

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



KALP VE DAMAR CERRAHİSİ

**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME OPERASYONU UYGULANAN
HASTALARDA İNTRAOPERATİF PERİKARDİYAL SIVI VE SİSTEMİK
DOLAŞIMDAKİ KARDİYAK BİYOMARKERLARIN DÜZEYİNİN POSTOPERATİF
SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Mahsati AKHUNDOVA

Danışman

Doç.Dr.Emrah OĞUZ

İzmir 2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME OPERASYONU UYGULANAN
HASTALARDA İNTRAOPERATİF PERİKARDİYAL SIVI VE SİSTEMİK
DOLAŞIMDAKİ KARDİYAK BİYOMARKERLARIN DÜZEYİNİN POSTOPERATİF
SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Mahsati AKHUNDOVA

Danışman

Doç.Dr.Emrah OĞUZ

İzmir 2024

ÖNSÖZ

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, eğitim sürecime olan tüm destek ve katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr.Mustafa ÖZBARAN ve tez hocam Doç.Dr.Emrah OĞUZ şahsında tüm öğretim üyelerime;

Tezimin seçiminden yazımına kadar tüm aşamalarında bana destek olan, tüm asistanlık sürecimde her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, sabır ve sevgisini benden esirgemeyen değerli abim Dr.Öğr.Üyesi Osman Nuri TUNCER'e ;

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sıkıntıları ve sevinçleri birlikte yaşadığım, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma;

Tezimin biyokimyasal analiz konusunda yardımcı olup tezimin hayata geçmesinde katkıda bulunan Ege Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı personellerine;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hiçbir şekilde desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mahsati Akhundova

İzmir

Nisan 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR LİSTESİ	X
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	3
2.1.1. AKUT KORONER SENDROM.....	3
2.1.2. KORONER ARTER HASTALIĞI ETİYOLOJİSİ	3
2.1.3. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.1.4. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ.....	6
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	7
2.2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI MEDİKAL TEDAVİSİ.....	7
2.2.2. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER.....	7
2.2.3. KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME.....	9
2.2.4.KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME OPERASYONU SONRASI KÖTÜ PROGNOSTİK KRİTERLER.....	10
2.3. MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ.....	11
2.3.1.TROPONİN.....	13
2.3.2. KREATİN KİNAZ VE MB FORMU.....	15
2.3.3. MİYOGLOBİN.....	16
2.3.4. PRO-BNP.....	17

2.4. PERİKARD.....	19
2.4.1. PERİKARDIN ANATOMİSİ.....	19
2.4.2. PERİKARDIN FONKSİYONLARI.....	20
2.4.3. PERİKARD SIVISINDA KARDİYAK BİYOMARKERLAR.....	21
3. MATERYAL METOD.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR.....	39

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada koroner arter bypass greftleme uygulanan hastalarda preoperatif miyokardiyal hasarı değerlendirmek için sistemik dolaşımdaki ve perikardiyal sıvıdaki kardiyak belirteçlerin karşılaştırılması ve postoperatif sonuçları üzerine etkisi amaçlanmıştır.

Çalışmada intraoperatif eşzamanlı perikardiyal sıvı ve arteryel kandan alınmış örneklerde troponin, miyogloblin, CK, CK-MB enzimlerinin düzeylerinin postoperatif mortalite, inotrop skoru, yoğun bakım yatış süresi üzerinde prognostik değerinin olup olmadığının araştırılması da amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif olarak, mayıs 2023 – temmuz 2023 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi'nde koroner arter hastalığı tanısıyla KABG operasyonu geçiren, toplam 43 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hasta verileri dosya tarama ve güncel hasta kayıtları üzerinden elde edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, preoperatif ekokardiyografik verileri, serum ve perikard kardiyak enzim düzeyleri, operasyona ilişkin veriler, mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, postoperatif erken dönem ve orta dönem gelişen komplikasyonlara ait veriler kaydedilmiştir. Çalışmada elde edilen verilerin SPSS analiz programında analizleri yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda post-operatif en sık gelişen istenmeyen olay atrial fibrilasyon olmuştur. Çalışılan kardiyak biyomarkerlar ile postoperatif AF gelişimi arasındaki ilişki lojistik regresyon analizinde serumda sadece troponin değerinin yüksek olması postoperatif AF gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$). Serumda bakılan diğer hiçbir kardiyak biyomarker postoperatif AF gelişimi için risk faktörü oluşturmazken perikardial sıvıda yapılan analizde miyogloblin ve BNP değerlerinin yüksek saptanması postoperatif AF gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Hastaların pozitif inotrop skoru ve serumdan alınan kardiyak biyomarkerın yüksek olması postoperatif yüksek inotrop skoru ile anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir, perikardiyal sıvıdan alınan troponin değerinin yüksek olması yüksek postoperatif pozitif inotrop skoru ile istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.045$).

Serumdan alınan örneklerden sadece BNP değerin yüksek olması uzamış mekanik ventilasyon ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p=0.011$) BNP değerin sadece serumda yüksek olması değil, aynı zamanda perikard sıvısında yüksek olması da uzamış mekanik ventilasyonla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p=0.008$) Perikard sıvısında sadece BNP değerin değil CKMB değerin yüksek olması da uzamış mekanik ventilasyon süresi ile ilişkilendirilmiştir ($p=0.028$)

Perikard sıvısında hem CK-MB hem de BNP düzeyinin yüksek olması uzamış yoğun bakım süresi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir, her iki kardiyak biyomarker için p değerleri sırasıyla 0.013 ve 0.048 olarak hesaplanmıştır. BNP değerin sadece perikard sıvısında değil serumda yüksek olması da uzamış yoğun bakım kalış süresi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p=0.016$). Vücut sıvılarından çalışılan kardiyak biyomarkerların herhangi bir tanesinin birbirine oranının yüksek olması uzamış yoğun bakım süresi ile anlamı olarak ilişkilendirilmemiştir.

SONUÇ: Kardiyak biyomarkerlar miyokarda hasarının bir göstergesi olup kalp cerrahisi sonrası bazı istenmeyen durumların belirteçleri olabilmektedir. Bizim çalışmamızda gördüğümüz sadece serumda bu markerların çalışılması bazen belirli istenmeyen olayların önceden belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir. Bu biyomarkerların perikard sıvısından da çalışılması hatta serum ve perikard sıvısında elde edilen ölçümlerin birbirine oranı da bazen istenmeyen olayların belirlenmesinde berliteç olarak kullanılabilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: perikard; enzim; inotrop skoru; Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi

ABSTRACT

PURPOSE: The aim of this study was to compare cardiac markers in systemic circulation and pericardial fluid to assess preoperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass grafting and to evaluate their effect on postoperative outcomes.

The study also aimed to investigate whether the levels of troponin, myoglobin, CK, CK-MB enzymes in intraoperative simultaneous pericardial fluid and arterial blood samples have a prognostic value on postoperative mortality, inotrope score, and length of intensive care unit stay.

MATERIALS AND METHODS: Retrospectively, a total of 43 patients who underwent CABG operation for coronary artery disease at Ege University Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery between May 2023 and July 2023 were included in the study. Patient data were obtained through chart review and current patient records. Demographic characteristics, comorbidities, preoperative echocardiographic data, serum and pericardial cardiac enzyme levels, data related to the operation, duration of mechanical ventilation, duration of intensive care and hospitalization, early and mid-term postoperative complications were recorded. The data obtained in the study were analyzed in the SPSS analysis program.

RESULTS: In our study, atrial fibrillation was the most common post-operative adverse event. In logistic regression analysis of the relationship between cardiac biomarkers and postoperative AF development, only high troponin value in serum was found to be significant in terms of postoperative AF development ($p=0.035$). While no other cardiac biomarker in serum was found to be a risk factor for postoperative AF development, high myoglobin and BNP values in pericardial fluid analysis were found to be a risk factor for postoperative AF development.

The positive inotrope score and elevated serum cardiac biomarker were not significantly associated with high postoperative positive inotrope score, whereas elevated troponin from pericardial fluid was statistically significant with high postoperative positive inotrope score ($p=0.045$).

Among serum samples, only high BNP values were significantly associated with prolonged mechanical ventilation ($p=0.011$) Not only high BNP value in serum but also high BNP value in pericardial fluid was significantly associated with prolonged mechanical ventilation ($p=0.008$) Not only high BNP value but also high CKMB value in pericardial fluid was associated with prolonged duration of mechanical ventilation ($p=0.028$)

Elevated levels of both CK-MB and BNP in pericardial fluid were significantly associated with prolonged intensive care unit stay, p values for both cardiac biomarkers were 0.013 and 0.048, respectively. Elevated BNP levels not only in pericardial fluid but also in serum were significantly associated with prolonged ICU stay ($p=0.016$). A high ratio of any of the cardiac biomarkers studied from body fluids to each other was not significantly associated with prolonged intensive care unit stay.

CONCLUSION: Cardiac biomarkers are indicators of myocardial damage and may be markers of some adverse events after cardiac surgery. In our study, we observed that the study of these markers only in serum may sometimes be insufficient in predicting certain adverse events. The study of these biomarkers in pericardial fluid and even the ratio of the measurements obtained in serum and pericardial fluid can sometimes be used as a marker in determining adverse events.

KEYWORDS: pericardium; enzyme; inotrope score; Coronary Artery Bypass Graft Surgery

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kardiyak enzimlerin dolaşımda kalma süreleri	12
Tablo 4.1. Hastaların preoperatif demografik ve klinik verileri.....	25
Tablo 4.2. Hastaların operasyon öncesi biyokimyasal değerleri ve operasyon bilgileri.....	27
Tablo 4.3. Hastaların kardiyak enzim düzeyleri ve oranları (perikard/serum düzeyi).....	29
Tablo 4.4. Hastaların postop yoğun bakım değerlerinin dağılımı	30



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Aterosklerotik plakların oluşumu ve evrimi.....	6
Şekil 2.2. Troponin kompleksi.....	13
Şekil 2.3. Miyogloblin zincirinin şematik görünümü.....	16
Şekil 2.4. ProBNP'den NT-proBNP ve BNP sentezinin yolları.....	18
Şekil 2.5. Perikardın anatomisi.....	20



KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji Derneği
AD	: Aort darlığı
AF	: Atrial fibrilasyon
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut miyokard enfarktüsü
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
AY	: Aort yetmezliği
BNP	: Beyin tipi natriüretik peptid
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
CK-MB	: Kreatin fosfokinaz miyokardiyal bant
CK	: Kreatin kinaz
CPAP	: Devamlı pozitif havayolu basıncı
CPB	: Kardiyopulmoner Bypass Süresi
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin T
CX	: Sirkumflex arter
DES	: İlaç salımlı stent
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GPI	: Glaskow Prognostik İndeks
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	: Hipertansiyon

İABP.	: İntraaortik balon pompası
KABG	: Koroner Arter Bypass Graft Cerrahisi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAS	: Karotis Arter Stenoza
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KY	: Kalp yetersizliği
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LİMA	: Sol internal mammarian arter
Mb	: Miyoglobin
Mİ	: Miyokard enfarktüsü
MY	: Mitral Yetmezlik
NT-pro BNP	: N-terminal pro-BNP
OSAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PGI2	: Prostatiklin
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
POAF	: Postoperatif atrial fibrilasyon
Pro-BNP	: Prehormon beyin tipi natriüretik peptid
PTKA	: Perkütan translüminal koroner anjioplasti
RCA	: Sağ koroner arter
SVO	: Serebrovasküler olay
TnT	: Troponin T
TY	: Triküspit Yetmezlik
VİS	: Vazoaktif inotrop skoru
X-clemp	: Kross klemp süresi

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı tüm dünyadaki mortalite ve morbiditenin esas sebeplerinden biri olarak kardiyovasküler hastalıkların en önemli kısmını oluşturur ve görülme insidansı sıklıkla artmaktadır. Kalp cerrahisinde görülen tüm ilerlemelere rağmen, koroner kalp ameliyatları sonrası görülen mortalite ve morbidite günümüzde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Koroner arter bypass greft cerrahisi (KABG) sonrası postoperatif morbidite ve mortalite gelişimi riskini değerlendirmek için birçok yöntem ve biyobelirteçler gerçek riski belirlemede yetersiz kalmaktadır. Sadece dolaşımdaki bir parametreyi incelemek yeterli bilgiyi vermemektedir. Kalp dokusuna yakın bölgeden alınan sıvı veya biyopsi örneği o bölge için daha iyi bilgi verir, bu amaçla koroner arter hastalığını değerlendirmek için kalp dokusuyla direkt ilişkili olan perikardiyel sıvı çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda bazı maddelerin perikardiyel sıvı konsantrasyonları birçok patofizyolojik mekanizmanın anlaşılmasını sağladığından dolayı bu hastalıkların teşhisinde kan ve kalp dokusunun yanı sıra perikardiyel sıvı kullanılabilmesi önemlidir.

Kardiyak interstisyel sıvı, epikardiyum yoluyla perikardiyal boşluğa yayılır ve perikardiyal sıvının ana bileşenidir. Bu sıvı, plazmanın bir ultrafiltratı olarak kabul edilir ve plazmadan daha düşük bir genel protein konsantrasyonu içerir.

Miyokardiyum ve epikardiyal yağın hem otokrin hem de parakrin fonksiyonları gösterebilen proteinleri sentezlediği bilinmektedir. İnterstisyel boşluğa salınan kardiyomiyositlerden ve yağdan gelen proteinler, kapiller ağ ve venöz sistem yoluyla periferik dolaşıma ulaşabilir. Alternatif olarak, bu maddeleri içeren miyokardiyal interstisyel sıvı, perikardiyal sıvının bir bileşeni olarak visseral epikardiyum yoluyla perikardiyal boşluğa yayılabilir.

Serum ile karşılaştırıldığında perikardiyal sıvıda bazı proteinlerin daha fazla konsantrasyonu olduğu tarif edilmiştir. Bu maddeler serumdan aktif olarak konsantre edilmez, ancak büyük olasılıkla miyokardiyumdan ve perikardiyal yağdan interstisyel boşluğa salınır ve daha sonra perikardiyal boşluğa yayılır. Öncelikle kalpte sentezlenen proteinlerin serum seviyelerinin belirlenmesi, kalbin hücresel seviyede meydana gelen modifikasyonlarının önemini azaltabilir.

Kardiyak troponin I (cTnI), kreatin kinaz (CK) ve MB izoenzimi (CK-MB) ve miyoglobin, hasarlı kardiyomiyositlerden interstisyel boşluğa salınabilen proteinlerdir. Miyokardiyal kapiller duvarını geçerek veya epikardiyumdan perikardiyal boşluğa difüze olarak periferik dolaşıma ulaşırlar. Bu biyokimyasal belirteçlerin serum konsantrasyonları akut koroner sendromda (AKS) ve perikardit, kalp cerrahisi ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi diğer durumlarda artar.

