

TC.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYAK OLMAYAN CERRAHİDE PTX-3 VE ST-2 NİN
MİYOKARDİYAL HASAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. Fatih Paşa TATAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Naile ERİŞ GÜDÜL

ZONGULDAK
2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYAK OLMAYAN CERRAHİDE PTX-3 VE ST-2 NİN
MİYOKARDİYAL HASAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. Fatih Paşa TATAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Naile ERİŞ GÜDÜL

ZONGULDAK
2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji anabilim dalından çok saygıdeğer hocalarım, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet AVCI olmak üzere, Prof. Dr. Mete ALPASLAN, Doç. Dr. Mustafa Umut SOMUNCU, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Ozan ÇAKIR, Dr. Öğr. Üyesi Naile Eriş GÜDÜL, Dr. Öğr. Üyesi Uğur KÖKTÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim çok değerli hocam ve tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Naile ERİŞ GÜDÜL'e katkılarından dolayı ayrıca çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk gününden beridir gerek bilgi ve beceri olsun ve daha birçok konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim çok değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Umut SOMUNCU'ya çok teşekkür ederim.

Şu an aramızda olmayan ama bana olan katkılarını asla unutamayacağım, üzerimde emekleri büyük olan Prof. Dr. Ferit AKGÜL ve Doç. Dr. Belma KALAYCI hocama çok teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında veya diğer zamanlarda omuz omuza çalıştığım Dr. Turgay ERTEN, Dr. Tunahan AKGÜN, Dr. Sırlı BULUT, Dr. Barış HAYRULA ve birlikte çalışmaktan mutluluk ve güven duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Aynı zamanda tezime katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Murat CAN'a ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinde Doç. Dr. Bengü Gülhan AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım hemşire arkadaşlarım ve personel arkadaşlarıma, koroner anjiyografi ekip arkadaşlarıma ve ekokardiyografi, poliklinik ekip çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

En başta da; bana her zaman destek ve yardımcı olan, kıymetini kelimelerle anlatamayacağım Sevgili eşim Seçil YETKİN TATAR'a ve tüm eğitim ve meslek hayatım boyunca desteklerini esirgemeyip beni bugünlere getirip yetiştiren ve bu gururu yaşatan canım annem Filiz TATAR, canım babam Mesut TATAR, canım kardeşim Kerim TATAR ve biricik anneannem Neriman ERZURUMLU'ya sonsuz teşekkür ederim.

Zonguldak 2023

Dr. Fatih Paşa TATAR



ÖZET

Fatih Paşa TATAR, Kardiyak Olmayan Cerrahide PTX-3 ve ST-2'nin Miyokardiyal Hasar İle İlişkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Amaç: Kalp dışı majör cerrahi işlemler, miyokard üzerinde hemodinamik strese neden olur ve bu sürecin sonucunda miyokard hasarı gelişebilir. Postoperatif gözlenen miyokard hasarı kısa ve uzun vadeli morbidite ve mortalite ile ilişkili önemli bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir. Majör cerrahi sonrası kardiyak komplikasyonlar sık görülür. Major cerrahi geçiren hastalarda perioperatif miyokard infarktüsü/hasarı görülme sıklığı son yıllarda karşımıza daha çok çıkmaktadır. Son zamanlarda, kötü bir prognoz taşıyan asemptomatik troponin artışı ile teşhis edilen kalp dışı cerrahi sonrası miyokard hasarı, postoperatif kardiyak olay sıklığının artmasına neden olmuştur. Aynı zamanda Pentraksin-3 (PTX-3), inflamatuvar uyarılara yanıt olarak üretilen ve kalpte yüksek oranda eksprese edilen biyolojik belirteçtir. Syntenin-2 (ST2) ise kısa vadede prognozu olumsuz etkilediği varsayılan kardiyak mekanik zorlama ile meydana gelen kardiyak fibrozisi gösteren bir biyobelirteçtir. Ölçülen ST2 ve PTX-3 seviyesi cerrahi sonrası miyokard hasarı ve kardiyak troponin yükselmesinin bağımsız öngörücüsü olabilir.

Bu çalışmamızda, orta veya yüksek riskli cerrahi geçiren hastalarda mevcut uluslararası kılavuzlara ve önemli çalışmalara dayanarak; önleme ve tedavi potansiyeli olan kalp dışı cerrahi sonrası miyokard hasarı tespit edilen hastalar ile miyokard hasarı göstermeyen hastalar arasında, cerrahi öncesi bakılan PTX-3 ve ST2 bazal değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2021-2023 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversite Hastanesi'nde orta veya yüksek riskli operasyona alınan 340 hasta değerlendirmeye alındı. Hastanın demografik bilgileri, tıbbi çizelgeleri, laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalarda ameliyat öncesi alınan troponin değerleri normal olan hastaların, ameliyattan 24 ve 72 saat sonra alınan troponin değerleri >99 persentil üzerinde olan grup miyokardiyal hasar görülen grup olarak kabul edildi. Hastalar operasyon sonrası miyokardiyal hasar görülmeyen (n=261; ortalama yaş: 65.95±11.2 yıl) ve miyokardiyal hasar görülen (n=79; ortalama yaş: 67.58±11.48 yıl) olarak iki grup halinde değerlendirildi. Operasyon öncesi alınan PTX-3 ve ST-2 biyobelirteçleri miyokardiyal hasar görülmeyen ve görülen grup arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Miyokard hasar görülmeyen ve görülen grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, komorbiditeleri ve medikal tedavileri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Miyokardiyal hasar görülmeyen ve görülen arasında PTX-3 ve CRP dışında laboratuvar değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Miyokardiyal hasar görülen hasta grubu, görülmeyen grup ile karşılaştırıldığında PTX-3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (0.021±0.06 vs.

0.24±0.11, p=0,007). İki grup laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yine CRP düzeylerinde fark vardı (15.8±26.5 vs. 23.5±39.1, p= 0.047). Yapılan istatistiksel analize göre çalışmaya alınan hastalarda miyokardiyal hasar görülen grupta acil operasyona alınma (%19 vs. %9.2, p=0.017), genel anestezi altında operasyona alınma (%91.1 vs. %79.7, p=0.019), ASA skorunun yüksek olması (%12.7 vs. %8, p=0.038), revize edilmiş kardiyak risk indeksi (%15.2 vs. %5.7, p=<0.001) istatistiksel olarak daha anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca ameliyata alınan hastalarda bilinen KAH öyküsü miyokardiyal hasar görülen hastalarda KAH öyküsü (%39.2 vs. %20.3, p=0.001) ve KKY öyküsü (%24.1 vs. %14.2, p=0.038) anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Miyokard hasar görülen hastaların operasyon süreci boyunca hipotansif seyretmeleri (%46.8 vs. %33.3, p=0.029), vasopressör tedavi başlanma oranı (%5.1 vs. %1.1, p=0.032), bradikardi görülme oranı (%25,3 vs. %13, p=0.009), saturasyonlarının düşük seyretmesi (%10.1 vs. %2,7, p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek değerlendirilmiştir. Ayrıca ameliyat süresi uzadıkça (186±95 vs. 159±77 dakika) miyokardiyal hasarın daha fazla olduğu görüldü (p=0.020). Lojistik regresyon analizinde CRP, genel anestezi uygulanması, bradikardi, hipoksi, revize edilmiş kardiyak risk indeksinin 3'ün üzerinde olması bağımsız risk faktörleriydi. Ek olarak, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, PTX-3'ün bağımsız bir MINS belirleyicisi olup olmadığı araştırıldı ve regresyon analizinde PTX-3'ün MINS öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (OR: 1.043; %95 GA, 1.011-1.075; p=0,008). Miyokardiyal hasarı predikte edebilmek için PTX-3'ün ve CRP'nin cut off değerinin belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Buna göre PTX-3 değeri ≥0.21 pg/mL olan hastalar yüksek; PTX-3 değeri <0.21 pg/mL olanlar düşük PTX-3 grubu olarak belirlendi. CRP için elde edilen 18.2 mg/dl değerine göre de 2 grup oluşturuldu. Düşük CRP/ düşük PTX-3 grubu referans noktası olarak alınarak CRP ve PTX-3 gruplarının miyokardiyal hasarı predikte etme gücü değerlendirildi. Buna göre yüksek CRP/düşük PTX-3 (OR:2.28;%95 GA,0.98-4.93; p=0.054) istatistiksel anlama ulaşmamakla birlikte, düşük CRP/yüksek PTX-3 (OR:2.68;%95 GA,1.30-5.49; p=0.007) ve yüksek CRP/yüksek PTX-3 (OR:4.22;%95 GA,1.99-8.96; p<0.001) miyokardiyal hasarı predikte edebiliyordu.

Sonuç: Kalp dışı orta veya yüksek risk grubunda cerrahiye alınan ve perioperatif miyokard hasarı olan hastalarda yüksek PTX-3 değerleri tespit edilmiştir. PTX-3 ölçümü, orta ve yüksek risk grubu hastalarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda operasyon öncesi bakılan bazal PTX-3 düzeyleri yüksek olan grupta, postoperatif dönemde miyokard hasarını tespit etmede kullanılan troponin değerlerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Eğer bu PTX-3 biyobelirtecinin yüksek olması halinde hastalara daha sık takip, daha yoğun tedavi uygulanması planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Miyokard hasar; ST-2; PTX-3; Kalp dışı cerrahi; Biyobelirteç

ABSTRACT

Fatih Paşa Tatar, Association of PTX-3 and ST-2 With Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery. Zonguldak Bülent Ecevit University, Cardiology Specialty Thesis, Zonguldak, 2023

Aim : Non-cardiac major surgical operations cause hemodynamic stress on the myocardium and this process can cause myocardial injury. Myocardial injury observed postoperatively has been accepted as an important complication associated with short- and long-term morbidity and mortality. Cardiac complications are commonly seen after major surgery. The incidence of perioperative myocardial infarction/injury in patients undergoing major surgery has been more common in recent years. Recently, myocardial injury after non-cardiac surgery diagnosed by asymptomatic troponin elevation, which carries a poor prognosis, has resulted in an increased frequency of postoperative cardiac events. Mean while Pentraxin-3 (PTX3) is a bill marker produced in response to inflammatory stimuli and highly expressed in the heart. Syntenin- 2, on the other hand, is a biomarker showing cardiac fibrosis caused by cardiac mechanical stress which is assumed to adversely affect prognosis in the short term. Measured ST2 and PTX-3 maybe an independent predictor of post-surgical myocardial injury and cardiac troponin elevation.

In this study, based on current international guidelines and important studies; We aimed to evaluate the relationship between PTX-3 and ST2 baseline values measured before surgery in patients who underwent intermediate or high-risk surgery, patients with myocardial damage after non-cardiac surgery with the potential for prevention and treatment, and patients who did not show myocardial damage.

Materials and methods: Between 2021-2023, in Zonguldak Bulent Ecevit University Hospital, a total of 340 patients who underwent moderate or high risk operation were taken into evaluation. The patients' demographic information , medical charts and laboratory parameters were recorded. Patients with normal troponin values before surgery and those with troponin values above the 99th percentile at 24 and 72 hours after surgery were considered the group with myocardial damage. The patients were evaluated in two groups as non-myocardial injury (n=261; avarage age:65.95-+11.2 years) and those with myocardial injury after operation (n=79 avarage age:67.58-+11.48 years). In PTX-3 and ST-2 biomarkers taken before operation, it was investigated whether there was a statistically significant difference between the group with and without myocardial injury.

Results: There was no statistically significant difference between the groups with and without myocardial injury in terms of age, gender, BMI, comorbidities and medical treatments. No statistically significant difference was found between laboratory variables except PTX-3 and CRP between those with or without myocardial injury. Compared to the group without myocardial injury, the PTX-3 level was found to be significantly higher (0.021 -+0.06 vs 0.24-+0.11, p=0.007)

in the group with myocardial injury. When the two groups were compared in terms of laboratory values, there was again a difference in CRP levels (15.8-+26.5 vs 23.5-+39.1, $p=0.047$). According to the statistical analysis, having emergency operation in the group with myocardial injury (%19 vs %9.2, $p=0.017$), having operation in general anesthesia (%91.1 vs %79.7, $p=0.019$), high ASA score (%12.7 vs %8, $p=0.038$) the revised cardiac risk index (%15.2 vs %5.7, $p<0.001$) were statistically more significantly higher. Also, the history of CAD in patients who went under surgery, the history of CAD in patients with myocardial injury (%39.2 vs %20.3, $p=0.001$) and the history of CHF (%24.1 vs %14.2, $p=0.038$) were detected meaningfully higher. Hypotensive course of patients with myocardial throughout the operation (%46.8 vs %33.3, $p=0.009$), vasopressor therapy initiation rate (%5.1 vs %1.1, $p=0.032$), rate of seen bradycardia (%25.3 vs %13, $p=0.009$), low saturation (%10.1 vs %2.7, $p=0.005$) were evaluated significantly high in statics. In addition, the longer the operation time (186-+95 vs 159-+77 minutes) the more myocardial injury was observed ($p=0.020$). In the logistic regression analysis, CRP, operation under general anesthesia, bradycardia, hypoxia and a >3 point revised cardiac risk index were independent risk factors. Also, independently of other risk factors, it was investigated whether PTX-3 was an independent MINS specifier or not and in regression analysis, PTX-3 was found to be statistically significant in predicting MINS (OR: 1.043; %95 GA, 1.011-1.075; $p=0.008$). In order to predict myocardial damage, ROC analysis was performed to determine the cut-off value of PTX-3 and CRP. Accordingly, patients with a PTX-3 value ≥ 21 pg/ml were high, patients with PTX-3 level <0.21 pg/ml were determined low group. According to the 18.2 mg/dl value obtained for CRP, 2 groups were formed. Taking the low CRP / low PTX-3 group as the reference point, the power of CRP and PTX-3 groups to predict myocardial injury was evaluated. According to this, high CRP /low PTX-3 (OR:2.28;%95 GA, 0.98-4.93; $p=0.054$) although not statistically significant, low CRP/high PTX-3 (OR:2.68;%95 GA, 1.30-5.49; $p=0.007$) and high CRP /high PTX-3 (OR:4.22;%95 GA, 1.99-8.96; $p<0.001$) could predict myocardial injury.

Conclusion: In patients, who underwent surgery in non-cardiac moderate or high risk group ,and had preoperative myocardial injury; high risk PTX-3 values were detected. PTX-3 measurement should definitely be considered in patients in moderate or high risk group. It was observed that the troponin values used to detect myocardial damage in the postoperative period were also high in the group whose baseline PTX-3 levels were high in the patients before the operation. If this PTX-3 biomarker is high, more frequent follow-up and more intensive treatment should be planned.

Key Words: Myocardial Injury; ST-2; PTX-3; Non-cardiac Surgery; Biomarker.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Klinik Risk Değerlendirmesi	5
2.1.1. Cerrahi ile İlişkili Risk	6
2.1.1.1. Cerrahinin zamanlaması	7
2.1.1.2. Cerrahi yaklaşım tipi	7
2.1.2. Hasta ile İlişkili Risk	8
2.1.2.1 İlk değerlendirme	8
2.1.2.2. Üfürüm, göğüs ağrısı, dispne veya periferik ödemi olan hastalar	10
2.2. Ameliyat Öncesi Değerlendirme Araçları	11
2.2.1. Genel Risk Hesaplayıcıları	11
2.2.2. Fonksiyonel Kapasite	13
2.2.3. Biyobelirteçler	14
2.2.3.1. Miyokardiyal hasar ve stres biyobelirteçleri	14
2.2.3.2. İnflamasyon biyobelirteçleri	16
2.2.4. İnvazif Olmayan Testler	18
2.2.4.1. Elektrokardiyografi	19
2.2.4.2. İstirahat transtorasik ekokardiyografi	19
2.2.4.3. Egzersiz ve farmakolojik stres testleri	20
2.2.5. İnvazif Testler	21
2.2.5.1. Koroner BT anjiyografi	21
2.2.5.2. İnvazif koroner anjiyografi	21
2.3. Spesifik Hastalıklar	22
2.3.1. Koroner Arter Hastalığı	22
2.3.1.1 Revaskülarizasyon stratejileri	22

2.3.2. Kronik Kalp Yetmezliği	24
2.3.3. Kalp Kapak Hastalıkları	26
2.3.3.1. Mitral kapak darlığı	26
2.3.3.2. Mitral kapak yetmezliği	27
2.3.3.3. Aort kapak darlığı	27
2.3.3.4. Aort kapak yetmezliği	28
2.3.4. Bilinen veya Yeni Teşhis Edilen Aritmiler	28
2.3.4.1. Supraventriküler aritmiler	29
2.3.4.2. Ventriküler aritmiler	30
2.3.4.3. Bradikardiler	31
2.3.4.4. Kalıcı kalp pili ve kardiyoverter defibrilatörlü hastalar	31
2.3.5. Arteriyel Hipertansiyon	32
2.3.6. Perikardiyal Hastalıklar	33
2.3.7. Pulmoner Hastalıklar ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	33
2.3.8. Periferik Arter Hastalığı	34
2.3.9. Serebrovasküler Hastalık	34
2.3.10. Böbrek Hastalığı	35
2.3.11. Diyabet	35
2.3.12. Obezite	36
2.4. Perioperatif İzlem ve Anestezi	37
2.4.1. Perioperatif İzlem	37
2.4.2. Anestezi ve İntraoperatif Hemodinami	37
2.4.3. Anestezi Tekniği ve Ajan Seçimi	38
2.4.3.1. Anestezik ajan seçimi	38
2.4.3.2. Bölgesel teknikler	39
2.4.4. Perioperatif Ağrı Yönetimi	40
2.5. Perioperatif Kardiyovasküler Komplikasyonlar	40
2.5.1. Perioperatif Miyokard İnfarktüsü/Hasarı	43
2.5.1.1. Kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasarlanma (MINS)	46
2.5.2. Spontan Miyokard İnfarktüsü (2. günden sonra)	48
2.5.3. Takotsubo Sendromu	48
2.5.4. Akut Kalp Yetmezliği	49
2.5.5. Pulmoner Emboli	49
2.5.6. Atrial Fibrilasyon	50

2.5.6.1. Ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonun önlenmesi	50
2.5.6.2. Ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonun yönetimi	51
2.5.7. İnme	52
3. MATARYEL VE METOD	53
3.1. Çalışma Popülasyonu	53
3.2. Hasta Verilerinin Analizi	54
3.3. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	62
6. KISITLILIKLAR	69
7. SONUÇ	70
8. KAYNAKÇA	71
9. EKLER	116
Ek 1: Etik Kurul Onayı	116

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklaması
ABH	akut böbrek hastalığı
AD	aort kapak darlığı
AF	atrial fibrilasyon
AKS	akut koroner sendrom
AMİ	akut miyokard infarktüsü
ASKVH	aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AV	atrioventriküler
AY	aort kapak yetmezliği
BAV	balon aortik valvüloplasti
BT	bilgisayarlı tomografi
CAS	karotis arter stentleme
CEA	karotis endarterektomisi
CRP	C-reaktif protein
CRT	kardiyak resenkronizasyon tedavi cihazı
DM	diyabetes mellitus
EF	ejeksiyon fraksiyonu
EKG	elektrokardiyografi
ESC	avrupa kardiyoloji derneği
GFR	glomerüler filtrasyon hızı
GİA	geçici iskemik atak
hs-cTn	yüksek duyarlıklı kardiyak troponin
ICD	implante edilebilir otomatik defibrilatör
İV	intravasküler
KAH	koroner arter hastalığı
KB	kan basıncı
KBH	kronik böbrek hastalığı
KKH	kalp kapak hastalığı
KKS	kronik koroner sendrom
KV	kardiyovasküler
KVH	kardiyovasküler hastalık
KVO	kardiyovasküler olay

KY	kalp yetmezliği
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	sol ventrikül
LVEF	sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESD	sol ventrikül sistol sonu çapı
MET	metabolik eşdeğer
MINS	kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasarlanma
Mİ	miyokard infarktüsü
MY	mitral kapak yetmezliği
NYHA	New York Kalp Derneği
PAH	periferik arter hastalığı
PE	pulmoner emboli
PKG	perkütan koroner girişim
PM	pacemaker
PMİ	perioperatif miyokard infarktüsü/hasarı
PTX-3	pentraksin 3
SAVR	cerrahi aort kapak replasmanı
sST2	çözünür ST2
STEMİ	st segment yükselmeli miyokard infarktüsü
SVT	supraventriküler taşikardi
TAVİ	transkatater aort kapağı implantasyonu
TTE	transtorasik ekokardiyografi
VATS	video yardımcı göğüs cerrahisi
VF	ventriküler fibrilasyon
VT	ventriküler taşikardi

TABLolar DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Önerilerin Sınıflandırılması ve Kanıt Düzeyleri	4
2	Ameliyat veya Müdahale Türüne Göre Cerrahi Risk Tahmini	6
3	Kardiyovasküler Risk Kategorileri	9
4	Revised Kardiyak Risk İndeksi (Lee İndeksi)	12
5	ASA Sınıflandırması	12
6	Kardiyak Hastalığı Olanlarda ASA Sınıflaması	13
7	NYHA Fonksiyonel Kapasite Sınıflaması	25
8	Hastaların Bazal Klinik Özellikleri	57
9	Hastaların Laboratuvar Değişkenleri	58
10	Hastaların Perioperatif Özellikleri	59
11	Perioperatif Miyokardiyal Hasar Öngördürücüleri	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Kardiyovasküler Toplam Riskin, Hasta ve Cerrahi Riski İle İlgili Etkileşimi	5
2	Fonksiyonel MET	14
3	Kısa ve Uzun Pentraksinler	17
4	Perioperatif KV Komplikasyonlar İle İlişkili Faktörler	42
5	Ameliyat Sonrası Yüksek Kardiyak Troponin Konsantrasyonlarının Ayırıcı Tanısı	45
6	Çalışma Popülasyonu Dahil Edilme Kriterleri	53
7	Miyokardiyal Hasar İçin Pentraksin-3 Seviyesinin Ayırt Etme Yeteneğini Gösteren ROC Eğrisi	60
8	Perioperatif PTX-3 ve CRP Gruplarının Miyokardiyal Hasar Öngörücülüğü	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında, yıllık major cerrahi işlem sayısının 2004'ten 2012'ye %34 artışla 300 milyondan fazla hasta (dünya nüfusunun yaklaşık %5'i) olduğu tahmin edilmektedir [1, 2]. 2020'de toplam nüfusu 448 milyon olan Avrupa Birliği ülkelerinde (27 ülke) ise bu rakamın yılda yaklaşık 22 milyon olduğu düşünülmektedir [2]. Major cerrahi işlemlerin yaklaşık %85'i kalp dışı cerrahi işlemlerdir [3]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Yatan Hasta Örneği veri tabanında yakın tarihli bir raporda, major kalp dışı cerrahi geçiren ≥ 45 yaşındaki yetişkinlerin yaklaşık yarısında en az iki kardiyovasküler (KV) risk faktörü görüldü, %18'inde koroner arter hastalığı (KAH), %4,7'sinde inme öyküsü vardı ve %7,7'sinin modifiye Revize Kardiyak Risk İndeksi skoru ≥ 3 idi. Bu yaygınlık oranları, 2008-2009'daki eşdeğer oranlarla karşılaştırıldığında önemli bir artış göstermektedir [4]. İlaç salınımlı stent ile perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan 37.915 hastayı içeren büyük bir çalışmada, PKG sonrası birinci ve üçüncü yıllarda kalp dışı cerrahi olma oranları sırasıyla %11 ve %24 idi [5].

Kalp dışı cerrahi sonrası takip edilen ≥ 45 yaşındaki 40.000 hastanın yer aldığı yakın tarihli bir kohort çalışmasında, yedi hastadan birinde 30 gün içinde majör bir kardiyak veya serebrovasküler komplikasyon geçirdiği görülmüş [6]. Komorbiditelerin prevalansı, cerrahi öncesi hastaların klinik durumu ve cerrahi prosedürün aciliyeti, büyüklüğü, tipi ve süresi hastalarda meydana gelebilecek perioperatif komplikasyon riskini belirler. Kardiyovasküler komplikasyonlar özellikle uzun süreli hemodinamik ve kardiyak stres ile ilişkili cerrahi prosedürler geçiren, belgelenmiş veya asemptomatik koroner kalp hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp kapak hastalığı ve aritmileri olan hastalarda daha sıklıkla ortaya çıkabilir. Koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği ve aritmi prevalansı yaşla birlikte arttığından dolayı perioperatif KV mortalite ve morbidite ağırlıklı olarak majör kalp dışı cerrahi geçiren yetişkin popülasyonda bir sorundur.

Avrupa Cerrahi Sonuç Çalışması grubu 7 günlük bir kohort çalışmasında 27 Avrupa ülkesinde ve Birleşik Krallık'ta 498 hastanede kalp dışı cerrahinin sonuçlarını araştırdı; Güvenlik önlemlerine bağlı olarak, cerrahi uygulanan hastaların %8'e varan oranı yoğun bakıma kabul edilmek zorunda kalırken, hastane içi mortalite %1,4-21,5

(ortalama %4,0) arasındaydı [7]. İsviçre'de kalp dışı cerrahi uygulanan 2265 yüksek riskli hastayla ilgili yakın tarihli bir prospektif çalışmada, beşte biri 365 gün içinde önemli yan etkiler geliştirdi [8]. Avrupa Birliği ülkelerindeki nüfusa uygulandığında bu rakamlar cerrahi prosedürlerine bağlı olarak her yıl meydana gelen en az 660.000 majör kardiyak veya serebrovasküler komplikasyon anlamına gelmektedir.

