarda standardize total intravenöz anestezi (hedef kontrollü propofol infüzyonu, remifentanil ve pankuronyum bromür) ve monitörizasyon teknikleri kullanıldı. Göğüs bölgesine radyotepi öyküsü olmayan, subklavian arter proximal bölgesinde stenozu bulunmayan tüm hastalarda sol internal meme arteri kullanıldı.

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda vakalar hafif hipotermi altında yapıldı. Hedef aktive pıhtılaşma süresi 450 saniyenin üzerinde olacak şekilde 300 IU/kg dozunda verilen intravenöz (iv) heparin kullanılarak antikoagülasyon sağlandı. Aralıklı kan kardiyoplejisi cerrahın tercihine göre antegrad veya retrograd olarak uygulandı. Tüm hastalara heparinin geri döndürülmesi için protamin sülfat verildi. Aortik klemp açıldıktan sonra sinüs ritminin kendiliğinden devam etmemesi durumunda kalp defibrile edildi.

Kardiyopulmoner baypas pompası kullanılmayan hastalarda ise greftlerin hazırlanmasının ardından 100 UI/kg dozunda heparin iv bolus olarak uygulandı. ACT 200-300 aralığında tutabilmek adına ACT kontrolleri sonrası gereklilik halinde ek dozlar yapıldı. Stabilizatör desteği ile kalbe pozisyon verilerek anastomozlar yapıldı. Mediastinal kanama yoksa heparin nötralize edilmedi. Dokulardan kanama devam eden hastalarda heparini nötralize etmek üzere protamin sülfat uygulandı.

Tüm hastalar ameliyat sonrası en az 24 saat süreyle 3. Basamak kalp ve damar cerrahi yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastalara ameliyat sonrası dönemde mediastinal kanama yoksa antiaggregan tedavi (asetilsalisilik asit 150 mg, oral) başlandı. Postoperatif dönemde beta bloker ve lipit düşürücü ilaçlara devam edildi.

3.7. Verilerin Analizi

Çalışmamızda, kategorik veriler sayısal, devamlı değişkenler median olarak belirtildi. Yaşayan ve hayatını kaybedenler arasındaki temel kategorik değişkenli karakteristik özellikler X^2 testi ile, normal dağılıma uymayan devamlı değişkenler Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi ile, normal dağılım gösteren değişkenler ise T testi ve tek yönlü ANOVA testi ile incelendi. Mortalite için odds ratios (ORs) ve %95 güven aralığı hesaplandı. Postoperatif troponin düzeyleri kategorik veriye dönüştürülerek kategorilerin mortalite oranları ile ilişkisi X^2 testi ile değerlendirildi.

Troponin düzeyi gruplarının devamlı değişkenlerle karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Sonuçların, postoperatif troponin değeri ve sağkalım süresi ile ilişkisi spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve karşılaştırma için Log-Rank(Mantel-Cox) testi kullanıldı. Sağkalım olasılığını değerlendirmek üzere Cox regresyon analizi yapıldı. Mortaliteyi öngörmede kullanılmak üzere postoperatif troponin kesme değerinin belirlenmesinde ROC eğrisi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (version 27.0 for Windows) (SPSS, Chicago, III) programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Temmuz 2011 ile Ağustos 2013 Tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde izole koroner arter baypas cerrahisi uygulanmış 1899 hastanın bilgileri taranmıştır. 5 hasta dosyasında eksik veri olması nedeniyle, 28 hasta kreatinin değeri 3 mg/dl'nin üzerinde olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 1866 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 1452'si erkek (%77.8) idi. Hastaların yaş ortalaması 60.35±10.14 yıl olarak bulundu. 1093 hastaya (%58.6) 3 damar ve üzeri koroner arter baypas grefti uygulandı (Tablo 4). Hastane içi ve ilk 30 günlük zaman diliminde hayatını kaybeden hastalar erken dönem mortalite olarak kabul edildi. Erken dönemde (ilk 30 gün) 72 hasta (%3.9) öldü. Erken dönemde ölen kadın sayısı 46 (%6.3), erkek sayısı ise 26 (%3.2) idi.

Erken dönem mortalite çıkarıldıktan sonra geriye kalan 1794 hastanın maksimum takip süresi 140 ay, ortalama takip süresi 105±40 ay oldu. Takip süresince 532 (%29.6) hastanın ex olduğu görüldü.

Tablo 4: Demografik veriler ve greft sayıları

		n	(%)	Ortalama ± SS
Yaş (yıl)				60.35±10.14
Cinsiyet	Erkek	1452	77.8	
	Kadın	414	22.2	
Mortalite	Yaşayan	1262	67.5	
	Exitus	604	32.5	
Greft Sayısı	KABGx1	281	15.1	
	KABGx2	492	26.4	
	KABGx3	759	40.7	
	KABGx4 ve üzeri	334	17.9	

SS: standart sapma, KABG: koroner arter baypas greft

Yaşayan ve ex olan hastalar arasında preoperatif ve postoperatif troponin ortalamaları yönünden fark olup olmadığını değerlendirmek üzere bağımsız örneklem

T testi uygulandı. Preoperatif Troponin I ortalaması yaşayan hastalarda 0.327 ± 1.01 ng/ml iken, ex olan hastalarda 0.443 ± 1.11 ng/ml idi. Postoperatif 8-12. saatte alınan troponin I ortalaması ise yaşayan hastalarda 6.971 ± 9.16 ng/ml iken, ex olan hastalarda 8.761 ± 12.10 ng/ml idi (Tablo 5). Yaşayan ve ex olan hastalar arasında preoperatif ve postoperatif troponin ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Sırasıyla; $P=0.040$, $P<0.001$). Buna göre ex olan toplam 604 hastanın operasyon öncesi ve sonrası troponin I ortalaması yaşayan hastalara göre daha yüksektir.

Tablo 5: Toplam mortalite durumuna göre troponin seviyelerinin karşılaştırılması

	Sağkalım	Ort. \pm SS	T	P değeri
Preoperatif Troponin I (ng/ml)	Exitus (n=604)	0.443 ± 1.11	2.057	0.040
	Yaşayan (n=1262)	0.327 ± 1.01		
Postoperatif Troponin I (ng/ml)	Exitus (n=604)	8.761 ± 12.10	3.500	<0.001
	Yaşayan (n=1262)	6.971 ± 9.16		

SS: standart sapma

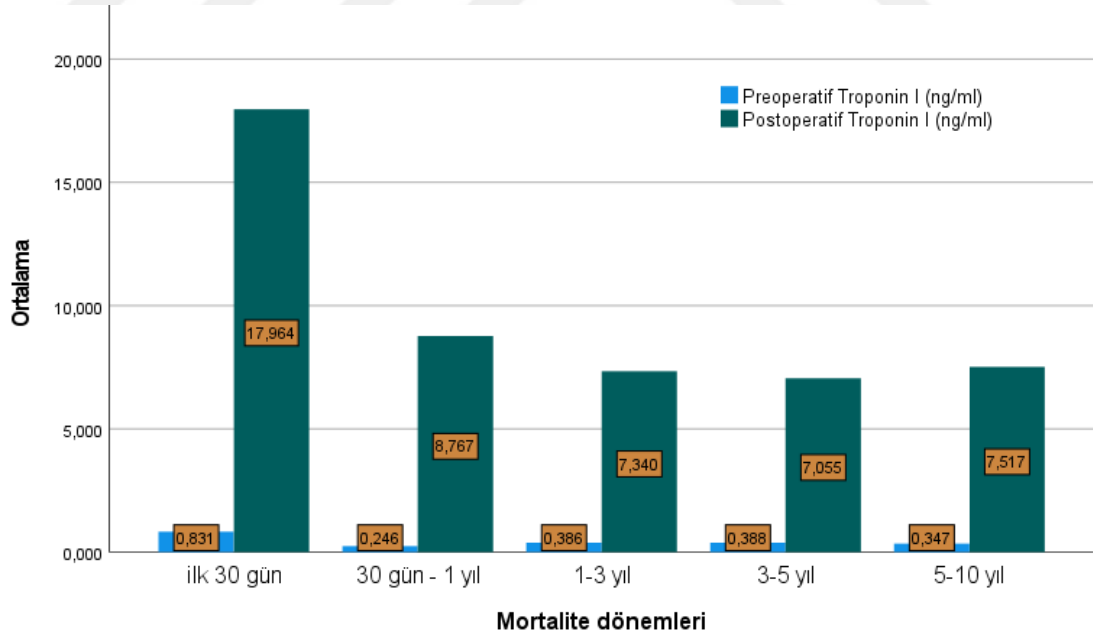
Mortalite durumuna göre troponin ortalamaları arasındaki bu farkın hangi dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini değerlendirebilmek amacıyla ilk 30 günlük mortalite ayrı olarak değerlendirildi (Tablo 6). Erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.001$). Ardından 30 günlük mortalite dahil edilmeksizin 30 gün-10 yıl arası dönemde ex olan ve yaşayan hastalarda troponin ortalamaları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Sırasıyla; $P=0.613$, $P=0.254$).