Bu çalışmada koroner arter baypass greftleme uygulanan hastalarda preoperatif miyokardiyal hasarı değerlendirmek için sistemik dolaşımdaki ve perikardiyal sıvıdaki kardiyak belirteçlerin karşılaştırılması ve perikardiyal sıvı ve serumdaki troponin, CK MB, CK, miyoglobin oranlarının postop mortalite, hospitalizasyon süresi, inotrop skoru, yan etkiler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmadaki diğer amacımız perikardiyal sıvıdaki cTnI, CK, CK-MB ve miyoglobin seviyelerinin, preoperatif miyokardiyal hasarın bir göstergesi olarak serumdaki konsantrasyonlarından daha güvenilir olup olmadığını belirlemektir

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. (1) Koroner kalp hastalığı olarak da adlandırılan iskemik kalp hastalığı, genellikle ateroskleroz nedeniyle epikardiyal koroner arterlerin tıkanması sonucu miyokardiyuma yetersiz kan sağlanmasıyla ilişkili bir terimdir. (2) Neredeyse her zaman subintimal aterom birikiminden kaynaklanır ve arteriyel luminal stenoza veya tıkanmaya ve duvar kalınlaşmasına yol açar.

Koroner arter hastalığına neden olan ateroskleroz kronik bir süreçtir, sessiz bir dönemin ardından kararlı veya kararsız klinik tablo ortaya çıkabilir. Akut koroner sendrom olarak adlandırılan alevlenme dönemlerini, kararsız anjina pectoris, ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (non-STEMİ) ve ST yükselmeli miyokard enfarktüsünü (STEMİ) içeren geniş bir yelpaze oluşturur.

Günümüzde sıklığı artmaktadır ve ciddi mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Erken teşhis ve tedavi, koroner arter hastalığının ilerlemesini önlemek ve ciddi komplikasyonları engellemek açısından önemli rol oynar.

2.1.1. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom, ortak sonucun akut miyokard iskemisi olduğu ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, unstabil angina pectoris ve ani kardiyak ölümden oluşan genel bir tanım olmakla birlikte, koroner arterlerin içinde oluşan aterosklerotik plağın aniden yırtılması sonucu koroner arter hastalığının akut klinik tablosu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ölümlerin çoğu ilk bir saat içinde, çoğunlukla ventriküler aritmilere bağlı olarak gelişir. Kollaterallerin olmadığı, tam tıkanıklık olduğu durumlarda ani kardiyak ölümle sonuçlanabilir. Günümüzde halen majör risk faktörleri sebebiyle ölümün önde gelen nedenleri arasındadır.

2.1.2. Koroner Arter Hastalığının Etiyolojisi

Aterosklerotik kalp hastalığı akut koroner sendromun en sık sebeplerinden biridir.

Bunun dışında koroner arter anomalileri, arteritler, emboli, koroner arter diseksiyonu da akut koroner sendroma yol açabilir, ancak nadir görülmektedir.

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Etiyolojide değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir. (3)

Değiştirilemeyen risk faktörleri:

- Yaş
- Cinsiyet
- Aile öyküsü

Değiştirilebilir risk faktörleri:

- Hipertansiyon
- Hiperkolesterolemi
- Sigara
- Sedanter yaşam
- Stress
- Diyabetes mellitus
- Depresyon

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

En güçlü bağımsız risk belirteci yaştır. Koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların erken dönemde oluşmaya başlamasına rağmen, koroner arter hastalığı ve buna bağlı mortaliteler ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve yaş arttıkça daha çok artış göstermektedir.

Kadınlarda erkeklerde göre daha ileri yaşlarda görülmektedir, (4) bunun sebebi olarak premenopozal kadınlarda östrojenin koroner arter hastalığından koruyucu etkisinin olması olarak kabul edilmesi gösteriliyor. (5)

Genetik yatkınlığın koroner arter hastalığı gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir. İki veya daha fazla birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığı olan kişilerde bu risk 3-6

kat artmaktadır. Aile öyküsünde erken koroner arter hastalığı olan hastalarda erken koroner arter hastalığı riskinin 12 kat arttığı gösterilmiştir.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon mortalite ve morbidite için büyük önem taşıyan bağımsız risk faktörlerinden biridir. (6) Kan basıncı artışına bağlı olarak damar duvar hasarının artmasına bağlı duvarda kolesterol birikimi artar ve damar lümenini daraltarak aterosklerotik koroner arter hastalığına neden olur. Koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği, anjiotenzin II aktivitesinde artış, endotel fonksiyonunda bozulma vardır. Özellikle yaşlı hastalarda sistolik kan basıncı yüksekliği ciddi risk faktörüdür.

Hiperkolesterolemi koroner arter hastalığının önemli risk faktörlerinden biridir. (7, 8) Total kolesterol ve LDL düzeyleri (>100 mg/dL) kanda yükseldikçe kardiyovasküler risk artar, LDL seviyesinde 40 mg/dL'lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Serumda HDL düzeyinin yüksek (>40 mg/dL) olması KAH riskini azaltır.

Sigara aterosklerotik plak gelişiminin hızlanmasına ve artmasına neden olur. Pasif içicilik bile koroner arter hastalığı riskinin artmasına neden olur ve sigarayı bırakmak KAH riskini azaltır. (9) Sigara içiciliği miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskini erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat artırmaktadır. Sigara inhalasyonu kandaki karbon monoksit seviyesini yükseltir, içinde bulunan nikotinik asit katekolaminlerin serbest kalmasına ve bu da kan basıncının yükselmesine neden olur. Damar endotelini kötü şekilde etkilemesi sonucunda trombosit adezyonu ve formasyon olasılığında artmayla sonuçlanır.

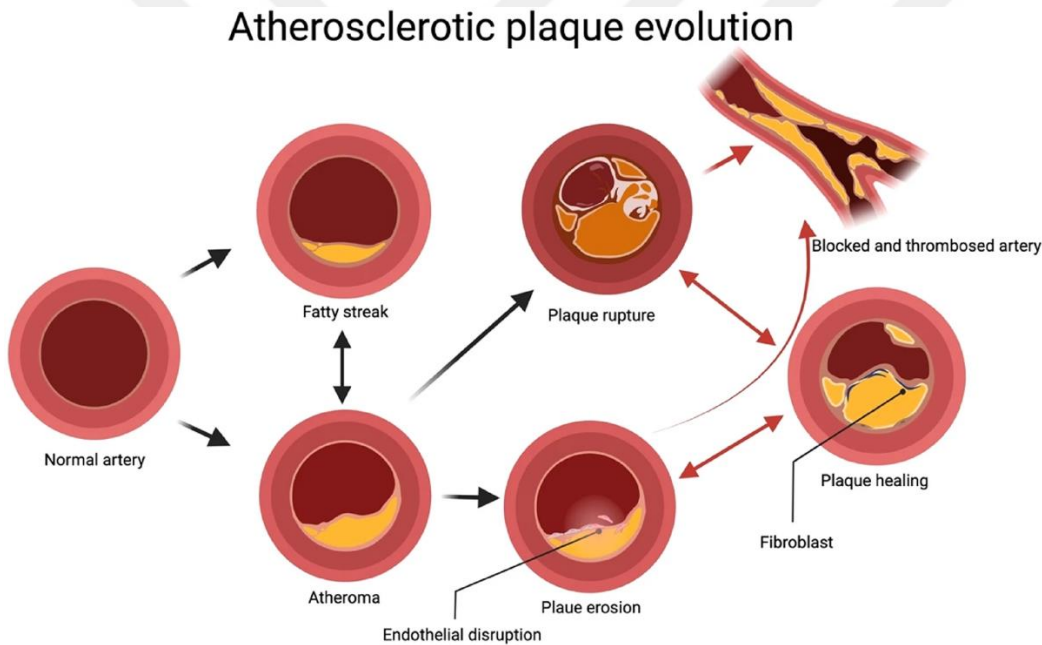
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlı kardiyovasküler olaylar, diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyabetlilerin koroner kalp hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksektir ve ortaya çıktığında çok damar koroner arter hastalığı daha şiddetli olur. Bunların ve diğer faktörlerin bir sonucu olarak, diyabetli ve koroner kalp hastalığı olan hastalar, diyabeti olmayan ve koroner kalp hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük uzun süreli sağkalım oranları da dahil olmak üzere daha kötü sonuçlara sahiptir.

Bunların dışında depresyon, kaygı durumu, anksiyete, stres gibi sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı fizyopatolojik mekanizmalar da koroner arter hastalığı riskini artırmaktadır.

2.1.4. Ateroskleroz Patofizyolojisi

AKS patogenezinin temelinde yatan faktör aterosklerotik plak oluşumudur. Sıklıkla aterosklerotik plak ve buna bağlı olarak meydana gelen trombüs nedeniyle AKS meydana gelmektedir. Ateroskleroz, arter damar lümeninin birçok sürecin etkileşmesi sonucu gelişir.

Aterosklerotik lezyonların yapısında intimal kalınlaşma ve lipit birikimi söz konusudur. Başlangıç aşamalarında yağlı çizgilenmeler olarak adlandırılan subendotelyal lezyonlar görülür, bu lezyonlar intimal kalınlaşma şeklinde devam ederek aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlar. Plak oluşumu ilk 30 yıl içinde gerçekleşir. Ayrıca bu süreç boyunca plak içinde düz kas hücreleri, hücre dışı lipit birikimi, nekrotik alanlar, kalsifikasyon görülür. Aterosklerotik plakların daha komplike hale gelmesi 40-60 yaşlar arasına denk gelir. (10)



Şekil 2.1. Aterosklerotik plakların oluşumu ve evrimi. Aterosklerotik plaklar, yağlı bir çizgiden klasik bir ateromaya doğru ilerleyerek, iyileşme, tromboz ve son olarak arterin tıkanması arasında geçiş yapan fibroateromun erozyonuna veya rüptürüne yol açar. (11)

Koroner arterlerdeki aterom plakları sıklıkla segmental tutulum gösterir. Koroner plaklar genellikle konsantrik morfolojide olmayıp eksantrik yapıdadır, damar kesitinde çevresel tutulumun olmadığı bölgeler de vardır.

Stabil anginalı hastalarda koroner arterlerin şiddetli aterosklerotik darlığı stenoz bölgesinde akıma ciddi bir rezistans oluşturur. Böylece koroner arter çapında %70-80

daralmalar çok ciddi rezistans artmalarına neden olur. Koroner arter darlığının uzunluğu da akımın önemli bir belirleyicisidir.

2.2. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi

Koroner arter hastalığı tedavisinde konservatif tedavi, perkütan koroner girişimler ve koroner arter by-pass cerrahisi uygulanabilir. (12)

2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Medikal Tedavisi

KAH'ın **konservatif tedavisi** aterosklerozun ilerlemesini durdurmaya, semptomları azaltmaya ve aterotrombotik olayları önlemeyi amaçlar. Bu, egzersiz ve diyet gibi yaşam tarzını değiştiren önlemlerin tıbbi tedaviyle birleştirilmesini içerir. Tıbbi tedavi KAH tedavisinin temel taşıdır. Genellikle anti-iskemik ilaçların (öncelikle beta blokerler veya kalsiyum kanal inhibitörlerinin yanı sıra nitratlar) ve aterotrombotik olayları önleyen ve kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol eden ilaçların bir kombinasyonundan oluşur. İkincisi, öncelikle örneğin asetilsalisilik asit (ASA) veya klopidoğrel kullanılarak antiplatelet tedaviyi, statin terapisini, lipid düşürücü ajanları ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörlerinin uygulanmasını içerir. Nihai ilaç seçimi hastaya özel olarak ayarlanmalıdır.

Antitrombotik ve kolesterol düşürücü tedavi biçimleri hayatta kalma konusunda önemli faydalar sağlar. Statinler için altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda toplam mortalitede %13 oranında göreceli bir azalma rapor edilmiştir ve ASA için miyokard enfarktüsü, felç veya geçici iskemik atak sonrası hastalarda yılda %10 oranında göreceli risk azalması rapor edilmiştir. Bu etki KABG geçirmiş hastalarda da belirgindir. Tıbbi tedavi bypass cerrahisinin tamamlayıcısı olarak çalışır ve KABG hastalarının tedavisinde temel olarak kabul edilir. Aynı durum, stent trombozunu önlemek için geçici olarak ikili trombosit inhibisyonunun gerekli olduğu PCI için de geçerlidir.

Medikal tedavinin yanında hipertansiyonun kontrol altında tutulması, sigaranın bırakılması, fiziksel aktivite ve kilonun normal sınırlar içinde tutulması gerekmektedir.

2.2.2. Perkütan Koroner Girişimler

Perkütan koroner girişimler koroner arter hastalığının tanı ve tedavisinde çok yaygın kullanılan minimal invaziv, cerrahi olmayan bir prosedürdür. PKG ile koroner

revaskularizasyon öncelikle balon anjiyoplasti ve ilaç salımlı stentlerle (DES) intrakoronar stent yerleştirilmesini içerir. Koroner kan akışını iyileştirmeye yönelik diğer araçlar arasında atarektomi ve litoplasti gibi plak modifikasyon teknikleri yer alır. 1977 yılında Gruentzing tarafından ilk kez kullanıma giren PTKA (peruktan translüminal koroner anjioplasti) giderek gerek indikasyon, gerekse yapılma sayısı olarak hızla artıp gelişmiştir.

Teknolojik gelişmelere rağmen balon uygulanan hastaların %35’de yeniden restenoz gelişmesi bu işlemin kullanımının sınırlandırılan nedenlerden biri olmuştur. Daha sonra koroner darlığı balona göre daha iyi açmak ve restenozu önlemek amacıyla kateter aracılı yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden atarektomi, lazer anjioplasti ve brakiterapi gibi yöntemler geliştirilse de bunların restenozu azaltma açısından balon anjioplastiye üstünlüğü gösterilememiştir.

Perkutan koroner balon anjiyoplasti, koroner anjiyografi sonucunda hastalıklı damarına balon uygulaması kararı alınan hastalara, aynı seansta işleme devam ederek veya daha sonraki bir seansta daralmış veya tıkalı damarı açmak için yapılan tedavi girişimidir. Balon dilatasyon işlemi kardiyak kateterizasyon laboratuvarında, anjiyografi işleminde kullanılan kateterlere (ince uzun, yumuşak plastik tüpler) benzer yapıda olan ve bu işlem için tasarlanmış kateterler kullanılarak yapılır.

Anjiyoplasti işleminin ilk bölümü koroner anjiyografiye benzer. Lokal anestezi altında, uyanırken, damar içerisindeki darlık bölgesinde özel tasarlanmış balonun kontrollü olarak şişirilmesi ile darlıklar giderilir. Balon şişirilince, plakları arter duvarına doğru iter. Balon çıkarıldıktan sonra tıkalı bölgeden tekrar kan akımı sağlanmış olur.