Önümüzdeki 30 yıl içinde, nüfusun yaşlanmasının perioperatif hasta yönetimi üzerinde büyük bir etkisi olacaktır. Kalp dışı cerrahi geçiren hastalar popülasyonun geri kalanından daha yaşlıdır. Ayrıca, 2030 yılına kadar her yıl 75 yaş üstü bireylerin beşte birinin ameliyat olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca 2018 ile 2050 arasında Avrupa'da 75-84 yaş arası insan sayısının yaklaşık %60 oranında artacağı tahmin edilmektedir. Artan yaşla birlikte müdahalelere olan ihtiyacın artması nedeniyle, toplam cerrahi prosedür sayısı daha da hızlı artabilir. Ameliyat geçiren hastaların demografisi, artan sayıda yaşlı hasta ve özellikle kardiyovasküler hastalık olmak üzere komorbiditesi olan hasta sayısında artış eğilimi göstermektedir. Bu nedenle, 75 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin perioperatif majör olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından daha büyük bir riski vardır [9].

Ameliyat öncesi değerlendirmede temel amaç perioperatif morbiditeyi azaltıp kaliteyi artırmak, perioperatif bakım maliyetini azaltıp, hastayı arzu edilen fonksiyonlarına mümkün olduğunca çabuk döndürmektir. Dikkat edilmesi gereken en önemli nedenlerden biri de ameliyat esnasında ve sonrasında gelişebilecek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi önlemeyi sağlamaktır. Bu durumlara örnek verecek olursak en yaygın görülen perioperatif miyokard infarktüsü/hasarı (PMİ) olmak üzere, stent trombozu, akut kalp yetmezliği, hemodinamik olarak ilgili aritmiler, pulmoner emboli, iskemik inme ve ölümdür. Kanama, artmış kardiyovasküler olay ve ölüm riski ile ilişkili olduğundan, özellikle antitrombotik tedavi ile ilişkili kanama komplikasyonlarını önlemek de önemlidir [6, 10-12].

Kardiyomiyosit hasarının kantitatif belirteçleri olarak yüksek duyarlıklı kardiyak troponinler (hs-cTn) kullanılır. Kalp dışı cerrahiden sonra hs-cTn seviyelerinin yükselmesi, 30 günlük ve uzun dönemli morbidite ve mortalite riskini artırarak hastalarda kötü sonlanımın önemli göstergesi olabilir [13-16].

Bu araştırmamızda, orta veya yüksek riskli cerrahi geçiren hastalarda mevcut uluslararası kılavuzlara ve önemli çalışmalara dayanarak; önleme ve tedavi potansiyeli

olan kalp dışı cerrahi sonrası miyokard hasarını tespit etmeye alıştığ. Aynı zamanda, miyokard hasarı tespit edilen hastalar ile miyokard hasarı göstermeyen hastalar arasında, cerrahi öncesi bakılan PTX-3 ve ST2 bazal değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Kalp dışı cerrahi geçirecek hastaların perioperatif dönemde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler problemlerdir. Hastayla ilgili risk faktörleri ve spesifik hastalıkları zemininde kalp dışı cerrahi ve anesteziyle beraber kardiyovasküler sistem stres ve komplikasyonlarla karşı karşıya kalabilir. Perioperatif morbidite ve mortalite riskini yükselten bu stres ve komplikasyonlardır. En yaygın kardiyovasküler komplikasyon ise perioperatif miyokard infarküsü/hasarıdır [17].

Bu hastaların güncel kılavuzlar öncülüğünde sistemli bir biçimde cerrahi öncesinde değerlendirilmesi lazımdır. Hastayı ameliyat edecek cerrah, kardiyoloji uzmanı ve anesteziistin beraber çalışmasıyla tedavinin gerçekçi ve en uygun olmasını sağlayarak perioperatif kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltacaktır [3].

Kalp dışı cerrahi geçirecek hastaların perioperatif kardiyovasküler değerlendirilmesi ve yönetiminde mevcut bilgilerin güncellendiği, yeniliklerin derlendiği kılavuzlar Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından düzenli aralıklarla yayınlanmaktadır. Bu kılavuzlarda kullanılan objektif bir skala sayesinde tanısal ve tedavi amaçlı uygulanan girişimlerin gücü ve kar-zarar oranı bilinmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Önerilerin Sınıflandırılması ve Kanıt Düzeyleri

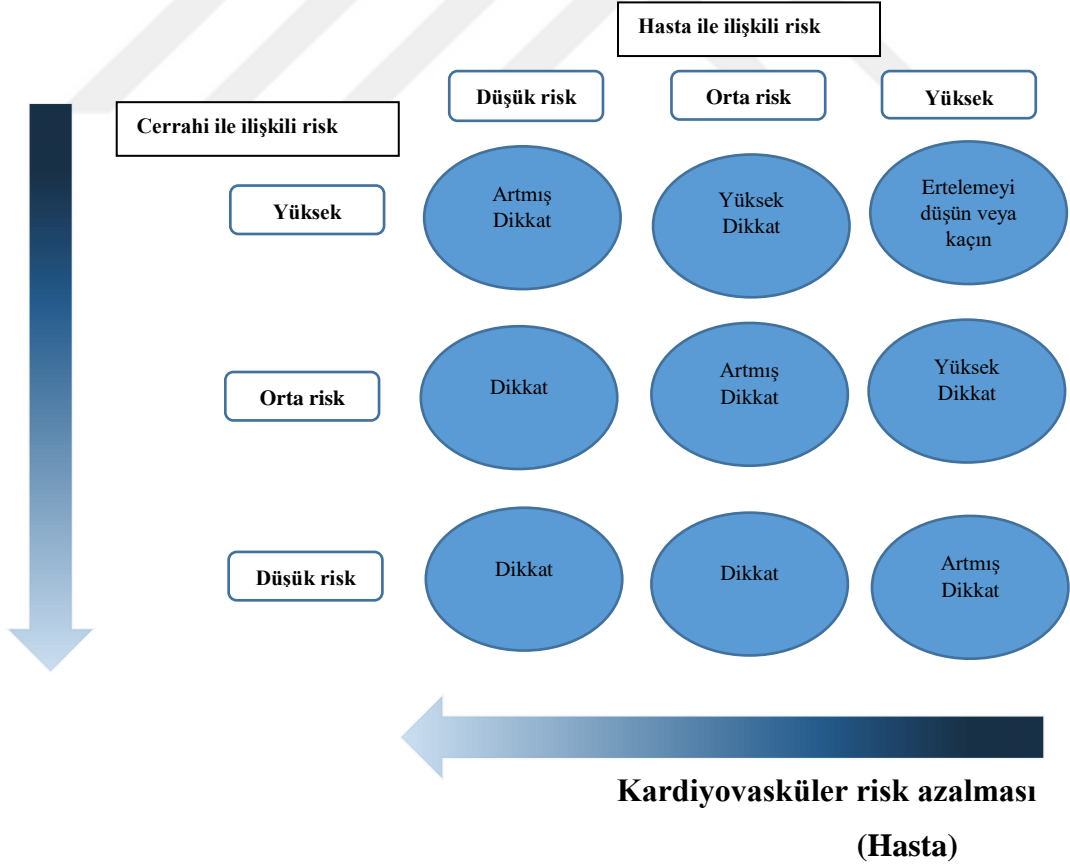
Sınıflandırma	Tanım	Önerilen ifadeler
Sınıf I	Verilen tedavinin veya yapılan işlemin hastanın menfaatine olacak şekilde yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıt ve/veya genel mutabakat	Önerilir/Gereklidir
Sınıf II	Verilen tedavinin veya yapılan işlemin yararı/etkinliğine ilişkin çelişkili kanıt ve/veya görüş ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/görüşler tedavinin yararı/etkinliği lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Kanıtlar/görüşler tedavinin yararı/etkinliğini daha az destekliyor	Düşünülebilir
Sınıf III	Verilen tedavinin veya yapılan işlemin yararlı/etkili olmadığı ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine ilişkin kanıt veya genel mutabakat	Önerilmez
Kanıt düzeyleri	Tanım	
Seviye A	Çeşitli randomize klinik çalışmalardan veya meta-analizlerden elde edilen veriler	
Seviye B	Bir randomize klinik çalışmadan veya geniş ölçekli randomize olmayan çalışmalardan elde edilen veriler	
Seviye C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çaplı çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar	

2.1. Klinik Risk Değerlendirmesi

Kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite iki ana faktör tarafından belirlenir. Bunlar hastayla ilgili risk faktörleri ve gerçekleştirildiği koşullar da dahil olmak üzere cerrahi ile ilişkili risk faktörleridir [18]. Risk, yeterli bir ameliyat öncesi değerlendirme ve cerrahi prosedürün türü ve zamanlamasının uygun şekilde seçilmesiyle azaltılabilir. İdeal olarak, hastanın KV riskini azaltmaya yönelik çabalarla birlikte mümkün olan en düşük riske sahip cerrahi/prosedür/anestezi/kurum seçilerek toplam risk mümkün olduğunca sol alt köşeye yakın olmalıdır (Şekil 1).

Şekil 1: Kardiyovasküler Toplam Riskin, Hasta ve Cerrahi Riski İle İlgili Etkileşimi

Risk azalması (cerrahi)



2.1.1. Cerrahi ile İlişkili Risk

Ameliyatla ilgili risk, ameliyatın türü ve süresi ile işlem veya müdahalenin aciliyetine göre belirlenir. Cerrahi risk tahmini hastanın komorbiditelerini dikkate almadan yalnızca spesifik cerrahi müdahaleyi dikkate alan; 30 günlük KV ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) ve inme riskinin geniş bir tahminidir (Tablo 2) [19, 20].

Tablo 2: Ameliyat veya Müdahale Türüne Göre Cerrahi Risk Tahmini [21-26]

Düşük cerrahi risk (<1%)	Orta düzeyde cerrahi risk (%1-5)	Yüksek cerrahi risk (>%5)
<ul style="list-style-type: none">• Meme• Diş• Endokrin: tiroid• Göz• Jinekolojik: minör• Minör ortopedik cerrahiler (menisektomi)• Rekonstruksiyon cerrahisi• Yüzeysel cerrahiler• Ürolojik minör cerrahiler : (prostatın transüretal rezeksiyonu)• VATS minör akciğer rezeksiyonu	<ul style="list-style-type: none">• Karotis asemptomatik (CEA veya CAS)• Karotis semptomatik (CEA)• Endovasküler aort anevrizması onarımı• Baş veya boyun cerrahisi• İntraperitoneal: splenektomi, hiatal herni onarımı, kolesistektomi• İntratorasik: majör olmayan• Nörolojik veya ortopedik: majör (kalça ve omurga cerrahisi)• Periferik arter anjiyoplasti• Böbrek nakli• Ürolojik veya jinekolojik: majör	<ul style="list-style-type: none">• Adrenal rezeksiyon• Aort ve büyük damar cerrahisi• Karotis semptomatik (CAS)• Duodenal-pankreas cerrahisi• Karaciğer rezeksiyonu, safra kanalı cerrahisi• Özofajektomi• Akut ekstremitte iskemisi veya amputasyon için açık alt ekstremitte revaskülarizasyonu• Pnömonektomi (VATS veya açık cerrahi)• Akciğer veya karaciğer nakli• Delikli bağırsak onarımı• Total sistektomi

CEA, karotis endarterektomisi; CAS, karotis arter stentleme; VATS, video yardımcı göğüs cerrahisi.

Herhangi bir cerrahi prosedür, doku yaralanması ve iltihaplanma ve nöro-endokrin ve sempatovagal dengesizlik nedeniyle stres tepkileri olarak kortizol ve katekolaminlerin seviyesini artırabilir. Vücut sıcaklığındaki değişiklikler, kan kaybı ve sıvı kaymaları vasküler direncin yanı sıra hipotansiyonda bir artışa neden olabilir [27]. Bu da miyokardiyal oksijen talebi ile iletimi arasında dengesizliğe yol açar. Kanama, kan ürünlerinin transfüzyonu, doku yaralanması ve inflamatuvar yanıt pıhtılaşma sistemini etkileyerek protrombotik bir duruma neden olabilir.

2.1.1.1. Cerrahinin zamanlaması

Genel olarak, akut prosedürler elektif prosedürlerden daha yüksek komplikasyon riski taşır. Zaman aralıkları hastalıklar arasında değişebileceğinden, tek tip zamanlama tanımları mümkün değildir. Bu yönergeler aşağıdaki zamanlama tanımlarını kullanır.

Derhal: Hayat veya organ fonksiyonunu kurtarmak için herhangi bir gecikme olmaksızın ameliyat/müdahale yapılmalıdır.

Acil: Hayat, uzuv veya organ fonksiyonunu kurtarmak için gereksiz gecikme olmaksızın ameliyat/müdahale yapılmalıdır.

Zamana duyarlı: Zamana bağlı olarak uzuv veya organ fonksiyonlarını kaybetme riski veya komplikasyon riskinde artış olduğundan, ameliyat/müdahale mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmelidir. Semptomatik bir durumda inmeyi önlemek için karotis cerrahisi gibi kanser cerrahisi de tipik olarak zamana duyarlıdır. Zamana duyarlı cerrahi için zaman penceresi, altta yatan hastalığa bağlı olarak değişecektir.

Seçmeli: Ameliyat/müdahale, önemli bir uzuv veya organ işlevi kaybı riski veya artan komplikasyon riski olmaksızın elektif olarak gerçekleştirilebilir.

2.1.1.2. Cerrahi yaklaşım tipi

Laparoskopik yaklaşımlar, açık cerrahiye kıyasla daha az doku travmasına ve intestinal paraliziye yol açar. Olumlu yönden bakıldığında bu yüzden cerrahi sonrası ağrı ve barsak paralizisine bağlı postoperatif sıvı değişimi daha azdır [28]. Aynı zamanda hastanede kalış süresi, intraoperatif kan kaybı, postoperatif enfeksiyon insidansı, normal barsak fonksiyonuna dönme süresi, postoperatif kardiyak komplikasyon insidansı açık cerrahiye kıyasla daha azdır [29]. Ancak laparoskopik girişimlerde kullanılan pnömoperitoneum karın içi basıncın artmasına ve venöz dönüşün azalmasına sebep olur. Bununla birlikte kardiyak debide düşüşe ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olur [30]. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık (KVH), kalp yetmezliği (KY) olan ve laparoskopi yapılacak hastalarda kardiyak risk açık cerrahiye kıyasla azalmaz ve her iki yaklaşım da benzer şekilde değerlendirilmelidir.

Vasküler veya pulmoner cerrahi geçirecek yüksek KV riski olan hastalarda endovasküler veya video yardımcı prosedürler düşünülmelidir [24, 31-35].

2.1.2. Hasta ile İlişkili Risk

2.1.2.1 İlk değerlendirme

Hastayla ilgili risk hastanın yaşı, kardiyovasküler risk faktörlerinin veya yerleşik kardiyovasküler hastalık ve komorbiditelerin varlığına veya yokluğuna göre belirlenir [17]. Hastanın ilk değerlendirilmesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile yapılması gerekmektedir [36]. Acil ameliyat söz konusu olduğunda ilk değerlendirme olabildiğince sınırlı tutulmalıdır.

Toplam kardiyovasküler risk tanımı yetişkin bir insanın yakın gelecekte aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) yaşama olasılığıdır. Toplam aterosklerotik KVH riski değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörlerinin ASKVO veya ölüm gelişimi üzerine kombine etkisini ifade eder. Aterosklerotik KVH gelişiminde değiştirilemeyen (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık) ve değiştirilebilen (sigara içimi, dislipidemi, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite vb.) pek çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin miktarı ve şiddeti her kişide değişkenlik gösterir. Dolayısıyla, toplam kardiyovasküler risk hesabıyla kişiye özel ASKVO ve/veya ölüm riskini tespit etmek mümkün olur. Toplam kardiyovasküler risk günümüzde genellikle 40 yaş üzerindeki yetişkinlerde, 10 senelik bir zaman dilimi için hesaplanmaktadır.

Bulduğumuz coğrafyada kardiyovasküler risk tahmini için Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Ateroskleroz Derneği (ESC/ EAS) kılavuzunda belirtilen SCORE hesaplama modelinin kullanılması en uygun yaklaşım olacaktır [37]. SCORE hesaplama modeli farklı düzeylerde kardiyovasküler hastalık riski olan, geniş bir coğrafi alanı kapsayan, 12 farklı Avrupa kohortundan hesaplanmıştır ve yaklaşık 200 bin insana ait 7900 ölümcül kardiyovasküler olay (KVO) içermektedir [38].

Kırk yaşın üzerindeki bir kişi için SCORE risk hesaplayıcısı, on yıl içinde olacak olan kardiyovasküler nedeni ölüm riskini gösterir [37]. SCORE hesaplayıcısında bütün risk faktörleri kullanılmaz. Sadece yaş, cinsiyet, sigara içimi, total kolesterol ve sistolik kan basıncı parametreleri kullanılır. Bu nedenle, hastada aterojenik dislipidemi, obezite, sedanter yaşam vb. diğer risk faktörleri de varsa, riskin hesap edilenden daha yüksek olacağını unutmamak gerekir. Hastaların SCORE risk

hesaplamaları ve eşlik eden klinik tablolarına göre kardiyovasküler risk kategorileri Tablo 3’de tanımlanmıştır [37].

Tablo 3: Kardiyovasküler Risk Kategorileri

Çok yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Kayıtlı klinik ASKVH (önceki AKS, stabil angina, koroner revaskülarizasyon işlemleri, inme, GİA ve PAH)• Görüntüleme yöntemleri ile kayıtlı ASKVH (koroner anjiyografi veya BT’de veya karotis USG’de plak görüntüsü)• Hedef organ hasarlı (mikroalbüminüri, nöropati veya retinopati) DM veya en az 3 risk faktörünün eşlik etmesi veya >20 yıl süreli Tip1 DM• Ağır KBH (eGFR <30 mL/dak/1.73 m²)• SCORE risk puanı \geq%10• ASKVH’lı ailesel hiperlipidemi veya diğer majör risk faktörü ile beraber
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">• Tek bir risk faktörünün belirgin şekilde yükseldiği durumlar, özellikle total kolesterol>310 mg/dL veya LDL kolesterol>190 mg/dL veya kan basıncı \geq180/110 mmHg• Diğer majör risk faktörlerinin eşlik etmediği ailesel hiperlipidemi• 10 yıldan uzun süren ve beraberinde hedef organ hasarı veya diğer risk faktörleri olmayan DM• SCORE risk puanı %5-9
Orta risk	<ul style="list-style-type: none">• <10 yıl süreli genç ve diğer risk faktörleri olmayan DM (Tip1 DM <35 yaş; Tip2 DM <50 yaş)• SCORE risk puanı 1-4
Düşük risk	<ul style="list-style-type: none">• SCORE risk puanı <%1

ASKVH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; AKS, akut koroner sendrom; GİA, geçici iskemik atak; PAH, periferik arter hastalığı; BT, bilgisayarlı tomografi; USG, ultrasonografi; KBH, kronik böbrek hastalığı; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; DM, diyabetes mellitus; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein.

SCORE hesaplamasında dikkate alınması gereken diğer risk faktörleri; sosyal izolasyon, obezite ve santral obezite, fiziksel inaktivite, psikososyal stres, ailesel erken KVH öyküsü (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş), kronik immünolojik inflamatuvar hastalıklar, majör psikiyatrik hastalıklar, insan immün yetmezlik virüs (HIV) tedavisi, atrial fibrilasyon (AF), sol ventrikül hipertrofisi, KBH, obstrüktif uyku apne sendromu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır.

Kardiyovasküler hastalık veya kardiyovasküler risk faktörleri öyküsü olmayan <65 yaş hastalar

Belirtisi, semptomu veya KVH veya KV risk faktörü öyküsü olmayan 65 yaşın altındaki hastaların düşük riskli olduğu kabul edilir ve ek bir ameliyat öncesi risk değerlendirmesi olmaksızın düşük ve orta riskli cerrahiye geçebilirler.[17] Yüksek riskli cerrahiden önce elektrokardiyografi (EKG) ve biyobelirteçler dikkate alınmalıdır [39]. KVH bulgusu veya semptomu olmayan ancak aile öyküsünde genetik kardiyomiyopati (yani dilate, hipertrofik, aritmik veya kısıtlayıcı kardiyomiyopati veya sol ventrikül nonkompaksiyon kardiyomiyopatisi) olan hastalar EKG ve ekokardiyografik inceleme ile yaştan bağımsız olarak değerlendirilmelidir [40].

≥65 yaş veya kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar

KVH için risk faktörleri olan ve ≥65 yaşındaki hastalarda kalp dışı cerrahi ile beraber artmış perioperatif komplikasyon riski vardır [17, 41]. Bu hastalara, orta ve yüksek riskli cerrahiden önce ek değerlendirme yapılması, EKG ve kardiyak biyobelirteçlerine bakılması ve risk faktörlerinin optimal tedavisi yapılması gerekmektedir.

Yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan hastalar

Cerrahi işlem KVH'si olan hastalarda hastalığı kötüleştirme, morbidite ve mortaliteyi artırma potansiyeline sahiptir. Cerrahiden önce uygun KV risk sınıflandırması uygulayarak ve riski azaltmak için perioperatif tedaviyi bireysel olarak uygulayarak olası komplikasyonlar önlenabilir [42].

2.1.2.2. Üfürüm, göğüs ağrısı, dispne veya periferik ödemi olan hastalar

Üfürümler, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve ödem ciddi KVH'yi düşündürebilir ancak kalp dışı bir hastalıktan da kaynaklanabilir. Bu nedenle, tıbbi öykü, aile öyküsü ve risk faktörleri elde edilmeli ve değerlendirilmelidir. Aynı zamanda hastanın fiziksel kapasitesi de değerlendirilmelidir.

Üfürümler

Yeni saptanan üfürümü olan hastalarda KVH semptom veya bulguları varsa veya yüksek riskli kalp dışı cerrahi olacaksa sınıf 1 endikasyon ile transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilmesi önerilir. Ancak hastaların KVH semptom ve bulguları yoksa, orta riskli kalp dışı cerrahi öncesi sınıf 2a endikasyon ile TTE ile değerlendirilmesi önerilir [43].

Göğüs ağrısı

Elektif bir kalp dışı cerrahi planlanıyorsa, göğüs ağrısı olan bir hastada kardiyak açıdan daha fazla tanısal işlem yapılması önerilmektedir. Eğer acil ameliyat planlanıyor ise zaman kaybetmemek için kardiyak biyobelirteç (troponin) ve EKG bakılması akut koroner sendromunu dışlamak için yardımcı olabilir [43].

Dispne ve/veya periferik ödem

Dispne ve/veya periferik ödemi olan hastalarda kalp dışı belirli bir açıklama olmadıkça, kalp dışı cerrahiden önce bir EKG ve N-terminal B tip natriüretik peptid (NT-proBNP/BNP) testi önerilmektedir. Yüksek değerde NT-proBNP/BNP'si olan hastalarda cerrahiden önce TTE önerilir [43].

2.2. Ameliyat Öncesi Değerlendirme Araçları

2.2.1. Genel Risk Hesaplayıcıları

Gözlemsel verilerin çok değişkenli analizlerine dayalı olarak çeşitli risk endeksleri geliştirilmiştir ve son on yılda doğrulanmıştır [44-46]. Çoğu risk hesaplayıcı hem hastayla hem de ameliyatla ilgili risk faktörlerini birleştirir, ancak hiçbiri değişkenleri arasında kardiyak biyobelirteçleri kullanmaz. Yaygın olarak kullanılan ve daha erişilebilir olan revised kardiyak indeks (Lee indeksi), 30 günlük major olumsuz kardiyak olay (miyokard infarktüs, kardiyak arrest, ölüm) riskini tahmin eder ve altı değişkene dayanır [44, 47].

0 puan %4, 1 puan %6, 2 puan %10 ve ≥ 3 puan %15 oranında 30 günlük mortalite, miyokard infarktüsü (Mİ) veya kardiyak arrest riskini gösterir [44]. (Tablo 4)

Tablo 4: Revised Kardiyak Risk İndeksi (Lee İndeksi)

Risk Faktörleri	Puan
İskemik kalp hastalığı	1
Serebrovasküler hastalık	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
İnsülin bağımlı diyabetes mellitus	1
Serum kreatinin düzeyi ≥ 2 mg/dL	1
Yüksek riskli cerrahi	1

Puan	Class	Risk
0	I	%4
1	II	%6
2	III	%10.1
3 ve üzeri	IV	%15

Her türlü tıbbi girişimde olduğu gibi anestezi uygulaması da hasta için bir risk yaratmaktadır. Anestezi pratiğinde rutin olarak kullanılan hasta sınıflama sistemi ilk kez Saklad tarafından teklif edilmiştir. Bu sistem daha sonra Amerikan Anestezistler Derneği tarafından modifiye edilerek ASA sınıflaması olarak adlandırılmıştır [48].

ASA sınıflandırması preoperatif olarak hastanın sınıflandırıldığı ve buna göre anestezi yaklaşımın ve özellikle monitörizasyon yöntemlerinin belirlenmesi için yararlı olduğu kabul edilen bir değerlendirme sistemidir (Tablo 5) [48].