Tablo 6: Mortalite dönemlerine göre troponin ortalamalarının karşılaştırılması

İlk 30 Günlük Mortalite		Ortalama	SS	T	P değeri
Preoperatif Troponin I (ng/ml)	Exitus (n=72)	0.831	1.05	5.645	<0.001
	Yaşayan (n=1794)	0.334	0.99		
Postoperatif Troponin I (ng/ml)	Exitus (n=72)	17.961	18.16	8.722	<0.001
	Yaşayan (n=1794)	7.185	9.65		
30 Gün-10 Yıllık Mortalite		Ortalama	SS	T	P değeri
Preoperatif Troponin I (ng/ml)	Exitus (n=532)	0.354	0.95	0.506	0.613
	Yaşayan (n=1262)	0.327	1.01		
Postoperatif Troponin I (ng/ml)	Exitus (n=532)	7.541	10.49	1.141	0.254
	Yaşayan (n=1262)	6.971	9.17		

SS: standart sapma

Postoperatif ilk 30 gün içinde hayatını kaybeden hastalarımızın ameliyat öncesi alınan troponin I ortalaması 0.831 ± 1.05 ng/ml iken, ameliyat sonrası yoğun bakım takibinin 8-12 saat aralığında (PO-1) alınan troponin I ortalaması 17.96 ± 18.16 ng/ml idi. Mortalite dönemlerine göre ortalama troponin I değerleri Şekil-2’de verilmiştir.



Şekil 2. Mortalite dönemlerine göre troponin I ortalamaları

İlk 30 günde hayatını kaybeden hastalarımızın cinsiyete göre troponin düzeylerindeki farklılık bağımsız örneklem T testi ile analiz edildi. Preoperatif troponin I ortalaması erkeklerde 0.961 ± 1.75 ng/ml, kadınlarda 1.398 ± 1.96 ng/ml idi. PO-1 troponin I değeri ortalaması erkeklerde 16.44 ± 17.2 , kadınlarda 20.49 ± 19.2 olarak bulundu (Tablo 7). Troponin I ortalaması operasyon öncesi ve sonrası tetkiklerde kadınlarda daha yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark yoktu (sırasıyla=0.409, P=0.384).

Tablo 7: Erken dönem mortalitede cinsiyete göre troponin ortalamalarının karşılaştırılması

	Cinsiyet	Ort. \pm SS	T	P değeri
Preoperatif Troponin I (ng/ml)	Erkek (n=26)	0.961 \pm 1.75	-0.836	0.409
	Kadın (n=46)	1.398 \pm 1.96		
Postoperatif Troponin I (ng/ml)	Erkek (n=26)	16.443 \pm 17.72	-0.879	0.384
	Kadın (n=46)	20.498 \pm 19.02		

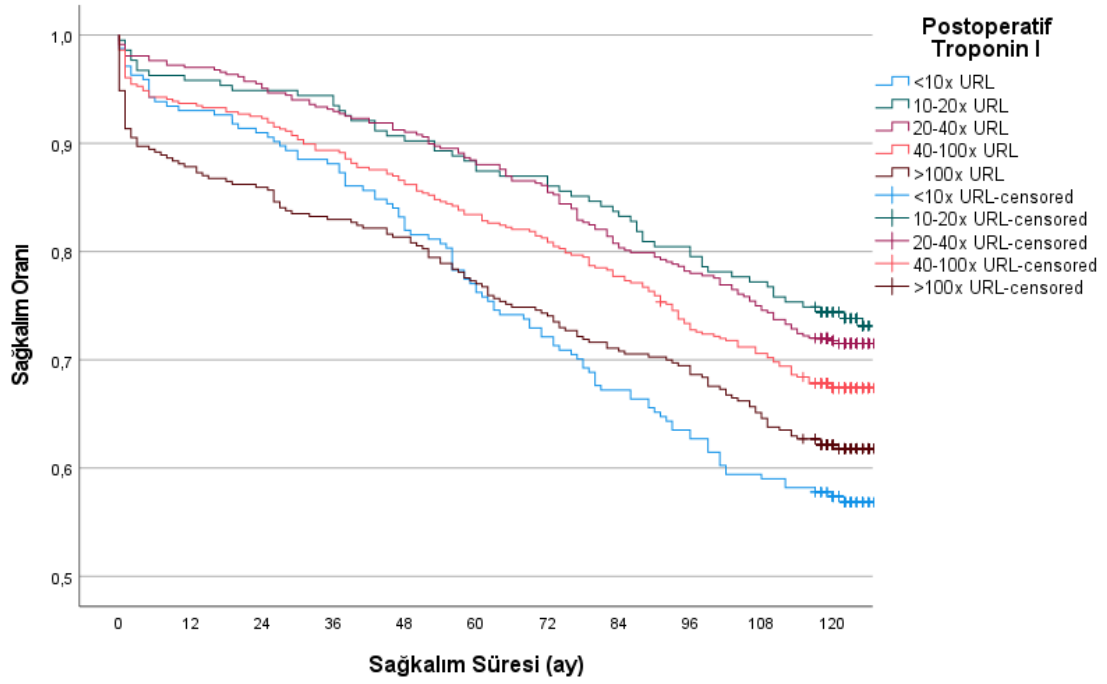
Postoperatif troponin düzeyinin greft sayısına göre gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğini araştırmak için, çok değişkenli kategorik alt gruba sahip olan koroner arter baypas grefti grupları ile postoperatif troponin değişkeni arasında normal dağılıma uygunluk nedeni ile One Way ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) uygulandı. Test sonucuna göre gruplar arasında anlamlı fark bulundu (P<0.001). Bunun üzerine bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını görebilmek için tukey testi (post-hoc) uygulandı. Bütün gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark mevcuttu. Uygulanan damar grefti sayısı artıkça, postoperatif troponin düzeyinin artış gösterdiği gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8: Postoperatif 1. gün troponin I (ng/ml) değerinin greft sayısına göre karşılaştırılması

KABG greft sayısı	n	Ortalama	SS	F	P değeri
KABGx1	281	4.39	9.66	13.599	<0.001*
KABGx2	492	7.00	10.30		
KABGx3	759	8.60	10.24		
KABGx4 ve zeri	334	8.92	10.51		

KABG. koroner arter baypas greftleme, SS: Standart sapma

Troponin düzeyinin üst referans limiti (URL) 0,1 ng/ml olarak belirtilmiştir. Ameliyat sonrası troponin düzeyleri, 10 yıllık sağkalıma etkisini değerlendirmek amacıyla URL oranına göre kategorilere ayrıldı. Postoperatif troponin düzeyinin üst referans limitine oranla katlanma miktarına göre Log Rank (Mantel-Cox) testi ile karşılaştırma yapılarak Kaplan-Meier sağkalım eğrisi oluşturuldu (şekil 3). Log Rank (Mantel-Cox) testi ile postoperatif troponin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlendi (χ^2 27.795. P<0.001). Beş yıllık sürede sağkalım oranının en düşük olduğu grup >100x URL iken. 5-10 yıllık zaman diliminde sağkalım en düşük <10x URL grubunda gözlenmiştir. >100x URL grubunda erken dönem sağkalım oranının hızlı düşüş gösterdiği gözlenmektedir.