İşlem öncesi ele alınması gereken iki konu PKG olası yararları ve lezyonun anjioplastiye uygunluğudur. Optimal medikal tedaviye rağmen kısıtlayıcı semptomları olan, geniş canlı miyokard bölgesini besleyen bir ve ya iki koroner arterinde hemodinamik olarak önemli lezyonları olan, PKG için mortalite ve morbidite riski düşük, başarı şansı yüksek olan stabil anjinası olan veya asemptomatik olan hastalarda PKG uygulanabilir. (13)

Koroner stentler darlık bölgesine yerleştirilen metalik endoprotezlerdir. Balon anjioplasti uygulanan hastalarda bir süre sonra genişleyen damarlarda damar eski haline gelir (recoil) ve darlık bölgesinde intimal hiperplazi gelişir. Stent yerleştirilmesi ile recoil önlenabilir, ancak intimal hiperplaziyi önlemek mümkün değildir. İntimal hiperplaziyi ve restenozu önlemeye yönelik değişik teknikler ve ilaçlar denenmiştir, ancak genellikle başarısız olmuştur. Sistemik

verilen ilaçların restenozu önlemede başarısız olması üzerine ilaçların stent üzerine yerleştirilerek direkt lezyon bölgesine verilmesini sağlayan ilaç kaplı stentler geliştirilmiştir. İlk olarak sirolimus kaplı stentler uygulanmaya başlanmıştır, kısa bir süre sonra paclitaxel kaplı stentler ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak ilaç kaplı stentlerde subakut stent trombozu önemli sorun haline gelmiştir. İlaç kaplı stentler ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve yeni ilaç kaplı stentlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

2.2.3. Koroner Arter Bypass Greftleme

Koroner arter bypass greft cerrahisi son 50-60 yıldan beri multidamar koroner arter hastaları başta olmak üzere birçok hasta grubunda revaskülarizasyonun altın standartıdır. (12) Koroner arter bypass greft cerrahisine karar verirken skorlama sisteminde tahmin edilen risk modelleri, hastanın klinik durumu ve onamı göz önünde bulundurulmalıdır. Endikasyon konulurken başlıca olarak Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuz öneriler baz alınmaktadır. (14)

Sınıf 1 endikasyonla önerilenler:

- Sol ana koroner arterde %50 ve üzerinde darlık bulunması
- Proksimal sol desendan arterde (LAD) %70 ve üzerinde darlık ve diğer ana koroner arterlerden birinde darlık
- Her üç ana koroner arterde %70 ve üzerinde darlık
- LAD darlığı dışında miyokardda geniş alanı besleyen ana koroner arterlerden birinde medikal tedaviye rağmen semptomların devam etmesi
- AKS'de primer perkutan koroner girişim yapılmamış ya da başarısız olan, istirahat halinde belirgin iskemi semptomu ya da medikal tedaviye dirençli hemodinamik instabilitesi mevcut hastalar,
- Miyokard iskemisine bağlı papiller kas rüptürü nedeniyle akut mitral yetersizliği, ventrikül serbest duvar rüptürü gibi mekanik komplikasyonlara bağlı cerrahi endikasyonu olan hastalar
- KABG için uygun lezyonları olan kardiyojenik şok durumunda olan hastalar
- Cerrahiye uygun koroner arter darlıkları ile birlikte hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin olması
- Perkutan koroner girişiminin başarısız olduğu ana koroner arter darlığının neden olduğu iskemi semptomları devam eden hastalar

- KABG dışı kardiyak cerrahi endikasyonu olup sol ana koroner arterde %50 ve üzerinde darlık bulunması veya her üç ana koroner arterden biri ve birkaçında %70 ve üzerinde darlık

Sınıf IIA endikasyonla önerilenler

- ST elevasyonlu Mİ sonrası 48 saat içinde tekrarlayan iskemi ve Mİ ile birlikte multidamar hastalığının birlikte olması
- 75 yaş üzerinde sol dal bloğu ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü tablosunda KABG için uygun olan hastalar
- PKG başarısız olduğu hastada koroner arterde yabancı cisim kalması nedeni ile cerrahi ihtiyacı olan hastalar
- PKG başarısız olduğu ve koagülasyon bozukluğu olan hastalarda hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla
- Tek damarda proksimal LAD'de %70 ve üzerinde darlık
- Çok geniş alanı besleyen ana koroner arterlerden ikisinde %70 ve üzerinde darlık
- LAD darlığı dışında miyokardı orta genişlikte alanı besleyen ana koroner arterlerden birinde veya ikisinde medikal tedaviye rağmen semptomatik olan ciddi koroner darlık

Sınıf IIB endikasyonda öneriler

- Daha önce cerrahi öyküsü olan, PKG başarısız olduğu hastalarda hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla
- LAD darlığının olmadığı iki damarda ciddi darlık saptanan hastada yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla
- Daha önceden cerrahi öyküsü olan, PKG için uygun koroner damarları olmayan , medikal tedavilere yanıt vermeyen %70 ve üzeri bir ve ya iki damar hastalığı bulunan hastalar

2.2.4. Koroner Arter Bypass Greftleme Operasyonu Sonrası Kötü Prognostik Kriterler.

Kalp cerrahisinde görülen tüm ilerlemelere rağmen, koroner kalp ameliyatları sonrası görülen mortalite ve morbidite günümüzde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif morbidite ve mortalite gelişimi riskinin değerlendirilmesi için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Mortaliteye etki eden faktörler arasında ileri yaş (>60), düşük ejeksiyon

fraksiyonu, anstabil angina, diyabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, yaygın koroner lezyonların olması, ameliyat esnasında bypass yapılan greftlerin sayısı, kross-klemp ve CPB süresi, perioperatif miyokard enfarktüsü, postoperatif dönemde solunum, böbrek, sol kalp yetmezliği, kanama, enfeksiyon nedeniyle revizyon gibi parametreler belirlenmiştir.

Postoperatif mortalite ve morbiditeyi öngörmek için miyokard hasarını belirlemede çeşitli kardiyak biyomarkerlar da kullanılmaktadır. Operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve sonrasında serumda kardiyak biyomarkerlar incelenerek miyokard hasarının değerlendirilebilir. Bunun dışında perikard sıvısının plazmanın ultrafiltratı olması nedeniyle perikardiyal sıvıda kardiyak biyomarker düzeylerinin ölçülmesinin miyokard hasarı düzeyini belirlemede önemli rol oynayacağını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ancak perikardiyal sıvısının alınmasındaki zorluklar, perikard sıvısı örneklerinin toplanmasının çok zor olması nedeniyle perikard sıvısı ile yapılan çalışmalar azdır. Perikardiyal sıvı kalp ameliyatı ile toplanabilir. Kalbin patofizyolojik süreçlerini değerlendirmek için bir pencere olabilir. Artan kanıtlar vazoaktif ve kardiyoaktif ajanların insan perikardiyal sıvısında yüksek seviyelerde bulunduğunu göstermektedir. Sonuç olarak perikard sıvısının analizi kalbin patofizyolojisinin aydınlatılmasında mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

2.3. Miyokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Miyositlerde nekroz olduğu zaman zar bütünlüğünün bozulması sonucunda hücre içindeki makromoleküller periferik dolaşıma salınır. Bu makromoleküller kardiyak biyobelirteçler olarak isimlendirilir. Bir kardiyak biyobelirteğin tanı koydurucu olması için kalp kasında yüksek yoğunlukta bulunması, diğer dokularda bulunmaması, hasar oluşmasını takiben kana salınması, laboratuarda ölçümünün kolay ve ucuz olması, çabuk sonuç vermesi, hasta başında uygulanabilmesi, tanıya olanak verecek zaman sürecinde kanda yüksek düzeyde kalması gerekmektedir. (15)

Kreatin-fosfokinaz miyokardiyal bant (CK-MB) son dönemlere kadar akut miyokard enfarktüsü tanısında son dönemlere kadar altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, kalp kasına özgü olmaması ve tanı koydurucu duyarlılığa ulaşması için 3-12 saat gerekmesi tanı değerinin düşmesine neden olmuştur.

Kardiyak troponin İ (cTnI) ve T (cTnT) miyokard hücrelerinin kontraktil aygıtının bileşenleridir ve yalnızca kalpte bulunur. Bu biyobelirteçlerin kanda yükselmesi miyokard

hücrelerinde nekroza yol açan hasarı yansıtır, ancak altta yatan mekanizmayı göstermez. Nekrozlu miyokard hasarının histolojik kanıtları, iskemik nedenli olmayan miyokard hasarı ile ilişkili klinik durumlarda da tespit edilebilir. Küçük miktarda nekrozlu miyokard hasarı kalp yetersizliği (KY), böbrek yetersizliği, miyokardit, pulmoner emboli, aritmiler, olaysız perkutan ve cerrahi koroner işlemlerle ilişkili olarak da saptanabilir. Bunlar miyokard enfarktüsü ya da işlem komplikasyonu olarak adlandırılmamalı, daha ziyade miyokard hasarı olarak kabul edilmektedir. Bu durumda, kardiyak troponin değerlerinde artma ve/veya azalma gerektiren akut kardiyak troponin yükselme nedenlerinin, akut olarak değişim göstermeyen kronik yüksekliklerden ayırt edilmesi önem taşır.

Kardiyak Tn ölçümleri için kan örnekleri ilk değerlendirmede alınmalı ve 3-6 saat sonra tekrar edilmelidir. Sonraki örnekler eğer yeni iskemik olaylar gelişirse veya ilk belirtilerin zamanı belli değilse gereklidir. Miyokard enfarktüsü tanısını koymak için, test öncesi güçlü bir olasılık ile birlikte, en az bir değer karar seviyesinin üstünde olması ve değerlerde yükselme ve/veya azalma saptanması gerekmektedir. Yükselme ve/veya düşme paterninin gösterilmesi, kardiyak troponin konsantrasyonlarındaki akut yükselme ile yapısal kalp hastalıkları ile ilişkili kronik yükselmeleri ayırt etmede gereklidir. Örneğin, böbrek yetersizliği veya KY olan hastalarda kardiyak troponinde belirgin kronik yükseklikler olabilir. Bu yükseklikler, pek çok miyokard enfarktüs hastasına benzer şekilde ciddi olabilir ama akut olarak değişmez. Miyosit nekrozu başlangıcını takip eden 2 hafta boyunca veya daha uzun süreyle değerler yüksek kalabilir.

Tablo 2.1. Kardiyak enzimlerin dolaşımında kalma süreleri

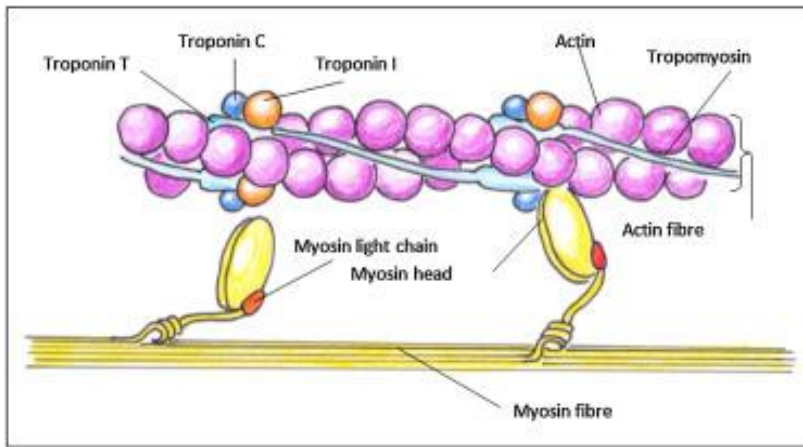
Gösterge	Serumda ilk ortaya çıkışı	PİK değeri	Normal değerlere dönmesi
TnT	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün
TnI	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün
Miyogloblin	30 dk-3 saat	6-7 saat	12-18 saat
CK	4-8 saat	24 saat	3-4 gün
CK-MB	3-12 saat	24 saat	2-3 gün

TnT-kardiyak troponin T; TnI- kardiyak troponin I; CK- kreatin kinaz; CK-MB-kreatin kinaz miyokardial bant

2.3.1. Troponin

Kardiyak troponinler kalp kası hasarının duyarlı ve özgül belirteçleridir. Dolaşımdaki kardiyak troponin (cTn) konsantrasyonları, birçok kardiyovasküler hastalıkta, özellikle de akut göğüs ağrısıyla başvuran koroner kalp hastalığı olan hastalarda miyokardiyal hasarın invaziv olmayan tespiti için giderek daha önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir.(16) (17) Bu bakımdan yüksek cTn düzeyleri genellikle miyosit nekrozunun bir belirtisi olarak kabul edilmekte ve miyokard enfarktüsünün altın standart biyolojik belirteci olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, yüksek cTn yalnızca koroner iskeminin neden olduğu kardiyomiyosit nekrozu ile ilişkili değildir, aynı zamanda kalp yetmezliği, pulmoner emboli, miyoperikardit, böbrek hastalığı, sepsis, taşikardi, toksik hasar ve yüksek yoğunluklu egzersizden sonra sağlıklı insanlarda bile yüksek seviyelerde tespit edilebilir. (18)

Troponinler , tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi 3 polipeptitten oluşur: tropomiyoze bağlanan troponin T (TnT), aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi sağlayan troponin I (TnI) ve kalsiyuma bağlanarak yapısal değişikliklere neden olan troponin C (TnC). Makromolekular kompleks aktin'in miyozin ile etkileşerek kas lifi kasılmasını başlatmasına izin verir.



Şekil 2.2. Troponin kompleksi (19)

Tn-T troponinin tropomiyoze bağlanmasını sağlar, 33 k-Da ağırlığındadır. Dokuda çoğunlukla troponin-tropomiyozin kompleksine bağlı haldedir, az bir oranda sitoplazmada serbest halde bulunabilir. TnT üç genden birinden türetilir: TNNT1 (kromozom 19q13.4) iskelet

kasındaki yavaş troponin T'yi kodlar, TNNT2 (kromozom 1q32) kardiyak troponin T'yi kodlar ve TNNT3 (kromozom 11p15.5) iskelet kasındaki hızlı troponin T'yi kodlar.

Tn-I 24 k-Da ağırlığında olup aktin tropomiyozin kompleksindeki miyozin köprülerinin oluşmasını önleyen ve çizgili kas kasılmasını engelleyen troponin kompleksinin inhibitör görevini üstlenir. Benzer şekilde troponin I'i kodlayan üç gen vardır, üç izoform halinde (kardiyak, yavaş kasılan iskelet kası, hızlı kasılan iskelet kası) bulunur ve bunlardan yalnızca biri TNNT3 (kromozom 11p15.5) kalbe özgüdür. Tn-I plazmada başlıca troponin- tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur, küçük bir oranı (%2,5) serbest halde sitoplazmada bulunabilir. Tn-I'nın amino-teminal ucunda bulunan iki serin kalıntısının c-AMP bağımlı fosforilasyonu sonucunda kalsiyum bağlayan protein olan Tn-C kalsiyuma olan affinitesi azalır bu da aktin monomerleri ile miyozin ağır zincirinin etkileşiminin inhibe olmasına neden olur.

Tn-C 18 k-Da ağırlığında olup, kalsiyuma yönelik 4 bağlanma yeri mevcuttur. Üç polipeptid arasında tek bir genden üretilen tet peptittir. Hem kalp, hem iskelet kasında eksprese edilir. Kalp ve iskelet kasında bulunan izoformları benzer yapıda olduğu için kardiyak özgüllüğü düşüktür.

Sağlıklı bir kişide periferik kanda cTn düşük düzeylerde; ancak, miyosit hasarı durumunda, erken dönemde sitozolik havuzdan, geç dönemde ise kontraktıl aparatustan periferik kana salınma nedeniyle ölçülebilen düzeylere erişmektedir. Akut miyokard hasarı sonrası 2-4 saat içinde kan düzeyleri yükselmekte, 24 saatte zirveye ulaşmakta, sonrasında yaklaşık 2-3 hafta kadar kan cTn düzeyleri yüksek seyretmektedir. CK-MB düzeyinden farklı olarak uzun süreli yüksekliğinin nedeni, cTn'nin geç dönemde kontraktıl aparatustan salınımının devam etmesidir.