Tablo 5: ASA Sınıflandırması

ASA 1	Normal, sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında bir hastalık veya sistemik sorunu olmayan sağlıklı bir kişi.
ASA 2	Cerrahi girişim gerektiren nedene veya başka bir hastalığa (hafif derecede anemi, kronik bronşit, hipertansiyon, amfizem, şişmanlık, diyabet gibi) bağlı hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.
ASA 3	Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı (hipovolemi, latent kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, ileri diyabet, sınırlı akciğer fonksiyonu gibi) olan kişi.
ASA 4	Gücünü tamamen yitirmesine neden olup hayatına sürekli bir tehdit oluşturan bir hastalığı (şok, dekompanse kalp veya solunum sistemi hastalığı, böbrek, karaciğer yetmezliği gibi) olan kişi.
ASA 5	Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan ölüm halindeki kişi.
ASA 6	Yukarıdaki 5 gruba daha sonra bu grup eklenmiştir. Bu gruba da organ alınmaya uygun, beyin ölümü gelişmiş hastalar girmektedir.
Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra "E" harfi eklenmektedir. ASA 1E gibi.	

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) tarafından 2005 yılında yayımlanan preoperatif hazırlık kılavuzunda tanımlanan kardiyak hastalıklara özgü ASA sınıflaması Tablo 6’da gösterilmiştir [49].

Tablo 6: Kardiyak Hastalığı Olanlarda ASA Sınıflaması

	ASA 2	ASA 3	ASA 4
Angina	Ayda 2-3 kez dilaltı nitrat alan hasta	Haftada 2-3 kez dilaltı nitrat alan hasta, kararsız angina	Yaşamı tehdit eden kardiyovasküler hastalıklar:
Egzersiz kapasitesi	Rahat aktivite	Sınırlı aktivite (merdiven çıkma, koşma)	(Dekompanse kalp yetmezliği, Akut veya yeni miyokard infarktüsü, şiddetli kapak hastalığı, semptomlu ventriküler aritmi, ventrikül hızı kontrol altına alınmayan supraventriküler taşikardiler, tam atriyoventriküler blok)
Hipertansiyon	Tek ilaç ile kontrolde	Kontrol edilememiş, çoklu ilaç kullanan	
Birden fazla kardiyak hastalık	2 farklı KVS hastalığı (örneğin koroner arter ve hipertansiyon) İkisi de kontrol altında, komplikasyon yok	2’den fazla	
Berberinde diyabetes mellitus	Kontrol altında komplikasyon yok	Kontrol edilememiş, komplikasyon var	
Böbrek Hastalığı	Kreatinin<2	Kreatinin>2	

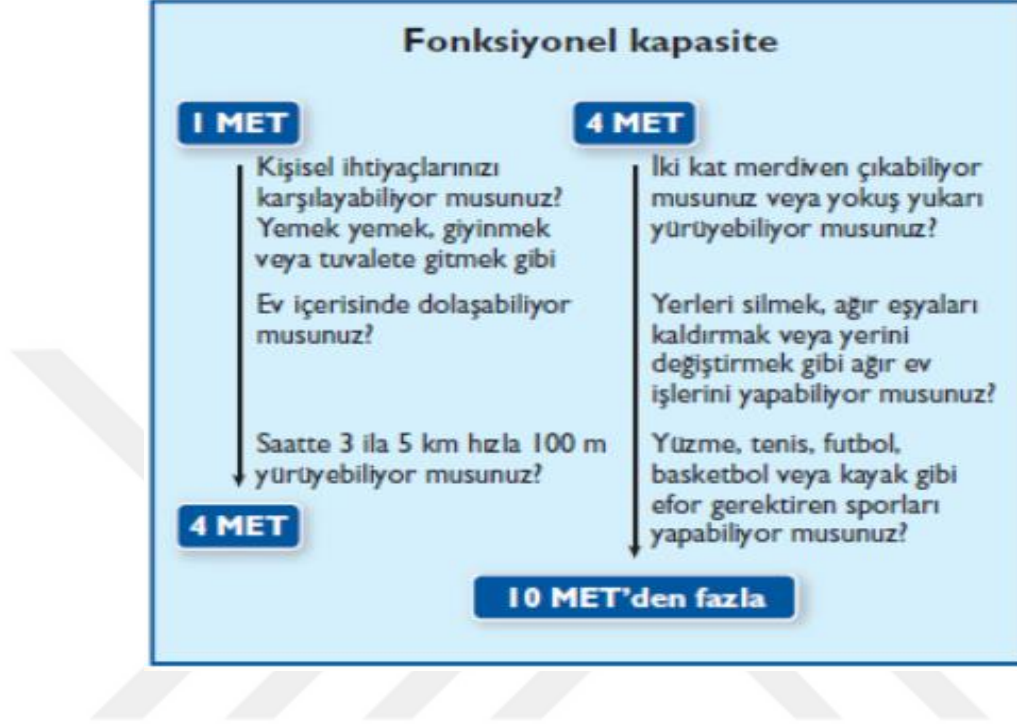
2.2.2. Fonksiyonel Kapasite

Kalp dışı cerrahi geçirecek hastaların fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesi, preoperatif kardiyak riskin değerlendirilmesinde çok önemli bir aşamadır. Perioperatif dönemde miyokard iskemisi veya nörolojik olay gibi komplikasyonlar egzersiz toleransı düşük hastalarda daha sık görülmektedir [50]. Fonksiyonel kapasitesi yüksek olan hastalarda, stabil koroner arter hastalığı veya risk faktörleri olsa bile prognoz iyi beklenmektedir [51].

Fonksiyonel kapasite, metabolik eşdeğerlerle (MET) ölçülür. Bir MET, bazal metabolik hıza eşittir. Egzersiz testi de, fonksiyonel kapasitenin objektif bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olur. Test yapmadan ise fonksiyonel kapasite günlük yaşam aktivitelerinin yapılabirliği ile değerlendirilir. 1 MET bazal metabolik hıza (70 kg, 40 yaşında bir erkek, istirahatteki oksijen tüketimi olan 3.5 mL/kg/dak) eşittir. 1 MET’in istirahatteki metabolik ihtiyacı gösterdiğini düşünürsek iki kat merdiven çıkmak için 4 MET, yüzme gibi efor gerektiren yorucu sporlar içinse >10 MET’e ihtiyacımız vardır (Şekil 2). İki kat merdiven çıkamamak veya kısa mesafe koşamamak

(<4 MET), fonksiyonel kapasitenin kötü olduğunu gösterir ve artmış postoperatif kardiyak olay insidansı ile ilişkilidir [52].

Şekil 2: Fonksiyonel MET



2.2.3. Biyobelirteçler

2.2.3.1. Miyokardiyal hasar ve stres biyobelirteçleri

Troponinler, BNP veya NT-proBNP

Kardiyak komplikasyonlar için perioperatif risk kalp hastalığının varlığına ve derecesine bağlı olduğundan, kalp tutulumunun temel prognostik yönlerini saptayan ve ölçen yaygın olarak bulunan biyobelirteçler mevcuttur. Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T/I (Hs-cTn T/I) miyokardiyal hasarı, BNP veya NT-proBNP hemodinamik kardiyak duvar stresini ölçer. Bu biyobelirteçler klinik değerlendirme ve EKG ile beraber perioperatif risk tahminine önemli katkıda bulunur [9, 53-57]. Orta ve yüksek risk gruplarında troponin düzeylerinde küçük de olsa artışlar prognostik olarak anlamlıdır. Klinik çalışmalarda bağımsız olarak doğrulanmıştır [58, 59].

Birkaç büyük prospektif çalışma hem hs-cTn T/I hem de BNP/NT-proBNP'nin KV ölüm, kardiyak arrest, akut kalp yetmezliği ve taşiaritmiler dahil olmak üzere

perioperatif kardiyak komplikasyonlar için yüksek prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir. Majör elektif kalp dışı cerrahi uygulanan yaklaşık 1000 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında ameliyat öncesi hs-cTn T konsantrasyonları >14 ng/L olan hastalarda hastane içi mortalite %6,9 iken, hs-cTn T konsantrasyonları ≤ 14 ng/L olan hastalarda %1,2 idi ($P < 0,001$) [54]. Kalp dışı cerrahi uygulanan bir başka çalışmada 1923 hasta arasında NT-proBNP değerlerinin perioperatif KV olayların tahmininde hem revised kardiyak indeks hem de ekokardiyografik parametrelerden daha iyi öngörü sağladığı görüldü [57].

Postoperatif kardiyak biyobelirteçlerin prognostik önemine dayanarak, son yıllarda yeni bir klinik tanı olan kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasar (MINS) terimi ortaya çıkmıştır. Kalp dışı cerrahi sonrası cTn yüksekliği yapan; miyokardiyal iskemiye sebep olmadan miyokardiyal hasar yapan nedenler dışlandıktan sonra (pulmoner emboli, akut dekompanse kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, renal yetmezlik, sepsis), miyokardiyal iskemi nedeniyle tanımlanan önemli bir klinik durumdur. Kalp dışı cerrahi geçiren yüksek riskli bireyler, hastanede yatarken postoperatif ilk 72 saat boyunca seri cTn ölçümleri yaptırılmalıdır [60]. Prognostik olarak önemli olan MINS'lerin büyük çoğunluğunun cTn izlemi olmadan saptanamayacağı göz önüne alındığında, seçilmiş riskli hastalarda cerrahi sonrası ilk 24 ila 72 saat boyunca seri cTn ölçümleri önerilmektedir [60]. Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan hastalar için, cerrahi öncesi bazal bir cTn ölçümü elde edilmesinin de mantıklı olduğuna dair görüş mevcuttur [60]. Kalp dışı cerrahiden sonra, klinik olarak sessiz olan hastalarda miyokardiyal hasarı gösteren kardiyak biyobelirteç (Hs-cTn T/I) yükselmeleri mortalite ve major vasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir [61, 62].

MINS için troponin tanı kriteri için; en az 20 ng/L hs-cTn T konsantrasyonu ile beraberinde en az 5 ng/L mutlak değişiklik olması veya mutlak postoperatif hs-cTn T değerinin en az 65 ng/l olması gerekmektedir [60].

2017 Kanada Kardiyoloji Derneği kılavuzuna göre; orta düzeyde kardiyovasküler riske sahip hastalarda 2-3 gün süre ile günlük troponin ölçümü yapılmalıdır [44].

ESC'nin 2022 yılında yayımlanan "Kalp Dışı Cerrahi: Kardiyovasküler Değerlendirme ve Yönetim" klavuzuna göre; billinen KVH, KV risk faktörleri,

KVH'yi düşündüren semptomlar veya ≥ 65 yaşında olan hastalarda orta/yüksek riskli kalp dışı cerrahiden önce ve cerrahi sonrası 24. saat ve 48. saatte hs-cTn T veya hs-cTn I ölçülmesi sınıf 1b endikasyon ile önerilir [14, 15, 54, 63-67].

Bilinen KVH, KV risk faktörleri, KVH'yi düşündüren semptomlar veya ≥ 65 yaşında olan hastalarda, orta/yüksek riskli kalp dışı cerrahiden önce BNP veya NT-proBNP'nin ölçülmesi sınıf 2a endikasyon ile önerilir [53, 68-71].

Düşük ve orta riskli kalp dışı cerrahi planlanan düşük riskli hastalarda rutin olarak ameliyat öncesi EKG çekilmesi, hs-cTn T/I veya BNP/NT-proBNP konsantrasyonlarının bakılması önerilmez [14, 15, 62, 67, 72].

2.2.3.2. İnflamasyon biyobelirteçleri

C-Reaktif Protein ve Pentraksin-3

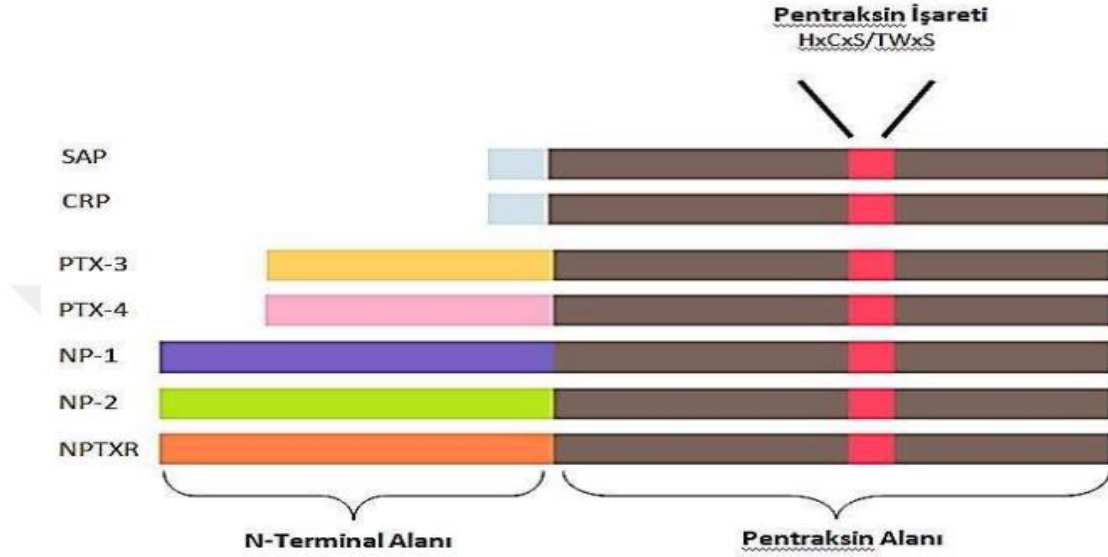
Pentraksinler vücutta doğal immüneyi düzenleyen bir protein grubudur ve siklik multimerik yapıdadırlar. Primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılırlar (Şekil 3). Kısa pentraksinler ailesinin en bilinen üyesi C-reaktif protein (CRP)'dir. Uzun pentraksinlerin prototipi ise pentraksin-3 (PTX-3)'tür [73, 74].

CRP doğal bağışıklık cevabında rol oynar. Karaciğerde artmış inflamatuvar sitokinlere, özellikle interlökin-6'ya yanıt olarak üretilir. CRP, enfeksiyonların yanı sıra kardiyovasküler hastalıklara ve doku hasarına bağlı inflamatuvar durumlarda da yükselir [75].

PTX-3, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. CRP'den sadece N-terminal bölgesi değil aynı zamanda gen organizasyonu, kromozomal yerleşimi ile de ayrılır. Sentezi uyaran indükleyiciler, sentez yeri ve ligand bağlanma özellikleri de CRP'den farklıdır (Şekil 3) [76]. Sağlıklı insanlarda serum PTX-3'ün plazma düzeyi ≤ 2 ng/ml'dir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan şekeri ve lipidleri ile ilişkili olarak sağlıklı insanda da düzeyi değişebilmektedir. Erkeklerde yaşla serum PTX-3 düzeyi yükselmekte olup, kadınlarda böyle bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte erkeklerde serum PTX-3 düzeyi kadınlara göre daha düşüktür [76]. Serum düzeyi inflamasyondan hemen sonra yükselmeye başlamaktadır. Ortalama 7.5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmakta ve 3-5 gün içinde normale dönmektedir. PTX-3 direk hasarlı doku

tarafından salınmakta, vasküler yapının inflamatuvar durumunu doğrudan yansıtmaktadır. CRP ise karaciğerden salgılanmakta ve lokal inflamasyona sistemik yanıt göstermektedir [77, 78].

Şekil 3: Kısa ve Uzun Pentraksinler



HxCxS/TWxS, karboksiterminal bölgeleri (x herhangi bir aminoasit); SAP, serum amiloid A; CRP, C-reaktif protein; PTX-3, pentraksin 3; PTX-4, pentraksin 4; NP-1, nöronal pentraksin 1; NP-2, nöronal pentraksin 2; NPTXR, nöronal pentraksin reseptör.

PTX-3 klinikte birçok hastalığın takip ve tedaviyi şekillendirmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Romatizmal ve otoimmün hastalıklar, küçük kan damarlarını tutan vaskülitler, preeklampsi, kadın infertilitesi, erken membran rüptürü, miyokardiyal hastalıklar, akut miyokard infarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar, hipoksik iskemik birçok hastalık ve obezite bu hastalıklar arasında yer almaktadır [79]. PTX-3 düzeyi kararsız angina pectoris, Mİ ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda istenmeyen sonuçların prognostik bir biyolojik belirteci olarak önerilmiştir [80]. PTX-3 CRP'ye kıyasla ileri ateroskleroza öngörür ve damar duvarındaki inflamasyon için daha spesifiktir [81].

Çözünür ST2 (sST2)

İnterlökin -1 (IL-1) reseptör ailesinin bir üyesi olan, IL-33'e bağlanan ST2 proteini immün ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. ST2

kalpte doğal bağıışıklığın işleminde biyolojik öneme sahiptir, ayrıca sağlıklı koşullarda kalbi aşırı basınç yükü ve gerilmeye karşı koruyan bir kardiyak iletimleme yolağıyla da doğrudan ilişkilidir. Doku fibrozisi ve miyosit hipertrofisini azaltır [82].

ST2'nin iki anahtar izoformu ST2L (membrana bağı bir reseptör) ve sST2 (kan akımında bulunabilen çözülmüş form)'dur. Sağlıklı kardiyak dokunun hasara veya mekanik strese cevabı interlökin-33'ün (IL-33) üretimini ve ST2L'ye bağlanımını uyarmaktır. Bu kalbi fibrozise, sertleşmeye (kardiyak remodeling) ve kalp yetmezliğine karşı koruyan bir kardiyoprotektif sinyal kaskadını stimüle eder [83].

Dolaşımdaki sST2, kardiyak stresin veya iskemik hasarın duyarlı bir belirteçidir, deneysel çalışmalarda da kalp dokusundaki işaretli sST2 gen artışının miyokardiyal gerilme veya mekanik aşırı yüklenmeyle indüklendiğı gösterilmiştir [82]. Yapılan çalışmalar sST2'nin normal konsantrasyonunun ortalama değeri 18 ng/ml iken, 35 ng/ml'den yüksek konsantrasyonlar yükselmiş kardiyovasküler riski güçlü bir biçimde öngördürmüştür [82, 84].

sST2 kardiyomiyositlerdeki gerilimle tetiklenen bir ürün olduğu keşfedildiğinden beridir ventriküler fonksiyon, apoptosis, inflamasyon ve miyokardiyal fibroziste önemli bir belirteç olmuştur. Dolaşımdaki seviyeleri akut koroner sendrom, akut ve kronik kalp yetmezliklerinde mortalite göstergesi olarak önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar sST2 ile kalp yetmezliğinin seyri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [85].

2.2.4. İnvazif Olmayan Testler

Preoperatif dönemde invazif olmayan testlerin amacı üç kardiyak risk belirtecine ilişkin bilgi sağlamaktır. Bunlar; sol ventrikül (LV) fonksiyonu, miyokard iskemisi ve kalp kapakçığı anomalileridir. LV fonksiyonu, çeşitli görüntüleme teknikleri ile istirahat sırasında değerlendirilir. Miyokard iskemisini saptamak için egzersiz EKG'si ve invazif olmayan görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Kapak hastalığı ise ekokardiyografi ile değerlendirilir.

2.2.4.1. Elektrokardiyografi

Operasyon öncesi çekilen 12 derivasyonlu yüzeyel istirahat EKG'si birçok durumda faydalı bilgiler verir. Perioperatif risk artışını ifade eden patolojik Q dalgalarını, akut koroner sendroma ilişkin bulguları, yüksek dereceli atrioventriküler (AV) bloku ve ciddi sonuçlar yaratabilecek aritmileri EKG vasıtasıyla belirlemek mümkündür [86-88]. EKG incelemesinin operasyon öncesi birçok hastada rutin bir inceleme olarak kabul edilmesine karşılık düşük riskli kalp dışı cerrahiye maruz kalacak asemptomatik ve <65 yaş hastalarda EKG incelemesinin perioperatif riski belirleyiciliği bulunmamaktadır [89].

2.2.4.2. İstirahat transtorasik ekokardiyografi

Büyük retrospektif kohort çalışmalar kardiyovasküler hastalığı veya semptomu olmayan, yüksek BNP/NT-proBNP değeri olmayan hastalarda orta-yüksek riskli kalp dışı cerrahi öncesi rutin TTE yapmanın postoperatif majör olumsuz kardiyovasküler olay (MACE) riskini azaltmadığını göstermiş [90-92]. Düşük egzersiz toleransı, anormal EKG'si, son 90 gün içinde takibi yapılmamış belirgin KVH veya yeni KVH şüphesi, yüksek BNP/NT-proBNP değeri ve açıklanamayan dispnesi olan hastalar TTE endikasyonu için uygun kişilerdir [93, 94]. Endikasyonu uygun hastalarda yapılan ameliyat öncesi TTE, ameliyat sonrası kardiyak olaylar için üç ana risk belirteci hakkında bilgi verir: LV işlev bozukluğu, kalp kapak hastalıkları ve kardiyomiyopatiler. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu postoperatif kalp yetmezliğinin önemli bir göstergesidir [95]. Bununla birlikte, düşük ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, majör postoperatif KV komplikasyonların sınırda bir bağımsız göstergesidir [96, 97].

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar genellikle yaşlı, hipertansif, obez, diyabetik ve muhtemelen AF veya kronik böbrek hastalığı olan hastalardır. Farklı klinik sonlanım noktalarına sahip birkaç çalışma diyastolik disfonksiyonun pulmoner ödem, AF ve mortalite dahil üzere postoperatif kardiyak yan etkilerle ilişkisinin altını çizmiştir [98-100]. Kalp dışı cerrahi uygulanan 3876 hastayı içeren bir meta-analiz ameliyat öncesi diyastolik disfonksiyonun, pulmoner ödem, konjestif KY ve

ameliyat sonrası miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu buldu [101].

2.2.4.3. Egzersiz ve farmakolojik stres testleri

Egzersiz stres testi iskemik kalp hastalığının tanısının yanı sıra, hastanın fonksiyonel kapasitesinin de belirlenmesine imkân tanır. Egzersiz testinin genel olarak koroner kalp hastalığının tanınmasındaki duyarlılığı %68, özgüllüğü %77'dir. Testin çok damar hastalığındaki duyarlılığı %81'e ulaşır [102]. Tek başına bir egzersiz stres testi invazif olmayan görüntüleme testleri mevcut değilse, obstrüktif koroner arter hastalığını (KAH) teşhis etmek için değerli bir alternatif olarak düşünülmelidir [102]. Önceden bilinen ST segment anormallikleri olan (sol dal bloğu, pace ritmi, Wolff–Parkinson–White sendromu, istirahat EKG'sinde $\geq 0,1$ mV ST segment depresyonu, veya digoksin ilacı kullanan) hastalarda egzersiz stres testinin tanısal değeri yoktur. Ek olarak, hedef kalp atış hızına ulaşamamaları nedeniyle sınırlı egzersiz kapasitesi olan hastalar için egzersiz testi uygun değildir [102].

Egzersiz yapamayan hastalarda miyokard oksijen ihtiyacı artırılarak (örn. iv dobutamin) veya farmakolojik hiperemik cevap oluşturularak (iv dipiridamol veya adenozin) miyokardiyal iskemi araştırılır. Bu yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen testler arasında dobutamin stres ekokardiyografi ve dipiridamol/adenozin miyokard perfüzyon sintigrafisi sayılabilir. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin miyokard iskemisini belirlemedeki duyarlılığı, tek başına yapılan egzersiz testinden daha fazladır [102].

Sol dal bloğunun varlığı halinde farmakolojik stresin adenozin veya dipiridamol ile oluşturulması, bu hastalarda dobutaminin (yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için) kullanılmaması uygun olur. İntravenöz dipiridamol belirgin bronkospazmı ve ciddi karotis hastalığı bulunanlarda kullanılmamalıdır. Ciddi aritmileri, belirgin hipertansiyon veya hipotansiyonu olan hastalarda iv dobutaminden kaçınılmalıdır [102].

Düşük fonksiyonel kapasitesi ve yüksek KAH olasılığı veya yüksek klinik riskli olan hastalarda, yüksek riskli elektif kalp dışı cerrahiden önce stres görüntüleme sınıf 1b endikasyon ile önerilir [102-104]. Düşük fonksiyonel kapasitesi ve önceden

perkütan koroner girişimi veya koroner arter bypass grefti olan asemptomatik hastalarda yüksek riskli elektif kalp dışı cerrahiden önce stres görüntüleme sınıf 2a endikasyon ile düşünülmelidir [105]. Kalp dışı cerrahiden önce rutin olarak stres görüntüleme önerilmemektedir.

2.2.5. İnvazif Testler

İnvazif olmayan test sonuçları yüksek riskli bulunan hastalarda koroner anjiyografi endikasyonu vardır [102].

2.2.5.1. Koroner BT anjiyografi

Koroner BT anjiyografi, KAH'dan şüphelendiğimiz klinik riski düşük/orta olan hastalarda bir başlangıç testi olarak kabul edilebilir. Testin duyarlılığının yüksek olması için hastanın kalp ritminin hızlı olmaması, koroner kalsiyum skorunun düşük olması ve tecrübeli biri tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir [102, 106]. Koroner BT anjiyografi; şüpheli kronik koroner sendrom, düşük ila orta klinik KAH olasılığı düşündüğümüz ve kardiyak biyobelirteç negatif olan hastalarda, elektif orta/yüksek riskli kalp dışı cerrahiden önce sınıf 2a endikasyonu ile kullanılan bir testtir [102].