Şekil 3. Postoperatif troponin düzeyinin üst referans limitine oranına göre sağkalım eğrisi (ilk 30 gün dahil)

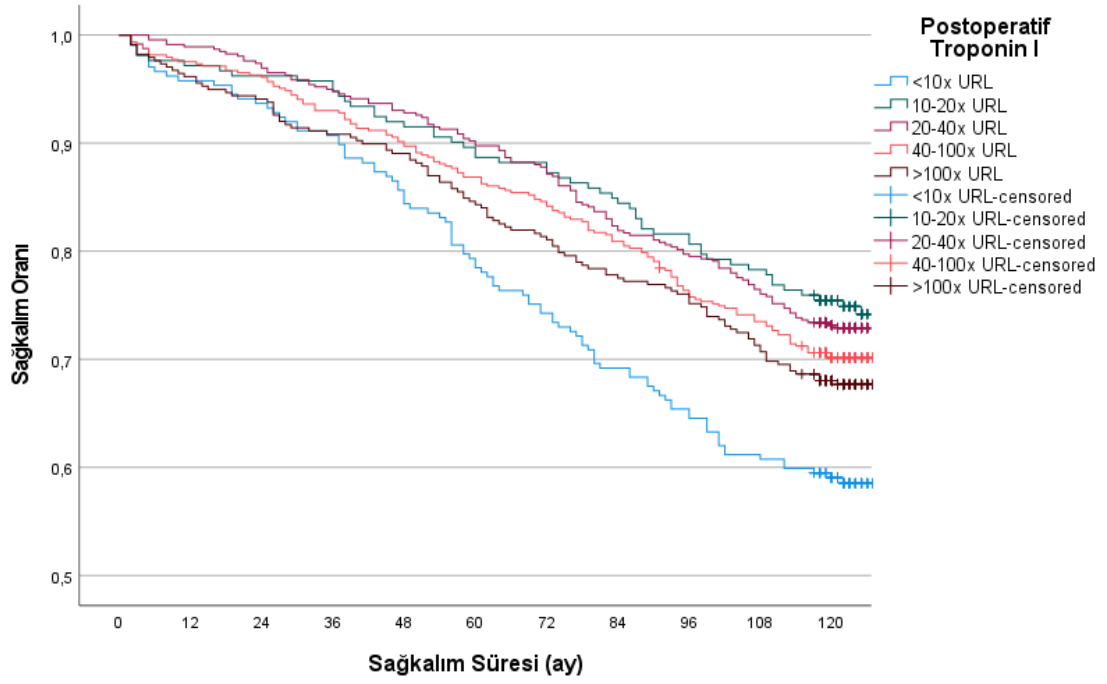
Postoperatif troponin gruplarının 10 yıllık ortalama sağkalım süresi ve oranı yönünden Log Rank (Mantel-Cox) testi karşılaştırılması sonucu elde edilen veriler tablo 9’da verilmiştir. Buna göre en düşük sağ kalım oranı <10x URL grubunda (%57) gözlenmiştir. En yüksek sağkalım oranı 10-20x URL grubunda (%73) gözlenmiştir. Ortalama yaşam süresi en yüksek olan grup 119 ay (%95 CI. 114.51-124.88) ile 10-20x URL grubu olurken. En düşük grup 103 ay (%95 CI. 97.86-109.70) ile <10x URL grubu olmuştur.

Tablo 9: Troponin gruplarına göre sağkalım oranının karşılaştırılması

Postoperatif Troponin I	10 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	Tahmini Sağkalım Ortalaması(ay)	95% CI	X ²	P Değeri
<10x URL	57.0%	103.78	97.86-109.70	27.795	<0.001
10-20x URL	73.5%	119.69	114.51-124.88		
20-40x URL	71.6%	118.66	115.17-122.16		
40-100x URL	67.5%	112.99	109.127-116.86		
>100x URL	61.9%	104.74	99.51-109.97		
Toplam	66.7%	112.32	110.26-114.39		

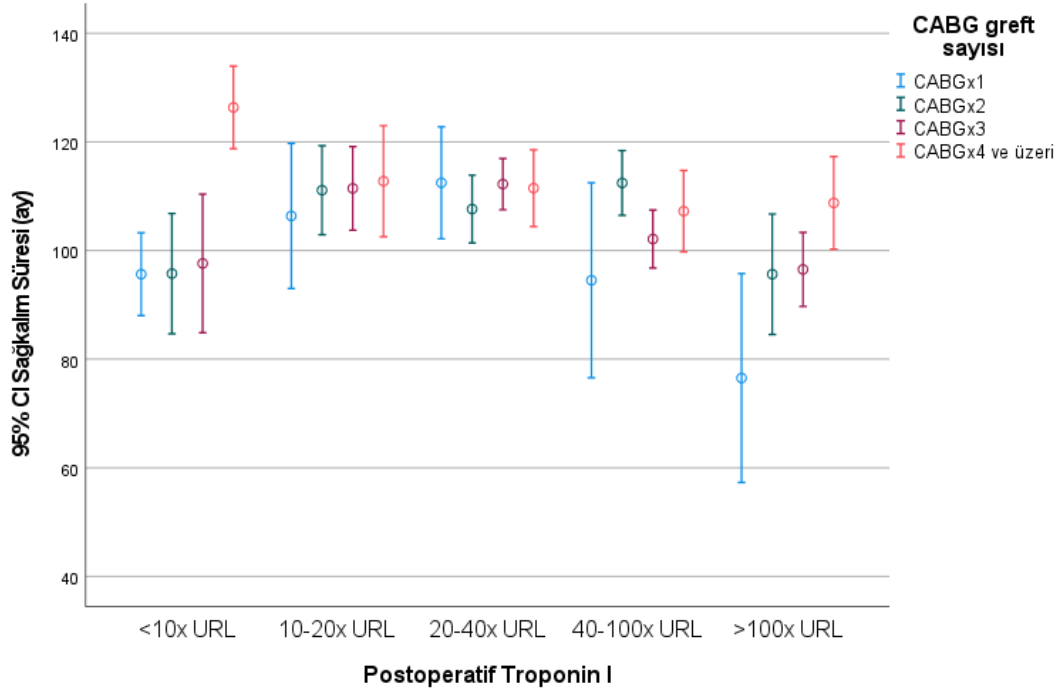
URL:üst referans limit; 95% CI: %95 güven aralığı

İlk 30 günlük mortalite dahil edilmeksizin Postoperatif troponin I düzeyinin üst referans limitine göre katlanma oranı yönünden gruplara ayrıldı ve karşılaştırmalı olarak Kaplan-Meier eğrisi oluşturuldu (Şekil 4). Log Rank (Mantel-Cox) testi ile postoperatif troponin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlemlendi (χ^2 22.120. P<0.001). <10x URL grubunda sağkalım oranı 36 aya kadar >100x URL grubu ile yakın seyir gösterirken 36. aydan itibaren sağkalım oranında ciddi düşüş gözlenmektedir.



Şekil 4. Postoperatif troponin düzeyinin üst referans limitine oranına göre sağkalım eğrisi (ilk 30 gün hariç)

Postoperatif troponin I grupları ile KABG greft sayılarının birlikte değerlendirilmesinde sağkalım süresi yönünden karşılaştırma yapılmış ve şekil 5'te özetlenmiştir. En yüksek sağkalım süresinin KABGx4 ve üzeri olan <10x URL troponin grubunda olduğu görülmektedir. En düşük sağkalım süresi ise KABGx1 uygulanan ve postoperatif troponin >100x URL grubunda olmuştur. Buna göre; çok damar revaskülarizasyon uygulanan ve myokardial hasarın minimal olduğu hasta grubunda sağkalım süresi, tek damar KABG uygulanıp myokardial hasarın yüksek olduğu hasta grubundan daha yüksektir.



Şekil 5. Postoperatif troponin I grupları ile KABG greft sayılarının birlikte değerlendirilmesinde sağkalımın karşılaştırılması