Troponin analizinin, kalp dışı cerrahi sırasında erken perioperatif miyokard hücre hasarının teşhisinde güvenilir bir araç olduğu zaten gösterilmiştir. CTnI testi şu anda miyokard hasarının en duyarlı ve spesifik belirteci gibi görünmektedir. Bununla birlikte, kalp cerrahisi sonrasında perioperatif MI için eşik değeri henüz tam olarak belirlenmemiştir ve cerrahi prosedürün kendisine göre farklılık gösterebilir; örneğin KABG sonrasında aort kapak replasmanına göre daha yüksek olabilir.

2.3.2. Kreatin Kinaz ve MB formu

Kreatin Kinaz (CK): Çizgili kas, kalp kası, beyin, prostat, uterus gibi dokularda bulunan ve kas metabolizmasının temel enzimi olarak ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize ederek kreatini kreatin fosfata dönüştüren sitoplazmik bir enzimdir. CK, 2 subünitenin (M ve B) birleşmesiyle oluşan dimerik bir moleküldür. CK'nın CKMM, CKMB ve CKBB olmak üzere 86-89 kDa ağırlığında 3 izoenzimi bulunmaktadır.

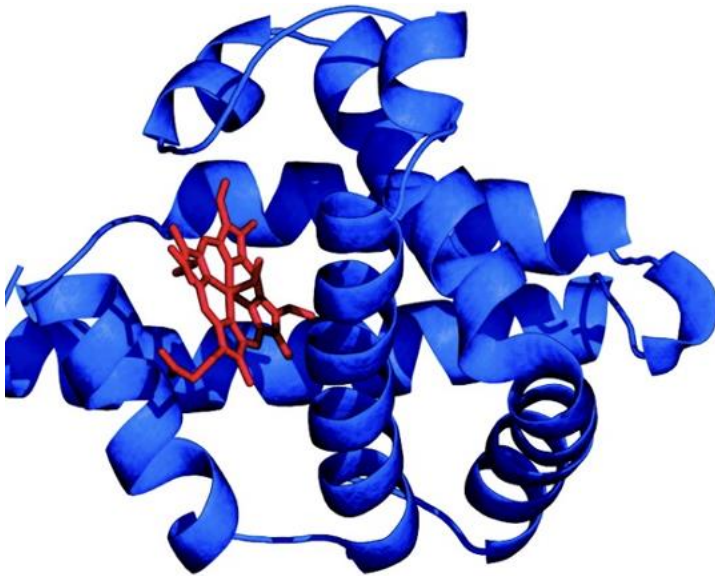
CK-MM, çizgili kasta bulunan ve toplam CK'nin yaklaşık %97'sini oluşturan ana izoenzimdir. CK-MB esas olarak toplam CK aktivitesinin yaklaşık %15-40'ını oluşturan kalp kasında bulunur ve geri kalanı CK-BB'dir. CK-BB beyin, bağırsak ve idrar sistemlerinde bulunan baskın izoenzimdir. İskelet kası CK-MB, toplam CK aktivitesinin %2-3'ünü üretir; iskelet kası yaralanması olan hastalarda CK ve CK-MB düzeyleri artmış olabilir. Serum toplam CK aktivitesi ve CK-MB konsantrasyonu, miyokard hasarını takiben eş zamanlı olarak artar.

CK-MB için MB izoenziminin iki izoformu tanımlanmıştır : serum formu – CK-MB1 ve doku formu CK-MB2 olarak adlandırılmıştır. Normal plazmada CK-MB izoformları birbirleriyle 1:1 oranında denge halinde bulunur. Doku CK-MB2'nin salınımı plazmadaki fraksiyonunu artırır; CK-MB2:CK-MB1 oranındaki 1:1'den 2:1'e bir değişiklik, CK-MB'nin plazma konsantrasyonunda gözle görülür bir değişiklik olmamasına rağmen, yüksek voltajlı jel elektroforezi kullanılarak belirlenebilir. Miyokard hasarından sonraki 2 ila 4 saat arasında plazmadaki her iki izoformun oranındaki önemli dalgalanmalar tespit edilebilir. Sistemik ileriye dönük çalışmalar, CK-MB izoformlarının miyokard hasarının erken bir belirteci olarak görev yaptığını doğrulamış ve ayrıca tanı kriteri olarak 1.5:1'in üzerinde bir CK-MB2:CK-MB1 oranı saptamıştır. İzofom oranı yaralanmadan sonraki 18-30 saat içinde normale döner. Bir olaydan en az 6 saat sonra toplanan bir numunedeki normal 1:1 izoform oranının, miyokard enfarktüsü teşhisini etkili bir şekilde dışladığı öne sürülmüştür. Normal değerlere hızlı dönüş, CK-MB izoformlarını, yeniden enfarktüsün doğrulanması için mevcut en iyi laboratuvar araştırması haline getirir. Ne yazık ki, kullanılan analitik prosedür (yüksek voltajlı jel elektroforezi) özel olarak tasarlanmış ekipman ve büyük miktarda teknik uzmanlık gerektirir ve bu nedenle günlük/rutin kullanım için uygun değildir. CK-MB, miyokard enfarktüsü için hem duyarlı hem de spesifik bir belirteçdir. CK-MB genellikle miyokard enfarktüsü olayından 3-4 saat sonra anormal hale gelir, 10-24 saatte zirveye ulaşır ve 72 saat içinde normale döner.

Kardiyak troponinlerin kullanımından önce, akut MI tanısı için tercih edilen biyokimyasal belirteç CK-MB izoenzimiydi. Akut MI tanısı için en yaygın olarak kullanılan kriter, tanısal eşik seviyesinin üzerinde iki seri CK-MB yükselmesi veya normalin üst sınırının iki katından fazla tek bir sonuçtu. CK-MB miyokardda daha yoğun olmasına rağmen, iskelet kasında da bulunur ve travma, ağır efor, miyopati gibi bir dizi klinik durumda yanlış pozitif yükselmeler meydana gelir.

2.3.3. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kaslarında bol miktarda bulunan, demir ve oksijen bağlayan bir hem proteindir ve molekül ağırlığı 16,8 kDa'dır. İskelet ve kalp kasının %2'ni oluşturur. Miyogloblin, kas dışında hiçbir dokuda bulunmaz, ancak kas hasarı sonucu kan dolaşımında bulunabilir. Akut miyokard enfarktüsü (AMI) için duyarlı bir belirteçtir ancak özgüllüğü yoktur. Düşük molekül ağırlıklı olduğu için yaralanma sırasında miyokarddan hızla salınır ve 24 saat içinde hızla böbreklerden atılır. Miyogloblin, hızlı kinetiği nedeniyle akut bir olayın başlangıcından sonraki erken dönemde ilk 30 dakikada yükselir ve bu nedenle kardiyak hasarın erken tespiti ve/veya dışlanması için önemli bir biyobelirteçtir. Tüm AMI hastalarında 6-10 saat içinde yükselir ve 12. saatte zirveye ulaşır. Kalbe özgü değildir ve iskelet kasında yüksek miktarda bulunur, bu nedenle akut MI tanısında yeri sınırlıdır. Bu nedenle AMI tanısında CK-MB, cTnT, EKG ve klinik bulgular dikkate alınmalıdır. Ancak enfarktüs boyutunun ve reperfüzyonun değerlendirilmesinde yararlı olduğu unutulmamalıdır.



Şekil 2.3. Miyogloblin zincirinin şematik görünümü. (20)

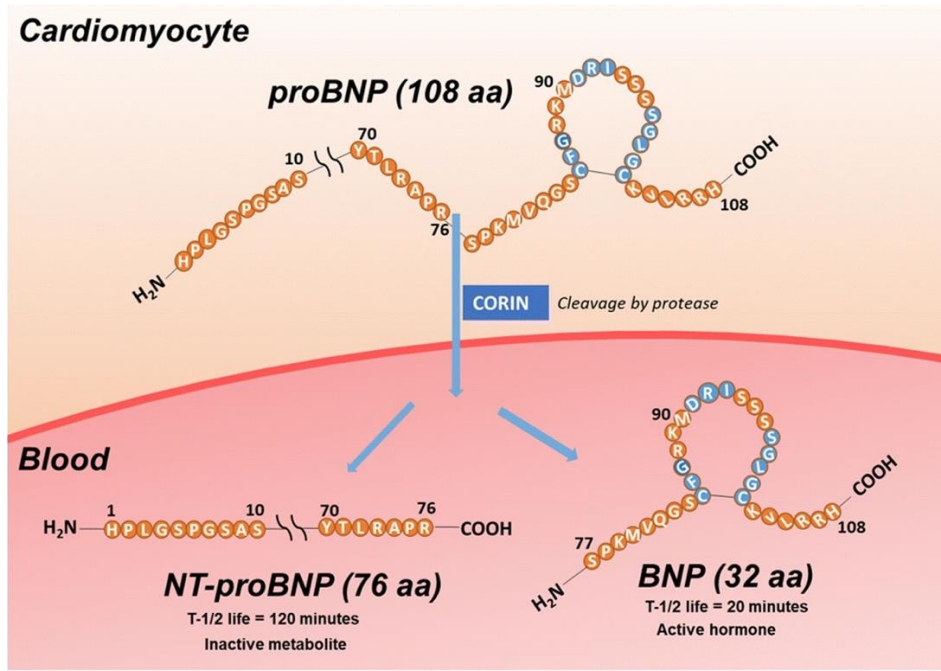
Mb'in spesifitesi, karbonik anhidraz III (CA-III) ek belirteci ile artırılabilir. CA-III başlıca çizgili kasta bulunur ve miyokardiyumdaki düzeyi çok düşüktür. Çizgili kas hasarında kanda hem Mb hem de CA-III beraber artış gösterir. Kardiyak doku hasarında kanda büyük oranda Mb artışı gözlenir ve eğer infarkt olmuşsa Mb/CAIII oranının dikkate alınması çok daha önemli hale gelmektedir. CA- III'ün normal serum değeri 13-29 µg/L arasında değişmektedir. Bir hastada serum Mb konsantrasyonu >110 µg/L ölçülmüş ve hesaplanan Mb/CA-III oranı >3,21 ise AMI işaret eder. Mb'in serum düzeylerindeki artış, özellikle infarkt alanının yeniden kanlanması (reperfüzyon) sonra hızlanır.

2.3.4. Pro-BNP

Beyin tipi natriüretik peptid (BNP) olarak da adlandırılan B tipi natriüretik peptid, ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edildikten sonra tanımlandı. Ancak çok geçmeden esas olarak kalpten kaynaklandığı ve bir kalp hormonunu temsil ettiği anlaşıldı.

BNP, 17 amino asit halkasından ve iki sistein molekülü arasında bir disülfid köprüsünden oluşan karakteristik biyokimyasal yapıya sahiptir. BNP sentez ve salgısının ana kaynağı ventriküler miyokarddır. 108 amino asitten oluşan bir prehormon (proBNP) olarak sentezlenir. Dolaşıma salındıktan sonra eşit oranlarda C-terminal parçasını temsil eden biyolojik olarak aktif 32 amino asitli BNP'ye ve biyolojik olarak aktif olmayan 76 amino asitli N-terminal fragmanına (NT-proBNP) bölünür.

Her iki molekül de sürekli olarak salınır ve kanda tespit edilebilir. BNP'nin yarı ömrü 20 dakika iken NT-proBNP'nin yarı ömrü 120 dakikadır; bu, her iki molekül de eşit molar oranlarda salınmasına rağmen neden NT-proBNP serum değerlerinin BNP değerlerinden yaklaşık altı kat daha yüksek olduğunu açıklamaktadır.



Şekil 2.4. ProBNP'den NT-proBNP ve BNP sentezinin yolları. (21)

Başlangıçta BNP ve NT-proBNP yalnızca kalp yetmezliğinin biyobelirteçleri olarak kabul ediliyordu. Ancak son zamanlarda her iki belirtinin de akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalığındaki önemine ilişkin artan miktarda yeni veri bulunmaktadır. (22), (23)BNP ve NT-proBNP değerlerindeki artışın altında yatan patofizyolojik sürecin, artan duvar stresine yol açan miyokard iskemisinin neden olduğu sol ventriküler sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, ventriküler duvar stresinden bağımsız olarak miyokardiyal iskemiye yanıt olarak kardiyomiyositlerden BNP ve NT-pro BNP'nin doğrudan salındığını göstermektedir. (24) Ayrıca BNP'nin koroner girişim sırasında balonun şişirilmesiyle oluşturulan geçici miyokard iskemisinden sonra bile yükseldiği gösterilmiştir.

Akut iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini yansıtabilecek BNP düzeylerinin yükselmesi ile ilişkilidir ve çalışmalar, ventriküler duvar stresini azaltmayı amaçlayan iskemik kalp hastalıklarına yönelik daha agresif tedavilerin uygulanması için natriüretik peptid düzeylerinin bir kılavuz olarak kullanılmasını önermektedir.

Pro-BNP molekül ağırlığı 8.5 k-Da'dır. Klinik olarak miyokard enfarktüsünde ve kalp yetmezliğinde BNP'nin plazma düzeyi artar, ancak BNP'nin kalpten perikard boşluğuna salınma mekanizması açık değildir. Önceki çalışmalar, her iki natriüretik peptidin de ağırlıklı olarak ventrikülden perikardiyal boşluğa salgılandığını göstermiştir. Perikardiyal sıvıdaki natriüretik

peptitlerdeki artışın gerginliğe bağlı bir tepki olduğu ortaya çıkmıştır ve perikard sıvısına salınan peptitler, parakrin bir mekanizma yoluyla kalp fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynuyor olabilir. Yapılan bir çalışmada perikard sıvısı venöz plazmaya göre daha yüksek konsantrasyonlarda ANP ve BNP içermektedir. Plazmadaki natriüretik peptitlerin yarı ömürleri nispeten kısa olduğundan, plazma seviyeleri çeşitli stresler nedeniyle hızlı ve büyük ölçüde değişir. Bu bulgular, perikardiyal sıvıdaki natriüretik peptit düzeylerinin, çeşitli kalp hastalıklarına bağlı sol ventriküler fonksiyon bozukluğu konusunda plazma düzeylerinden daha hassas, stabil ve doğru bilgi sağladığını göstermektedir. (25)

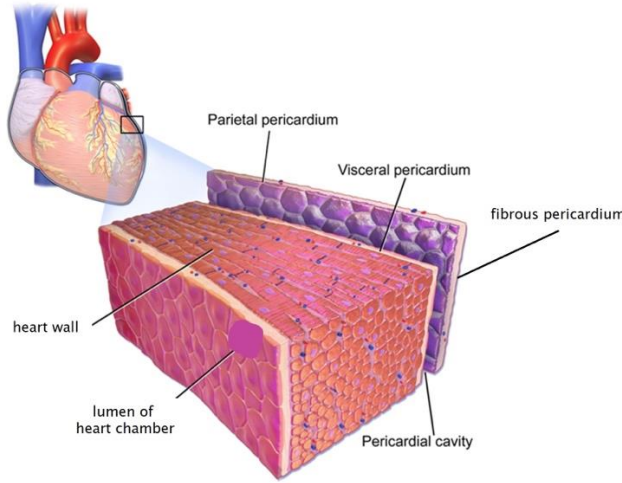
2.4. Perikard

2.4.1. Perikardın anatomisi

Perikard mezotelyal kökenli 2 tabakadan oluşur: dışta fibröz tabaka ve içte seröz tabaka. (26) Fibröz perikard daha kalın ve sağlam bir zardır. Kalbin içindeki hacim arttığında kalbin aşırı genişlemesini engelleyen sağlam bağ dokusundan oluşur. Diyaframın merkezi tendonu ile devam eden fibröz perikard kalbin epikardiyal yüzeyinde gevşek bir bağ dokusu ile bağlanmıştır ve tek katlı mezotel hücreleri içerir. Tepe noktası kalbin tabanındaki büyük damarların kökleriyle kaynaşmıştır. Kalp ve büyük damarların başlangıç kısmını içine alır, sonra visseral tabaka ile birleşir. (27)

Serozal perikard iki katmandan oluşur; kalbe ve epikardiyal yağa yapışan seröz bir visseral katman (epikardiyum) ve fibröz perikardın iç yüzeyini birlikte çizerek parietal perikardı oluşturan seröz bir katman.