2.2.5.2. İnvazif koroner anjiyografi

Kalp dışı cerrahi planlanan hastalarda invazif koroner anjiyografi yararlılığına ilişkin randomize kontrollü çalışmalarda bilgi eksikliği vardır. Bir invazif koroner anjiyografi işlemi, halihazırda planlanmış bir cerrahi müdahalede gereksiz ve öngörülemeyen bir gecikmeye neden olabilir.

Acil olmayan kalp dışı cerrahi planlanmış hastalarda öncesinde invazif koroner anjiyografi endikasyonu, cerrahi durum söz konusu olmadığı zamandaki endikasyon ile benzer şekilde olmalıdır [87, 102]. Düşük veya orta riskli cerrahi planlanan stabil kronik koroner sendrom hastalarında rutin preoperatif invazif koroner anjiyografi önerilmemektedir [102].

2.3. Spesifik Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda perioperatif kardiyovasküler komplikasyon riski artmıştır [42]. Hem komplikasyon riski hem de perioperatif hasta yönetimi spesifik kardiyovasküler hastalık tipine bağlıdır.

2.3.1. Koroner Arter Hastalığı

KAH, epikardiyal arterlerde obstrüktif veya obstrüktif olmayan aterosklerotik plak birikimi ile karakterize patolojik bir süreçtir. Hastalık uzun, kararlı dönemlere sahip olabilir, ancak herhangi bir zamanda plak yırtılması veya erozyonunun neden olduğu akut aterotrombotik olay ile kararsız hale gelebilir. KAH sürecinin dinamik doğası gereği akut koroner sendromlar (AKS) veya kronik koroner sendromlar (KKS) olarak kategorize edilen çeşitli klinik tablolarla sonuçlanır [102]. Kalp dışı cerrahi perioperatif dönemde yakın zamanda akut koroner sendrom geçirmiş hastaların riski, kronik koroner sendromu olan hastalardan daha yüksektir [3]. Kardiyak dışı cerrahi uygulanacak, KAH tanısı olan hastalar perioperatif morbidite ve mortaliteyi önlemek için çok iyi değerlendirilmelidir.

2.3.1.1 Revaskülarizasyon stratejileri

Bazı durumlarda kalp dışı cerrahiden önce koroner revaskülarizasyon işlemi hastalarda akut miyokard infarktüsünü, hemodinamik instabiliteyi ve aritmiye yol açan perioperatif miyokardiyal iskemiye önlemektir. Ölümcül perioperatif miyokard infarktüsünü izleyen otopsi çalışmalarından elde edilen veriler, hastaların üçte ikisinden fazlasında ciddi sol ana koroner arter ya da 3 damar hastalığı olduğunu göstermiştir [107].

Kalp dışı cerrahi girişim öncesi koroner revaskülarizasyon endikasyonları

Cerrahi öncesi koroner revaskülarizasyon endikasyonları, cerrahi durum söz konusu olmadığı zamandaki endikasyon ile benzer şekildedir [87, 102]. Bu durum

planlanmış cerrahi öncesi koroner revaskülarizasyonunun profilaktik kullanımını sınırlar.

Kalp dışı cerrahi mi, koroner revaskülarizasyon mu önce yapılmalıdır?

Bu kararı hastanın klinik durumu ve cerrahinin aciliyet durumu belirler. Şimdiye kadar asemptomatik veya stabil iskemik kalp hastalığı bulunan (kronik koroner sendrom) hastalarda, cerrahi işlem öncesi yapılacak profilaktik koroner revaskülarizasyonun kardiyovasküler komplikasyonları azalttığını gösteren bir çalışma yoktur. Koroner Arter Revaskülarizasyon Profilaksisi (CARP) çalışmasında KKS'li 510 hastada elektif majör vasküler cerrahiden önce optimal medikal tedavi ile profilaktik koroner revaskülarizasyon (cerrahi veya perkütan) karşılaştırılmış [108]. Bu çalışmada koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalar medikal tedavi görenlere göre operasyon sonrası 30 gün içinde akut miyokard infarktüs (sırasıyla %8,4'e karşı %8,4) ve 2.7 yıl sonra mortalite (sırasıyla %22'ye karşı %23) oransal olarak yüzdeleri benzer çıkmıştır. Geniş ölçekli çalışmaları içeren meta-analiz sonuçları da acil olmayan cerrahiden önce rutin profilaktik revaskülarizasyonun avantaj sağlamadığını teyit etmiştir [109].

Yüksek riskli cerrahi öncesi kronik koroner sendromlu hastalarda invazif koroner anjiyografi ile saptanan yüksek riskli koroner lezyonu (üç epikardiyal damarın hepsinde \geq %70 stenoz veya sol ana koroner damarda \geq %50 stenoz) olan 9016 hasta incelenmiş. Bu çalışmada medikal tedaviye kıyasla profilaktik koroner revaskülarizasyonun anlamlı olacak şekilde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür [110].

Bu veriler ışığında kronik koroner sendromlu hastalarda düşük ve orta riskli cerrahiden önce profilaktik revaskülarizasyon önerilmez [108, 109]. Sadece yüksek riskli elektif cerrahi planlanan hastalarda; yaygın bir perfüzyon defekti, medikal tedaviye dirençli semptom ve yüksek riskli koroner anjiyografi bulguları varlığında cerrahi öncesi profilaktik koroner revaskülarizasyon önerilir [108, 110, 111].

ST yükselmeli ya da yükselmez miyokard infarktüsü veya yüksek riskli kararsız angina varlığında cerrahi öncesi revaskülarizasyon yapılmalıdır. Zaten söz konusu durumlar akut koroner sendrom olarak adlandırılır. Cerrahi işlem acil değilse operasyonun en az 3 ay ertelenmesi, uygun agresif medikal tedavi ve koroner

revaskularizasyon uygulanmalıdır [87, 112]. Stent tercihinde yeni nesil ilaçlı stentler tercih edilmelidir [113]. Ertelenemez cerrahi öncesi koroner revaskularizasyon endikasyonu varsa düz balon anjiyoplasti yapılarak hasta cerrahiye verilir, cerrahi sonrasında koroner stentleme gibi bir yaklaşım düşünülebilir [114, 115]. Hayatı tehdit eden acil cerrahi gerektiren bir klinik durum ile revaskularizasyon endikasyonu olan akut koroner sendromun (ST yükselmesiz Mİ veya karasız angina) beklenmedik birlikteliğinde, uzman ekip tarafından vaka bazında tartışarak öncelikler değerlendirilmelidir [112].

Revaskularizasyon tipinin (perkütan koroner girişim veya koroner arter bypass greft) seçimi; koroner anatomiye, obstrüksiyonun yerine ve derecesine, SYNTAX skoruna, kardiyak fonksiyonun durumuna, diyabetin varlığına ve cerrahi işlemin aciliyetine dayanmaktadır [112, 116].

2.3.2. Kronik Kalp Yetmezliği

Güncel kılavuzlara göre kalp yetmezliği kalbin yapısal ve fonksiyonel anormalliğine bağlı oluşan artmış doluş basınçlarıyla birlikte olan ya da istirahat ve/veya egzersizle azalmış kardiyak debinin neden olduğu kardinal semptomların (nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileğinde ödem) muayene bulgularıyla (pulmoner konjesyon, krepitan raller, artmış juguler venöz dolgunluk gibi) birlikte görüldüğü klinik bir semptomdur [117].

KY'nin şiddetini tanımlamak için kullanılan en basit terminoloji, New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasıdır (Tablo 7) [118].

Tablo 7: NYHA Fonksiyonel Kapasite Sınıflaması

NHYA sınıf 1	Fiziksel aktivite sınırlaması yoktur. Sıradan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığına, yorgunluğa veya çarpıntıya neden olmaz.
NHYA sınıf 2	Fiziksel aktivitenin hafif kısıtlanmıştır. İstirahatte asemptomatiktir, ancak olağan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olur.
NHYA sınıf 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık mevcuttur. İstirahatte asemptomatiktir, ancak olağandan daha az aktivite aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olur.
NHYA sınıf 4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi sürdüremez. İstirahatte semptomlar mevcut olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa, rahatsızlık artar.

Kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ölçümüne bağlı olarak 3 sınıfa ayrılmıştır: 1. LVEF \leq %40 ise azalmış EF'li kalp yetmezliği, 2. LVEF %41 ile %49 arasında ise hafif azalmış EF'li kalp yetmezliği, 3. LVEF \geq %50 ise korunmuş EF'li kalp yetmezliği denir. Korunmuş EF'li kalp yetmezliği olan hastalar; KY semptomları ve bulguları olan, yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallikler ve/veya yüksek natriüretik peptid kanıtı olanlar kişilerdir.

KY perioperatif ve postoperatif kardiyovasküler komplikasyonlarını arttırmaktadır. Ameliyat sonrasında KY ile ilişkili olumsuz olayların riski; LV sistolik fonksiyonunun korunup korunmadığına, hemodinamik kompansemana, semptomların varlığına ve hastanın fonksiyonel kapasitesine bağlıdır [119]. Kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda girişim sırasında ve sonrasında tuzlu ve yoğun solüsyonların hızlı ve fazla miktarlarda uygulanması, kan basıncındaki ani ve belirgin yükselmeler ile KY semptomlarının ve/veya bulgularının hızla başlaması veya kötüleşmesi ile akut dekompanse KY riski vardır [118]. Akut dekompanse riskini ve mortalite riskini azaltmak için planlanmış kalp dışı cerrahi KY hastalarına mevcut ESC kılavuzlarına göre optimal medikal tedavi verilmelidir [118]. Dekompanse KY hastalarına elektif cerrahi yapılması önerilmez. Cerrahi girişimin bir süre ertelenerek fonksiyonel kapasitenin tedavi ile NYHA sınıf 1-2'ye getirilmesi sağlanmalıdır. Operasyon öncesi kalp yetmezliği bulunan hastalar mümkün olduğunca kompanse durumda girişime verilmelidir [120].

Yüksek riskli kalp dışı cerrahi planlanan şüpheli veya bilinen KY hastalarında, yakın zamanda yapılmadıysa (6 ay) ekokardiyografi ve NT-proBNP/BNP düzeylerinin ölçümü ile LV fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilir [69, 70, 121, 122].

Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati

Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (HOKM) olan hipertrofik kardiyomiyopatili hastalar, kalp dışı cerrahi sırasında artmış komplikasyon riskine sahiptir ve ek dikkat gerektirir [123]. Hipertrofi, obstrüksiyon ve diyastolik fonksiyonun derecesini belirlemek için cerrahiden önce TTE yapılması önerilir [124].

Artan obstrüksiyon riskini azaltmak için ameliyat öncesi uzun süreli açlıktan ve dehidratasyondan kaçınmak ve kalp atım hacmini korumak, artan tıkanıklık riskini azaltmak için önemlidir. Ayrıca, damar genişletici anestezi ajanlardan kaçınmak ve perioperatif dönemde nötr sıvı dengesini korumak önemlidir. Kalp hızı düşük tutulmalı (60-65 atım/dk) ve atrial fibrilasyondan (AF) kaçınılmalıdır.

2.3.3. Kalp Kapak Hastalıkları

Kalp kapak hastalığı (KKH), kalp dışı cerrahi sırasında perioperatif KV komplikasyon riskini artırır. Riskin büyüklüğü oldukça değişkendir ve KKH'nin ciddiyetine ve cerrahinin tipine bağlıdır. Perioperatif dönemde hastalardaki volüm değişkenliğinden ve aritmilerden kaynaklı, hastayı dekompansemana sokacak kapak hastalıkları semptomatik aort darlığı veya mitral darlığıdır [125].

KKH'si olduğu bilinen veya şüphelenilen ve orta/yüksek riskli kalp dışı cerrahi planlanan tüm hastalarda ilk önce EKG, biyobelirteçler, TTE bakılmalı. Gereklik halinde daha detaylı görüntüleme için transözefagial eko ile değerlendirilmesi önerilir [3].

2.3.3.1. Mitral kapak darlığı

Ciddi olmayan mitral kapak darlığında (kapak alanı $>1.5 \text{ cm}^2$) ve asemptomatik orta-ciddi darlıkla ($<1.5 \text{ cm}^2$) beraber ekokardiyografide pulmoner arter sistolik basıncı $<50 \text{ mmHg}$ olan hastalarda göreceli olarak düşük bir riskle kalp dışı cerrahi yapılabilir [126]. Bu hastalarda özellikle akciğer ödemi riskinden ötürü yüksek kalp hızından kaçınılmalı, operasyon öncesi sıkı bir kalp hızı kontrollü yapılmalıdır. Sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır.

Semptomatik ciddi mitral darlığı veya asemptomatik de olsa pulmoner arter sistolik basıncı >50 mmHg olan orta-ciddi mitral kapak darlığı hastalarda kalp dışı cerrahi esnasında risk artar. Bu nedenle cerrahi öncesinde mitral balon valvüloplasti veya açık cerrahi tamir uygulanmalıdır [3].

2.3.3.2. Mitral kapak yetmezliği

Ciddi mitral yetmezliği (MY) olan hastalarda, kapak yetmezliğinin tipi (yapısal veya fonksiyonel) ve sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Özellikle iskemik nedenli fonksiyonel MY'si olan hastalar perioperatif dönemde yüksek KV komplikasyon riski altındadır [127]. Acil olmayan orta/yüksek kalp dışı cerrahi planlanan hastalar, ciddi fonksiyonel mitral yetmezliğinde klavuzaya yönelik medikal tedaviye rağmen hala semptomatikse ameliyat ertelenmeli, kapak müdahalesi (transkateter veya cerrahi) düşünülmelidir [128, 129]. Medikal tedavi altında asemptomatik hastalar ise sıkı denetim altında ameliyat olabilir [128].

Semptomatik ciddi yapısal MY veya LV disfonksiyonlu (LVESD ≥ 40 mm ve/veya LVEF ≤ 60) asemptomatik ciddi fonksiyonel MY'si olan hastalar, orta veya yüksek riskli kalp dışı cerrahiden önce kapak müdahalesi (transkateter veya cerrahi) düşünülmelidir [128].

Düşük LVEF ve eşlik eden aort yetmezliği (AY) veya MY'si olan hastalarda, özellikle yüksek riskli cerrahi sırasında hemodinamik bozulmayı önlemek için intraoperatif hemodinamik izleme, kalp hızı kontrolü ve dikkatli sıvı dengesi çok önemlidir [128].

2.3.3.3. Aort kapak darlığı

Operasyon sırasında en fazla risk yaratan kapak hastalığı ciddi aort darlığıdır. Semptomatik ciddi aort darlığı (AD), ameliyat sonrası Mİ ve KY için önemli bir risk faktörüdür ve kalp dışı cerrahi sonrası 30 günlük ve uzun dönemli mortalite belirleyicisidir [130, 131].

Ciddi ve semptomatik aort darlıklı hastalarda elektif kalp dışı cerrahi ertelenmeli veya iptal edilmelidir. Cerrahinin gerekli olduğu durumlarda ise girişim öncesi ciddi

ve semptomatik aort darlığı düzeltilmelidir. Aort kapağı düzeltme işlemi olarak 3 invazif seçenek mevcuttur [128]: 1. Cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR), 2. Transkateter aort kapağı implantasyonu(TAVİ), 3. Balon aortik valvüloplasti (BAV).

Kapak düzeltme prosedürleri için hasta riski düşük ise SAVR veya TAVİ önerilir. Zamana duyarlı kalp dışı cerrahi gerektiren hastalarda TAVİ daha makul bir seçenektir [132]. Kapak düzeltme prosedürleri için hasta riski yüksek ise BAV düşünülebilir [128].

Asemptomatik ciddi aort darlığı ve LV disfonksiyonu (LVEF <50%) olan hastalar, düşük/orta riskli kalp dışı cerrahisine kapak düzeltme işlemi olmadan sıkı denetim altında ameliyata girebilir. Yüksek riskli ameliyatlarda ise kapak düzeltme işlemi olmalıdırlar [128, 133].

2.3.3.4. Aort kapak yetmezliği

Asemptomatik hafif ila orta derecede aort yetmezliği olan hastalarda kalp dışı cerrahisi ek risk olmadan hastanın volüm durumu ve nabız, tansiyon değerleri stabil edilerek yapılabilir. Kapak girişimi gereken (semptomatik ciddi AY, asemptomatik ve LV disfonksiyonu ciddi AY) hastalar, orta veya yüksek riskli elektif kalp dışı cerrahiden önce tedavi edilmelidir [128].

2.3.4. Bilinen veya Yeni Teşhis Edilen Aritmiler

Perioperatif dönemde kardiyak aritmiler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [134]. Ritim ve ileti bozukluklarının gelişiminde altta yatan yapısal kalp hastalıkları yanı sıra cerrahi müdahaleye gidecek hastalardaki geçici fizyolojik dengesizlik de rol oynayabilir. Aritmiler (supraventriküler taşikardi (SVT), ventriküler taşikardi (VT) ve bradiaritmiler) hayatı tehdit edici olmadığı sürece acil cerrahi girişimler ertelenmemelidir. Bilinen aritmisi olup elektif cerrahi planlanan tüm hastalara ameliyat öncesi 12 derivasyonlu EKG çekilmeli ve kardiyolog tarafından değerlendirilmelidir. Sistolik kalp yetmezliği olan hastalar optimal tedavi almalıdır, çünkü bu tür bir tedavi toplam ölüm ve ani kardiyak ölüm riskini azaltır [135]. Potansiyel aritmik tetikleyicilerin önlenmesi çok önemlidir: Elektrolit ve asit-baz

dengesizliği, miyokardiyal iskemi (ayrıca aşırı kan kaybı ve aneminin neden olduğu durumlar) ve perioperatif dönemde otonomik hiperaktiviteye neden olabilecek büyük hacim değişimleri.

2.3.4.1. Supraventriküler aritmiler

Supraventriküler aritmiler genellikle cerrahinin ertelenmesine neden olmaz. Bazı hastalarda bu aritmiler altta yatan kalp hastalığının ortaya çıkmasına yol açabilir. Söz gelimi bir supraventriküler taşikardi, sınırdaki koroner darlıkları olan bir hastada miyokard iskemisine yol açabilir veya mitral darlıklı hastalarda ciddi kalp yetmezliğinin gelişmesine sebep olabilir. Bu tür durumlarda ilgili aritmiler etkili bir şekilde tedavi edilmelidir.

Supraventriküler erken vuruları baskılamak için ilaç vermeye gerek yoktur. Diğer yandan supraventriküler taşikardiler vagal manevralara veya başarısız olursa iv adenozin bolusuna iyi yanıt verir. SVT devam ederse veya yeniden ortaya çıkarsa iv beta-blokerler, verapamil veya diltiazem kullanılabilir. Tekrarlayan SVT'yi önlemek için profilaktik tedaviye ihtiyaç duyulursa beta-blokerler veya verapamil, diltiazem kullanılabilir. Yanıtsız vakalarda ise flekainid/propafenon veya amiodaron düşünülebilir. Nadiren, SVT tedaviye rağmen tekrarladığında veya sürekli hale geldiğinde acil olmayan yüksek riskli cerrahi geçirecek hastalarda ablasyon düşünülmelidir [136].

Preoperatif dönemde atrial fibrilasyonu olan hastalarda çoğu kez tedavi yaklaşımı ventriküler hızı yavaşlatmak olmaktadır. Bu amaçla beta-blokerler ve/veya verapamil/diltiazem kullanılmalıdır. Kalp yetmezliği eşlik eden hastalarda, cerrahi öncesi adrenerjik stimülasyon nedeniyle digoksin çoğu kez yetersiz kalacağı için ilk tercih amiodaron olabilir. Tromboembolik olayları önlemek için sistemik oral antikoagülasyon tedavisi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır [88].

Manifest Wolff Parkinson White Sendromlu bir hastada atrial fibrilasyonun aksesuar yoldan iletilmesi halinde hipotansiyon ve ritmin ventriküler fibrilasyonuna dejenere olmasıyla kardiyak arrest gelişebilir. Bu hastalarda operasyon öncesi kateter ablasyonu yapılması gerekebilir.

2.3.4.2. Ventriküler aritmiler

Ventriküler erken vurular ve sürekli olmayan VT, genel popülasyonda ve kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda sık görülür [137]. Monomorfik VT çoğu kez ventriküler skara bağlıdır. Polimorfik VT ve ventriküler fibrilasyon (VF) ise miyokard iskemisi, elektrolit dengesizliği ile tetiklenebilir veya uzun QT veya Brugada sendromu gibi birincil elektriksel hastalığın belirtileri olabilir. Bu nedenle sürekli ventriküler taşikardili hastalarda ekokardiyografik inceleme, koroner anjiyografi ve gerekirse elektrofizyolojik tetkik yapılmalıdır.

Ventriküler erken vurular, ventriküler couplet ve süreksiz(non-sustained) ventriküler taşikardileri içeren ventriküler aritmiler sık (örn. >%10-20) ve semptomatik olmadıkça tedavi gerektirmezler. Hemodinamik olarak risk oluşturuyorsa, beta-blokerlerin yukarı titrasyonu önerilir. Amiodaron, beta-blokerler tolere edilemiyorsa veya kontrendike ise düşünülmelidir [138].

Yapısal ve fonksiyonel olarak normal olan bir kalpte monomorfik VT (en yaygın olarak çıkış yolundan kaynaklanan idiyopatik VT) iyi prognoz ile ilişkilidir ve tedavi edilmeden bırakılabilir veya semptomatik ise beta-blokerler, verapamil veya sodyum kanal blokerleri ile tedavi edilebilir. Hemodinamik olarak riskli VT'si olan hastalara elektriksel kardiyoversiyon uygulanmalı (bilinçliyse iv sedasyondan sonra) ve VF hemen defibrilasyonla sonlandırılmalıdır. Akut iskemi ortamında tekrarlayan VT/VF beta-blokerler, amiodaron ve obstrüktif KAH durumunda miyokardiyal revaskülarizasyon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir [139]. Beta-blokerlerin maksimum tolere edilen dozlara yükseltilmesi aritmi tekrarını önleyebilir [140]. Polimorfik VT (Torsades de pointes) gelişen hastalarda sorumlu bir ilaç varsa kesilmeli ve elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Uzun QT'li hastalarda magnezyumda yardımcı olabilir.

Optimal tıbbi tedaviye rağmen tekrarlayan semptomatik, monomorfik, sürekli VT'si olan hastalarda elektif kalp dışı cerrahiden önce invazif elektrofizyolojik çalışma ve ablasyon yapılmalıdır [141, 142].

2.3.4.3. Bradıaritmıler

Bradıaritmıler perıoperatıf dđnemde kısa etkılı ılaçlara çoğu kez yanıt verır ve geçıcı/kalıcı kalp pılı takılması gerekmez. AV tam blok, iv kronotropık ılaçlara rağmen bradıarıtmsı devam edıp hemodınamık stabıl olmayan veya semptomatık asıstolık epızot gıbı hemodınamık bozukluğa yol açması muhtemel ıletı bozukluları olan hastalarda acıl kalp dışı cerrahı öncesi geçıcı kalp pılı takılmalıdır. Elektıf cerrahı planlanan hastalarda ise mümkünse cerrahı ertelenmeli ve kalp pılı endıkasyonları karşılanırsa kalıcı kalp pılı implante edılmelıdır [143].

Bırncı derece AV blok, dal blokları veya bıfasıküler blok gıbı ıletı bozuklukları olan hastalarda cerrahı öncesi profilaktık kalp pılı genellikle endıke değıldır. Ancak yıne de bıfasıküler dal bloğu olan hastalarda tam kalp bloğu gelişme riskı yüksektır ve ameliyathanede transkütanöz pacing yapacak bır cihaz bulundurulması yerinde bır tedbir olacaktır [143, 144].

2.3.4.4. Kalıcı kalp pılı ve kardıyoverter defıbrılatörlü hastalar

Kalp dışı cerrahı gırışıme aday olan hastada kalıcı pacemaker (PM), implante edılebilir otomatik defıbrılatör (ICD) veya kardıyak resenkronızasyon tedavi cihazı (CRT) mevcut ise operasyon sırasında oluşması muhtemel elektrıksel veya manyetik etkıleşımler bılınmeli ve ilgili tedbirler alınmalıdır.

Pacing'e bağımlı hastalarda CRT için bıventrıküler pacing'i olan hastalarda ve elektromanyetik gırışım riskıyle ılışkılı (örn. özellikle göbek delığının üzerinde unıpoler koter kullınımını içeren) elektıf kalp dışı cerrahı planlanan ICD'lı hastalarda cihazların kontrolü ameliyattan hemen önce yapılmalıdır [145]. Hız-cavaplı PM programı mevcutsa bu program operasyon sırasında kaldırılmalıdır. ICD'lı hastalarda tedavi programları operasyon sırasında iptal edilmeli ve hemen operasyon sonrası tekrar açılmalıdır. Elektrokoter uygulaması sebebiyle monıtörden ritmin izlenmeli, elektrokoter PM'den uzak tutulmalı, koterizasyon kısa kısa uygulanmalı ve mümkün olan en düşük amplitüd tercih edilmelıdır. Operasyon sonrasında ise herhangi bır program değışıklığı ihtımalı sebebiyle cihazlar kontrol edilmelıdır. Operasyon sırasında veya sonrasında kardıyoversıyon veya defıbrılasıyonun gerekli olduğu

hastalarda, kaşıklar mümkün olduğunca PM/ICD/CRT cihazlarından uzağa konulmalı veya en iyisi antero-posterior lokalizasyonda yerleştirilmelidir [145-147].