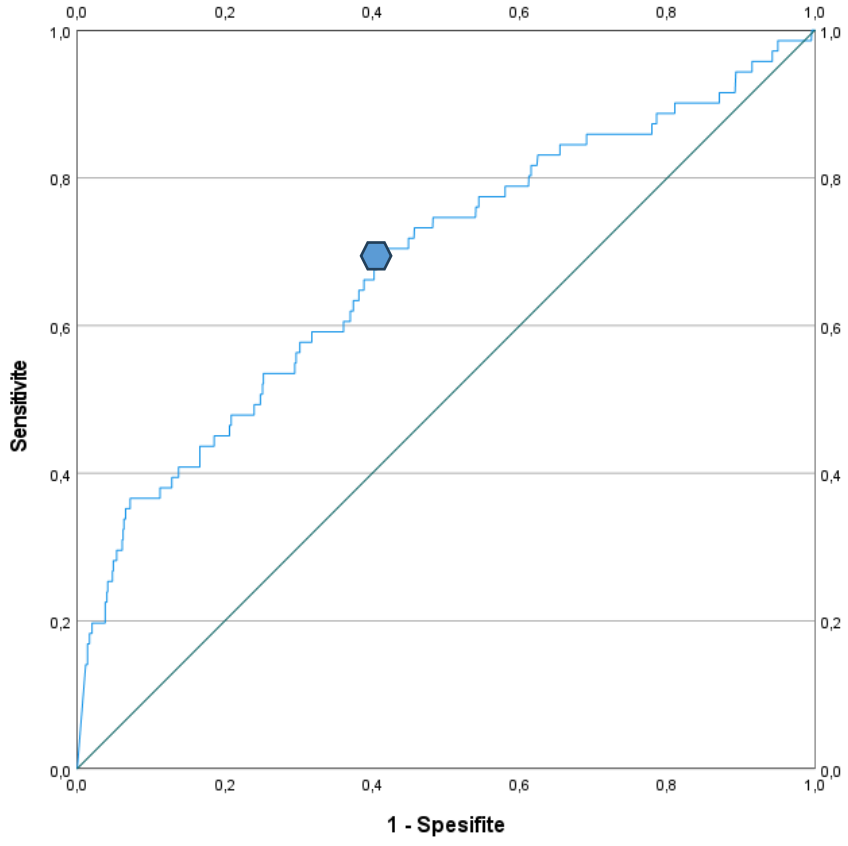
ROC (Receiver Operating Characteristic Curve - İşlem karakteristiği eğrisi) eğrisi (Şekil 6), Youden-indeksi ile hesaplanan 4.539 ng/ml cTnI düzeyini göstermektedir. Eğri altındaki alan 0.684 olup, %70 duyarlılık ve %64 özgüllük ile 30 günlük mortaliteyi öngörmek için en uygun kesme değeri oldu. 10 yıllık takip döneminde troponin kesme değerinin mortaliteyi ön görmede yetersiz kaldığı görüldü (Tablo 10). Buna göre uzun dönem mortaliteyi öngörmede troponin için bir kesme değerinin yetersiz kalacağı fakat erken dönemde mortaliteyi öngörmede troponin kesme değeri olarak 4.539 ng/ml kullanılabileceği görüldü.

Tablo 10: Troponin I için ROC eğrisi verileri

Takip Süresi	AUC (%95 CI)	Kesme Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	P değeri
30 günlük Takip Süresi	0.684 (0.61 - 0.75)	4.539	70.4	63.7	<0.001
10 Yıllık Takip Süresi	0.511 (0.48 - 0.54)	4.539	46.3	49.2	0.446

AUC: ROC eğrisi altında kalan alan

ROC Eğrisi



Şekil 6. 30 günlük mortalitede troponin kesme değeri için ROC eğrisi

Alt Grup Analizi

İzole KABG operasyonu geçiren hastaların toplam mortalite oranlarının cinsiyete göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğini ortaya koyabilmek için Ki-Kare analizi uygulandı. Elde edilen bulgular tablo-11’de verildi. Kadın ve erkeklerde ayrı ayrı incelendiğinde hayatını kaybedenlerin oranı kadınlarda %37.3, erkeklerde ise %31.1 olarak gerçekleşmiştir. Dolayısıyla kadınlarda mortalite oranı erkeklere kıyasla %6.2 daha yüksektir. Bu fark ki-kare analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (X^2 5.613. $P=0.018$). Bu sonuç kadın cinsiyetin uzun dönem mortaliteyi artıran bir faktör olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Tablo 11: Toplam 10 yıllık Mortalitenin cinsiyete göre karşılaştırılması

Mortalite		Cinsiyet		Toplam	X ²	P değeri
		Erkek	Kadın			
Yaşayan	n	997	259	1262	5.613	0.018
	(%)	(68.9%)	(62.7%)	(67.5%)		
Exitus	n	450	154	604		
	(%)	(31.1%)	(37.3%)	(32.5%)		

Toplam 10 yıllık mortalitedeki istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farklılığının 10 yıllık sürecin tamamını kapsayan bir etki mi yoksa belli dönemler üzerinde ağırlıklı bir etki mi ortaya koyabilmek adına; hastalar mortalite dönemlerine göre, ilk 30 gün, 30 gün-1 yıl, 1-3 yıl, 3-5 yıl, 5-10 yıl arası olmak üzere beş farklı dönemde incelendi. Bu kategorik değişkenler ki-kare analizi ile cinsiyete göre karşılaştırıldı. Elde edilen bulgular tablo 12’de verildi.

İlk 30 günlük mortalite 72 hasta ile %3.9 oldu. İlk 30 günlük mortalite cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında kadınlarda %6.3 erkeklerde %3.2 olarak gerçekleşti. İki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark mevcuttu (X^2 8.411, $P=0.004$). 10 yıllık mortaliteye etki eden cinsiyet farkının büyük oranda ilk 30 günlük mortaliteden kaynaklandığı görüldü. Buna göre ilk 30 günlük mortalitede kadın cinsiyet riski 2 katına çıkarmaktadır.

30 gün ile 3 yıl arası dönem takiplerinde kadın-erkek mortalite oranları oldukça yakın seyretti. 3 yıllık sürenin üzerine çıkıldığında tekrar kadınlarda mortalite oranı artış gösterse de bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (3-5 yıl $P=0.811$; 5-10 yıl $P=0.103$).

Tablo 12: Farklı Dönemlerdeki Mortalitenin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

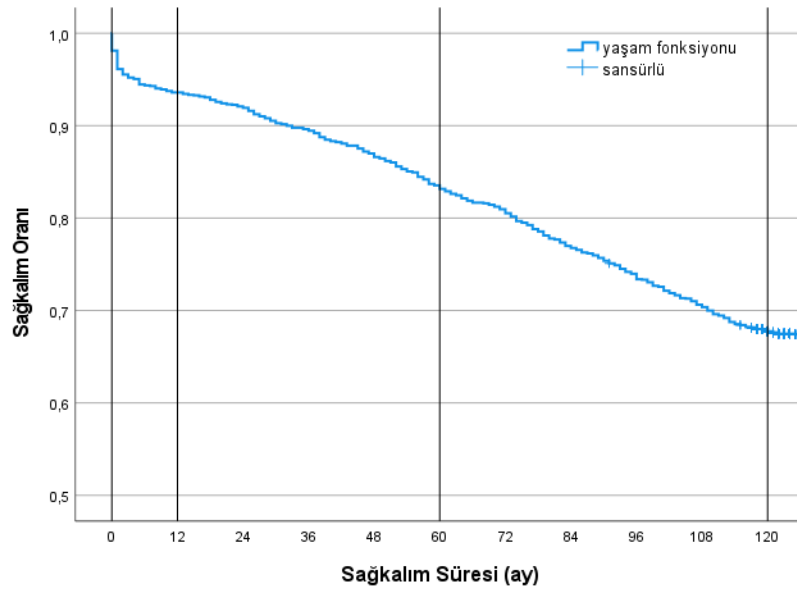
			Cinsiyet		Toplam	X^2	OR (%95 CI)	P değeri
			Erkek	Kadın				
30 Günlük Mortalite	Yaşayan	n	1406	388	1794	8.411	2.04 (1.25-3.35)	0.004
		%	96.8%	93.7%	96.1%			
	Exitus	n	46	26	72			
		%	3.2%	6.3%	3.9%			
30gün-1 Yıl Arası Mortalite	Yaşayan	n	1415	404	1819	0.023	0.94 (0.46-1.92)	0.879
		%	97.5%	97.6%	97.5%			
	Exitus	n	37	10	47			
		%	2.5%	2.4%	2.5%			
1-3 Yıl Arası Mortalite	Yaşayan	n	1392	397	1789	0.001	0.99 (0.57-1.72)	0.981
		%	95.9%	95.9%	95.9%			
	Exitus	n	60	17	77			
		%	4.1%	4.1%	4.1%			
3-5 Yıl Arası Mortalite	Yaşayan	n	1362	387	1749	0.057	1.05 (0.67-1.64)	0.811
		%	93.8%	93.5%	93.7%			
	Exitus	n	90	27	117			
		%	6.2%	6.5%	6.3%			
5-10 Yıl Arası Mortalite	Yaşayan	n	1240	340	1580	2.661	1.27 (0.95-1.70)	0.103
		%	85.4%	82.1%	84.7%			
	Exitus	n	212	74	286			
		%	14.6%	17.9%	15.3%			

OR: Risk oranı; %95 CI: %95 güven aralığı

Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamalarını karşılaştırmak üzere değişkenlerin normal dağılıma uygun olması sebebiyle bağımsız örneklem T testi uygulandı. Yaş ortalaması kadınlarda 62.3 ± 10.6 erkeklerde 59.77 ± 9.9 olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Çalışmamızdaki KABG operasyonu geçiren hastalarda erkek cinsiyetin görece daha erken yaşta opere olduğu gözlemlendi.