Seröz perikard iki sinüs oluşturur: transvers ve oblik sinüs. (28) Bu sinüsler perikardiyal boşluk içindeki geçitlerdir. Transvers sinüs proksimal çıkan aort ve pulmoner arterin arkasında ve atriyumların ve süperior vena kavanın önünde kısa, seroza kaplı bir perikardiyal geçittir. Oblik sinüs perikardın daha önemli bir sinüsüdür ve ana hatlarının vena kava ve pulmoner venlerin terminal kısımlarının serözal çevreleri oluşturur. Perikardın daha önemli bir girintisi olan oblik sinüsün ana hatları, vena kava ve pulmoner venlerin terminal kısımlarının serozal çevreleri tarafından oluşturulan J şeklinde bir alandır.



Şekil 2.5. Perikardın anatomisi (29)

2.4.2. Perikardın fonksiyonları

Perikardın birçok fizyolojik rolü vardır:

1. Kalbin mediastende hareketini sınırlandırır, perikardın diyaframa, sternuma, büyük damarların adventisyasına bağlı olması nedeniyle kalbin sabitlenmesi mümkündür.
2. Kalbin aşırı dolmasını önler, fibroz tabaka kalbin boyutunun çok hızlı büyümesini önleyerek potansiyel boyutuna fiziksel sınır koyar.
3. Seröz perikard tabakaları arasındaki ince sıvı tabakası hareket ederken oluşturulan sürtünmeyi azaltır.
4. Fibröz perikard kalbin akciğer gibi enfeksiyona yatkın komşu organlar arasında fiziksel baryer görevi görür.
5. Mezotel hücrelerinden salgılanan prostasiklin (PGI₂) ve diğer maddeler, kalbin kasılması, koroner arterlerin vazodilatasyonu ve sempatik nöral düzenlemede önemli rol oynar.

Perikard boşluğu kapiller bir boşluktur ve içerisinde dinamik değişiklikler gösteren ve fizyolojik olan seröz sıvı bulunmaktadır. Perikard sıvısı kalp dokusundaki bütün hücrelerden salınan içerikleri barındırma özeliğine sahiptir. Sağlıklı bir bireyde fibroelastik perikardın

paryetal ve visseral tabakaları arasında 15-50 ml sıvı bulunur. Bu sıvı kayganlaştırıcı özellik veren fosfolipid ve elektrofizyolojik özelliği olan prostoglandinler içerir. Perikardiyal sıvı hem küçük ve hem de bazı büyük moleküllere geçirgendir, ve bu sayede serum ile serbest sıvı değişiminin olduğu dinamik bir denge sağlanır. Bu nedenden dolayı perikard sıvısına plazma ultrafiltratı da denilir. Perikardiyal sıvının ozmolarite ve protein konsantrasyonu plazmaya göre düşüktür ve yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru albümin, globülinler, makroglobulinler, fibrinojen bulunur. Normal perikard sıvısının net filtrasyon gradyanları göz önüne alındığında bir transuda olduğu tespit edilmiştir.

Paryetal perikardın mezotel hücreleri arasında, omentum ve mediastinal plevradakilere benzer şekilde perikard boşluğuna doğru çıkıntı yapan süt rengi noktalar vardır. Bu yapılar küboidal mezotelyal hücrelerle çevrenmiştir. Bu açıklıklar altta yatan submezotelyal lenfatik sisteme doğrudan erişim sağlayarak sıvının ve hücrelerin perikardiyal boşluktan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlar

Hücre popülasyonu ile ilgili olarak, insandaki normal perikardiyal sıvıdaki çalışmalar, heterojen bir hücre popülasyonunun varlığını göstermiştir. Mezotel hücreleri, lenfositler (%53), glanüositler (%31), makrofajlar (%12), eozinofiller (%1,7) ve bazofiller (%1,2) bulunmaktadır. Bu, perikard sıvısı “lenfositözünün” her zaman kritik olarak değerlendirilmesi ve yalnızca tüm hücre popülasyonunun %60'ını aştığında patolojik olarak nitelendirilmesi gerektiği anlamına gelir. (30)

2.4.3. Perikard sıvısında kardiyak biomarkerlar

Kardiyak biyobelirteçler, miyokardiyal hasarı değerlendirmek ve hastalarda prognozu değerlendirmek için önemli araçlar haline gelmiştir. Kardiyak biyobelirteç araştırmalarının ilgi alanlarından biri de perikardiyal sıvının analizidir. Perikardiyal sıvı kalbi çevreler ve kardiyak durumlar hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. (31)

Araştırmacılar, perikardiyal sıvıdaki kardiyak biyobelirteç seviyelerini analiz ederek, miyokardiyal hasarın veya diğer kardiyak durumların varlığı ve ciddiyeti hakkında bilgi edinebilirler. Bu bilgiler hastalara tanı koymada ve uygun tedaviyi belirlemede faydalı olabilir. Ayrıca, perikardiyal sıvıdaki kardiyak biyobelirteçlerin analizi, göğüs ağrısı veya diğer semptomların kardiyak ve kardiyak olmayan nedenleri arasında ayırım yapılmasına da yardımcı olabilir. (32) Kardiyak biyobelirteçlerin geleneksel kullanımlarına ek olarak, COVID-19 gibi

bulaşıcı hastalıklar bağlamında potansiyel faydalarını gösteren yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Örneğin, çalışmalar COVID-19'lu hastaların perikardiyal sıvısında kardiyak biyobelirteçlerin tespit edilebileceğini göstermiştir, bu da kalbin hastalık sürecine potansiyel olarak dahil olduğunu göstermektedir.(33) Genel olarak, perikardiyal sıvıda kardiyak biyobelirteçlerin analizi, miyokardiyal hasarı değerlendirmede, kardiyak durumları teşhis etmede ve özellikle göğüs ağrısı veya şüpheli kardiyak tutulum durumlarında uygun tedavi stratejilerini yönlendirmede değerli bir araçtır.

Koroner arter baypas cerrahisinden sonra prognostik bir faktör olarak perikardiyal sıvıdaki kardiyak biyobelirteçler son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Troponin ve B-tipi natriüretik peptid gibi bu biyobelirteçler miyokardiyal hasar ve kardiyak fonksiyon hakkında değerli bilgiler sağlar ve miyokard enfarktüsü veya kalp yetmezliği gibi komplikasyonların oluşumunu tahmin etmeye yardımcı olabilir ve klinisyenlere ameliyat sonrası hastaların yönetiminde yol gösterebilir. (34) Ayrıca araştırmalar, perikardiyal sıvıdaki eksozomların analizinin kalp hastalığı için tanısal ve terapötik potansiyele sahip olabileceğini göstermiştir. Perikardiyal sıvıdaki kardiyak biyobelirteçlerin incelenmesi, koroner arter baypas cerrahisinden sonra miyokardiyal hasarın ve kardiyak fonksiyonun inceliklerini anlamak için yeni olanaklar yaratmıştır. (31) Bu araştırma alanı yalnızca miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonların öngörülmesine ilişkin değerli bilgiler sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların ameliyat sonrası yönetiminde klinisyenlere potansiyel rehberlik de sununabilir. (35)

Perikardiyal sıvının klasik olarak plazmanın ultrafiltratı olduğu kabul edilir, fakat aynı zamanda iskemik kalp hastalığında kardiyak interstisyumun kompozisyonunu da yansıtabilir . Bir basınç gradyanı nedeniyle pasif difüzyon ve ultrafiltrasyon yoluyla perikard sıvısına ulaşan biyokimyasal parametreler, miyokard iskemisi olan vakalarda bu sıvıda serumdan daha erken saptanabilir. Bu da kalp ameliyatı geçiren hastalarda perioperatif miyokard iskemisinin saptanması açısından ilgi çekici olabilir. Perikardiyal sıvı, miyokardiyal hasar oluştuğunda interstisyel miyokarddan epikard yoluyla perikardiyal boşluğa geçebilen kardiyak troponin I (CTnI, 23.500 Da) ve miyogloblin (MG, 17.000 Da) dahil olmak üzere 40.000 Da'ya kadar moleküller içerebilir. Tersine, CK-MB epikarddan perikard sıvısına geçemeyecek kadar büyüktür (86.000 Da). (36)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 21.09.2023 tarihli 23-9.1T/37 No'lu etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Mayıs 2023 ve temmuz 2023 tarihleri arasında kliniğimizde koroner arter bypass operasyonu yapılan 43 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya elektif şartlarda izole KABG yapılan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Acil şartlarda operasyona alınan, KABG dışında ek girişim uygulanan, perikard sıvı örneğinde kan bulaşı olan, hemoperikardiyumu olan ve çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Bilinen koroner arter hastalığı olan, kardiyoloji kliniğince takip edilen, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran, koroner anjiyografi ve ekokardiyografi sonrası koroner arter bypass greftleme kararı alınan hastalar preoperatif anestezi bölümünce değerlendirildi, hastaların hematolojik, biyokimyasal, koagulasyon, kan grubu çalışmaları, göğüs radyografisi ve elektrokardiyografi değerlendirmesi yapıldı. Ek hastalıkları olan hastalardan ilgili branşların görüşü alınarak operasyon programına alındı.

Operasyon öncesi premedikasyon yapılarak hasta monitorize edildi, elektrokardiyografi leadleri yerleştirildi. Radial ve ya femoral arter yoluyla invaziv arter monitorizasyonu yapıldı. Entübe edildikten sonra santral venöz kateterizasyon (juguler ve ya femoral) yapıldı. İdrar sondası ve vücut ısısı takibi için özofageal prob takıldı.

Uygun saha temizliği sonrası steril drape ile örtüldükten sonra median sternotomi sonrası operasyona başlandı. Uygun heparinizasyon sonrası LİMA pedikülü ile çıkarılarak distal akımı kontrol edildi. Çok damar hastalığı olan hastalarda safen ven kondüit olarak hazırlandı. Ardından perikard ters Y şeklinde açıldı. Takiben steril enjektör yardımı ile kan bulaşı olmadan 2 cc perikardiyal sıvı aspire edildi. Eşzamanlı olarak anestezi hekimi tarafından operasyon öncesi invaziv şekilde kanüle edilen radial veya femoral arterden 2 cc örnek çalışmamızda kullanılmak için alındı. Alınan örnekler ayırıcı jel içeren biyokimya tüplerine konularak bekletilmeden Ege Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarına götürüldü. Cobas E 601 ve Cobas E 602 analizatörlerinde Preclean-M solüsyonu kullanılarak soğutulmuş reaktifler 20 C'ye getirildi. Anatile özgü antikorlar, rutenyum kompleksi ve streptavidin kaplı mikropartiküller ile sandviç kompleksi oluşturularak Elecsys yöntemi ile çalışıldı. Analizatörde

her nümunenin analit konsantrasyonunu (ng/L, U/L ve µg/L cinsinden) otomatik olarak hesaplandı. Ölçüm aralığının üzerinde olan nünuneler Diluent MultiAssay ile seyreltilti.

Tüm hastalarda aorta-two stage kanulasyon sonrası kardiyopulmoner bypass eşliğinde operasyona başlandı. Kross klemp ve antegrad kardiyopleji kanülünden verilen potasyumlu kan kardiyoplejisi ile diyastolik arrest sağlandı. Öncelikli olarak venöz kondütlerin distal anastomzoları yapıldı, daha sonra LİMA grefti LAD'deki arteriotomiye prolen sütünle kontinue teklikle anastomoze edildi. Kross klemp kaldırılması sonrası side klemp konuldu, punch yardımı ile proksimal anastomoz yerleri ayarlandı, boy ölçümü yapıldı, venöz kondütlerin proksimal kısımları asendan aortada açılan deliklere end to side anastomoze edildi. Aortadan hava çıkışı sağlanarak side klemp kaldırıldı. Mediastene ve gerekli ise sağ ve sol torakslara drenler konuldu. Tüm hastalara epikardiyal pacemaker teli konuldu. Düşük kardiyak debi olan hastalara intraaortik balon pompası takılması işlemi yapıldı.

Kanama kontrolunu takiben sternum kapatılarak operasyona son verildi, hasta yoğun bakıma transfer edildi. Çalışmaya alınan hastalarda cerrahi operasyon tekniğinde hiçbir değişiklik yapılmadı.

Verilerin İstatiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler ortanca, ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalarda kategorik değişkenlerde Ki-kare testi, niceliksel değişkenler için Independet t-testi, One Way Anova testi kullanılmıştır

4. BULGULAR

KABG operasyonu yapılan hastalarda sternotomi sonrası perikard açılımından sonra eşzamanlı arteriyel kan ve perikard sıvısından kan örnekleri alınarak troponin, CK, CK-MB, miyoglobin, pro-BNP düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın ortalama yaşı 62.8 yıl (± 8.394) olarak saptandı, ortalama boy 170 (± 7.47), ortalama vücut ağırlığı 81,7 (± 13.35) olarak görüldü. Hastaların 8'i (%18,6) kadın, 35'i (%81,4) erkekti. Hastaların ek hastalıklarına bakıldığında en sık %65,1

oranında HT tespit edildi, bunu %58,1 oranında DM takip ediyordu. Bunun dışında KBY tanılı 1 hasta (%2,3), karaciğer yetmezliği tanılı 1 hasta (%2,3), KOAH tanılı 1 hasta (%2,3), astım tanılı 2 hasta (%4,7), OSAS tanılı 1 hasta (%2,3) mevcuttu. 1 (%2,3) hastada SVO öyküsü mevcuttu.

Hastaların transtorasik Ekokardiyografi ile yapılan kalp kontraksiyon ve kapak fonksiyonları açısından yapılan tetkikte ortalama EF %55,3 ($\pm 7,68$) olarak saptanmıştır. (en düşük %30, en yüksek %61). (Düşük EF ($\leq$ %40)). Hastaların 4'ü (%9,3) düşük EF'li hastalardı. 1 hasta (%2,3) operasyon öncesi AF ritmindeydi. 3 hastada (%7) LAD stent, 5 hastada (%11,6) RCA stent, 1 hastada (%2,3) CX stent vardı. 8 hastada (%18,6) aort kapak patolojisi mevcuttu. Bunların 2'sinde (%4,7) AY 1', 2'sinde (%4,7) AY 1-2', 3'ünde (%7) AY2, 1'inde (%2,3) hafif aort darlığı mevcuttu. 38 hastada (%88,4) mitral kapak patolojisi vardı. Bunların 27'sinde (%62,8) MY 1', 7'inde (%16,3) MY1-2', 4'ünde (%9,3) MY2' vardı. 38 hastada (%11,6) triküspit kapak yetmezliği mevcuttu, bunların 29'sunda (%67,4) TY 1', 5'inde (%11,6) TY1-2', 3'ünde (%7,0) TY 2', 1'inde (%2,3) TY 2-3' mevcuttu. 11 hastada (%25,6) LMCA darlığı mevcuttu.