2.3.5. Arteriyel Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon, kan basıncının yükselmesi olarak tanımlanır ve en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Hipertansiyonun inme, miyokard infarktüsü ve son dönem böbrek hastalığı gibi ciddi komplikasyonlar için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir [148-150]. Avrupa'da yetişkinlerde arteriyel hipertansiyon prevalansı yaklaşık %30-45'tir [151]. Bu hastaların <%40'ında iyi kontrol edilen kan basıncı (KB) vardır (<140/90 mmHg). Büyük bir gözlemsel çalışma, ameliyattan 1 ay önceye kadar tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan hastalarda ameliyat sonrası 90. günde ölüm riskinin %69 arttığını göstermiştir [152].

Grade 1 veya 2 hipertansiyonu olan hastalarda cerrahinin ertelenmesi genellikle önerilmez. Aksine, sistolik KB ≥ 180 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 110 mmHg olan Grade 3 hipertansiyonlu hastalarda, acil cerrahi dışında, KB kontrol altına alınana kadar müdahalenin ertelenmesi tavsiye edilir [153, 154].

Elektif kalp dışı cerrahi planlanan kronik hipertansiyonu olan hastalarda, perioperatif dönemde kan basıncında büyük perioperatif dalgalanmalardan ve özellikle hipotansiyondan kaçınılması önerilir. Operasyon sırasında kan basıncında meydana gelen bu tür değişiklikler özellikle riskli hastalarda miyokard iskemisine ve ameliyat sonrası organ işlev bozukluğu riskinin artmasıyla sonuçlanabilir [155]. Ameliyat geçiren 130.862 hastayı içeren bir meta-analizde intraoperatif hipotansiyon artmış morbidite, mortalite ve kardiyak komplikasyonlar riski ile ilişkilendirilmiştir [156].

Operasyon öncesi özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri (ACE inhibitörü/ARB) veya diüretik kullanan hastalarda intraoperatif hipotansiyonun, normotansif kişilere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle bu ilaçların özellikle hipotansiyon meyli olan hastalarda operasyon sabahı verilmemesi önerilir. Diğer antihipertansif ilaçlar perioperatif dönemde kesilmemelidir. Özellikle, ameliyat günü ve sonrasında arteriyel hipertansiyona yönelik kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanımı ile kardiyak komplikasyonlar önemli ölçüde azalmaktadır [157].

2.3.6. Perikardiyal Hastalıklar

Aktif perikardiyal hastalık kalp dışı cerrahi esnasında seyrek, ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eder. Altta yatan etiyolojinin açıklığa kavuşturulması, perioperatif yönetim için (viral veya bakteriyel enfeksiyon, kanser, sistemik otoimmün, metabolik veya otoreaktif hastalık) son derece önemlidir. Bu durumların tedavisi, perikardiyal hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik 2015 ESC Kılavuzlarında verilen tavsiyelere uygun olmalıdır [158].

Akut perikarditli hastalarda elektif cerrahinin altta yatan süreç tamamen çözülene kadar ertelenmesi düşünülmelidir. Kardiyak tamponada gidişatı gösteren süreç varlığında, özellikle genel anestezi gereken tüm cerrahi prosedürler mutlak bir kontrendikasyondur [158].

2.3.7. Pulmoner Hastalıklar ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Kalp dışı cerrahiye giden hastalarda pulmoner hastalık (akut enfeksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kistik fibroz, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon) bulunması operasyon riskini artırır. Bu nedenle akciğer koşullarını ameliyat öncesi optimal hale getirmek önem taşır. Aktif pulmoner enfeksiyon varsa en az 10 gün süreyle uygun antibiyotikler uygulanmalı ve mümkünse elektif cerrahi ertelenmelidir [159].

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [160]. KOA'lı hastalarda artmış KVH riski olmasına rağmen, KOA'nın perioperatif kardiyak komplikasyon riskinde artışa neden olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ancak postoperatif pulmoner komplikasyonlar önemli mortalite ve morbidite ile sonuçlanmaktadır [161].

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [162]. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili morbidite ve mortalite, sağ ventrikülün art yükteki ani artışlara verdiği hemodinamik yanıtta kaynaklanır [163]. Anestezi ve cerrahi esnasında hastaların akut sağ KY ve pulmoner hipertansif krizle komplike olma potansiyeli nedeniyle, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında elektif cerrahi multidisipliner bir ekipte yeterince

tartışılmalıdır. Perioperatif ortamda pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların yönetimi, pulmoner hipertansiyonun tanı ve tedavisine yönelik 2022 ESC Kılavuzunda sağlanan tavsiyelere uygun olmalıdır [164]. Pulmoner basıncı düşürmeyi amaçlayan tedavilerden en çok kullanılanları endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve prostasiklin analoglarıdır. Tedavinin kesintiye uğraması pulmoner arteriyel hipertansiyonun kritik bir şekilde geri nüksetmesine yol açabileceğinden, perioperatif dönemde bu ilaçlara devam edilmelidir [165].

2.3.8. Periferik Arter Hastalığı

Periferik damar hastalığı olanlarda pek çok damar yatağında lezyon bulunma ihtimali ve perioperatif miyokard infarktüsü insidensi yüksektir. Lee indeksine (Tablo 4) göre iki ya da daha fazla risk faktörü yoksa periferik damar hastalığı olan asemptomatik hastalarda koroner anjiyografi yapılmasına gerek yoktur. Kronik koroner sendrom hastalarında majör vasküler cerrahiden önce profilaktik koroner revaskülarizasyona karşı randomize kanıtlar vardır [108]. Stabil periferik damar hastalığı olanlarda majör vasküler cerrahi öncesi profilaktik koroner revaskülarizasyon yapılmasının, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ya da sol ana koroner arter lezyonu olanlar hariç, kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkisi yoktur [166].

Periferik damar hastalığı olan tüm hastalara statin ve anti-trombositer tedavi verilmelidir. Başka bir endikasyon yoksa ameliyat öncesi rutin beta-bloker başlanmasına gerek yoktur [167].

2.3.9. Serebrovasküler Hastalık

Kalp dışı cerrahi uygulanacak hastalar ameliyat öncesinde nörolojik semptomlar ve öykü açısından sorgulanmalıdır. Son 6 ay içinde geçici iskemik atak, inme veya inmeyi düşündüren semptomları olan hastalar ameliyat öncesi karotis arter ve beyin görüntülemeye tabi tutulmalıdır [168].

Semptomatik karotis hastalığı olan hastalarda karotis revaskülarizasyonunun yararı, yakın zamanda (<3 ay) GİA veya inme ve \geq %70 karotis arter stenozu olan

hastalarda özellikle yüksektir. Bu nedenle öncelikle karotis revaskülarizasyonu yapılmalı ve elektif cerrahi ertelenmelidir [169].

2.3.10. Böbrek Hastalığı

Böbrek hastalığı; hipertansiyon, KY, KAH ve aritmiler dahil olmak üzere çeşitli kardiyak komorbiditelerle ilişkilidir [170]. Böbrek hastalığı kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda Mİ, inme ve KY'nin ilerlemesi dahil olmak üzere KV olayların ameliyat sonrası riskinde önemli bir artışa yol açar. Bu nedenle, cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi öncesinde riskin ölçülmesine yönelik çoğu risk indeksi böbrek fonksiyonunu içerir.

Bilinen risk faktörlerine (yaş >65 yaş, vücut kitle indeksi >30 kg/m², diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, KV hastalık veya sigara içme) sahip olan, orta veya yüksek riskli kalp dışı cerrahi geçirecek hastalarda serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçülerek ameliyat öncesi böbrek hastalığı taraması yapılması önerilir [3].

Akut böbrek hastalıkları (ABH), genelde periferik ve koroner arter hastalığı ile kronik akciğer hastalarında daha sık görülmektedir. Semptom vermeyen böbrek rahatsızlıklarının tespit edilmesinde GFR önemli bir parametredir. İleri yaş ve obezite ABH için önemli risk faktörüdür. Hastalarda ABH riskini azaltmak için nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı, normovolemi ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır [171].

2.3.11. Diyabet

Çeşitli çalışmalar, kalp dışı cerrahi uygulanan diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre KAH prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, diyabetli hastaların kalpteki değişmiş nöral ağrı yolları nedeniyle sessiz iskemiye sahip olma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda ameliyat sonrası miyokardiyal iskemi riski daha yüksek görünmektedir [172]. Cerrahi uygulanan hastalarda diyabetes mellitus (DM) ile artan perioperatif mortalite arasındaki ilişkinin arkasında KAH, konjestif KY, yara yeri enfeksiyonları, böbrek hastalığı, inme gibi nedenler vardır. Kalp dışı cerrahi planlanan diyabetli hastalarda

tavsiyeler ve alınacak önlemler Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği ile işbirliği içinde geliştirilen diyabet, pre-diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar zerine 2019 ESC Kılavuzuna uygun olmalıdır [173].

Elektif cerrahi planlanan hastalarda hipergliseminin başvuru öncesi optimal tedavisinin Mİ, inme ve KY'nin ilerlemesi dahil olmak üzere ameliyat sonrası KV olay riskini azaltmada etkili olduğunu destekleyen kanıtlar vardır [174]. Glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) testi son 3 ay içinde yapılmamış ise cerrahi planlanan diyabetli veya bozulmuş glukoz metabolizması olan tüm hastalara yapılmalıdır. HbA1c \geq %8,5 (\geq 69 mmol/mol) durumunda, güvenli ve pratik ise elektif cerrahi ertelenmelidir [175, 176].

2.3.12. Obezite

Obez bireylerde KV risk faktörleri prevalansı ve ölüm riski daha yüksektir ve cerrahi prosedürler söz konusu olduğunda yan etki riski daha yüksektir [177]. Obez hastalarda perioperatif KV riski tahmin etmek için vücut kitle indeksinden (VKİ) ziyade kardiyorespiratuar dayanıklılık (CRF) değerlendirilmesi önerilir. CRF, fiziksel aktivite sırasında dolaşım ve solunum sistemlerinin iskelet kaslarına oksijen sağlama yeteneğini ifade eder. Kardiyorespiratuar dayanıklılık testi, maksimum oksijen alımı (VO₂ max) ve metabolik eşdeğer (MET) llerek yapılır. VO₂, vücudun yüksek yoğunluklu aktiviteler sırasında kullanabileceği maksimum oksijen miktarını belirler. VO₂ testinde hem kalp atış hızı hem de oksijen tüketimi llr [178]. Nispeten iyi CRF'si olanların VKİ'den bağımsız olarak olumlu prognoza sahip olduğunu göstermiştir [179]. Bununla birlikte daha düşük bir CRF'nin VKİ'den bağımsız olarak mortalitenin ana belirleyicisi olduğu bulundu [180, 181].

Obez hastalarda olası obstrüktif uyku apne sendromu, kalp ve akciğer hastalıklarına karşı dikkatli olunmalıdır. Operasyon ncesi invazif olmayan mekanik ventilatör (CPAP/BİPAP) kullanımı perioperatif hipoksiyi azaltır [182].

2.4. Perioperatif İzlem ve Anestezi

2.4.1. Perioperatif İzlem

Birçok çalışma perioperatif izlemin, cerrahi prosedürlerin güvenliğini artırdığını açıkça göstermektedir. Kardiyovasküler (KV) ve solunum sistemlerinin, sıcaklığın, nöromusküler iletimin ve anestezi derinliğinin zorunlu intraoperatif izlenmesi önerilir [183].

Rutin KV izlem; EKG, düzenli aralıklarla otomatik invazif olmayan kan basıncı (KB) ölçümü ve nabız oksimetresi ile periferik oksijen saturasyonunu içerir. Seçilmiş vakalarda, bir arteriyel kateter yoluyla sürekli arteriyel KB ölçümü ve kalp debisinin izlenmesi gibi daha invazif izleme teknikleri uygulanabilir. Sağ kalp kateterizasyonu; merkezi venöz basıncı ve/veya pulmoner arter basıncını, pulmoner arter kama basıncını (LV diyastolik basıncın bir yansıması olarak) ve kalp debisini sürekli olarak ölçmek için kullanılabilir. Ancak bunlar, KV dolun durumunu güvenilir bir şekilde yansıtmayan statik değişkenlerdir ve hastaların sadece %50'sinin sıvı tedavisini doğru bir şekilde yönlendirdiği gösterilmiştir [184]. Kalp dışı cerrahi sırasında pulmoner kateterizasyonun rutin kullanımı önerilmezken, kalp atım hacminde değişim veya nabız basıncı değişimi gibi dinamik değişkenlerin kullanılması altın standart haline gelmiştir [185]. Cerrahi sırasında perioperatif izlemin kapsamı ve belirli stratejilerin uygulanmasına ilişkin kararlar, ameliyatın ciddiyeti ve hastanın fiziksel durumu dikkate alınarak her zaman hastaya yönelik bireysel bir değerlendirmeye dayanmalıdır.

2.4.2. Anestezi ve İntraoperatif Hemodinami

Çoğu anestezi tekniği sempatik tonusu azaltarak venöz sistem kompliyansının artması sonucunda venöz dönüşte azalmaya neden olur ve sonrasında vazodilatasyon ve kan basıncında düşme olur. Bu yüzden, anestezi yönetimi yeterli organ akımı ve perfüzyon basıncı sağlamalıdır [186]. İntraoperatif hipotansiyonun altında yatan hipovolemi veya perioperatif miyokardiyal yetmezlik gibi diğer nedenler de vardır.

Altta yatan mekanizmalar belirlendikten sonra, ancak o zaman hedefe yönelik özel bir tedavi uygulanabilir.

Meydana gelen intraoperatif hipotansiyon ile postoperatif olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkileri inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalar bize, ortalama arteriyel basınçta %20'den fazla azalma ya da ortalama arteriyel basınç değerlerinin 10 dakikadan fazla süreyle 80 mmHg'nin altında olması organ hasarının (miyokardiyal hasar, inme, böbrek yetmezliği) meydana gelebileceğini ve bu riskin KB'nın giderek düşmesiyle arttığını göstermektedir [187-189]. Ameliyat sırasında arteriyel hipotansiyonun ve yetersiz derinlikte anestezi düzeyinin önlenmesi için çaba sarf edilmelidir.

Yetişkin kalp dışı cerrahi hastaları için 160 mmHg'nin üstünde sistolik arteriyel basınç, miyokardiyal hasar ve miyokardiyal infarktüs ile ilişkili olmasına rağmen tedavinin başlanması gereken genel bir arteriyel basınç üst sınırı önermek için yeterli bir kanıt yoktur.

İntraoperatif taşikardi, miyokardiyal oksijen dengesini olumsuz etkileyebilir ve bu nedenle perioperatif miyokardiyal hasara neden olabilir. 41140 hastanın retrospektif bir analizi, ≥ 90 vuru/dakika kalp hızının artmış miyokardiyal hasar riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur [190].

2.4.3. Anestezi Tekniği ve Ajan Seçimi

Anestezinin 4 ana sınıflandırması vardır: lokal anestezi, bölgesel anestezi (periferik sinir blokajı ve nöraksiyel blokaj dahil), izlenen anestezi bakımı (tipik olarak lokal anestezi ile veya lokal anestezi olmaksızın intravenöz sedasyon kullanılarak) ve genel anestezi (volatil ajan anestezisini içerir, toplam intravenöz anestezi veya uçucu ve intravenöz anestezinin bir kombinasyonu).

2.4.3.1. Anestezik ajan seçimi

Hayati fonksiyonların yeterince desteklenmesi koşuluyla, anestezik madde seçiminin hasta sonucunu etkileme bakımından çok fazla önemli olmadığı düşünülmektedir. Kalp hastalarında özel bir anestezik ajanın daha avantajlı olduğunu

gösteren kanıtlar çelişkilidir. Yakın tarihli büyük, çok merkezli, randomize bir çalışmada; volatil ve iv anestezi rejimi ile ilişkili 12 aylık mortalite üzerinde birbirlerine karşı üstünlük sağlamadıkları görüldü [191]. Kalp dışı cerrahisinde ameliyat sonrası kardiyak olayların insidansı, volatil veya iv anestezi rejim seçiminden etkilenmez [192]. Volatil anestetik ajanların kalp cerrahisinde kullanılmasının yararı gösterilmiş olmasına rağmen, kalp dışı cerrahide miyokardiyal hasar veya miyokardiyal infarktüste bir azalma gösterilememiştir [193-195].

2.4.3.2. Bölgesel teknikler

Spinal ve epidural anestezinin (genellikle nöroaksiyel olarak bilinir) analjezik etkileri iyi bilinmektedir. Nöroaksiyel analjezi sempatik blokajı da indükleyebilir. Anestezi ajan torasik dermatom düzeyi 4'e ulaştığında, kardiyak sempatik aktivitede azalma ile beraber miyokard kontraktilitesinde ve kalp hızında azalma ile beraber kardiyak yüklenme durumlarında değişiklik meydana gelir.

Kalp hastaları sıklıkla pıhtılaşma ile etkileşen çeşitli ilaçlar kullanmaktadır ve nöroaksiyel blok uygulanacaksa hastaların yeterli pıhtılaşma yeteneğinin olup olmadığına dikkat edilmelidir [196].

Kardiyak hastalarda risk-yarar oranı değerlendirildikten sonra kontrendikasyonu olmayanlarda nöroaksiyel anestezinin kullanılması düşünülebilir. Aksi takdirde ise perioperatif ağrı kontrolü üzerinde benzer etkilere sahip nöroaksiyel analjezi alternatiflerine odaklanılmalıdır. Bunlar iv analjezi, paravertebral blok ve seçici sinir blokları gibi alternatif analjezik teknikleridir.

Nöroaksiyel anestezi ile genel anesteziyi inceleyen meta-analiz ve randomize kontrollü çalışmalar miyokardiyal hasar ve miyokardiyal infarktüs oranlarında anlamlı bir fark göstermedi [197, 198]. Bu nedenle, intraoperatif nöroaksiyel anestezi için uygun olan hastalarda intraoperatif anestezi yönetimi için nöroaksiyel anestezinin kullanılmasının veya eklenmesinin kardiyoprotektif bir fayda sağladığını gösteren hiçbir kanıt yoktur. Ayrıca, torakal epidural anestezi ile genel anestezi kombinasyonunun istatistiksel olarak arteriyel hipotansiyon riskini artırdığı gösterilmiştir [188].

2.4.4. Perioperatif Ağrı Yönetimi

Ameliyat sonrası şiddetli ağrı hastaların %5-10'unda görülür, sempatik dürtüyü artırır ve iyileşmeyi geciktirir [199, 200]. Ağrı yönetimi cerrahi hastasının bakımı için esastır ve ağrı, postoperatif miyokardiyal hasar ve miyokardiyal infarktüs gelişimine neden olabilecek birçok faktörden biridir [201-203]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma ameliyattan sonraki 72 saat içindeki akut ağrının, kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda miyokard hasarı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [204]. Bu bulgu ameliyat sonrası kardiyovasküler riski azaltmak için, ameliyat sonrası etkili analjezinin önemini vurgulamaktadır.

Tedavi yöntemlerinin bazılarına örnek verecek olursak; lokal anestezipler, opioidler, alfa-2 agonistler, non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar ve nöroaksiyel analjezidir. Epidural analjeziyi diğer analjezi biçimleriyle karşılaştıran büyük bir çalışmanın sonucunda perioperatif miyokardiyal olaylarda bir azalma gösterememekle beraber [205], bazı çalışmalar postoperatif ağrının giderilmesi için epidural analjezinin intravenöz analjeziye kıyasla perioperatif miyokardiyal hasar insidansını azalttığını gösterdi [206, 207].

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçların kalp dışı cerrahi uygulanan kardiyak hastalarda postoperatif ağrı tedavisindeki yeri tartışma konusudur. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar ve siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin tromboembolik olayların yanı sıra, kalp ve böbrek yetmezliğini artırma potansiyelleri olduğundan, miyokard iskemisi ya da yaygın ateroskleroza olan hastalarda kullanılmamalıdır. Aspirin dışında non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, kanıtlanmış veya yüksek KVH riski olan hastalarda birinci basamak analjezik olarak önerilmemektedir [208, 209].

2.5. Perioperatif Kardiyovasküler Komplikasyonlar

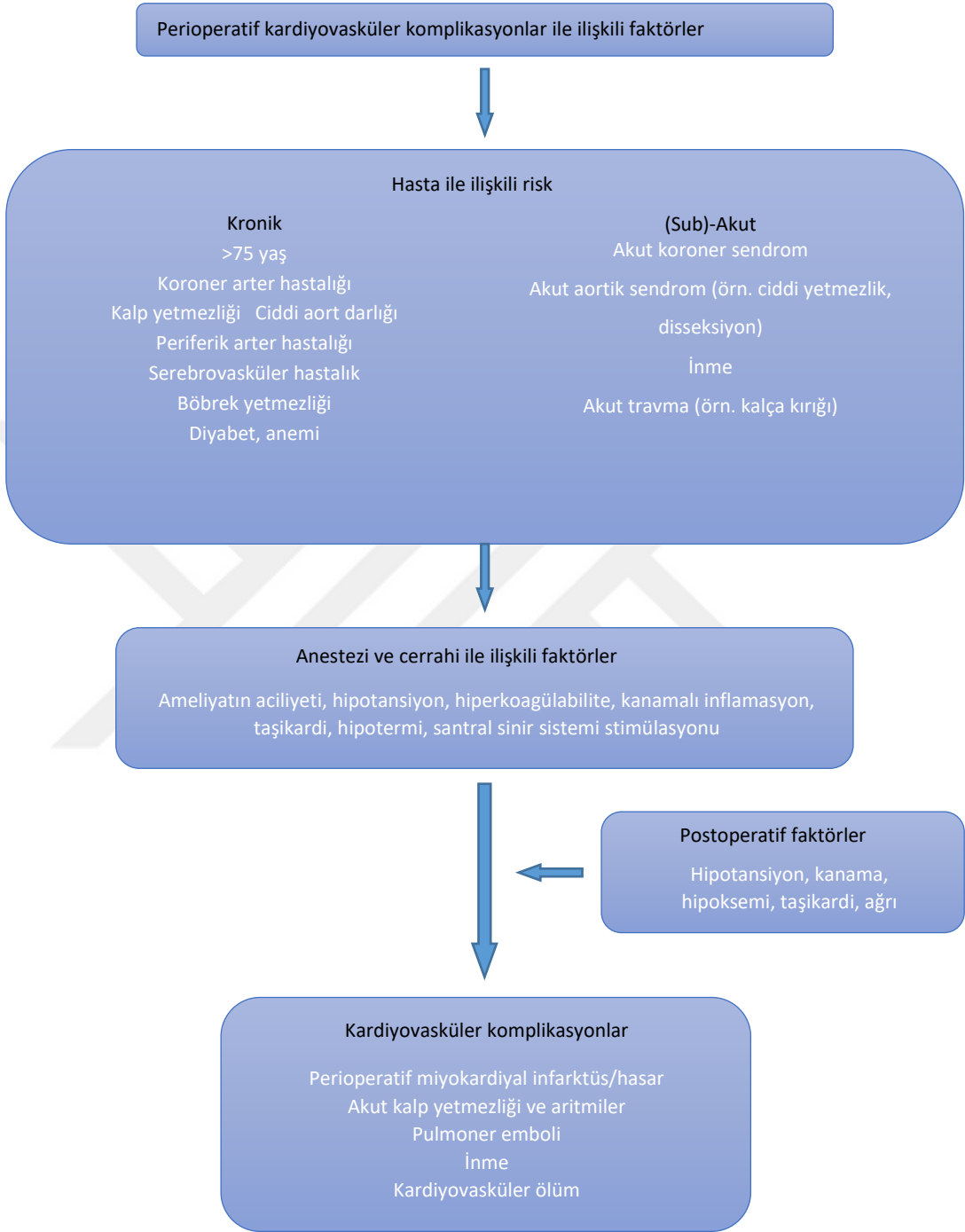
Kalp dışı cerrahi geçirecek hastaların perioperatif dönemde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler problemlerdir. En yaygın kardiyovasküler komplikasyon ise perioperatif miyokard infarktüsü/hasarıdır [17].

Perioperatif olarak meydana gelen kardiyovasküler komplikasyonları saptamak için özel zorluklar söz konusudur. İlk olarak; perioperatif miyokard infarktüsü/hasarı

(PMİ) anestezi ve analjeziye bağı olarak hastaların yaklaşık %90'ında büyük ölçüde asemptomatiktir ve bu nedenle PMİ için izlem olmadığında rutin klinik uygulamada atlanır [15, 17, 55, 210-215]. İkincisi, ameliyat sonrası ağrı, mide bulantısı, cerrahi yaralar ve drenler PMİ, Takotsubo sendromu, taşiaritmiler ve akut kalp yetmezliği gibi akut kardiyak bozuklukların erken tanımlanmasını engelleyebilir. Üçüncüsü, kardiyologlar genellikle ameliyat sonrası bakıma doğrudan dahil olmazlar. Bu nedenle, kardiyak komplikasyonların erken tespiti ve erken tedavisinde gecikmeler yaşanabilmekte ve akut kardiyak bozuklukların erken teşhisi konusunda yeterli eğitim almamış, kardiyolog olmayan kişiler tarafından hastalar takip edilebilmektedir. Kardiyak komplikasyonların nispeten yüksek prevalansı, yüksek morbidite ve mortaliteleri ve etkili tedavinin mevcudiyeti göz önüne alındığında; yüksek riskli hastalarda (bilinen KAH, PAH, insüline bağımlı DM veya kardiyak semptomları düşündürülen semptomlar) bu zorlukların üstesinden gelmek için orta veya yüksek riskli kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda PMİ açısından gözetim ile birlikte yüksek farkındalık gerekmektedir [14, 15, 17, 55, 62, 66, 210-214, 216, 217].