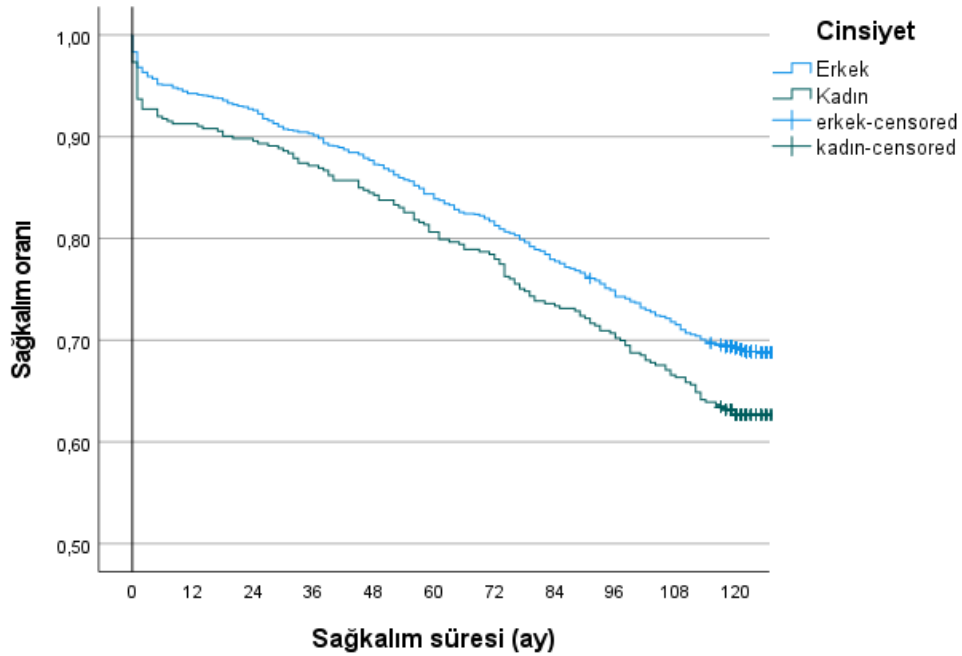
Operasyon sonrası ilk 30 gün içinde kaybedilen hastaların yaş ortalamasını karşılaştırmak üzere yine benzer şekilde bağımsız örneklem T testi uygulandı. Ameliyat geçirme yaşı kadınlarda 68.04 ± 9.6 erkeklerde 67.74 ± 9.9 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P = 0.901$). Buna göre ilk 30 günlük mortalitedeki kadın oranının fazla olmasının hastaların yaş farkına bağlı olmadığı ortaya koyuldu.

Koroner arter baypas greftleme operasyonu sonrası 10 yıllık sağkalım oranlarını değerlendirmek üzere Kaplan-Meier sağkalım eğrisi oluşturuldu. 10 yıllık izlem süresinde izole KABG operasyonu geçirmiş hastaların toplamda %67.5 oranında yaşamına devam ettiği görüldü. 1 yılın sonunda toplam sağkalım %93.4, 3 yılın sonunda %89.2, 5 yılın sonunda %82.9 olarak gerçekleşti (Şekil 7). Hastaların ortalama sağ kalım süresi 112 ay (%95 CI; 110.92-114.97) olarak izlendi.



Şekil 7. Aylara göre toplam sağkalım grafiği (ilk 30 gün dahil)

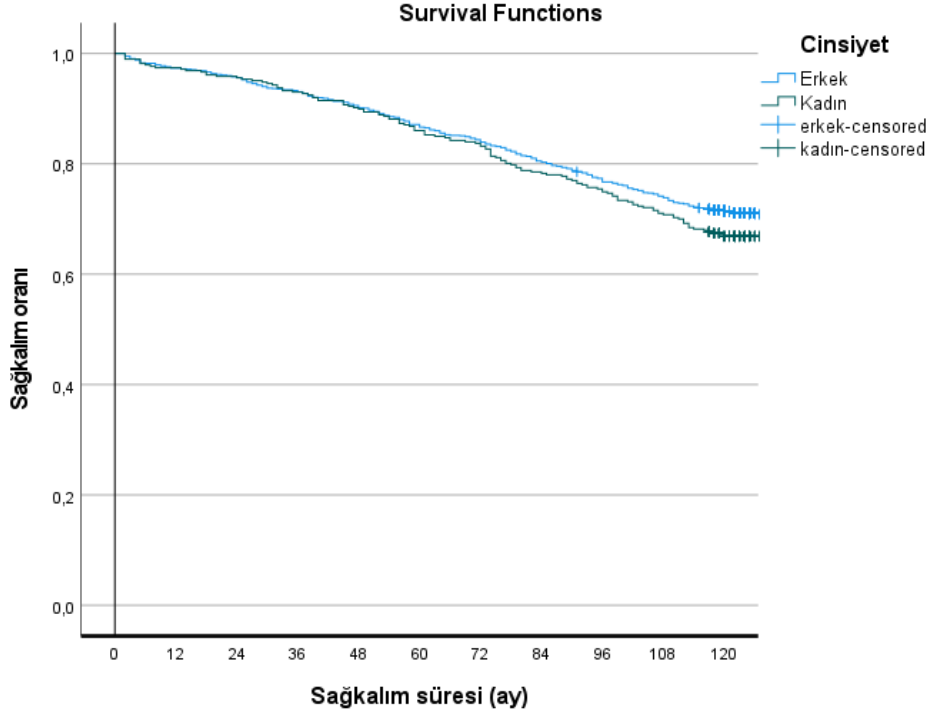
Cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisini değerlendirebilmek amacıyla Log Rank testi uygulandı. Erkeklerde 1 yılın sonunda %94.1, 3 yılın sonunda sağ kalım %89.8, 5 yılın sonunda sağkalım %83.8, 10 yılın sonunda ise %69 olarak gerçekleşti. Bu oran kadınlarda 1 yılın sonunda %91, 3 yılın sonunda %86.9, 5 yılın sonunda %79.9, 10 yılın sonunda ise %62.7 olarak gerçekleşti (Şekil 8). Erkeklerin ortalama sağkalımı 114 ay (%95CI. 103.90-113.04), kadınların ortalama sağkalımı 108 ay (%95 CI. 111.98-116.47) idi. Log Rank (Mantel-Cox) testine göre; erkek hastaların sağkalım oranı, kadınların sağkalım oranına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (χ^2 5.84. P=0.016).



Şekil 8. Erkek ve kadınlarda aylara göre sağkalım grafiği (ilk 30 gün dahil)

Şekil 8’de verilen grafik incelendiğinde kadın hastalarda erken dönem sağkalımda belirgin düşüş olduğu gözlemlendi. İzlemin geri kalan kısmında paralel seyir olması nedeniyle uzun dönem sağkalımdaki fark üzerine etkisi olabileceği düşünüldü. Erken dönemdeki bu belirgin farkın uzun döneme etkisini ortadan kaldırmak amacıyla ilk 30 günde hayatını kaybeden hastalar dahil edilmeksizin yeniden cinsiyete göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi oluşturuldu (Şekil-9). Toplam sağkalım %70.2, erkeklerde sağkalım oranı %71.2 iken, kadınlarda sağkalım oranı %66.9 idi. Log Rank

(Mantel-Cox) testine göre; erkek hastaların sağkalım oranı ile kadınların sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (χ^2 2.28, P=0.131). Buna göre cinsiyetin sadece erken dönemde sağkalıma etkisi olduğu fakat uzun dönemde sağkalım yönünden kadın ile erkek arasında birbirine üstünlük olmadığı gözlemlendi.



Şekil 9. Erkek ve kadınlarda aylara göre sağkalım grafiği (ilk 30 gün hariç)

Kadın hastalarda erken dönem mortalite olasılığını değerlendirmek üzere cox regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar tabloda verilmiştir. Kadın hastalarda mortalite olasılığı, erkek hastaların 1.25 katı ve istatistiksel olarak anlamlı (P=0.016) bulundu. Buna göre kadın hastalarda mortalite olasılığı, erkek hastalardan %25 daha fazla idi (Tablo 13).