Hastalara ait demografik ve ekokardiyografik veriler tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların preoperatif demografik ve klinik verileri

Parametreler	
Yaş	Ortalama 62,8 yıl (41-76)
Kilo	Ortalama 81,7 kg (60-115)
Boy	Ortalama 170 cm (155-187)
VKİ	Ortalama 27,8 (20-42)
Cinsiyet	
Kadın	8 (%18,6)
Erkek	35 (%81,4)
Ek hastalık	
Hipertansiyon	28 (%65,1)
Diabetes Mellitus	25 (%58,1)
Karaciğer yetmezliği	1 (%2,3)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (%2,3)
KOAH	1 (%2,3)

Astım	2 (%4,7)
OSAS	1 (%2,3)
Pulmoner ödem	1 (%2,3)
Hipotiroidi	4 (%9,3)
SVO	1 (%2,3)
BPH	1 (%2,3)
KAS	1 (%2,3)
Bipolar bozukluk	1 (%2,3)
EF	
Ortalama EF	%55,3 (%30-%61)
Düşük EF ($\leq$ %40)	4 (%9,3)
Aort kapak patolojisi	8 (%18,6)
AY1'	2 (%4,7)
AY 1-2'	2 (%4,7)
AY2'	3 (%7,0)
AD	1 (%2,3)
Mitral kapak patolojisi	38 (%88,4)
MY 1'	27 (%62,8)
MY 1-2'	7 (%16,3)
MY 2'	4 (%9,3)
Triküspit kapak hastalığı	38 (%88,4)
TY 1'	29 (%67,4)
TY 1-2'	5 (%11,6)
TY 2'	3 (%7,0)
TY 2-3'	1 (%2,3)

VKİ:Vücut kitle endeksi; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; OSAS: Obstruktif uyku apne sendromu; SVO: Serebrovasküler olay; BPH: Benign prostat hiperplazisi; KAS: Karotis arter stenozu; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; AY: Aort yetmezliği; AD: Aort darlığı; MY: Mitral yetmezlik; TY: Triküspit yetmezlik.

Perioperatif ve intraoperatif verilerine bakıldığında preoperatif dönemde hastaların 2'sine (%4,7) düşük kardiyak debi nedeniyle intraaortik balon pompası (İABP) uygulanmıştı. 1 hastaya (%2,3) tek damar KABG, 7 hastaya (%16,3) 2 damar KABG, 21 hastaya (%48,8) 3 damar KABG, 14 hastaya (%32,6) 4 damar KABG uygulanmıştır. Hastaların ortalama kros-
klemp (X-clemp) süresi 61,5 dk ($\pm 20,24$); ortalama kardiyopulmoner by-pass (CPB) süresi 107,2 dk ($\pm 43,7$); kardiyopleji miktarı 2277 cc ($\pm 546,8$) olarak belirlenmiş, tüm preoperatif ve perioperatif veriler tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların operasyon öncesi biyokimyasal değerleri ve operasyon bilgileri

Parametre	Preop HCT	HDL	LDL	Trigliserid	Preop troponin	X-clemp	CPB	Kardiyopleji
Sayı	43	43	43	43	43	43	43	43
Ortalama $\pm$ Std	42 $\pm$ 4,79	42,3 $\pm$ 11,46	99,5 $\pm$ 48,02	178,7 $\pm$ 102,9	893 $\pm$ 3985,2	61,5 $\pm$ 20,2	107,2 $\pm$ 43,7	2277,9 $\pm$ 546,8
Minimum	27	19	28	41	13	17	32	1500
Maximum	49,4	70	271	550	26037	135	303	3600
Operasyon		Ortalama						
KABG x 1		1 (%2,3)						
KABG x 2		7 (%16,3)						
KABG x 3		21 (%48,8)						
KABG x 4		14 (%32,6)						

HCT: hematokrit; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; CPB: kardiyopulmoner bypass süresi. X-clemp: Kross klemp süresi; KABG: Koroner Arter Bypass Graftleme Operasyonu.

Hastaların operasyon sırasında perikard sıvısından alınan örneklerde 3 hastada (%6,9) troponin düzeyi negatifti (<13 ng/L), 6 hastada (%13,9) >100 ng/L, 4 hastada (%9,3) >1500 ng/L, 1 hastada (%2,3) > 20.000 ng/L 'di. Serumdan alınan örneklerde 29 hastada (%67,4) troponin negatifti (<13 ng/L) , 5 hastada (%11,6) >100 ng/L, 2 hastada (%4,7) >1000 ng/L'di. Perikard ve serumdan alınan örneklerinde troponin oranı (P/S) 24 hastada (%55,8) 20'nin üzerindeydi. Perikard sıvı örneğinde 21 hastada (%48,8) CK düzeyi 30 U/L ve altındaydı, serumdan alınan örneklerde 29 hastada (%67,4) CK düzeyi 50 U/L ve üzerindeydi. Perikard sıvı örneklerde CK-MB düzeyi 27 hastada (%62,7) negatifti ($<1\mu\text{g/L}$) , serum örneklerinde 12 hastada (%27,9) $>2 \mu\text{g/L}$ 'di. 30 hastada (%69,7) perikard ve serum CK-MB düzeylerinin oranı <1 'di. 5 hastada (%11,6) perikard sıvısındaki miyogloblin oranı negatifti ($<21 \mu\text{g/L}$), 9 hastada (%20,9) perikard sıvısındaki miyogloblin oranı $>100 \mu\text{g/L}$ 'dü. 29 hastada (%67,4) perikard sıvısı ve serum örneklerinde miyogloblin oranı >1 'di. Hastaların 9'da (%20,9) serum örneklerindeki pro-BNP düzeyi negatifti (<50 ng/L), 25 hastada (%58,1) perikard sıvısındaki pro-BNP düzeyi >500 ng/L'dü. 19 hastada (%44,1) perikard ve serum örneklerindeki pro-BNP oranı >5 'di. Perikard ve serumdan alınan örneklerde ortalama, ortanca, minimum ve maksimum kardiyak enzim düzeyleri tablo 4.3'de verilmiştir.

Hastalar operasyon sonrası Kalp Damar Cerrahisi postoperatif yoğun bakıma alındı, hastaların takibi sırasında vazoaaktif inotrop skorları, mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda kalış süresi ve postoperatif dönemde ortaya çıkan istenmeyen olaylar açısından takip edilerek veriler toplandı.

Hastaların vazoaaktif inotrop skoru $VİS = \text{Dopamin dozu (mcg/kg/dakika)} + \text{Dobutamin dozu (mcg/kg/dakika)} + 100 \times \text{Adrenalin dozu (mcg/kg/dakika)} + 10 \times \text{Milrinon dozu (mcg/kg/dakika)} + 10000 \times \text{Vasopressin dozu (units/kg/min)} + 100 \times \text{Noradrenalin dozu (mcg/kg/dakika)}$ formülüne göre hesaplanmıştır ve en yüksek rakam baz alınmıştır. (37)

Hastaların post-operatif yoğun bakım değerlerinin dağılımı tablo 4.4'te gösterilmiştir. Bu tabloya göre post-operatif ortalama mekanik ventilasyon süresi 8,79 saat ($\pm 5,99$), yoğun bakım süresi 1,41 gün ($\pm 1,21$), post-operatif hospitalizasyon süresi 7,62 gün ($\pm 2,78$), drenaj miktarı 512,7 cc ($\pm 299,4$), inotrop skoru 9,03 ($\pm 31,89$), GPI 0,34 ($\pm 0,61$), Euroscore 5,05 ($\pm 5,55$) olarak görülmektedir. 24 saatten uzun süren ventilasyon süresi uzamış ventilasyon süresi olarak tanımlanmıştır. (38) Hastaların 2'de (%4,7) tekrar girişim uygulanmıştır, 1 hastada (%2,3) sternum dehissansı nedeniyle, 1 hastada (%2,3) kanama nedeniyle tekrar girişim

yapılmıştır. Mortalite 1 hastada (%2,3) görülmüştür. 3 hastada (%7,0) solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım takibinde CPAP ihtiyacı gelişmiş, 4 hastada ventriküler aritmi (%9,3), 5 hastada (%11,6) atriyal fibrilasyon, 1 hastada (%2,3) plevral efüzyon, 1 hastada (%2,3) pnömotoraks, 1 hastada (%2,3) sternal enfeksiyon gelişmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların kardiyak enzim düzeyleri ve oranları (perikard/serum düzeyi)

Parametre	Sayı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maximum
p.trop	43	913,8 (± 3866)	33	1	24992
p. CK	43	101,8 (± 250)	32	9	1287
p. CK-MB	43	1,72 ($\pm 1,47$)	1,0	1	6,79
p. MYB	43	125,43 ($\pm 307,0$)	41,9	1	1896
p. BNP	43	3003,54 (± 7817)	609,2	85	31499
s.trop	43	127 (± 361)	1,0	1	1731
s. CK	43	73,3 ($\pm 42,7$)	67	24	222
s. CK-MB	43	2,38 ($\pm 3,39$)	1	1	23
s. MYB	43	63,8 ($\pm 25,82$)	1,57	34,3	177,60
s. BNP	43	860,36 (± 2478)	130	1	13944
Trop oranı	43	24,5 ($\pm 25,6$)	23	1	145
CK oranı	43	1,36 ($\pm 3,50$)	0,45	0,15	22,1
CK-MB oranı	43	0,97 ($\pm 0,79$)	0,73	0,04	4,41
MYB oranı	43	1,95 ($\pm 4,43$)	0,78	0,01	25,9
BNP oranı	43	49,06 ($\pm 102,6$)	4,27	0,64	346,0

CK: kreatin kinaz; CK-MB: kreatin kinaz miyokardiyal bant; MYB: miyogloblin; BNP: Beyin natriüretik peptit.

Tablo 4.4. Hastaların postop yoğun bakım değerlerinin dağılımı

Parametre	MV süresi	YB süresi	Postop hospitalizasyon	Drenaj	İnotrop skoru	GPI	Euroscore
Sayı	43	43	43	43	43	43	43
Ortalama $\pm$ Std.	8,79 $\pm$ 5,9	1,41 $\pm$ 1,21	7,62 $\pm$ 2,78	512,7 $\pm$ 299,4	9,03 $\pm$ 31,89	0,34 $\pm$ 0,61	5,05 $\pm$ 5,55
Minimum	4	1	1	0	0	0	2,4
Maximum	42	8	15	1750	210	2	38,9

GPI: Glaskow Prognostik İndeks; MV: mekanik ventilasyon; YB: yoğun bakım

Post-operatif AF gelişimi KABG operasyonu sonrası en sık görülen istenmeyen olaydır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda post-operatif atrial fibrilasyon (POAF) erkek hastalarda daha fazla görülmüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. (p 0.663) İlginç bir şekilde çalışmamızda akciğer hastalığı olan hiçbir hastada postoperatif dönemde atrial fibrilasyon gelişmedi. Atrial fibrilasyon görülen 5 hastamızda da tanı konulmuş akciğer hastalığı yoktu.

LMCA lezyonu ve post-operatif AF gelişimine bakıldığında LMCA lezyonu olmayanlarda postoperatif AF gelişme oranı daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0.380) Yine pre-operatif dönemde herhangi bir sayıda stent implantasyonu yapılmış olmak ile hiç stent takılmamış hastalar karşılaştırıldığında postoperatif atrial fibrilasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0.778) Pre-operatif dönemde atrial fibrilasyonda olan tek bir hastamız vardı o hasta da postoperatif dönemde sinüs ritmi ile takip edilip taburcu edildi. POAF gelişen 5 hastamız da pre-operatif dönemde sinüs ritminde olan hastalardı.

Pre-operatif aort kapak yetmezliği hangi derece olursa olsun hiçbir hastamızda postoperatif dönemde atrial fibrilasyon gelişmedi. Atrial fibrilasyon gelişen 5 hastamızda yapılan pre-operatif transtorasik ekokardiografi tetkiklerinde normal aort kapak fonksiyonuna sahipti.

Mitral kapak yetmezliği ve postoperatif atrial fibrilasyon gelişimi karşılaştırıldığında preoperatif 3. Derece mitral yetmezliği olan hastalarda atrial fibrilasyon birinci ve ikinci derece yetmezliği olanlara ya da mitral kapak yetmezliği olmayanlara oranla daha sık görülmüş ancak

aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.479$) Hastalarımızın triküspit kapak fonksiyonlarına baktığımızda postoperatif dönemde atrial fibrilasyon gelişen tüm hastalarımızda birinci derece triküspit yetmezliği vardı. Triküspit kapak fonksiyonu ile postoperatif atrial fibrilasyon gelişimi arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.373$)

Çalışmamızda yapılan bypass sayısı ve pre-operatif intraaortik balon pompası takılması ile postoperatif AF gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Bypass sayısı için $p=0.794$, İABP takılmış olmak için $p=0.779$)

Çalışmamızda post-operatif drenaj miktarı ile post-operatif AF arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur. ($p=0,02$), bunun de drenaja bağlı anemiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışılan kardiyak biyomarkerlar ile postoperatif AF gelişimi arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi yapılarak araştırıldığında serumda sadece troponin değerinin yüksek olması postoperatif AF gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$). Serumda bakılan diğer hiçbir kardiyak biyomarker postoperatif AF gelişimi için risk faktörü oluşturmazken perikardiyal sıvıda yapılan analizde miyogloblin ve BNP değerlerinin yüksek saptanması postoperatif AF gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu iki değere ait p değerleri sırasıyla 0.021 ve 0.046 olarak hesaplanmıştır. Görüldüğü gibi serum ve perikard sıvısında farklı biyomarkerlar postoperatif atrial AF için anlamlı risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Vücut sıvılarından alınan bu örneklerin ölçüm sonuçlarının bir-birine oranı ve postoperatif AF gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında bu kez her iki vücut sıvısında da AF için anlamlı risk faktörü olarak ortaya çıkmayan CK ve CKMB anlamlı birer risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Bu iki kardiyak biyomarker için yapılan lojistik regresyon analizinde p değerleri CK oranı için 0.016 CKMB için 0.011 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların hesaplanan pozitif inotrop skoru ve çalışılan kardiyak biyomarkere bakıldığında serumdan alınan hiçbir kardiyak biyomarkerın yüksek olması postoperatif yüksek inotrop skoru ile anlamlı olarak ilişkilendirilememişken perikardiyal sıvıdan alınan troponin değerinin yüksek olması yüksek postoperatif pozitif inotrop skoru ile istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0.045$) Çalışılan kardiyak biyomarkerların bir-birine olan oranlarına bakıldığında hiçbirinin yüksek pozitif inotrop skoru ile anlamlı olarak ilişkilendirilemediği görülmüştür.