KAH gibi kronik kalp hastalıkları veya kalp hastalıklarıyla yüksek ilişkili olan kronik hastalıkların varlığı (örn. diyabet, böbrek yetmezliği), ameliyat sırasında ve sonrasında kardiyak komplikasyonlar için güçlü bir zemin oluşturur (Şekil 4) [17, 210-212].

Şekil 4: Perioperatif KV Komplikasyonlar İle İlişkili Faktörler



Travma, cerrahi ve anestezi gibi akut durumların tümü kardiyak komplikasyonları tetikleyebilen sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu, inflamasyonu, stresi, protrombotik olayları ve katabolik durumları indükler. Kalp dışı cerrahi sonrası kardiyovasküler komplikasyon riski hemen perioperatif dönemde en

yüksek iken, 3-5 aylık uzun bir 'savunmasız dönem' için yüksek kalmaya devam etmektedir [8].

2.5.1. Perioperatif Miyokard İnfarktüsü/Hasarı

Perioperatif miyokard infarktüsü/hasarı; eşlik eden semptomları olan veya olmayan ve EKG veya akut miyokard iskemisi görüntüleme kanıtı olan veya olmayan akut kardiyomiyosit hasarı (ameliyat sonrası kan tetkiklerinde artan hs-cTn T/I ölçümleri) olarak tanımlanır. Postoperatif dönemde miyokardiyal hasar gelişip gelişmediği ameliyattan önce ve ameliyattan sonra ilk 72 saat içinde seri olarak hs-cTn T/I ölçümleri yapılarak hızlı ve güvenilir bir şekilde saptanabilir [60]. ESC 2022 klavuzuna göre; bilinen KVH, KV risk faktörleri, KVH'yi düşündüren semptomlar veya ≥ 65 yaşında olan hastalarda orta/yüksek riskli kalp dışı cerrahiden önce ve cerrahi sonrası 24. saat ve 48. saatte hs-cTn T/I ölçülmesi sınıf 1b endikasyon ile önerilir [14, 15, 54, 63-67]. BASEL-PMI çalışmasında, önceden KAH/PAH'ı olan veya majör kalp dışı cerrahi uygulanan >65 yaşındaki hastaların yaklaşık %15'inde PMİ geliştiği tespit edildi [8].

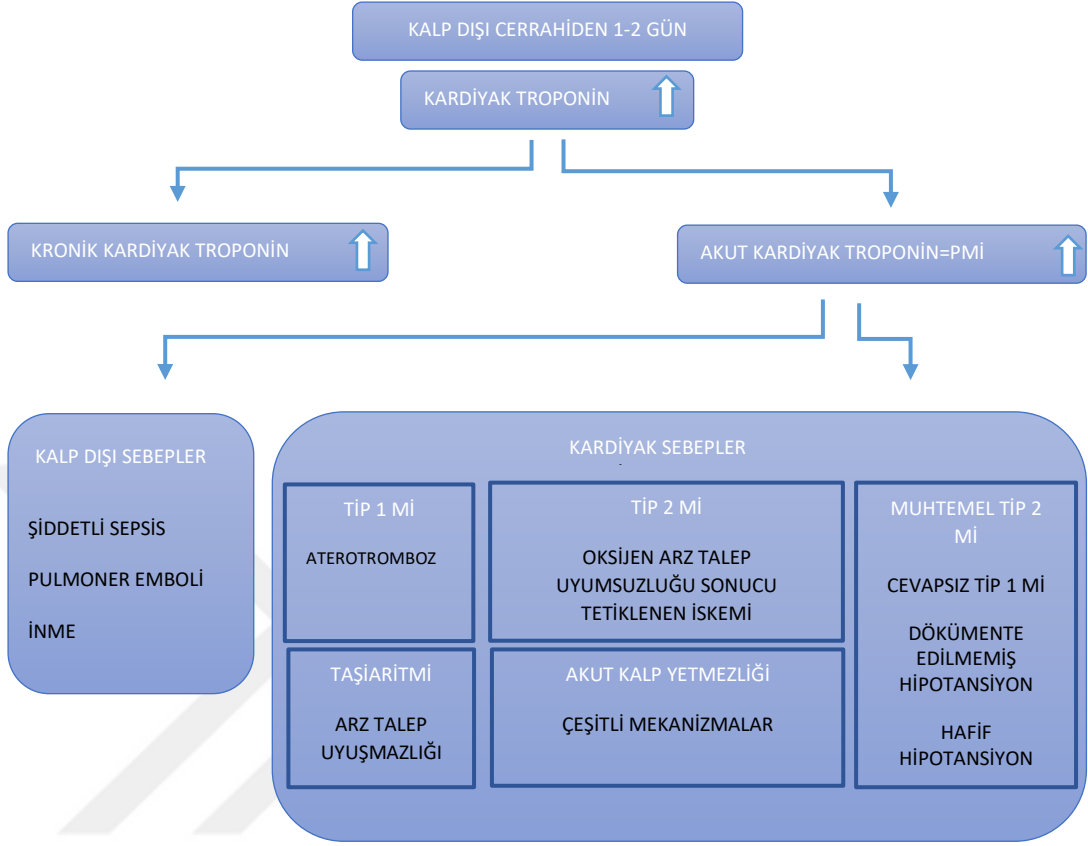
PMİ oluşumunda üç mekanizma önemlidir [43]. Birincisi; altta yatan koroner arter lezyonu üzerine eklenen perioperatif hemodinamik dalgalanmalar sonucu metabolik talebe yanıt olarak kan akımının sunum-ihtiyaç oranında bir uyumsuzluk sonucu oluşacak miyokardiyal iskemi. İkincisi; cerrahinin indüklediği pro-inflamatuar, hiperkoagülibite durumları, anestezi ve hemostatik özelliklerde değişim ile ilişkili hemodinamik stress ile birlikte hassas bir aterosklerotik plağın strese bağlı erozyon/rüptürü sonucu gelişen akut koroner sendromlar sonucu oluşan miyokardiyal iskemi. Üçüncüsü ise; yakın zamanda koroner stent takılmış olan hastalarda cerrahi ile ilişkili kanama riski nedeniyle antiplatelet tedaviye ara verilmesi sonucu gelişen stent trombozu sonucu oluşan miyokardiyal iskemi durumudur.

Çoğu PMİ yüksek dozda anestezik ve/veya analjeziklerin gerekli olduğu ameliyat sırasında veya hemen ameliyat sonrası dönemde meydana geldiğinden, PMİ'li hastaların yaklaşık %90'ı tipik semptomlar bildirmez ve bu nedenle rutin klinik çalışmalarda atlanır [15, 17, 55, 210-214]. Semptomu olmayan EKG veya iskemi görüntülemesi yapılmayan hastalarda PMİ tanısı konulamayacağı için mortalite riski

de beraberinde yüksek olacaktır [8, 14, 15, 17, 55, 62, 66, 210-215, 218]. PMİ gelişen hastalarda 30 günlük mortalite yaklaşık %10'dur [8, 14, 15, 17, 55, 62, 66, 210-214, 218]. Henüz hiçbir müdahalenin PMİ'nin önlenmesinde kesin olarak yararlı olduğu kanıtlanmamıştır [219, 220].

PMİ'nin altında birkaç farklı patofizyoloji ve klinik fenotip yatıyor olabilir (Şekil 5) [3]. Yüksek postoperatif hs-cTn T/I konsantrasyonlarının etiolojisini doğru bir şekilde yorumlayabilmek için artışın akut mu yoksa kronik mi olduğunu belirlemek gereklidir. Bundan dolayı preoperatif dönemde bazal hs-cTn T/I konsantrasyonu gereklidir. Perioperatif miyokard infarktüsü, akut miyokard infarktüs (AMİ) ile uyumlu bir klinik ortamda kardiyomiyosit nekrozunu tanımlar. AMİ tanısını karşılamak için bir kriter kombinasyonu olmalıdır. Yani yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (hs-cTn) T veya I'da üst referans sınırın %99 persantilinin üzerinde olması ve yükselme ve/veya düşmeler göstermesinin yanında en az bir ek kriter (iskemik ağrı, iskemik yeni EKG değişiklikleri, EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi, canlı miyokardın yeni kaybının görüntüleme teknikleri ile gösterilmesi veya iskemik etioloji ile uyumlu yeni bölgesel duvar hareket anormalliği ve koroner anjiyografi veya otopside koroner trombusun belirlenmesi) gereklidir [217].

Şekil 5: Ameliyat Sonrası Yüksek Kardiyak Troponin Konsantrasyonlarının Ayırıcı Tanısı



PMİ, perioperatif miyokard infarktüsü/hasarı; Mİ, miyokard infarktüsü.

Miyokard infarktüsü 2018 yılında yeniden tanımlanmış olup 5 gruba ayrılmıştır [217].

Tip 1 Mİ: Aterotrombotik koroner arter hastalığının neden olduğu ve genellikle aterosklerotik plak bozulması (yırılma veya erozyon) ile ortaya çıkan Mİ, tip 1 Mİ olarak tanımlanır.

Tip 2 Mİ: Oksijen arzı ve talebi arasındaki uyumsuzluk bağlamında iskemik miyokard hasarına yol açan patofizyolojik mekanizma, tip 2 Mİ olarak sınıflandırılmıştır.

Tip 3 Mİ: Kanda kardiyak biyobelirteçlerin saptanması, Mİ tanısını koymak için esastır. Bununla birlikte hastalar varsayılan yeni iskemik EKG değişiklikleri veya ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere tipik bir miyokardiyal iskemi/infarktüs sunumu sergileyebilir ve kardiyak biyobelirteç tayini için kan elde edilmesi mümkün olmadan önce ölebilir; veya hasta, semptomların başlamasından hemen sonra, daha

henüz biyobelirteç değerlerinde bir yükselme meydana gelmeden önce ölebilirler. Bu tür hastalar akut miyokardiyal iskemik olay şüphesi yüksek olduğunda, miyokard infarktüsüne ilişkin kardiyak biyobelirteç kanıtı eksik olsa bile, tip 3 miyokard infarktüsüne sahip olarak tanımlanır.

Tip 4a Mİ: Perkütan koroner girişimle ilişkili miyokard infarktüsüdür.

Tip 4b Mİ: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsüdür.

Tip 4c Mİ: Perkütan koroner girişimle stent içi restenozla veya infarktüs bölgesinde balon anjiyoplastiyi takiben restenozla oluşan miyokard infarktüsüdür.

Tip 5 Mİ: Koroner arter baypas greftleme ile ilişkili miyokard infarktüsüdür.

2.5.1.1. Kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasarlanma (MINS)

Mİ perioperatif dönemdeki “konvansiyonel” tanımına ve tanı kriterlerine göre; Mİ klinik olarak akut miyokardiyal iskemi bulguları ile seyreden, en sık olarak bir iskemik semptomla ve/ veya iskemik EKG bulgusu ile birlikte yükselmiş troponin değeri ile birliktelik gösteren, miyokardiyal nekroz olgusudur. Ancak bu tanımlama, perioperatif dönemdeki sessiz miyokardiyal hasarlanma için yetersiz kalmaktadır. Bu durum yeni “Kalp Dışı Cerrahi Sonrası Miyokardiyal Hasarlanma” (Myocardial Injury after Noncardiac Surgery-MINS) tanımlamasını ortaya çıkarmıştır [17]. Bu önerilen tanımlamaya göre MINS diyebilmemiz için, iskemi nedenli miyokardiyal hasarlanma olmalıdır (nekroz ile sonuçlanabilir/ sonuçlanmayabilir).

MINS diyebilmemiz için tanı kriterlerinin karşılanabilir olması gerekmektedir. Miyokardiyal iskemi kaynaklıdır ancak perioperatif dönemde sedasyon ve analjezikler ile miyokard infaktüs esnasında olan klinik semptomlar (örn. göğüs ağrısı, dispne) maskelenebilir ve EKG’de tipik miyokardiyal iskemi bulguları görülmeyebilir [221]. Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (hs-cTn) T veya I’da üst referans sınırın %99 persantilinin üzerinde olması ve yükselme ve/veya düşme paterni göstermesi gerekmektedir [60]. Kalp dışı cerrahiden sonra ilk 30 gün içinde (tipik olarak genellikle 72 saat içinde) ortaya çıkar [60]. MINS tanımı, Mİ’ye göre daha geniş bir tanımlamadır, çünkü Mİ’nin yanında, diğer perioperatif iskemiye bağlı miyokardiyal hasarlanmaları da içerir. Ancak burada atlanmaması gereken nokta pulmoner emboli, sepsis, atrial fibrilasyon, akut dekompanse kalp yetmezliği, renal yetmezlik ve

kardiyoversiyon gibi iskemiye neden olmadan hasara sebep olan durumlar bu tanımlamaya dahil değildir [222].

MINS gelişiminde esas fizyopatolojik mekanizması miyokardiyal O₂ sunum/ihtiyaç arasındaki dengesizlik/uyumsuzluktur ve vakaların çoğunluğundan sorumludur. Major kalp dışı cerrahi sırasında karşılaşılan büyük sıvı değişimleri, hipotansiyon, anemi, taşikardi, düşük saturasyon seviyeleri MINS'ı başlatabilir [189, 204, 221, 223]. Hastanın altta yatan KAH öyküsü ve diğer kronik inflamatuvar hastalıklarının olması, revised kardiyak risk skorunun 3'ün üzerinde olması ve acil ameliyat kararı alınması da ayrıca MINS gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Daha ender klinikte ise MINS gelişimi Tip 1 Mİ'ye benzeyen intra-koroner trombüs oluşumu ile görülen plak rüptürü ile de olabilir [224]. Trombotik olay perioperatif strese bağlı yolaklarla, inflamasyon ve hiperkoagülabilité ile artar [224].

MINS'li hastaların sadece % 20'si dördüncü evrensel Mİ tanımı kriterlerine uyar ama MINS'in sebep olduğu mortalite Mİ kadar yüksek olabilir [225]. MINS'ın % 93'ü Mİ'lerin ise % 68'i troponin taraması yapılmadan tipik olarak tanınmaz [14, 225, 226]. Pek çok araştırmada hastaların miyokard hasarı yaşadığı ama bunun Mİ için göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri gibi diagnostik kriterleri tam olarak karşılamadığı ve bu olayların uygun zamanda fark edilip zamanında müdahale edilmediği için kötü prognozlu olduğu kanıtlanmıştır [227]. Özellikle yüksek kardiyak riskli hasta gruplarında, 7 hastadan 1'inde high-sensitive troponin T (Hs-TropT) yükselmektedir. Nonkardiyak cerrahi sonrası yapılmayan troponin ölçümleri, MINS olaylarının %80'inden fazlasını gözden kaçırmamıza neden olduğu söylenmektedir [17].

Kalp dışı cerrahide miyokardiyal hasarlanmanın büyük oranının postoperatif ilk 72 saatte geliştiği söylenmektedir. Kalp dışı cerrahi geçiren yüksek riskli bireyler, hastanede yatarken postoperatif ilk 24 ve 72 saatlerinde hs-cTn ölçümleri yaptırmalıdır [60]. Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan hastalar için, cerrahi öncesi bazal bir hs-cTn ölçümü elde edilmesinin de mantıklı olduğuna dair görüş mevcuttur [60]. 2017 Kanada Kardiyoloji Derneği kılavuzuna göre; orta düzeyde kardiyovasküler riske sahip hastalarda 2-3 gün süre ile günlük troponin ölçümü yapılmasını önermektedir [44]. ESC'nin 2022 yılında yayımlanan "Kalp Dışı Cerrahi: Kardiyovasküler Değerlendirme ve Yönetim" klavuzu, kardiyak olmayan major cerrahi sonrası miyokard iskemisi gelişenleri tespit etmek için yüksek riskli hastaların

postoperatif dönemde ilk 2 gün süreyle troponin takibi ile taranması gerektiğini belirtmiştir [43]. Kalp dışı cerrahi sonrası ilk 3 günde ölçülen yüksek postoperatif troponin değerleri 30 günlük mortalite ile ilişkilidir [60, 62]. Kalp dışı cerrahiden sonraki ilk 3 gün boyunca hs-cTn değerlerinin izlenmesi, preoperatif risk faktörleriyle sınırlı değerlendirmeye kıyasla 30 günlük mortalite riskini belirlemeyi önemli ölçüde iyileştirmektedir [14, 60].

2.5.2. Spontan Miyokard İnfarktüsü (2. günden sonra)

2. günden sonra postoperatif spontan Mİ insidansı, kanıtlanmış KAH, PAH veya 65 yaş üstü majör kalp dışı cerrahi uygulanan hastalarda 30 gün içinde yaklaşık %0,5 ve 365 gün içinde %1-2 gibidir [8].

2.5.3. Takotsubo Sendromu

Takotsubo sendromu, Mİ'yi taklit edebilir ve EKG de ST segment yükselmeli Mİ (STEMİ) şüphesiyle başvuran hastaların yaklaşık %1-2'sinde bulunur [228]. Takotsubo sendromunun başlangıcı genellikle yas gibi yoğun duygusal veya fiziksel stresler tarafından tetiklenir. Kardiyovasküler komplikasyonlar, Takotsubo sendromu ile başvuran hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve kardiyojenik şok, ventriküler rüptür veya malign aritmiler nedeniyle yatan hasta mortalitesi STEMİ'ye (%4-5) benzerdir [228]. Hs-cTn seviyelerindeki artış ve düşüşlerin olması kardiyomiyositlerden hs-cTn salınımını tetiklediği bilinen yüksek katekolamin dalgalanmalarına ikincil olarak akut miyokard hasarını destekler. TTE görüntülemelerinde sol ventrikül bölgesel duvar hareketi (özellikle apikal bölge akinezi veya hipokinezi) anormallikleri görülür. Ancak çoğu durumda koroner arterler anjiyografik olarak normaldir [217, 229]. Sol ventrikül işlevinin iyileşme süresi saatlerden birkaç haftaya kadar değişir [230].

PMİ taraması yapılan çalışmaların hiçbirinde PMİ incelemesi sırasında tüm hastalarda ekokardiyografi kullanılmadığından, perioperatif Takotsubo sendromu insidansı bilinmemektedir. Ameliyat sonrası klinik değerlendirmede artan farkındalık, Takotsubo sendromunun saptanmasında önemli bir artışa yol açmıştır ve PMİ'nin

değerlendirilmesinde TTE'nin kullanılmasını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Klinik çalışmalardaki kanıtlar, Takotsubo sendromu insidansının perioperatif ortamda beklenenden daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir [8, 14, 15, 17, 55, 62, 66, 210-215, 218, 220].

2.5.4. Akut Kalp Yetmezliği

Bilinen KAH, PAH veya majör kalp dışı cerrahi geçiren >65 yaş hastalarda postoperatif akut KY insidansı 30 gün içinde %1-2 ve 365 gün içinde %4-6 gibidir [8]. Önceden teşhis edilmiş veya edilmemiş kronik KY ve perioperatif dönemlerde hacim yüklenmesi akut kalp yetmezliği gelişmesinde önemli derecede sorumludur. Ameliyat sonrası gelişen akut KY'nin tanısal inceleme ve tedavisinin genel ilkeleri uygulanmalıdır [231].

2.5.5. Pulmoner Emboli

Perioperatif dönemde pulmoner emboli (PE) insidansı şu anda bilinmemektedir ve sistematik tarama yöntemlerinin olmaması ve teşhis araçlarının (örn. D-dimer, tipik ağrı semptomları) sınırlı olması nedeniyle muhtemelen eksik tanı almaktadır. Kardiyak bir nedenle açıklanamayan, PMİ düşündüğümüz hastalarda PE aklımıza gelmelidir. Yüksek perioperatif mortalite (~%17) ile ilişkilidir [232]. Ameliyat sonrası PE için risk faktörleri arasında ameliyat tipi (örn. yüksek riskli kalça artroplastisi, açık prostatektomi, malignite için açık ameliyat), akut böbrek yetmezliği, Mİ ve ameliyat sonrası enfeksiyon yer alır [232]. Embolinin boyutunun sınıflandırılması (örn. masif, submasif ve subsegmental; yüksek/orta/düşük risk) mortaliteyi tahmin etmek ve tedavi stratejisini belirlemek için önemlidir [233].

Hangi PE hastalarının yoğun/agresif tedavi gerektirdiğini belirlemek için hemodinamik yakın izleme, TTE'de sağ ventrikül fonksiyonunun izlenmesi ve kontrastlı pulmoner BT ile embolinin boyutu ve yerleşimini bilmek esastır. Genel olarak, antikoagülasyon olarak tercihen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuxs mümkün olduğu kadar erken başlatılmalıdır. Kanama riskine göre mümkünse postoperatif dönemde hemodinamik bozukluğu olan PE'li hastalarda

trombolitik tedavi önerilir. Masif PE için trombolitik tedaviye bir alternatif olarak özellikle kanama riski yüksek olan, antikoagülasyon tedavi altında hemodinamik bozukluğu olan hastalarda cerrahi embolektomi veya perkütan katetere yönelik tedavi düşünülmelidir [233].

2.5.6. Atrial Fibrilasyon

Ameliyattan hemen sonraki dönemde yeni başlayan AF insidansı %2-30 arasında değişir ve en yüksek görülme zamanı ameliyattan 2-4 gün sonradır [234, 235]. Ameliyat sonrası AF ataklarının çoğu kendi kendine sonlanır ve bazıları asemptomatiktir. Kalp dışı cerrahi sonrası takip eden 5 yıl içinde AF tekrarlama riski daha az iken kalp cerrahisi sonrası dört ila beş kat AF tekrarlama riski mevcuttur ve prognozu daha kötüdür [235-239]. Ameliyat sonrası AF, ameliyat sonrası olmayan AF hastalarına kıyasla inme, Mİ ve ölüm açısından daha yüksek bir risk oluşturmaktadır [235, 237, 240]. Ameliyat sonrası AF aynı zamanda hemodinamik kararsızlığa, hastanede kalış süresinin uzamasına, enfeksiyonlara, renal komplikasyonlara, kanamaya, artan hastane içi ölüme ve daha yüksek sağlık hizmeti maliyetlerine yol açabilir [241-243].

2.5.6.1. Ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonun önlenmesi

Hastanın preoperatif hemodinamik stabilizasyonun ve serum elektrolit değerlerinin normal sınırlarda olması ameliyat sonrası AF gelişme riskini azaltmaktadır [88]. Beta-blokerlerin ameliyat öncesi kullanımı, ameliyat sonrası AF insidansında azalma ile ilişkilidir [244-247]. Ancak perioperatif dönemde rutinde düzenli beta-bloker kullanmayan hastalarda ameliyat sonrası AF'nin önlenmesi için beta-blokerlerin rutin kullanımı önerilmemektedir [219, 248]. Ayrıca beta-blokerlerin postoperatif mortalite veya inme gibi komplikasyonlar üzerine koruyuculuğu gösterilememiştir [249]. Bir başka çalışmada amiodaron kullanımının (oral veya iv) ameliyat sonrası AF'yi azaltmada beta-blokerler kadar etkili olduğu görülmüştür [250].

2.5.6.2. Ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonun yönetimi

Hız ve/veya ritim kontrolü

Hız kontrolü, AF yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve genellikle AF ile ilişkili semptomları iyileştirmek için yeterlidir [88]. Ritim kontrol, hastanın AF ritmini sinüs ritmi haline getirme ve sürdürme girişimlerini ifade eder ve kardiyoversiyon [251, 252], antiaritmik ilaçlar [253-255] ve kateter ablasyonu [256-258] dahil olmak üzere tedavi yaklaşımlarının bir kombinasyonunu içerir. Ameliyat sonrası AF'si olup hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ritim kontrolü için acil olarak elektriksel veya farmakolojik (flekainid/propafenon/vernakalant/ibütilid/amiodaron) kardiyoversiyon yapılmalıdır [88]. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise beta-bloker/kalsiyum kanal blokeri/digoksin/amiodaron kullanılarak ön planda optimal ventriküler hız kontrolünün sağlanmalıdır [88]. Ameliyat sonrası AF genellikle kendiliğinden sonlandığı için, hemodinamik stabil hastalarda kardiyoversiyon acil gerekli olmayabilir. Hemodinamik olarak stabil postoperatif AF'si olan hastalarda hız veya ritim kontrolü tedavi kararları, hastanın semptomlarına ve ortak bilgilendirilmiş tedavi karar verme sürecine dayanmalıdır [88].

Atriyal fibrilasyona bağlı tromboembolik komplikasyonların önlenmesi

Ameliyat sonrası AF'si olan tüm hastalarda bireysel inme riskine (CHA₂DS₂-VASc) ve ameliyat sonrası kanama riskine bağlı olarak hastane içinde mümkün olan en kısa sürede antikoagülasyon tedavisine başlanması düşünülmelidir [88]. Geniş bir meta-analizde; ameliyat sonrası AF'si olan hastaların, ameliyat sonrası AF'si olmayan hastalara kıyasla sırasıyla %62 ve %37 daha yüksek erken ve uzun vadeli inme riski ve sırasıyla %44 ve %37 daha yüksek erken ve uzun vadeli mortalite riski olduğu görüldü [240].