Tablo 13: Cinsiyetin sağkalım olasılığını gösteren cox regresyon analizi sonucu

	B	SE	Wald	sd	P değeri	Exp(B)	95.0% CI
Cinsiyet	0.225	0.093	5.794	1	0.016	1.252	1.043-1.503

*Başlangıca göre değişim 5.819. Referans grubu: erkek hasta

5.TARTIŞMA

Çalışmamız Türk toplumunda izole koroner arter baypas greftleme operasyonu sonrası uzun dönem tüm sebeplere bağlı mortaliteyi göstermesi açısından değerlidir. Acil vakaların da dahil olduğu bu çalışmada 1 yıllık mortalite %6.6, 3 yıllık mortalite %11.8, 5 yıllık mortalite %17.1 ve 10 yıllık mortalite %32.5 olarak sonuçlanmıştır. Bu mortalite oranları literatür verileri ile de uyumludur. Beller ve ark.(63) preoperatif troponin değerine göre mortaliteyi değerlendirdikleri çalışmada 1 yıllık mortalite oranı olarak %9, 5 yıllık mortaliteyi %32 bildirmişlerdir. Croal ve ark.(8) yine çalışmamıza benzer şekilde %3 30 günlük mortalite, %5 bir yıllık mortalite bildirmişlerdir. Kim ve ark.(64) kardiyopulmoner baypas cihazı kullanarak KABG ve atan kalpte KABG uyguladıkları hastaları 10 yıllık mortalite oranlarına göre karşılaştırmışlardır. 996 hasta ile yapılan çalışmada; kardiyopulmoner baypas cihazı kullanılan grupta 10 yıllık mortalite %29 iken, atan kalpte KABG uygulanan hastalarda %24 olarak bildirmişlerdir. Norveç'te 8564 hastanın takip edildiği prospektif olarak yürütülen çalışmaya göre genel olarak gözlemlenen 30 günlük, 1, 3 ve 5 yıllık ölüm oranları sırasıyla %2,2, %4,4, %8,2 ve %13,8 olmuştur. Bu oranların normal sağlıklı popülasyondaki mortalite oranlarına yakınlık gösterdiği belirtilmiştir(65).

Troponin I'nın koroner arter hastalarında mortalite ve kardiyak olay riskini öngördüğü, reperfüzyon sonrası nekroz alanının boyutu hakkında fikir verdiği ve koroner arter baypas ameliyatı sırasında meydana gelen miyokardiyal hasarın spesifik bir göstergesi olduğu bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir(54,66). Bu bilgiler ışığında preoperatif ve postoperatif troponin seviyesinin mortaliteyi ön görmede etkisi olabileceğini düşündük. Üst referans limitine oranla katlanma miktarına göre gruplama yaparak incelediğimizde ölen hastalarda troponin değerinin hem preoperatif hem de postoperatif dönemde daha yüksek olduğunu gördük. Fakat postoperatif erken dönem (ilk 30 gün) çıkarıldığında yaşayanlar ile ölenler arasındaki preoperatif

troponin I ortalamaları farkı anlamlılığını yitirdi. Bizim çalışmamızda troponin I erken dönemde mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak gözlenmesine rağmen, uzun dönemde mortaliteyi etkilemediği görüldü.

Troponin I düzeyinin erken dönemde mortaliteyi öngörmeye etkin rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir(55,67–69). Devereux ve ark.(67) 13662 hastada yaptıkları büyük çalışmada troponin I düzeyi arttığında erken dönemde mortalitenin artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Lasocki ve ark. (69) 502 hasta ile yaptıkları çalışmada postoperatif 20. saatte alınan troponin I düzeyinin hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu savunmuşlardır.

Troponin I düzeyinin uzun dönem mortaliteyi ön görmedeki rolü ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında erken dönem (ilk 30 günlük) mortalite verisinin total mortaliteye dahil edildiği gözlenmekte iken bir kısmında erken dönem mortalite ayrı olarak değerlendirilmiştir. Fellahi ve ark. (55) 202 hasta ile yaptıkları çalışmada postoperatif troponin değerinin yüksek olması durumunda 2 yıllık takiplerinde mortalite riskinin artış gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır. Croal ve ark. (8) 1356 hasta ile yaptıkları çalışmada postoperatif troponin I değerinin 1 yıllık mortaliteyi öngörmeye etkili olabileceğini savunmuş ve aynı zamanda 3 yıllık mortalite üzerine etkisi olduğunu savunmuştur. Fakat bu çalışmada postoperatif troponin düzeyinin uzun dönem mortaliteye etkisi analiz edilirken, erken dönem (ilk 30 gün) ölen hasta grubu istatistik aşamasında testin dışında bırakılmadığı görülmektedir. Bu sebeple Troponin I değerinin uzun dönem mortaliteyi etkileyebildiği belirtilen bu çalışmalarda; anlamlı fark oluşma sebebi olarak erken dönemde gözlenen anlamlı farklılığın diğer dönemlere olan etkisinden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. CK-MB ve troponin I düzeyinin mortaliteye etkisinin değerlendirildiği bir meta analizde postoperatif CKMB düzeyinin 1 yıla kadar mortaliteyi öngörmeye etkili olabildiği fakat 1 yıldan 5 yıla kadar olan

dönemde yetersiz kaldığı, postoperatif troponin I düzeyinin ise 6 aylık döneme kadar mortaliteyi öngörmeye etkili olabildiği gösterilmiştir(9).

Çalışmamızda KABG greft sayısı ile postoperatif troponin düzeyi arasında anlamlı ilişki mevcut olup greft sayısı arttıkça postoperatif troponin düzeyi artış göstermiştir. KABG operasyonunda greft sayısı arttıkça kardiyopulmoner baypas süresi ve kross klemp süresi artmaktadır. Lezyon sayısı arttıkça iskemi ve reperfüzyon alanları da artış göstermekte olduğundan myokardial hasara bağlı olarak troponin düzeyi artış göstermektedir. Croal ve ark. (8) çalışmamıza benzer şekilde KABG greft sayısı arttıkça postoperatif 2. Saat ve 24. saatte ölçülen troponin düzeylerinin artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Postoperatif Troponin I değerinin üst referans limitine oranla katlanma miktarı perioperatif miyokardiyal hasarın miktarını öngörmeye etkin olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (17,61,62). Çalışmamızda postoperatif troponin verilerini <10x URL, 10-20xURL, 20-40xURL, 40-100xURL, >100xURL olacak şekilde kategorilendirerek Kaplan-meier sağkalım analizini değerlendirdik. En yüksek sağkalım oranı 10-20xURL grubunda gözlenirken, 5 yıllık süreye kadar >100xURL grubunda sağkalım oranı en düşüktü. 5 yıl sonrasında ise <10xURL grubunda sağkalım hızlı düşüş göstererek >100xURL grubundan daha düşük sağkalıma sahipti. Hastanemizde düşük Ejeksiyon fraksiyonlu yüksek riskli hastalara tek damar atan kalpte baypas uygulanmaktaydı. Bu durumu yüksek riskli ve ileri yaş grubu hastalara bağlıyoruz. 30 günlük mortalitede ise üst referans limiti kategorisi arttıkça mortalite artış göstermiştir. Domanski ve ark(9) çalışmalarında 30 günlük mortaliteyi değerlendirmek üzere troponin I düzeyini 0-5, 5-10, 10-20, 20-40, 40-100, >100 olacak şekilde kategorilere ayırmışlardır. URL oranı arttıkça bizim çalışmamıza benzer şekilde mortalitede artış görmüşlerdir. Çalışmamızda postoperatif troponin gruplarına göre sağkalım analizi

yapılırken erken dönem mortalite dahil edilmediğinde grafikte yine 5. yılda <10xURL grubunda sağkalımda hızlı bir düşüş gözlenmiştir.

Postoperatif troponin I grupları ile KABG greft sayılarının birlikte sağkalım süresine etkisi değerlendirildiğinde en yüksek sağ kalım süresi 4 ve üzeri damar grefti uygulanan hastalarda postoperatif troponin <10xURL grubunda gözlenmiştir. En düşük sağkalım ise tek damar greft kullanılan hastalarda postoperatif troponin >100xURL olduğunda izlenmiştir. Bu durum bize miyokardın perioperatif dönemde hasar görmesini önlemenin önemiyetini göstermektedir. Dolayısıyla maksimum sayıda baypas greftinin kardiyopulmoner baypas ve kros klemp süresinin en kısa olacağı şekilde operasyon planlanması önemlidir.

Çalışmamızın ana bulgusu, ameliyatın bitiminden 8-12 saat sonraki troponin I konsantrasyonunun, kalp ameliyatı sonrası hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olmasıdır. İlginç bir şekilde; hastane içi mortalite riskindeki artışın, postoperatif troponinin 4,539 ng/ml değerinin üzerinde olduğu görüldü. Bu değer, ciddi perioperatif miyokard hasarı için eşik değer olarak kabul edilebilir.