Çalışılan kardiyak biyomarkerlar ve mekanik ventilasyon zamanına bakıldığında serumdan alınan örneklerden sadece BNP değerinin yüksek olması uzamış mekanik ventilasyon ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p=0.011$) BNP değerinin sadece serumda yüksek olması

değil, aynı zamanda perikard sıvısında yüksek olması da uzamış mekanik ventilasyonla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p=0.008$) Perikard sıvısında sadece BNP değerinin değil CKMB değerinin yüksek olması da uzamış mekanik ventilasyon süresi ile ilişkilendirilmiştir ($p=0.028$) Vücut sıvılarından alınan kardiyak biyomarkerların birbirine oranı ile mekanik ventilasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hiçbir kardiyak biyomarkerın vücut sıvılarında ölçülen değerlerinin oranı uzamış mekanik ventilasyon ile anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir. Bu durum hastanın genel durumu, fonksiyonel kapasitesi, eşlik eden AC hastalığının olup olmaması gibi durumların mekanik ventilasyon süresini belirlemede miyokard hasarını gösteren biyomarkerlardan daha etkili olduğunu destekleyebilir.

Çalışılan kardiyak biyomarkerlar ile yoğun bakımda kalış süresi arasındaki ilişkiye bakıldığında perikard sıvısında hem CK-MB hem de BNP düzeyinin yüksek olması uzamış yoğun bakım süresi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir, her iki kardiyak biyomarker için p değerleri sırasıyla 0.013 ve 0.048 olarak hesaplanmıştır. BNP değerinin sadece perikard sıvısında değil serumda yüksek olması da uzamış yoğun bakım kalış süresi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p=0.016$). Vücut sıvılarından çalışılan kardiyak biyomarkerların herhangi bir tanesinin birbirine oranının yüksek olması uzamış yoğun bakım süresi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı mortalite ve morbidite sonuçları ile tüm dünyada ölümün önde gelen nedenlerinden biridir. Erken revaskülarizasyon postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Prognozu iyileştirmek ve postoperatif sonuçları öngörmek amacıyla birçok parametreler kullanılmaktadır. Bunlardan biri de perikard sıvısında kardiyak biyomarkerların düzeyinin ölçülmesidir.

Akut koroner sendromda koroner arterlerin tıkanması ve göğüs ağrısını takiben 20 dk sonra hücre düzeyinde geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelmektedir, bu nedenle AKS'nin tanısının erken konulması ve gereken müdahalenin yapılması için çeşitli kardiyak biomarkerlar araştırılmıştır. (39) İdeal bir kardiyak biomarker miyokard hasarından hemen sonra salınmalı, uzun dönem yüksek seviyede kalmalı, prognozu belirleyebilmeli, miyokarda spesifik olmalı, maliyeti ucuz ve kısa sürede analiz edilebilmeli ve hasardan hemen sonra salınmalıdır. (40)

Akut MI tanısı için tercih edilen biyokimyasal belirteç troponinden önce CK-MB izoenzimidir, ancak günümüzde kardiyak troponinler klinik değer açısından CK-MB ve miyoglobini gölgede bırakan belirteç haline gelmiş ve miyokard enfarktüsünün altın standart biyolojik belirteci olarak kabul edilmektedir. Kardiyak troponin Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Derneği'nin (ACC) fikir birliği kılavuzunda akut koroner sendromu tanımının merkezinde yer almaktadır. (41) Örneğin troponin düzeyi yüksek ancak CK-MB değeri negatif olan hastalar EKG değişiklikleri olmasa bile ST segment elevasyonu olmayan MI hastaları olarak sınıflandırılıyor.

Bununla birlikte, yüksek cTn yalnızca koroner iskeminin neden olduğu kardiyomiyosit nekrozu ile ilişkili değildir, aynı zamanda kalp yetmezliği, pulmoner emboli, miyoperikardit, böbrek hastalığı, sepsis, taşikardi, toksik hasar ve yüksek yoğunluklu egzersizden sonra sağlıklı insanlarda bile yüksek seviyelerde tespit edilebilir, hatta Covid-19 gibi bulaşıcı hastalıklarda da kardiyak biyomarkerların kullanımının faydalarını gösteren çalışmalar mevcuttur. (33)

AKS tanısının miyokard nekrozu aşamasına gelmeden önce tanısının daha erken dönemde konularak etkili müdahale yapılması sağlayacak yeni kardiyak biyomarkerların geliştirilmesi amacıyla çok ciddi çalışmalar yapılmasına rağmen erken dönemde iskeminin belirlenmesini sağlayabilecek ideal kardiyak biyomarker henüz geliştirilmemiştir.

Kardiyak biyomarkerlar miyokard nekrozunu tespit etmede kullanılmakla birlikte, bu biyobelirteçlerin serum ve perikard sıvısında çalışılmasının post-operatif istenmeyen olayları belirlemede prognostik olarak anlamlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin Comanici ve ark'ı (42) KABG operasyonu yapılan hastalarda preoperatif BNP düzeylerinin post-operatif mortalite ile ilişkisini saptamak için yaptıkları bir sistematik derleme ve meta-analizde normal BNP düzeyleri olan hastalarla karşılaştırıldığında yüksek BNP ve NT-proBNP düzeyi olan hastaların KABG sonrası yüksek mortalite oranları ile seyrettiği ve BNP ölçümünün risk sınıflandırmasına ve terapötik karar verme sürecine önemli katkı sağlayabileceğini göstermişlerdir.

Lyon ve ark'ı (43) ve Carrier ve ark'nın (44) yaptıkları iki çalışmada da ameliyat öncesi ve sonrası cTnT düzeylerinin ≥ 2 ng/mL olmasını KABG sonrası mortalite ve morbiditenin bağımsız öngördürücüleri olarak tanımlanmışlar ve cTnT'nin risk önleyici faktörler için faydalı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmalarda çok fazla kardiyak biyomarkerin prognostik olarak çalışılması bazı çalışmalarda (45, 46) karmaşık sonuçlar verse de, Braun ve ark'nın (47) yaptıkları çalışmada birden fazla biyomarkerin çalışılmasının mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde daha kullanışlı olabileceğini savunmuşlardır. Biz de sadece birden fazla biyomarkerin çalışılmasının değil, aynı zamanda birden fazla vücut sıvısında biyomarkerların çalışılmasının mortalite ve morbiditeyi belirlemede daha güvenilir olabileceği kanaatindeyiz

Perikart sıvısı, kardiyak iskemide kardiyak interstisyumun bileşimini ve hastalıklı bir miyokardda büyük moleküllerin üretimini ve salınmasını da yansıtan bir plazma ultrafiltratıdır. Pasif difüzyon ve ultrafiltrasyon yöntemiyle perikard sıvısına geçen kardiyak biyomarkerların perikard sıvısında serumdan daha erken tespit edilebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur, bu da kalp ameliyatı geçiren hastalarda perikard sıvı analizinde kardiyak biyobelirteçlerin ölçülmesinin prognoz açısından önemli olduğunu gösterir. (48), (49) Perikardiyal sıvı analizi miyositler tarafından salınan moleküllerin anlık ölçümünü sağladığı için plazma analizinden daha üstün olabilir. (50)

Kardiyak biyomarkerların perikard boşluğuna difüzyonu onların molekül ağırlığına bağlıdır. Gerçekten, kütlesi 40.000 Da'dan az olan moleküller epikardiyumdan perikardiyal boşluğa yayılabilir. (51) Mebazaa ve ark. (48) kalp cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif miyokart iskemisinin saptanmasında perikart sıvısı analizinin ilgi çekici olabileceğini savunmuşlardır. Troponin ve miyoglobinin 40 kD'den küçük molekül ağırlığına sahiptir. Troponin kolaylıkla perikardiyal boşluğa diffüze olabilir. CK-MB'nin ise molekül ağırlığı 85 kD olduğu için perikardiyal difüzyona maruz kalmadığı için yapılan çalışmalarda perikard sıvısına kıyasla serum örneklerinde daha yüksek değerlerde saptanmıştır. (52) Miyoglobinin molekül ağırlığı düşük olduğu için perikard boşluğuna kolayca diffüze edilmesi beklenmesine rağmen, serum kan örneklerinde düzeyleri perikard sıvısına göre daha yüksek saptanır, bunun da miyoglobinin kandaki düzeyinin hem iskelet kası hem de kalp kasından salınan moleküller tarafından belirlenmesi ile ilişkili olduğu düşünülür. (52)

Amjad ve ark'nın yaptığı bir çalışmada (53) perikardiyal sıvıdaki BNP düzeyleri ile ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Hem serum, hem de perikardiyal sıvıdaki BNP düzeylerinin karşılaştırılmasının sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu belirlemede diagnostik öneme sahip olduğunu göstermişler. Post-operatif dönemde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastaların post-operatif yüksek inotrop skoruna sahip olabileceği düşünülebilir, bizim çalışmamızda post-operatif yüksek inotrop

skoruna sahip hastaların çalışılan kardiyak biyomarkerlarına bakıldığında serum ve perikardiyal sıvıdan çalışılan herhangi bir biyomarkerın yüksek olması yüksek inotrop skoru ile ilişkilendirilmemiş, sadece perikard ve serum sıvılarının oranına bakıldığında yüksek troponin oranına sahip hastaların yüksek inotrop skoruna sahip olduğu görüldü. Amjad ve ark'nın çalışması ve bizim çalışmamızda farklı biyomarkerların anlamlı çıkmasının sebebi ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki farklılık olarak düşünülmüştür.

Tanaka ve ark'nın (54) perikardiyal sıvı ve serumda BNP düzeylerinin sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkisini saptamak amacıyla yaptıkları bir çalışmada perikardiyal sıvıdaki BNP seviyelerinin serumla kıyaslamada sol ventrikül disfonksiyonu saptamada daha sensitif olduğu sonucuna varmışlar. Bunu sol ventrikül bozukluğuna yanıt olarak BNP'nin perikardiyal boşluğa salınımı ile ilişkilendirmiş ve BNP'nin kalp yetmezliğinde otokrin/parakrin faktör olarak patofizyolojik bir role sahip olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise sadece serumdan alınan herhangi kardiyak biyomarkerin düzeyinin kardiyak sistolik disfonksiyonları göstergesi olmadığı, ancak perikard ve serumdan alınan troponin düzeylerinin oranının kardiyak sistolik disfonksiyonu göstermede anlamlı olduğu görülmüştür. Hem Tanaka, hem de bizim çalışmamız perikardiyal sıvıda da çalışılan kardiyak biyomarkerların sadece serumda çalışılmasından daha üstün olduğunu göstermektedir.

Fernandez ve ark'nın (55) perikardiyal sıvı ve serumda bulunan kardiyak markerleri kıyaslamak amacıyla yaptığı bir çalışmada açık kalp ameliyatına alınan 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ameliyat sırasında median sternotomi insizyonundan sonra ve ameliyat bittikten 24 saat sonra göğüs tüpüne drene olan perikardiyal sıvı ve venöz kan eşzamanlı alınarak her ikisinde de kardiyak troponin (cTn I), CK, CK-MB ve myoglobin seviyeleri incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede perikardiyal cTnI'nin serum cTnI'ya göre daha yüksek olduğu, perikardiyal CK, CK-MB ve myoglobin ise serum düzeylerine göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla da preoperatif perikardiyal sıvıda biriken cTnI miktarının subklinik hasarı yansıtabildiği gösterilmiştir. Perikard sıvısında kardiyak enzim düzeylerinin yüksek olmasının miyokard nekrozu sonucunda kardiyomiyosit membran fonksiyon bozukluğu ve vasküler ve epikardiyal geçirgenliğin artması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Goeddel ve ark'nın (56) yaptıkları bir çalışmada koroner by-pass ve kapak cerrahisi yapılan 30 hastada intraoperatif serum ve perikard sıvısında BNP ve troponin de dahil olmakla kardiyak biyomarker incelenmiştir. perikardiyal sıvıdaki yüksek BNP ve troponin düzeylerinin postoperatif yoğun bakımda kalış süresi ve genel yatış süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Biz de çalışmamızda serum ve perikard sıvısında BNP düzeyinin yüksek olmasının uzamış ventilasyon süresi ile ilişkili olduğunu saptadık, aynı zamanda perikard sıvısında CK-MB düzeyinin yüksek olmasını da uzamış ventilasyon süresi ile ilişkilendirdik. Çalışmamızda kardiyak biyomarkerların yoğun bakımda kalış süresi ile ilişkisine bakıldığında hem CK-MB, hem de BNP düzeyinin yüksek olmasının uzamış yoğun bakım süresi ile anlamlı olduğunu saptadık. Goeddel ve ark'nın (56) çalışmasında perikardiyal sıvıdaki kardiyak biomarkerların yüksek düzeyinin cerrahi öncesi STS (Society of Thoracic Surgeons) skoruna eklenmesinin hastaların evrelemesini iyileştirebileceği ve klinik bakıma birçok fayda sağlayabileceği öngörülmüştür. Örneğin bu, bypasstan hemen önce cerrahi prosedür planlamasında yapılacak değişikliklere yol gösterebilir, kardiyopulmoner bypasstan ayrılma stratejisi hakkında bilgi verebilir. Yüksek perikardiyal sıvı biyobelirteçleri, iyileşmeyi desteklemek için Impella, intra-aortik balon pompası veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile mekanik desteğin daha erken başlatılması kararını destekleyebilir. Aynı zamanda inotropik desteğin başlatılması, mekanik ventilasyondan ayrılmanın zamanlaması veya pozitif hava yolu basıncı gibi invaziv olmayan ventilasyon desteğinin kullanılması gibi yoğun bakım desteğine rehberlik edebilir.

Koroner Arter Bypass Cerrahisi sonrası gelişen komplikasyonlara bakacak olursak, post-operatif AF gelişimi KABG operasyonlarının en sık görülen komplikasyonlarından biridir ve görülme sıklığı farklı literatürlerde %15-45 olarak gösterilmiştir. KABG sonrası POAF gelişmesinin risk faktörlerini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. (57) (58) (59) Topal ve ark'nın (58) yaptıkları çalışmada, HT, preop AF, KOAH, X-klemp ve CPB süresi, post-operatif üre, kreatinin, potasyum, mekanik ventilasyon süresi, mediastinal drenaj miktarı, peri-operatif kan transfüzyonu, post-operatif pnömoni gelişiminin post-operatif AF gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Liblik ve ark'nın (50) perikardiyal sıvıdaki kardiyak biyomarkerlar ile postoperatif AF gelişimi arasında ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada perikard sıvısındaki BNP düzeylerinin POAF gelişen hastalarda gelişmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

Gdey ve ark'nın (59) KABG sonrası AF gelişiminin risk faktörleri ile ilgili yaptıkları çalışmada ileri yaş, düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF), Mİ öyküsü, İABP kullanımı gereksinimi ve uzamış kardiyopulmoner bypass süresinin (KPB) AF gelişimi için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. AF gelişen hastalarda gelişmeyenlere kıyasla İABP gereksiniminin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yapılan koroner bypass

greftlerinin sayısı ve pre-operatif İABP takılmış olması ile POAF gelişimi arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır.