İnme riski taşıyan (CHA₂DS₂-VASc skoru yüksek), ameliyat sonrası AF'si olan uygun hastalarda uzun süreli oral antikoagülasyon tedavisi inme veya sistemik emboli riskini azalttığı için kullanılmalıdır [243, 259-263]. Ameliyat sonrası oral antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda genellikle, vitamin K antagonisti

(varfarin) yerine vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülanlar (rivaroksaban/apiksaban/edoksaban/dabigatran) önerilir [88].

2.5.7. İnme

Perioperatif inme esas olarak iskemik veya kardiyemboliktir ve AF altta yatan durumun sıklıkla önde gelenidir. İnme riski yüksek AF'li hastalarda perioperatif dönemde kesilen antikoagülasyon tedavisi ve cerrahi ile ilişkili hiperkoagülabilité durumunu postoperatif inme komplikasyonunu tetikler [88]. Diğer etiyojilerde ise; aorta veya supra-aortik damarlardan kaynaklanan ateroembolizm, intrakraniyal küçük damar hastalığı varlığı, perioperatif arteriyel hipotansiyon ve/veya servikokranial damarların ciddi stenozu ile ilişkili hipoperfüzyon sayılabilir [264]. Daha nadiren ise hava, yağ veya paradoksal embolilere bağılı olabilir.

Perioperatif inme riskini azaltmak amacıyla, perioperatif dönem boyunca antiplatelet/antikoagülan tedavilere mümkün olduğunca devam edilmelidir. Kan sulandırıcı tedavi perioperatif dönemde belirli bir süre kesilmesi gerekiyorsa süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Anestezi tekniğinin seçimi (bölgesel, nöraksiyel ve genel anestezi), AF'nin önlenmesi ve tedavisi, öglisemik kontrol (hem hiperglisemi hem de hipoglisemiden kaçınarak) ve kan basıncının perioperatif kontrolü inme riskinin azaltılmasına katkıda bulunabilir [43].

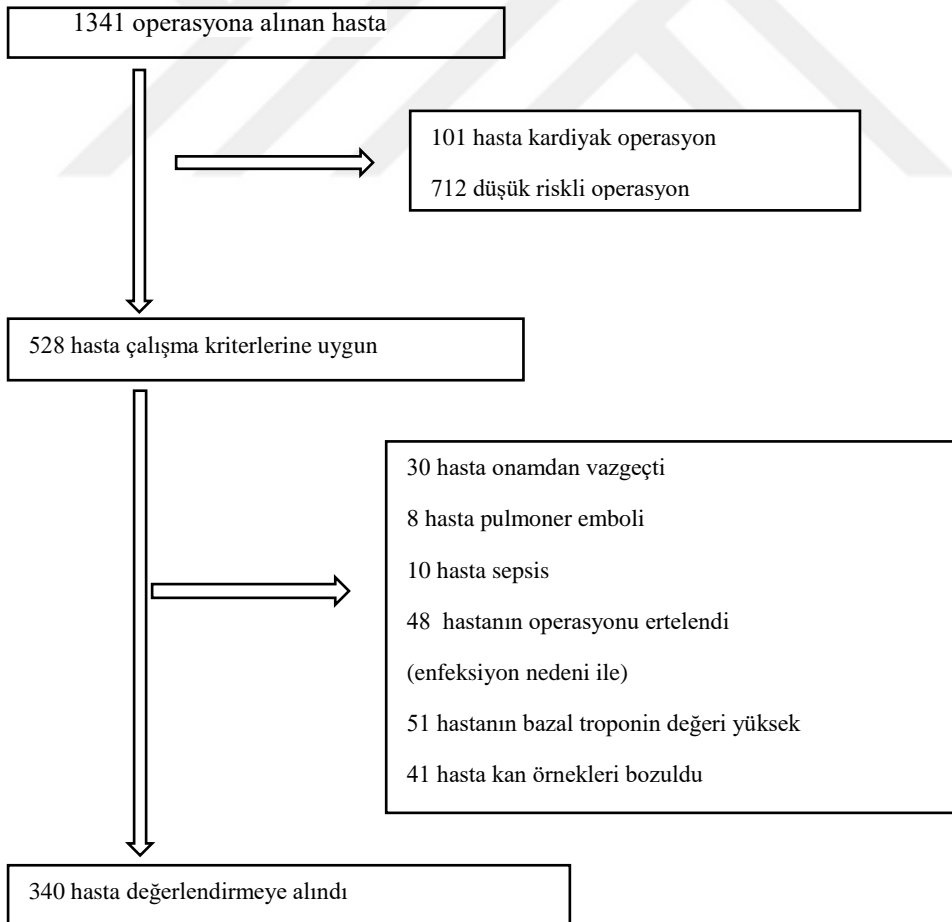
Ameliyat sonrası inme meydana gelirse, akut trombotik oklüzyon durumunda akışı yeniden sağlamak amacıyla BT-anjiyo ve nöroloji/beyin cerrahisi konsültasyonu istenmelidir.

3. MATARYEL VE METOD

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmiştir. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul onayının ardından (2021/14 nolu, tarih:28/07/2021), 01/10/ 2021-01/04/2023 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde orta ve/veya yüksek riskli kardiyak olmayan operasyona alınmış 40 yaş üstü 340 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Orta ve yüksek riskli operasyon türleri Avrupa kardiyojloji derneğinin kılavuzu doğrultusunda belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Şekil 6' de gösterilmiştir.

Şekil 6: Çalışma Popülasyonu Dahil Edilme Kriterleri



3.2. Hasta Verilerinin Analizi

Hastaların preoperatif demografik bilgileri, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Son bir ay içinde sigara içen hastalar sigara içen olarak kabul edildi. Hiperkolesterolemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesinin 130 mg/dL'nin üzerinde olması veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diabetes mellitus (DM), açlık glukoz düzeyinin 125 mg/dL'nin üzerinde olması veya antidiyabetik ilaç kullanması olarak tanımlandı. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması veya iki haftadan uzun süre antihipertansif ilaç kullanması olarak tanımlandı.

Tüm hastalardan hastaneye yatış esnasında beş mililitre periferik venöz kan alındı ve EDTA kaplı vakumlu tüplere konuldu. Kan örnekleri hemen 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum analiz için kullanılmaya kadar -70°C 'de saklandı. Piyasada bulunan kit kullanılarak pentraksin-3'ün (SEK411Hu, Cloud-Clone Corp., Katy, Texas, USA) ve sST2 (SED171Hu, Cloud-Clone Corp., Katy, Texas, USA) serum seviyeleri ELISA kitleri kullanılarak üretici firmanın protokolüne uygun olarak ölçüm yaparak ulaşıldı. Pentraksin-3'ün saptanabilir minimum konsantrasyonu 93,75-6,000 pg/mL idi. Pentraksin-3 için test içi ve testler arası varyasyon katsayıları sırasıyla $<10\%$ ve $<12\%$ idi. sST2'nin saptanabilir minimum konsantrasyonu 0,156-10ng/mL idi. sST2 için test içi ve testler arası varyasyon katsayıları sırasıyla $<10\%$ ve $<12\%$ idi. Miyokardiyal hasar, ameliyattan sonraki 24. veya 72. saatin sonunda hs-cTn'nin 99. Persentil URL'nin üzerine yükselmesi olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Windows için SPSS yazılımı sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Değerlerin normal dağılıp dağılmadığı görsel ve analitik yöntemlerle belirlendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılım göstermeyenler için medyan ve çeyrekler arası aralık olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Çalışma grupları, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için eşleştirilmemiş Student t testi ve Mann-Whitney U kullanılarak

karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Logistik regresyon analizi miyokardiyal hasarın prediktörlerini belirlemek için kullanıldı. PTX-3ve CRP için farklı yöntem ve kitler kullanıldığından literatürde cut off değeri net olarak belirtilmemiştir. ROC analizi ile elde edilen değerlerle çalışma popülasyonu 2x2 yöntemiyle 4 gruba ayrıldı. Düşük CRP / düşük PTX-3 referans alınarak diğer grupların miyokardiyal hasarı predikte edebilme gücü değerlendirildi. P değeri 0.05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Dışlama kriterleri sonucunda toplamda 340 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda ameliyat öncesi alınan troponin değerleri normal olan hastaların, ameliyattan 24 ve 72 saat sonra alınan troponin değerleri >99 persentil üzerinde olan grup miyokardiyal hasar görülen grup olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen 340 hasta iki grup halinde değerlendirildi. Operasyon öncesi troponin değerleri normal olan ve operasyon sonrası 24. ve 72. saatte de alınan troponin değerleri normal olan grup, miyokardiyal hasar görülmeyen grup olarak değerlendirildi (n=261). Operasyon öncesi troponin değerleri normal olup ama operasyon sonrası 24. ve 72. saatte alınan troponin değerleri yüksek olan grup miyokardiyal hasar görülen grup olarak değerlendirildi (n=79). Hastaların demografik özellikleri, klinik verileri ve kullandığı ilaçlar karşılaştırıldı (Tablo 8). Hastaların yaş ortalaması 65.95 ± 11.2 yıl/ 67.58 ± 11.48 yıl idi. Miyokard hasar görülmeyen ve görülen grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, ko-morbiditeleri ve medikal tedavileri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Hastaların ameliyat öncesi laboratuvar değerleri karşılaştırıldı (Tablo 9). Miyokardiyal hasar görülmeyen ve görülen arasında PTX-3 ve CRP dışında laboratuvar değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Miyokardiyal hasar görülen hasta grubu, görülmeyen grup ile karşılaştırıldığında PTX-3 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (0.021 ± 0.06 vs. 0.24 ± 0.11 , $p=0,007$). İki grup laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yine CRP düzeylerinde fark vardı (15.8 ± 26.5 vs. 23.5 ± 39.1 , $p= 0.047$).

Değerlendirilen 340 hastanın perioperatif özellikleri Tablo 10'te özetlenmiştir. Yapılan istatistiksel analize göre çalışmaya alınan hastalarda miyokardiyal hasar görülen grupta acil operasyona alınma (%19 vs. %9.2, $p=0.017$), genel anestezi altında operasyona alınma (%91.1 vs. %79.7, $p=0.019$), ASA skorunun yüksek olması (%12.7 vs. %8, $p=0.038$), revize edilmiş kardiyak risk indeksi (%15.2 vs. %5.7, $p=<0.001$) istatistiksel olarak daha anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 8: Hastaların Bazal Klinik Özellikleri

	Post-op MINS (-) (n = 261)	Post-op MINS (+) (n = 79)	p değeri
Yaş/yıl	65.95±11.2	67.58±11.48	0.295
Erkek	123 (47.1)	40 (50.6)	0.585
VKİ(kg/m ²)	29.56±6.44	29.49±6.24	0.938
Bazal SKB(mmHg)	127.6±13.3	125.9±17.1	0.440
Bazal DKB(mmHg)	74.3±11.1	72.9±10.2	0.218
Bazal KH(atım/dk)	79.7±11.8	80.1±12.8	0.794
Sigara	48 (18.4)	15 (19.0)	0.905
HT	178 (68.2)	49 (62.0)	0.307
DM	95 (36.4)	31 (39.2)	0.647
HL	54 (20.7)	18 (22.8)	0.690
KOAH	49 (18.8)	16 (20.3)	0.770
<i>Medikal tedavi</i>			
OAK	24 (9.2)	6 (7.6)	0.660
Antiplatelet	68 (26.1)	26 (32.9)	0.232
Beta bloker	67 (25.7)	17 (21.5)	0.454
ACEi/ARB	53 (20.3)	16 (20.3)	0.992

MINS, kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasarlanma; VKİ, Vücut kitle indeksi; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; OAK, oral antikoagülan; ACEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri.

Ayrıca ameliyata alınan hastalarda bilinen KAH öyküsü miyokardiyal hasar görülen hastalarda KAH öyküsü (%39.2 vs. %20.3, p=0.001) ve KKY öyküsü (%24.1 vs. %14.2, p=0.038) anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Miyokard hasar görülen hastaların operasyon süreci boyunca hipotansif seyretmeleri (%46.8 vs. %33.3, p=0.029), vasopressör tedavi başlanma oranı (%5.1 vs. %1.1, p=0.032), bradikardi görülme oranı (%25,3 vs. %13, p=0.009), saturasyonlarının düşük seyretmesi (%10.1 vs. %2,7, p=0.005) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek değerlendirilmiştir. Ayrıca ameliyat süresi uzadıkça (186±95 vs. 159±77 dakika) miyokardiyal hasarın daha fazla olduğu görüldü (p=0.020).

Tablo 9: Hastaların Laboratuvar Değişkenleri

	Post-op MINS (- (n = 261)	Post-op MINS (+ (n = 79)	p değeri
Kreatinin(mg/dl)	0.88±0.36	0.85±0.28	0.517
LDL(mg/dl)	101.2±34.7	105.6±36.7	0.328
HDL(mg/dl)	43.1±12.5	43.5±13.7	0.940
Trigliserid(mg/dl)	150.6±80.2	153.0±106.3	0.742
Total kolesterol(mg/dl)	174.6±42.2	179.9±42.2	0.433
Glukoz(mg/dl)	119.7±40.5	127.7±38.9	0.135
WBC (10 ³ /µl)	8.37±2.55	8.92±2.47	0.091
Hgb(g/dl)	11.86±1.88	11.97±1.74	0.633
Plt(10 ³ /µl)	263.1±102.9	245.7±84.3	0.173
N/L	5.23±4.47	6.45±8.2	0.090
MPV(fL)	8.86±1.04	8.78±0.97	0.218
ALT	19.2±16.7	23.7±16.1	0.290
PTX-3(pg/ml)	0.021±0.06	0,24±0,11	0,007
CRP(mg/dl)	15.8±26.5	23.5±39.1	0,047
sST2 ng/ml	3.45±1.67	3.72±1.62	0.202

MINS, kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasarlanma; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; WBC; beyaz kan hücresi; Hgb, hemoglobün; Plt, trombosit; N/L, nötrofil/lenfosit; MPV, ortalama trombosit hacmi; ALT, alanin aminotransferaz; CRP, c-reaktif protein; sST2, çözünür ST2.

Lojistik regresyon analizinde CRP, genel anestezi uygulanması, bradikardi, hipoksi, revize edilmiş kardiyak risk indeksinin 3'ün üzerinde olması bağımsız risk faktörleriydi. Ek olarak, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, PTX-3'ün bağımsız bir MINS belirleyicisi olup olmadığı araştırıldı ve regresyon analizinde PTX-3'ün MINS öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (OR: 1.043; %95 GA, 1.011-1.075; p=0,008)(Tablo 11).

Miyokardiyal hasarı predikte edebilmek için PTX-3'ün ve CRP'nin cut off değerinin belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı (Şekil 7). Buna göre PTX-3 değeri ≥ 0.21 pg/mL olan hastalar yüksek; PTX-3 değeri < 0.21 pg/mL olanlar düşük PTX-3 grubu olarak belirlendi. CRP için elde edilen 18.2 mg/dl değerine göre de 2 grup oluşturuldu. Düşük CRP/ düşük PTX-3 grubu referans noktası olarak alınarak CRP ve PTX-3 gruplarının miyokardiyal hasarı predikte etme gücü değerlendirildi. Buna göre yüksek CRP/düşük PTX-3 (OR:2.28;%95 GA,0.98-4.93; p=0.054) istatistiksel anlama ulaşmamakla birlikte, düşük CRP/yüksek PTX-3 (OR:2.68;%95 GA,1.30-5.49; p=0.007) ve yüksek CRP/yüksek PTX-3 (OR:4.22;%95 GA,1.99-8.96; p<0.001) miyokardiyal hasarı predikte edebiliyordu (Şekil 8).

Tablo 10: Hastaların Perioperatif Özellikleri

	Post-op MINS (-) (n = 261)	Post-op MINS (+) (n = 79)	p değeri
Acil operasyon(%)	24 (9.2)	15 (19.0)	0.017
Anestezi tipi			0.019
Genel (%)	208 (79.7)	72 (91.1)	
Epidural(%)	53 (20.3)	7 (8.9)	
ASA Skor(%)			0.038
1	14 (5.4)	3 (3.8)	
2	91 (34.9)	15 (19.0)	
3	135 (51.7)	51 (64.6)	
4	21 (8.0)	10 (12.7)	
Fonk Mets(%)			0.087
<1	29 (11.1)	14 (17.7)	
1-4	75 (28.7)	28 (35.4)	
4-10	157 (60.2)	37 (46.8)	
Revizé Kardiyak Risk İndeksi (%)			<0.001
0-1	205 (78.6)	46 (58.2)	
2	41 (15.7)	21 (26.6)	
>3	15 (5.7)	12 (15.2)	
KAH(%)	53 (20.3)	31 (39.2)	0.001
KKY(%)	37 (14.2)	19 (24.1)	0.038
SVH(%)	31 (11.9)	14 (17.7)	0.179
İnsülin tedavisi alan(%)	66 (25.3)	24 (30.4)	0.369
Kreatinin > 2mg/dl	23 (8.8)	11 (13.9)	0.185
Operasyon tipi(%)			0.135
Torasik	5 (1.9)	1 (1.3)	
Ortopedik/Nöroşirurji	166 (63.6)	45 (57.0)	
Gastrointestinal	25 (9.6)	5 (6.3)	
KBB	12 (4.6)	2 (2.5)	
Jinekoloji/Üroloji	18 (6.9)	13 (16.5)	
Hepatobiliyer	35 (13.4)	13 (16.5)	
Perioperatif komplikasyon(%)			
Hipotansiyon	87 (33.3)	37 (46.8)	0.029
Hipertansiyon	129 (49.4)	40 (50.6)	0.851
Bradikardi	34 (13.0)	20 (25.3)	0.009
Taşikardi	23 (8.8)	13 (16.5)	0.053
Hipoksi	7 (2.7)	8 (10.1)	0.005
Kan kaybı(ml)	137±231	245±473	0.052
Total transfüzyon	2166±1003	2489±1382	0.057
Cerrahi süresi(dakika)	159±77	186±95	0.020
Ameliyat süresince vasopressor kullanımı	3 (1.1)	4 (5.1)	0.032

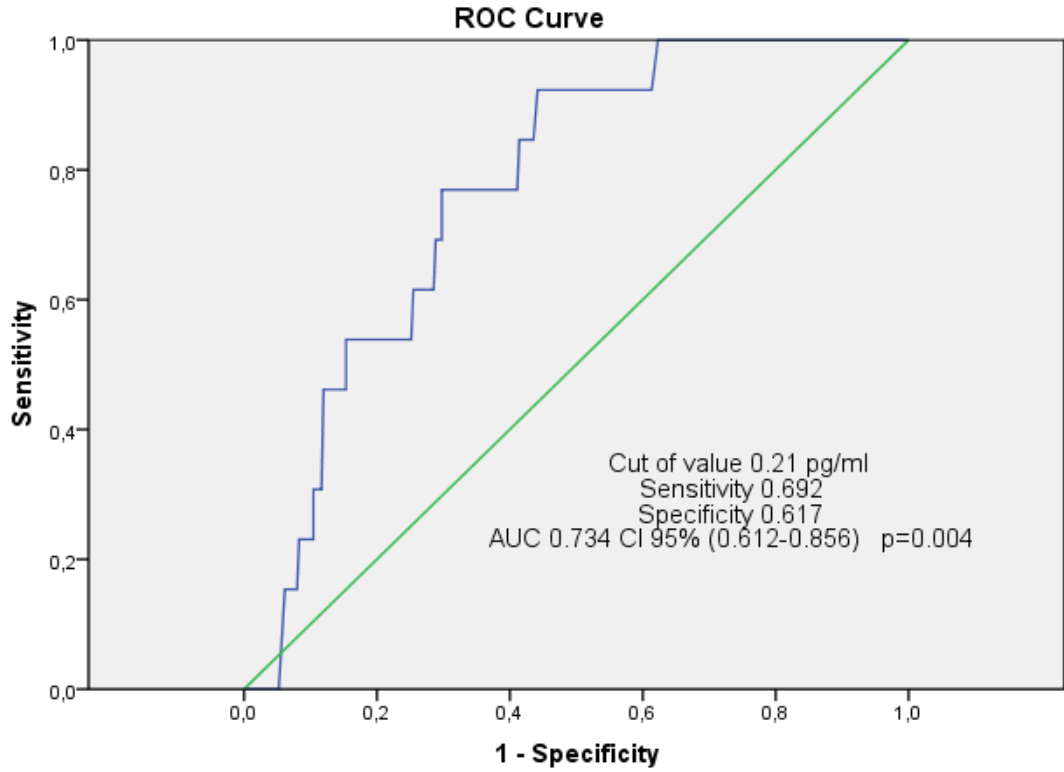
MINS, kalp dışı cerrahi sonrası miyokardiyal hasarlanma; ASA, Amerikan anestezi derneği; Fonk Mets, fonksiyonel kapasite; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; SVH, serebrovasküler hastalık; KBB, kulak burun boğaz.

Tablo 11: Perioperatif Miyokardiyal Hasar Öngördürücüleri

Değişkenler	Odds Ratio	95% CI	p değeri
CRP (per 1 mg/dl)	1.011	[1.002-1.019]	0.012
Genel anestezi	2.70	[1.10-6.63]	0.030
Bradikardi	2.69	[1.35-5.33]	0.005
Hipoksi	3.99	[1.29-12.34]	0.016
Revize Kardiyak Risk İndeksi >3	2.76	[1.13-6.74]	0.025
Pentraksin-3 X100	1.043	[1.011-1.075]	0.008

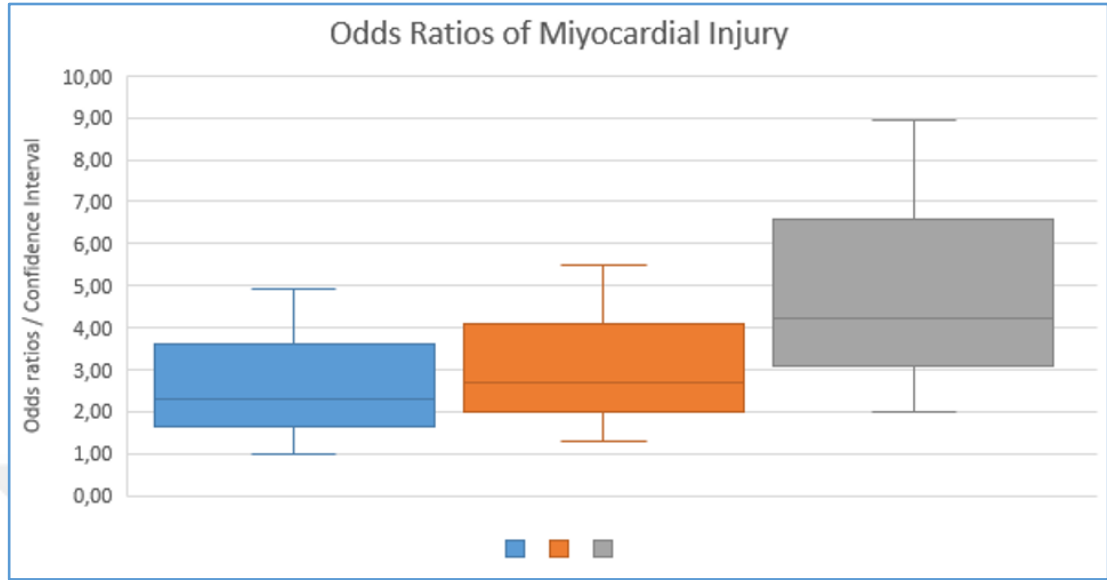
CRP, c-reaktif protein; CI, güven aralığı (confidence interval).

Şekil 7: Miyokardiyal Hasar İçin Pentraksin-3 Seviyesinin Ayırt Etme Yeteneğini Gösteren ROC Eğrisi



AUC, ROC eğrisi altında kalan alan (area under the ROC curve); CI, güven aralığı (confidence interval); ROC, receiver operating characteristics.

Şekil 8: Perioperatif PTX-3 ve CRP Gruplarının Miyokardiyal Hasar Öngörücülüğü



Mavi sütun: Yüksek CRP/Düşük PTX-3 grup
Turuncu sütun: Düşük CRP/Yüksek PTX-3 grup
Gri sütun: Yüksek CRP/Yüksek PTX-3 grup

5. TARTIŞMA

Kalp dışı cerrahi geçirecek hastalarda perioperatif dönemde kötü olayların en önemli nedeni kardiyak komplikasyonlar olduğundan ve bu hastalarda daha henüz kardiyak komplikasyonlar olmadan önceden öngörülebilmesi perioperatif dönemde kardiyak riski ve maliyeti önemli ölçüde azaltabileceğinden son derece önemlidir. Perioperatif komplikasyon riski; hastanın cerrahi öncesi durumuna, cerrahi riskine, anestezi tekniği ve süresine, intraoperatif hemodinamik parametrelere ve hastanın komorbidite prevelansına bağlıdır. Perioperatif kardiyak komplikasyonlar içinde en yaygın olanı ve en kötü prognozlu olanı perioperatif miyokard infarktüsü/hasarıdır. PMİ, majör kalp dışı cerrahiye takiben sık görülen bir perioperatif kardiyak komplikasyon olarak giderek daha fazla tanınmaktadır ve ameliyat sonrası mortaliteye önemli bir katkıda bulunmaktadır [17]. Perioperatif olarak meydana gelen kardiyovasküler komplikasyonları saptamak için özel zorluklar söz konusudur. MINS'in erken tanısı çok önemlidir ancak büyük çoğunluğu asemptomatik olduğu ve sistematik tarama olmadığı için çoğunlukla atlanabilir [15, 17, 213, 214]. Bu sebeple perioperatif dönemde genel değerlendirme ve koruyucu önlemler için ameliyat öncesi erken risk sınıflaması yapılması gerekmektedir ve bu açıdan kullandığımız risk skorları da bazen yetersiz kalabilmektedir.