İzole KABG operasyonu geçiren hastalarda cinsiyetin mortaliteye etkisi konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. Çalışmamızda erken dönem mortalitede (ilk 30 gün) kadın popülasyon %6.3 oranında olurken, erkek popülasyonda bu oran %3.2 olmuştur (X^2 8411, $P=0.004$). 30 gün ile 5 yıl arasındaki dönemlerde kadın erkek oranı birbirine yakın seyrederken, 5. yıldan itibaren kadınlarda ölüm oranı erkeğe oranla daha yüksek gözlenmiştir. İlk 30 günlük mortalite oranları çıkarıldığında, orta uzun dönemde cinsiyetin mortaliteye etkisini gösteremedik. Nuru ve ark. (70) 4044 hasta ile yaptıkları çalışmada kadınlarda 30 günlük mortaliteyi erkeklere göre anlamlı olarak

daha yüksek bildirdiler(P=0.017). Yine çalışmamıza benzer şekilde uzun dönemde cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu(P=0.74). Alam ve ark. (71) KABG sonrası cinsiyete göre mortalitenin karşılaştırıldığı meta analizde ilk 30 günlük mortalitede anlamlı olarak kadınlarda yüksek mortalite bildirmişlerdir(P=0.01). Bir yıllık ve beş yıllık mortalite yine kadınlarda yüksek seyretmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediğini belirtmişlerdir (sırasıyla; P=0.71, P=0.51). 10 yıllık uzun süreli takip tek bir çalışma olması nedeniyle meta analiz yapılamadığı rapor edilmiştir. Avustralya'da yapılan bir çalışma da yine benzer şekilde erken dönemde kadın hastalarda mortalite daha yüksek iken geç dönemde anlamlı fark gözlenmemiştir (72).

Çalışmamızda mortaliteye yönelik Cox regresyon modelinde kadın risk oranı 1,25'ti (P=0.016). Bu bulguya dayanarak kadınlarda mortalite riski erkeklerden %25 daha fazla diyebiliriz. Guru ve ark.(73) cox regresyon analizinde kadınlardaki risk oranı 1,44 olarak bildirilmiştir.

Cinsiyete göre mortalitedeki bu farklılık, kadın KABG operasyonu adaylarının erkek hastalara göre sıklıkla daha ileri yaş, daha küçük vücut boyutu, daha küçük koroner arterler, daha acil durum ve daha fazla komorbid faktör ile başvurusuyla açıklanmaktadır (73,74). KABG ameliyatından sonra kadınların yaşadığı sonuçlardaki farklılık aynı zamanda koroner aterosklerozun ilerlemesindeki farklı bir patogenezele de ilişkili olabilir.

Çalışmamız retrospektif bir tasarıma dayanmaktadır. Bu sebeple neden-sonuç ilişkileri kesin olarak tespit edilememektedir. Belirlenen tarihteki hasta dosyalarında yaş, cinsiyet ve troponin verilerine ulaşılabilmektedir. Ancak ejeksiyon fraksiyonu, komorbid durumlar, acil operasyon ihtiyacı, pompa kullanım durumu verilerine ulaşılamamıştır. Mortalite üzerine etki edebilecek bu grupların karşılaştırılması yapılamamıştır. Vefat nedenleri kardiyak ve non-kardiyak olarak belirlenememiş ve tüm sebeplere bağlı ölümler dahil edilmiştir. Hastaların kardiyopulmoner baypas ve kros klemp sürelerine dosya üzerinden ulaşılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, ülkemizde izole koroner arter baypas greftleme operasyonu sonrası uzun dönem mortalite oranlarını ortaya koyan ilk çalışmadır. Merkezimizde 1 yıllık mortalitenin %6.6, 3 yıllık mortalitenin %11.8, 5 yıllık mortalitenin %17.1 ve 10 yıllık mortalitenin %32.5 olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamız, troponin I'nın koroner arter baypas grefti operasyonu sonrası mortalite riskini öngördüğünü ve koroner arter baypas ameliyatı sırasında meydana gelen miyokardiyal hasarın spesifik bir belirteci olduğunu göstermiştir. Troponin I düzeyinin erken dönemde mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu, ancak uzun dönemde mortaliteyi etkilemediği bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürdeki çelişkili bulgularla örtüşmektedir. Çalışmamız, KABG operasyonunda greft sayısı ile postoperatif troponin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Greft sayısı arttıkça postoperatif troponin düzeyinin de arttığı gözlenmiştir. Postoperatif Troponin I değerinin üst referans limitine oranla katlanma miktarının perioperatif miyokardiyal hasarın miktarını öngörmeye etkin bir belirleyici olduğu belirtilmiştir. Cinsiyetin mortaliteye etkisi incelenmiş ve erken dönemde kadınların mortalite riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak uzun dönemde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir.

Koroner arter baypas greftleme operasyonu geçiren hastalarda, özellikle erken dönemde troponin I düzeylerinin yakından izlenmesi ve bu düzeylerin üst referans limitine oranla katlanma miktarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu, miyokardiyal hasarın erken teşhis edilmesine ve gerektiğinde tedaviye başlanmasına yardımcı olabilir. KABG operasyonu planlanırken, mevcut lezyonlara maksimum sayıda baypas greftinin kullanılması ve troponin değerini yükseltme olasılığı olan (uzun kardiyopulmoner baypas ve kross klemp süresi, kalbin aşırı manipülasyonu vb.) durumlardan kaçınılması akılda tutulmalıdır.

Cinsiyetin mortaliteye etkisi dikkate alındığında, kadın KABG operasyonu adaylarının daha fazla risk taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kadın hastalar, özellikle erken dönemde daha yakından izlenmeli ve gerektiğinde ekstra önlemler alınmalıdır. Uzun dönem takipler, KABG operasyonu sonrası mortalite riskini daha iyi anlamak için önemlidir. Bu çalışmanın sonuçları, hastaların uzun vadeli izlem süreçlerinin de önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma KABG operasyonu sonrası mortaliteyi değerlendirmek ve risk faktörlerini anlamak için önemli bilgiler sunmaktadır. Bu sonuçlar, gelecekteki KABG operasyonlarının daha iyi planlanmasına ve hastaların daha iyi izlenmesine katkıda bulunabilir. Verilerin daha doğru değerlendirilmesi ve anlamlılıklarının netleşmesi için daha geniş çaplı, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878
2. Spadaccio C, Benedetto U. Coronary artery bypass grafting (CABG) vs. percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of multivessel coronary disease: quo vadis? —a review of the evidences on coronary artery disease. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(4):506-515. doi:10.21037/acs.2018.05.17
3. Reed CC. Cardiopulmonary Bypass. *Conduct of Perfusion*. Published online 1989:400-414.
4. De Hert S, Moerman A. Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2015;29(2):137-149. doi:10.1016/j.bpa.2015.03.002
5. Heuts S, Gollmann-Tepeköylü C, Denessen EJS, et al. Cardiac troponin release following coronary artery bypass grafting: mechanisms and clinical implications. *European Heart Journal*. 2023;44(2):100-112. doi:10.1093/eurheartj/ehac604
6. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(9):1518-1523. doi:10.1016/S0735-1097(02)01789-8
7. Mokhtar AT, Begum J, Buth KJ, Legare JF. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *Journal of Critical Care*. 2017;38:41-46. doi:10.1016/j.jcrc.2016.10.011
8. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al. Relationship Between Postoperative Cardiac Troponin I Levels and Outcome of Cardiac Surgery. *Circulation*. 2006;114(14):1468-1475. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602370
9. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, et al. Association of Myocardial Enzyme Elevation and Survival Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Published online 2011.
10. Gaze D, ed. *Coronary Artery Disease - Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnostics and Treatment*. InTech; 2012. doi:10.5772/2448
11. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8_Supplement):C7-C12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
12. Cioni G, Abouzaki NA, Jovin IS. Chapter 10 - Acute Coronary Syndrome: Thrombotic Lesions in Patients With Unstable Angina. In: Topaz O, ed. *Cardiovascular Thrombus*. Academic Press; 2018:147-161. doi:10.1016/B978-0-12-812615-8.00010-7