Suat Canbaz ve ark'nın KABG operasyonu sonrası AF gelişimi ile ilgili yaptıkları çalışmada (60) post-operatif mediastinal drenajı olan hastalarda AF gelişimin daha sık olduğu bildirmişlerdir, bunun da epikardiyal irritasyon, hemorajinin atriya bası yapması, bölgesel inflamasyon artışı, trombosit agregasyon ve adezyonu ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise drenaj nedeniyle operasyona alınan hiçbir hastada kardiyak tamponad bulgusu yoktu, biz drenaj miktarının fazla olmasıyla POAF gelişiminin atriya basısından dolayı değil, anemiye bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Wazni ve ark'nın yaptıkları başka bir çalışmada (61) yüksek preoperatif serum BNP düzeylerinin POAF oluşumunu öngörüp öngörmediğini değerlendirilmiş ve serumda BNP düzeylerinin yüksek olmasının operasyon sonrası AF gelişiminin güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğunun vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda kardiyak biyomarkerlar ile POAF gelişimi arasındaki ilişkinin lojistik regresyon analizi sonucunda serumda sadece troponin değerinin yüksek olmasının POAF gelişimi açısından anlamlı olduğu, serumda bakılan diğer kardiyak biyomarkerların hiçbirinin POAF gelişimi için risk faktörü oluşturmadığı ve perikardiyal sıvıdaki yüksek miyogloblin ve BNP düzeylerinin POAF gelişimi açısından risk faktörü olduğu sonucuna vardık.

Farahani ve ark'nın (62) perioperatif troponin düzeyi ile post-operatif AF gelişimi arasında ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları izole on-pump ve off-pump KABG yapılan 2421 hastayı içeren bir çalışmada, troponin düzeyinin off-pump KABG yapılan hastalarda post-operatif AF riski ile ilişkili olduğu, ancak doğruluğunun henüz yetersiz olduğu ve perioperatif troponin düzeyinin KABG sonrası AF'i öngörmede klinik olarak yararlı bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamız da Farahani'nin çalışmasını destekler nitelikte, serum sıvısında yüksek troponin düzeylerinin olması POAF riski ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Ek olarak perikard sıvısındaki miyogloblin ve BNP düzeyleri de POAF riski ile ilişkilendirilmiştir.

Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçlerinin belirlenmesinin yararlılığını anlamak için adli tıp pratiğinde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır.(63) (64) (65) AMI'nin ölüm sonrası tanısında BNP, NTproBNP ve kardiyak troponinler gibi çok sayıda biyobelirteç incelenmiştir. (66) (67). Bu biyobelirteçler, miyokardla bitişiklikleri ve ölüm sonrası erken dönemde pasif

difüzyonu nedeniyle perikard sıvısında periferik kana göre daha erken ve daha yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkarlar. Troponinlerin belirlenmesi, B-tipi natriüretik peptid (BNP) veya pro-B-tipi natriüretik peptidin N- terminal kısmı gibi klinik uygulamada önemi özellikle kabul edilen diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkilendirildiğinde daha büyük bir tanısal geçerlilik kazanır. Troponinler söz konusu olduğunda, çeşitli çalışmalar adli bağlamda troponin tespiti için en iyi örnekleme noktası olarak ya perikardiyal sıvıyı ya da farklı periferik damarları önermektedir; dolayısıyla tercih edilen örnekleme alanı halâ yoğun bir tartışma altındadır. Daha kesin kardiyak biyobelirteçler arayışı devam ederken perikard sıvısında ve periferik kanda ifade edilen cTnI değerleri arasındaki oranın belirlenmesinin AMI ölümlerinin postmortem tanısında yararlı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Miyokard hasarının postmortem tanısında perikard sıvısı ile periferik kan değerleri arasındaki oranın belirlenmesinin avantajları çeşitli kardiyak biyobelirteçler açısından değerlendirilmiştir.

Hernandez ve ark'nın (68) ani kardiyak ölüm sonrası yapılan otopsi çalışmalarında perikard sıvısı ile serum arasındaki cTnI oranının, yalnızca serum veya perikard sıvısındaki cTnI oranından istatistiksel olarak daha iyi özellikler gösterdiği gösterilmiştir.

Yukarıda bahsedilen post-mortem çalışmalarda görüldüğü gibi miyokard hasarını belirlemede serumdaki kardiyak biyomarkerlar kadar perikardiyal sıvıdaki kardiyak markerlar da yolgöstericidir. Bizim çalışmamızda da çeşitli kardiyak biyomarkerların perikard sıvısında yüksek olması miyokard hasarını düşündürecek postoperatif istenmeyen olaylarla ilişkilendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Koroner arter hastalığı günümüzde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır
2. KABG koroner arter hastalığının tedavisinde yer alan önemli bir seçenektir.
3. Her ne kadar deneyim artsa da KABG sonrası istenmeyen olaylar hala görülmektedir.
4. Bu istenmeyen olayların önceden öngörülerek gerekli müdahalelerin yapılması operasyon başarısını artırıp mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.
5. Kardiyak biyomarkerlar miyokard hasarının bir göstergesi olup, kalp cerrahisi sonrası bazı istenmeyen durumların belirteçleri olabilmektedir.
6. Sadece serumda bu biyomarkerların çalışılması bazen belirli istenmeyen olayların önceden belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir.

7. Bu biyomarkerların perikard sıvısından da çalışılması, hatta serum ve perikard sıvısında elde edilen ölçümlerin bir-birine oranı da bazen istenmeyen olayların belirlenmesinde belirteç olarak kullanılabilmektedir.

Ancak konuyla ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup, bizim çalışmamız da perikard sıvısından kardiyak biyomarkerların çalışılmasını istenmeyen olayları prognostik öngörmeye destekler niteliktedir ve konuyla ilgili çokmerkezli ve çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
2. Bradley C, Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease. J Nucl Cardiol. 2022;29(4):1763-75.
3. Duggan JP, Peters AS, Trachiotis GD, Antevil JL. Epidemiology of Coronary Artery Disease. Surg Clin North Am. 2022;102(3):499-516.
4. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R, Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. Indian Heart J. 2017;69(4):532-8.
5. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. Curr Opin Pharmacol. 2013;13(2):186-91.
6. Ismail H, Makaryus AN. Management of hypertension in patients with coronary artery disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9(10):1271-7.
7. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, Levitan EB, Rosenson RS, Banach M, et al. Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. Circulation. 2016;133(3):256-64.
8. Mortensen MB, Dzaye O, Botker HE, Jensen JM, Maeng M, Bentzon JF, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry. Circulation. 2023;147(14):1053-63.
9. Salehi N, Janjani P, Tadbiri H, Rozbahani M, Jalilian M. Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review. J Int Med Res. 2021;49(12):3000605211059893.
10. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8 Suppl):C7-12.

11. Noothi SK, Ahmed MR, Agrawal DK. Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(12):2629-43.
12. Doenst T, Thiele H, Haasenritter J, Wahlers T, Massberg S, Haverich A. The Treatment of Coronary Artery Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(42):716-23.
13. Akbari T, Al-Lamee R. Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;44:80-91.
14. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):e4-e17.
15. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin I, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:1-10.
16. Ni L, Wehrens XHT. Cardiac troponin I-more than a biomarker for myocardial ischemia? *Ann Transl Med.* 2018;6(Suppl 1):S17.
17. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ.* 2005;173(10):1191-202.
18. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:601-17.
19. Kabaeva ZT, Perrot A, Wolter B, Dietz R, Cardim N, Correia JM, et al. Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(11):741-8.
20. Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol.* 2004;207(Pt 20):3441-6.
21. Kim YS, Karisa N, Jeon WY, Lee H, Kim YC, Ahn J. High-level production of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, as a calibrant of heart failure diagnosis, in *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(12):4779-88.
22. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843-9.
23. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(7):286-9.

24. Weber M, Mitrovic V, Hamm C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide - Diagnostic role in stable coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(2):99-101.
25. Watanabe M, Kawaguchi S, Nakahara H, Hachimaru T. The roles of natriuretic peptides in pericardial fluid in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 2009;32(3):159-63.
26. Noback GJ, Rehman I. A guide to the study of functional human anatomy by means of dissection. New York, N. Y., 1942. 3 p. l., 75 numb. l. p.
27. Spodick DH. Macrophysiology, microphysiology, and anatomy of the pericardium: a synopsis. *Am Heart J.* 1992;124(4):1046-51.
28. Burysz M, Batko J, Olejek W, Piotrowski M, Litwinowicz R, Slomka A, et al. Morphology and Anatomical Classification of Pericardial Cavities: Oblique and Transverse Sinuses. *J Clin Med.* 2023;12(13).
29. PHD ED. Anatomy of the Heart & Pericardium [Available from: <https://wisc.pb.unizin.org/bibanatomy/chapter/heart/#anatomy>].
30. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, Solenov EI, Molyvdas PA, Gourgoulisanis KI, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol.* 2015;6:62.
31. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8).
32. Fender EA, Zack CJ. Shining a new light on pericardial fluid. *Heart.* 2021;107(19):1528-9.
33. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr.* 2020;8:607647.
34. Leal JC, de Paula Neto A, Avanci LE, Braile MC, de Godoy MF, Braile DM. Risk stratification with troponin I in patients undergoing myocardial revascularization surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(3):279-88.
35. LaPier TK. Functional status of patients during subacute recovery from coronary artery bypass surgery. *Heart Lung.* 2007;36(2):114-24.
36. Perez-Carceles MD, Osuna E, Vieira DN, Martinez A, Luna A. Biochemical assessment of acute myocardial ischaemia. *J Clin Pathol.* 1995;48(2):124-8.
37. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietilainen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(4):428-36.

38. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(5):1419-28.
39. Zeynep Aksungur YTrz. Akut Koroner Sendrom ve Kardiyak Belirteçler. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;5(1): 67-73.
40. Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem*. 2007;22(1):10-7.
41. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(6):544.
42. Comanici M, Nadarajah D, Katumalla E, Cyclewala S, Raja SG. Use of Preoperative Natriuretic Peptide in Predicting Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(9):1785-92.
43. Lyon WJ, Baker RA, Andrew MJ, Tirimacco R, White GH, Knight JL. Relationship between elevated preoperative troponin T and adverse outcomes following cardiac surgery. *ANZ J Surg*. 2003;73(1-2):40-4.
44. Carrier M, Pelletier LC, Martineau R, Pellerin M, Solymoss BC. In elective coronary artery bypass grafting, preoperative troponin T level predicts the risk of myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(6):1328-34.
45. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302(1):49-57.
46. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2107-16.
47. Brown JR, MacKenzie TA, Dacey LJ, Leavitt BJ, Braxton JH, Westbrook BM, et al. Using biomarkers to improve the preoperative prediction of death in coronary artery bypass graft patients. *J Extra Corpor Technol*. 2010;42(4):293-300.
48. Mebazaa A, Wetzel RC, Dodd-o JM, Redmond EM, Shah AM, Maeda K, et al. Potential paracrine role of the pericardium in the regulation of cardiac function. *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):332-42.
49. Fujita M, Komeda M, Hasegawa K, Kihara Y, Nohara R, Sasayama S. Pericardial fluid as a new material for clinical heart research. *Int J Cardiol*. 2001;77(2-3):113-8.
50. Liblik K, Zucker J, Baranchuck A, Fernandez AL, Zhang S, Diasty ME. The role of pericardial fluid biomarkers in predicting post-operative atrial fibrillation, a comprehensive review of current literature. *Trends Cardiovasc Med*. 2023.

51. Corda S, Mebazaa A, Gandolfini MP, Fitting C, Marotte F, Peynet J, et al. Trophic effect of human pericardial fluid on adult cardiac myocytes. Differential role of fibroblast growth factor-2 and factors related to ventricular hypertrophy. *Circ Res.* 1997;81(5):679-87.
52. T Ege AK, E Duran. Analysis Of Cardiac Markers In Pericardial Fluid. *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005;volume 8 number 1
53. Amjad S, Sami SA, Basir MN, Hameed K, Fujita M, Ahmad HR. Pericardial fluid and serum biomarkers equally predict ventricular dysfunction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013;21(2):160-5.
54. Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M, Tamaki SI, Yamazato A, Kihara Y, et al. Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):399-403.
55. Fernandez AL, Garcia-Bengochea JB, Alvarez J, Gonzalez Juanatey JR. Biochemical markers of myocardial injury in the pericardial fluid of patients undergoing heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(3):373-6; discussion 6-7.
56. Goeddel LA, Zaky A, Aban I, Steele C, George JF, Melby SJ, et al. Feasibility study of intraoperative pericardial fluid biomarkers and length of stay after cardiac surgery. *JTCVS Tech.* 2023;19:86-92.
57. Lopes LA, Agrawal DK. Post-Operative Atrial Fibrillation: Current Treatments and Etiologies for a Persistent Surgical Complication. *J Surg Res (Houst).* 2022;5(1):159-72.
58. Topal AE, Eren MN. Predictors of atrial fibrillation occurrence after coronary artery bypass graft surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(4):254-60.
59. Mekonen Gdey M, Buch P, Pareesa F, Thorani M, Nasser H, Bandaru RR, et al. Predictors of Developing Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2023;15(12):e51316.
60. Dr. Suat CANBAZ DTE, Dr. Hasan SUNAR, Dr. Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, Dr. Mustafa EDİS, Dr. Enver DURAN. Koroner Arter Cerrahisi sonrası Atrial Fibrilasyon gelişimindeki belirleyicilerin irdelenmesi
(PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY SURGERY: A RETROSPECTIVE STUDY). *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2000;8:767-70.
61. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2004;110(2):124-7.
62. Farahani AV, Omran AS, Abbasi K, Gholamrezaei A, Mansouri P, Tafti SHA, et al. Perioperative Cardiac Troponin T and Risk of Postoperative Atrial Fibrillation in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Crit Pathw Cardiol.* 2022;21(1):36-41.

63. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Oritani S, et al. Postmortem cardiac troponin T levels in the blood and pericardial fluid. Part 1. Analysis with special regard to traumatic causes of death. *Leg Med (Tokyo)*. 2006;8(2):86-93.
64. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Kamikodai Y, et al. Postmortem cardiac troponin T levels in the blood and pericardial fluid. Part 2: analysis for application in the diagnosis of sudden cardiac death with regard to pathology. *Leg Med (Tokyo)*. 2006;8(2):94-101.
65. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Bessho Y, et al. Postmortem cardiac troponin I and creatine kinase MB levels in the blood and pericardial fluid as markers of myocardial damage in medicolegal autopsy. *Leg Med (Tokyo)*. 2007;9(5):241-50.
66. Osuna E, Perez-Carceles MD, Vieira DN, Luna A. Distribution of biochemical markers in biologic fluids: application to the postmortem diagnosis of myocardial infarction. *Am J Forensic Med Pathol*. 1998;19(2):123-8.
67. Osuna E, Perez-Carceles MD, Alvarez MV, Noguera J, Luna A. Cardiac troponin I (cTn I) and the postmortem diagnosis of myocardial infarction. *Int J Legal Med*. 1998;111(4):173-6.
68. Hernandez-Romero D, Valverde-Vazquez MDR, Hernandez Del Rincon JP, Noguera-Velasco JA, Perez-Carceles MD, Osuna E. Diagnostic Application of Postmortem Cardiac Troponin I Pericardial Fluid/Serum Ratio in Sudden Cardiac Death. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4).