13. Pham V, Moroni A, Gall E, Benedetti A, Zivelonghi C, Picard F. Revascularization and Medical Therapy for Chronic Coronary Syndromes: Lessons Learnt from Recent Trials, a Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(8):2833. doi:10.3390/jcm12082833
14. Wahba A, Milojevic M, Boer C, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;57(2):210-251. doi:10.1093/ejcts/ezz267
15. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(9):833-955. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.003
16. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-379.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
18. Heuts S, Denessen EJS, Daemen JHT, et al. Meta-Analysis Evaluating High-Sensitivity Cardiac Troponin T Kinetics after Coronary Artery Bypass Grafting in Relation to the Current Definitions of Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2022;163:25-31. doi:10.1016/j.amjcard.2021.09.049
19. Heuts S, Sardari Nia P. Periprocedural myocardial infarction: a web of definitions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(3):443-447. doi:10.1093/ejcts/ezab306
20. Rifai N. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017.
21. Marques M de A, de Oliveira GAP. Cardiac Troponin and Tropomyosin: Structural and Cellular Perspectives to Unveil the Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype. *Front Physiol*. 2016;7:429. doi:10.3389/fphys.2016.00429
22. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*. 1992;38(3):386-393.
23. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1—Mechanisms of Pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23(2):223-231. doi:10.1053/j.jvca.2008.08.007
24. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2004;18(3):425-438. doi:10.1016/j.bpa.2003.12.004
25. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE. Is Blood Superior to Crystalloid Cardioplegia?: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2006;114(1_supplement). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001644

26. Zhou K, Zhang X, Li D, Song G. Myocardial Protection With Different Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery: A Network Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2022;31(3):420-429. doi:10.1016/j.hlc.2021.09.004
27. Amaç B, Bağış MZ, Ertuğrul E. Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz: Araştırma Makalesi. *Europeanatolia Health Sciences Journal*. 2023;1(1):18-28. doi:10.5281/zenodo.8305513
28. Buckberg GD, Athanasuleas CL. Cardioplegia: solutions or strategies? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(5):787-791. doi:10.1093/ejcts/ezw228
29. Weidenmann V, Robinson NB, Rong LQ, et al. Diagnostic dilemma of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: A review. *International Journal of Surgery*. 2020;79:76-83. doi:10.1016/j.ijvsu.2020.05.036
30. Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2023;33(6):357-366. doi:10.1016/j.tcm.2022.02.005
31. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(12):2289-2297. doi:10.1016/j.ajem.2018.09.014
32. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *EP Europace*. 2012;14(2):159-174. doi:10.1093/europace/eur208
33. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, Griffith MJ. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *International Journal of Cardiology*. 2005;102(3):521-522. doi:10.1016/j.ijcard.2004.05.076
34. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Cauty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(25):2906-2916. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.029
35. Maes T, Meuwissen A, Diltoer M, et al. Impact of maintenance, resuscitation and unintended fluid therapy on global fluid load after elective coronary artery bypass surgery. *Journal of Critical Care*. 2019;49:129-135. doi:10.1016/j.jcrc.2018.10.025
36. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Cauty JM. Preload Induces Troponin I Degradation Independently of Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035-2037. doi:10.1161/01.CIR.103.16.2035
37. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, et al. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;30(1):117-125. doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.062
38. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D, et al. Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;14(4):452-456. doi:10.1093/icvts/ivr127

39. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-106. doi:10.1161/01.cir.88.1.101
40. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol*. 1984;115(3):349-361.
41. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(5):318-323. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
42. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21(12):1349-1353. doi:10.1016/0022-2828(89)90680-9
43. Ellis K, Dreisbach AW, Lertora JL. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South Med J*. 2001;94(10):993-996.
44. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094-1100. doi:10.1373/clinchem.2016.266635
45. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Full-Size Cardiac Troponin I and Its Proteolytic Fragments in Blood of Patients with Acute Myocardial Infarction: Antibody Selection for Assay Development. *Clin Chem*. 2018;64(7):1104-1112. doi:10.1373/clinchem.2017.286211
46. Zahran S, Figueiredo VP, Graham MM, Schulz R, Hwang PM. Proteolytic Digestion of Serum Cardiac Troponin I as Marker of Ischemic Severity. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2018;3(3):450-455. doi:10.1373/jalm.2017.025254
47. Hayashi T, Notkins AL. Clearance of LDH-5 from the circulation of inbred mice correlates with binding to macrophages. *Int J Exp Pathol*. 1994;75(3):165-168.
48. Freda BJ, Tang WHW, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2065-2071. doi:10.1016/s0735-1097(02)02608-6
49. Deng Y, Chen H, Li G, Chen L, Fu Q. [Effect of co-morbid chronic kidney disease on the accuracy of cardiac troponin levels for diagnosis of acute myocardial infarction]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2023;43(2):300-307. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2023.02.20
50. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi:10.1186/1471-2369-14-229
51. Chen JY, Lee SY, Li YH, Lin CY, Shieh MD, Ciou DS. Urine High-Sensitivity Troponin I Predict Incident Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):3917. doi:10.3390/jcm9123917

52. Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2016;62(12):1602-1611. doi:10.1373/clinchem.2016.257485
53. Takeda S, Nakanishi K, Ikezaki H, et al. Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(4):421-425. doi:10.1053/jcan.2002.125150
54. Eigel P, van Ingen G, Wagenpfeil S. Predictive value of perioperative cardiac troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(3):544-549. doi:10.1016/s1010-7940(01)00825-9
55. Fellahi JL, Gué X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and Long-term Prognostic Value of Postoperative Cardiac Troponin I Concentration in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiology.* 2003;99(2):270-274. doi:10.1097/00000542-200308000-00007
56. Kathiresan S, Servoss SJ, Newell JB, et al. Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality. *American Journal of Cardiology.* 2004;94(7):879-881. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.022
57. Onorati F, Feo MD, Mastroberto P, et al. Determinants and Prognosis of Myocardial Damage After Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2005;79(3):837-845. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.07.060
58. Neshar N, Alghamdi AA, Singh SK, et al. Troponin after Cardiac Surgery: A Predictor or a Phenomenon? *The Annals of Thoracic Surgery.* 2008;85(4):1348-1354. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.12.077
59. Mohammed AA, Agnihotri AK, van Kimmenade RRJ, et al. Prospective, Comprehensive Assessment of Cardiac Troponin T Testing After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation.* 2009;120(10):843-850. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837278
60. Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY, et al. Troponin is superior to electrocardiogram and creatinine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 2009;30(13):1574-1583. doi:10.1093/eurheartj/ehp134
61. Moussa ID, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1563-1570. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.720
62. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation.* 2018;137(24):2635-2650. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029289
63. Beller JP, Hawkins RB, Mehaffey JH, et al. Does Preoperative Troponin Level Impact Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting? *The Annals of Thoracic Surgery.* 2018;106(1):46-51. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.01.085

64. Kim KM, Kim SY, Jung JC, et al. Elevated troponin I is associated with a worse long-term prognosis in patients undergoing beating-heart coronary surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2023;63(5):ezad087. doi:10.1093/ejcts/ezad087
65. Enger TB, Pleym H, Stenseth R, Greiff G, Wahba A, Videm V. Reduced Long-Term Relative Survival in Females and Younger Adults Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE*. 2016;11(9):e0163754. doi:10.1371/journal.pone.0163754
66. Sadony V, Körber M, Albes G, et al. Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery¹. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1998;13(1):57-65. doi:10.1016/S1010-7940(97)00304-7
67. Devereaux PJ, Lamy A, Chan MTV, et al. High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(9):827-836. doi:10.1056/NEJMoa2000803
68. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, et al. Cardiac Troponin T for Prediction of Short- and Long-Term Morbidity and Mortality after Elective Open Heart Surgery. *Clinical Chemistry*. 2004;50(9):1560-1567. doi:10.1373/clinchem.2004.031468
69. Lasocki S, Provenchère S, Bénessiano J, et al. Cardiac Troponin I Is an Independent Predictor of In-hospital Death after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(2):405-411. doi:10.1097/0000542-200208000-00018
70. Nuru A, Weltzien JAH, Sandvik L, Tønnessen T, Bjørnstad JL. Short- and long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting, the impact of gender and age. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(6):342-347. doi:10.1080/14017431.2019.1646430
71. Alam M, Bandali SJ, Kayani WT, et al. Comparison by Meta-Analysis of Mortality After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting in Women Versus Men. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(3):309-317. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.034
72. Saxena A, Dinh D, Smith JA, Shardey G, Reid CM, Newcomb AE. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):755-762. doi:10.1093/ejcts/ezr039
73. Guru V, Fremes SE, Tu JV. Time-related mortality for women after coronary artery bypass graft surgery: a population-based study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(4):1158-1165. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.12.008
74. Woods SE, Noble G, Smith JM, Hasselfeld K. The influence of gender in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an eight-year prospective hospitalized cohort study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(3):428-434. doi:10.1016/S1072-7515(02)01756-8