Kalp dışı cerrahi sonrası ilk 3 günde ölçülen yüksek postoperatif troponin değerleri 30 günlük mortalite ile ilişkilidir [60, 62]. Kalp dışı cerrahiden sonraki ilk 3 gün boyunca hs-cTn değerlerinin izlenmesi, preoperatif risk faktörleriyle sınırlı değerlendirmeye kıyasla 30 günlük mortalite riskini belirlemeyi önemli ölçüde iyileştirmektedir [14, 60]. Amerikan Kalp Derneği'nden 'Kalp Dışı Cerrahi Sonrası Miyokardiyal Hasarlı Hastaların Teşhisi ve Tedavisi' bilimsel bir çalışmada; kalp dışı cerrahi geçiren yüksek riskli bireyler, hastanede yatarken postoperatif ilk 72 boyunca seri hs-cTn ölçümleri yapılması önerilmektedir [60]. 2017 Kanada Kardiyoloji Derneği kılavuzuna göre; orta düzeyde kardiyovasküler riske sahip hastalarda postoperatif 48-72 saat içinde günlük troponin ölçümü yapılmasını önermektedir [44]. ESC'nin 2022 yılında yayımlanan "Kalp Dışı Cerrahi: Kardiyovasküler Değerlendirme ve Yönetim" klavuzuna göre; billinen KVH, KV risk faktörleri, KVH'yi düşündüren semptomlar veya ≥ 65 yaşında olan hastalarda orta/yüksek riskli

kalp dışı cerrahiden önce ve cerrahi sonrası miyokard hasarı gelişimini tespit etmek için 24. saat ve 48. saatte hs-cTn T veya hs-cTn I ölçülmesi sınıf 1b endikasyon ile önerilmektedir [14, 15, 54, 63-67]. ESC’inde kaynak aldığı çalışmalarda olduğu gibi, ESC 2022 yılında yayımlanan ‘Kalp Dışı Cerrahi: Kardiyovasküler Değerlendirme ve Yönetim’ klavuzuna bu şekilde girdiği için bizim de çalışmamıza uygundur.

İnflamasyon belirteci olan akut faz reaktanlarının akut stres anlarında serum düzeylerinde artış ve azalışlar yaşadığı uzun zamandır bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ateroskleroz patogeneğinde inflamasyonun anahtar bir rol oynadığı bildirilmektedir. Aterosklerozun başlamasından, ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her aşamada inflamasyon rol oynamaktadır. İnflamasyon ile ateroskleroz arasındaki bu beraberliğin belirlenmesinde, kardiyovasküler inflamatuvar belirteçlerinden olan ST2 ve PTX-3 önemli rol alırlar. Bu yüzden, PTX3 ve ST2’nin cerrahi risk belirlemede kullanılacak yeni biyobelirteçler olarak önem verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Biz çalışmamızda kalp dışı cerrahi sonrası miyokard hasarını tespit etmeye çalıştık. Aynı zamanda, miyokard hasarı tespit edilen hastalar ile miyokard hasarı göstermeyen hastalar arasında, cerrahi öncesi bakılan PTX-3 ve ST2 bazal değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

ST2, interlökin (IL-1) reseptör ailesinin bir üyesidir ve iki izoformda bulunur: Bir transmembran reseptörü (ST2L) ve bir çözümlü reseptör (sST2). IL-33 doğal bir ligandır ve IL-1 ailesinin bir üyesidir ve sitokin ve transkripsiyon faktörü olarak hareket edebilir. IL-33, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi çeşitli farklı hücre tipleri tarafından salınabilir. IL33/ST2L yolunun, hücre hasarı ve mekanik stres ile aktive olan, kalbi koruyucu bir sinyal yolu olduğu düşünülmektedir. Bu sinyal yolunun, deneysel modellerde miyokardiyal fibrozu, kardiyomiyosit hipertrofisini, apoptozu azalttığı ve miyokard fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, kardiyak yaralanma ve stres ortamında bu, sST2 salınımının artmasına neden olur. sST2’nin yeni gelişen miyokard infarktüsünden hemen sonra artması, erken dönemdeki patofizyolojisi ile ilgili olabilir [265-267]. Miyokard infarktüsün klinik özgünlüğüyle sST2 arasında alakanın nispeten az olduğu görülmektedir ve bu durum da, sST2’nin geleneksel biyobelirteçlerden farklı bir mekanik yolla alakalı olduğu sonucuna düşündürmektedir. Bu yüzden sST2’nin kardiyak olaylarda öngöründe bulunabilirliği açısından yeni bir potansiyel belirteç olduğu varsayılarak

kardiyak prognozla sST2'nin ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış ve bazı çalışmalarda sST2'nin hastalarda istenmeyen kötü sonlanımların öngördürücüsü olduğuna dair sonlanımlar tespit edilmiştir [268, 269].

Bir hayvan deneyinde koroner arter ligasyonu ile gelişen Mİ sonrası sST2'nin kanda yükseldiğinin tespit edilmesinden sonra [270] hastalarda prognostik tayin yönünden kullanılabilirliği açısından tartışmalar başlamış ve sST2'nin miyokardiyal fibrosiz ve inflamasyonla ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır [271, 272]. sST2'nin miyokardiyal fibrosiz ve miyokardiyal hasar gösteren diğer biyobelirteçlerden kullanılabilirlik açısından olumlu yönde bazı farklılıkları mevcuttur [273]. Bu farklılıkları arasında özellikle glomerular filtrasyondan daha az oranda etkilenmesi ve biyolojik variabilitesi daha az olması ve tedaviye iyi yanıt vermesidir. Sayılan bu özellikleri sayesinde daha dayanıklı ve kararlı olması bize değerli bilgiler verebileceğinden sST2'nin risk sınıflamasında kullanılabileceğini düşündürmüştür. İlk olarak Shimpo ve ark. AMİ hastalarında sST2'nin klinik sonlanımları öngörüde bulundurabileceğini göstermiştir [274] ve özellikle kalp yetmezliği hastalarında prognozu tayin etmek için bu biyobelirtecin kullanılabileceği olarak kılavuzlarda yerini almıştır [275]. Pfetsch ve ark. ateroskleroz patofizyolojisinde kronik inflamasyonun varlığını yansıtabilen inflamatuvar belirteçler (hs-CRP ve IL-6) ile yüksek sST2 seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon gözlemlediler [276]. Zhang ve ark. plazma sST2 düzeylerinin kompleks lezyonları olan AKS hastalarında basit lezyonları olanlara göre önemli lde daha yüksek olduğunu ortaya çıkardı, bu da sST2'nin aterosklerotik plakların stabilitesini ve karmaşıklığını değerlendirmek için yeni bir belirteç olabileceğini gösterdi [277]. Bir başka çalışama ise AKS hastalarında sST2 yükselirken, kronik koroner sendromda yükselmediği ve STEMİ hastalarında ngrdrclk başarısı varken, ST yüksekliliği olmayan Mİ ve kronik koroner sendromunda ngrdrclk başarısının olmadığını göstermiştir [278]. Buna karşılık Somuncu ve ark. alışmasının regresyon analizinde tüm Mİ hastalarında sST2'nin prognostik değerinin olduğu gösterildi [279]. Bizim çalışmamıza aldığımız hasta gruplarına akut koroner sendrom dahil edilmedi. Biz alışmamızda MINS araştırdığımız için çalışma sonucunda ameliyat sonrası miyokardiyal hasar gelişen grup ile miyokardiyal hasar gelişmeyen grup arasında sST2 için anlamlı fark olmadığı görüldü.

Başka çalışmalarda ise IL-33/ST2L yolundan ayrı olarak, sST2 kendi başına hücre dışı matriks yeniden şekillenmesinde ve inflamasyonda rol üstlenerek ritim bozukluğu ve diğer KV olayların oluşmasıyla ilişkisine dair bulgular gösterilmiştir [280-282]. Somuncu ve ark. kanda artmış sST2 hastalarında daha fazla VT/VF ve kardiyojenik şok geliştiğini, daha fazla inotrop ve geçici pil gereksinimi olduğunu ve bu komplikasyonların sonlanımları olarak daha fazla hastane içi ölümlerin olduğunu tespit ettiler [279]. Tüm bu sonuçlar erken dönemde sST2 'nin klinisyenlere önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

DeneySEL ve klinik kanıtlar, inflamasyonun KVH'nin altında yatan mekanizma olan aterosklerozun ana nedeni olduğuna işaret etmektedir [283, 284]. Aterosklerotik lezyonlarda iltihaplanma olduğunun kanıtına en erken histolojik çalışmalar ile görülebilmekte ve inflamasyon aterosklerozun patogenezi anlamak için çok önemli bir yere sahiptir [285]. Oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteini almış makrofajlar çeşitli inflamatuvar maddeleri, sitokinleri ve büyüme faktörlerini serbest bırakır [286]. Yerleştirilen birçok molekül arasında: monosit kemotaktik protein (MCP) -1 [287]; hücreler arası yapışma molekülü (ICAM) -1 [287]; makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler [288]; CD40 ligandı; interlökin (IL) -1, IL-3, IL-6, IL-8 ve IL-18 [289]; ve tümör nekroz faktörü alfa [290] bulunmaktadır. Ateroskleroz riski ile alakalı artmış veya azalmış sistemik inflamasyon belirteçlerinin ortaya çıkması ateroskleroz hastalığının esas ve gelişiminde inflamasyonun önemini desteklemektedir. Ayrıca Cankinumab Anti-inflamatuvar Tromboz Sonuçları Çalışması (CANTOS), canakinumab ile interlökin-1 beta işlevinin engellenmesi, hastalarda aterosklerozda rol oynayan lipidleri değiştirmeden inflamatuvar biyobelirteçlerin (yüksek duyarlıklı CRP ve IL-6'yı) kan seviyesini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü tespit etmiştir. Bu çalışma ile kardiyovasküler ölümün, ölümcül olmayan Mİ ve ölümcül olmayan inme riskinin her üç ayda bir canakinumab 150 mg deri altı enjeksiyonu ile yüzde 15 (p = 0.021) azaldığı gözlemlenmiştir [291].

İnflamasyon biyobelirteçlerinden olan CRP'nin aynı kökenli bir molekülü olarak tanımlanan PTX3, inflamasyon, hücre dışı matris organizasyonu ve yeniden şekillenmesinde karmaşık düzenleyici rolleri olan çok işlevli bir proteindir [292]. PTX-3, özellikle endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlar olmak üzere aterosklerozda potansiyel olarak yer alan farklı hücre tipleri tarafından üretilir.

İnsanlarda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların patoloji incelemelerinde, başta makrofajlar ve endotel hücreleri olmak üzere düz kas hücreleri tarafından da güçlü PTX-3 ekspresyonunu gösterildi [293]. Aterosklerotik bir lezyonda farklı proinflamatuvar moleküller, özellikle TNF-a ve IL-1 gibi sitokinler ve okside düşük yoğunluklu lipid üretilir. Bu çözünür faktörler, hedef hücreler tarafından PTX-3 üretiminden pekala sorumlu olabilir [294]. İmmünohistokimyasal çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda plazma PTX-3 miktarı artarken aterosklerotik olmayan lezyonlarda artmadığının ve PTX-3'ün lokalize damarsal inflamasyonun olduğu asıl bölgeden salgılandığı ve hasarın bir belirteci olduğunun gösterilmesiyle, klinik aterosklerotik olaylar ile PTX-3 seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması önem kazanmış ve yeni bir tanı aracı olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Ayrıca akut miyokard iskemisinde nötrofillerden salgılanan PTX-3 ile trombosit agregasyonunun beraber olarak arttığı tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada PTX-3 yüksekliğinin, gelişebilecek akut bir olayın ön habercisi olarak kullanılabilirliği rapor edilmiştir. PTX-3 sadece koroner arter hastalığının değil preeklampsi, böbrek yetmezliği, pnömoni, septik şok gibi birçok hastalığında patogenezinde önemli bir role sahiptir. Bütün klinik tabloların ortak yönü, damar tutulumunun olması ve PTX-3'ün endotelden salgılanan bir biyobelirteç olması olmasından kaynaklanmaktadır [295].

Matsuura ve ark, Turkmen ve ark tarafından PTX-3'lerin insanlarda aterosklerotik lezyonlarda ve akut miyokard infarktüsünde anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir [296, 297]. PTX-3'ün plazma seviyesinin, sistemik inflamasyonun [298] ve endotel disfonksiyonunun [299] derecesini yansıtabileceği ileri sürülmüştür. KAH'ın temel patolojik özelliği vasküler inflamasyonla ilişkili koroner ateroskleroz olduğundan, daha yüksek PTX-3 KAH'ın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bu da daha yüksek PTX-3'ün KAH'lı hastaların kötü prognozunun bir göstergesi olabileceği hipotezini vurgulamaktadır [300, 301]. Ayrıca, stabil KAH'lı hastalarda tepe PTX-3 değerlerinin koroner arterlerin plak özellikleri ile de korele olduğu bulunmuştur [302]. Bir meta-analiz dolaşımdaki yüksek PTX-3 seviyesinin KAH hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyak ölüm ve kardiyak olay riskindeki artışla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. En yüksek PTX-3 düzeyine sahip KAH hastalarında sırasıyla %81 ve %77 daha yüksek tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak ölüm riski vardı. Bu meta-analiz, dolaşımdaki yüksek PTX-3

seviyesinin, KAH'lı hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve kardiyak ölümün yanı sıra kardiyak olayların muhtemelen bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir [303].

İnflamasyon belirteçlerden bir diğeri CRP'dir. 1940'lı yıllarda ortaya atılan bir hipotez AMİ hastalarında CRP ölçümünün prognoz belirleyicisi olduğu söylemiştir. Bu hipotezin en büyük dayanağının ise miyokard iskemisi gelişen hastalarda CRP serum konsantrasyonlarında yüksekliğinin tespit edilmesidir. Framingham çalışmasında, 2497 kadın ve 1949 erkek hastanın dahil edildiği ve hastaların 8 sene boyunca incelenmesinde serumda saptanan yükselmiş CRP konsantrasyonlarının gelecekte major KV olayları öngördüğünü ortaya çıkarmıştır. Fakat risk tayin stratejilerinde bilinen risk faktörlerine ek bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir [304]. Bewu ve ark. yaptığı çalışmada, serum CRP değerlerinde Mİ geçiren hastalarda hızlı ve anlamlı bir yükselmenin olduğu, Mİ 3. gününde pik görülüp daha sonra azalışa geçtiğini, normal seviyelerine ise ikinci haftada ulaştığını bildirmiştir [305]. Peri ve ark. yaptığı çalışmada, Mİ tanısı almış 37 hastada PTX-3 ve CRP düzeylerini, 20 sağlıklı birey ile karşılaştırmış; PTX-3 ve CRP düzeylerinde anlamlı derecede artış rapor etmişlerdir ($p < 0,001$) [306].

Bizim çalışmamızda PTX-3 ün regresyon analizinde PTX-3'ün MINS öngörmede bağımsız bir belirleyici olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (OR: 1.043; %95 GA, 1.011-1.075; $p=0,008$)(Tablo 11). Ayrıca ikincil bir sonuç olarak hastaların ameliyat öncesi laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında miyokardiyal hasar görülmeyen ve görülen hastalar arasında PTX-3 ve CRP laboratuvar değişkenlerinin birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Sonuçlarımız, birçok çalışma gibi PTX-3 ve CRP seviyelerinin miyokardiyal iskemi/hasarlanma için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Çalışmanın bir başka önemli sonucu ise lojistik regresyon analizinde gruplar arasında acil operasyon kararı alınması, genel anestezi uygulanması, ameliyat süresince hipotansiyon sebebiyle vasopressor kullanımı, ASA skorunun yüksek olması, bradikardi, hipoksi, düşük saturasyon seviyeleri, revize edilmiş kardiyak risk indeksinin 3'ün üzerinde olması MINS için bağımsız risk faktörleriydi.

Ayrıca ameliyata alınan hastalarda bilinen KAH öyküsü miyokardiyal hasar görülen hastalarda görülmeyenlere göre (%39.2'ye karşı %20.3, $p=0.001$), KKY hikayesi (%24.1'e karşı %14.2, $p=0.038$) anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak, çalışma tek merkezli olarak dizayn edildi. Bununla birlikte, çalışma popülasyonu homojendi ve tüm hastalar aynı protokolün kullanıldığı operasyonlara alındı. İkincisi, analizde kullanılan ELISA kitlerindeki farklılıklar nedeniyle, sonuçlarımızı bu konudaki diğer çalışmalarla karşılaştırmak zor görünmektedir. Üçüncüsü, operasyon öncesi PTX-3 değerleri bir kez alındı, takip numuneleri alınamadığı için sonucu etkileyebilecek değişimler elde edilemedi. Dördüncü olarak, çalışmaya alınan hasta sayısı daha fazla olması beklenirdi. Daha yüksek hasta sayısı ve çok merkezli PTX-3 operasyon öncesi ve sonrası değişimlerin de ölçülebildiği çalışmalar daha fazla bilgi edinmemize yardımcı olacaktır.

7. SONUÇ

Kalp dışı orta veya yüksek risk grubunda cerrahiye alınan ve periopertaif miyokard hasarı olan hastalarda yüksek PTX-3 değerleri tespit edilmiştir. PTX-3 ölçümü, orta ve yüksek risk grubu hastalarda mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır. Hastalarda operasyon öncesi bakılan bazal PTX-3 düzeyleri yüksek olan grupta, postoperatif dönemde miyokard hasarını tespit etmede kullanılan troponin değerlerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda miyokardiyal hasar görülen grupta acil operasyona alınma, genel anestezi altında operasyona alınma, ASA skorunun yüksek olma, revize edilmiş kardiyak risk indeksinin yüksek olma, operasyon süreci boyunca hipotansif seyretme, bradikardi görülme ve saturasyonlarının düşük seyretme oranı daha yüksekti. PTX-3 seviyesi rutin uygulamada önerilmemektedir, ancak perioperatif miyokard hasarı öngörmede bu biyobelirteç ölçülmeli ve PTX-3 seviyesi yüksek olan hastalar operasyon sırasında ve sonrasında daha yakın takip ve daha yoğun tedavisi düşünülmelidir.

Eğer bu biyobelirtecın yüksek olması halinde hastalara daha sık takip, daha yoğun tedavi uygulanması planlanmalıdır. PTX-3'ün değerine göre hastalara uygulanacak koruyucu stratejileri belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKÇA

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139-44. Epub 20080624. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60878-8. PubMed PMID: 18582931.
2. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015;385 Suppl 2:S11. Epub 20150426. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60806-6. PubMed PMID: 26313057.
3. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826-924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
4. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Beckman JA, Bangalore S, Berger JS. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2018;104(14):1180-6. Epub 20180105. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312391. PubMed PMID: 29305561; PubMed Central PMCID: PMC6102124.
5. Lee OH, Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, et al. The Incidence of Non-Cardiac Surgery in Patients Treated With Drug-Eluting Stents According to Age. *J Invasive Cardiol*. 2019;31(2):E9-e14. PubMed PMID: 30700625.
6. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, Wang CY, Sigamani A, Xavier D, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *Cmaj*. 2019;191(30):E830-e7. doi: 10.1503/cmaj.190221. PubMed PMID: 31358597; PubMed Central PMCID: PMC6663503.

7. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012;380(9847):1059-65. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61148-9. PubMed PMID: 22998715; PubMed Central PMCID: PMC3493988.
8. Sazgary L, Puelacher C, Lurati Buse G, Glarner N, Lampart A, Bolliger D, et al. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(5):550-8. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa008.
9. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *Jama*. 2020;324(3):279-90. doi: 10.1001/jama.2020.7840. PubMed PMID: 32692391.
10. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(2):207-12. Epub 20120607. doi: 10.1161/circulationaha.112.094326. PubMed PMID: 22679143; PubMed Central PMCID: PMC3986632.
11. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23-32. Epub 20100614. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60835-5. PubMed PMID: 20554319.
12. Kougias P, Sharath S, Barshes NR, Chen M, Mills JL, Sr. Effect of postoperative anemia and baseline cardiac risk on serious adverse outcomes after major vascular interventions. *J Vasc Surg*. 2017;66(6):1836-43. Epub 20170922. doi: 10.1016/j.jvs.2017.05.113. PubMed PMID: 28947229.
13. Nagele P, Brown F, Gage BF, Gibson DW, Miller JP, Jaffe AS, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *American heart journal*. 2013;166(2):325-32. e1.

14. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Jama*. 2017;317(16):1642-51. doi: 10.1001/jama.2017.4360. PubMed PMID: 28444280.
15. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-32. Epub 20171204. doi: 10.1161/circulationaha.117.030114. PubMed PMID: 29203498.
16. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clinical biochemistry*. 2011;44(12):1021-4.
17. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-78. doi: 10.1097/aln.000000000000113. PubMed PMID: 24534856.
18. Cohn SL. The cardiac consult for patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2016;102(16):1322-32. Epub 20160620. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307997. PubMed PMID: 27325586.
19. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431. Epub 20140801. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. PubMed PMID: 25086026.
20. Norderud K, Egholm G, Thim T, Olesen KKW, Madsen M, Jensen LO, et al. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(1):22-7. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy032. PubMed PMID: 30032304.

21. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2012;255(4):696-702. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b45af. PubMed PMID: 22418007.
22. Müller MD, Lyrer P, Brown MM, Bonati LH. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):Cd000515. Epub 20200225. doi: 10.1002/14651858.CD000515.pub5. PubMed PMID: 32096559; PubMed Central PMCID: PMC7041119.
23. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):836-44. Epub 20160506. doi: 10.1016/s1470-2045(16)00173-x. PubMed PMID: 27160473.
24. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):602-9. Epub 20150426. doi: 10.1093/ejcts/ezv154. PubMed PMID: 25913824.
25. Martin D, Mantziari S, Demartines N, Hübner M. Defining Major Surgery: A Delphi Consensus Among European Surgical Association (ESA) Members. *World J Surg.* 2020;44(7):2211-9. doi: 10.1007/s00268-020-05476-4. PubMed PMID: 32172309.
26. Bolliger M, Kroehnert JA, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg.* 2018;50(6):256-61. Epub 20180724. doi: 10.1007/s10353-018-0551-z. PubMed PMID: 30546385; PubMed Central PMCID: PMC6267508.
27. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(1):1-6. doi: 10.1053/j.jvca.2003.10.002. PubMed PMID: 14973791.

28. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg.* 2000;87(11):1480-93. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01595.x. PubMed PMID: 11091234.
29. Grailey K, Markar SR, Karthikesalingam A, Aboud R, Ziprin P, Faiz O. Laparoscopic versus open colorectal resection in the elderly population. *Surg Endosc.* 2013;27(1):19-30. Epub 20120630. doi: 10.1007/s00464-012-2414-1. PubMed PMID: 22752280.
30. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(7):949-55. doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04203.x. PubMed PMID: 8848897.
31. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8-93. Epub 20181205. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020. PubMed PMID: 30528142.
32. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg.* 2017;104(3):166-78. doi: 10.1002/bjs.10430. PubMed PMID: 28160528; PubMed Central PMCID: PMC5299468.
33. Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, Freischlag JA, Padberg FT, Jr., Matsumura JS, et al. Open versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2126-35. doi: 10.1056/NEJMoa1715955. PubMed PMID: 31141634.
34. Bauer SM, Cayne NS, Veith FJ. New developments in the preoperative evaluation and perioperative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2010;51(1):242-51. Epub 20091202. doi: 10.1016/j.jvs.2009.08.087. PubMed PMID: 19954922.

35. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, et al. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):242-53. Epub 20121116. doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.038. PubMed PMID: 23159476.
36. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PubMed PMID: 34458905.
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. PubMed PMID: 31504418.
38. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3. PubMed PMID: 12788299.
39. Noordzij PG, Boersma E, Bax JJ, Feringa HH, Schreiner F, Schouten O, et al. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):1103-6. Epub 20060228. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.10.058. PubMed PMID: 16563926.
40. Chivulescu M, Lie Ø H, Popescu BA, Skulstad H, Edvardsen T, Jurcut RO, et al. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1401-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehz570. PubMed PMID: 31504415; PubMed Central PMCID: PMC7138527.
41. Hallqvist L, Granath F, Bell M. Myocardial infarction after noncardiac surgery in Sweden: a national, retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2020;125(1):47-54. Epub 20200425. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.015. PubMed PMID: 32345437.
42. Chaudhry W, Cohen MC. Cardiac Screening in the Noncardiac Surgery Patient. *Surg Clin North Am.* 2017;97(4):717-32. doi: 10.1016/j.suc.2017.03.010. PubMed PMID: 28728711.

43. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826-924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
44. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32. Epub 20161004. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PubMed PMID: 27865641.
45. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Abou Hassan O, et al. A New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3067-78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.023. PubMed PMID: 31221255.
46. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):833-42.e1-3. Epub 20130918. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385. PubMed PMID: 24055383; PubMed Central PMCID: PMC3805776.
47. Ford MK, Beattie WS, Wijesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):26-35. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007. PubMed PMID: 20048269.
48. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth*. 2011;55(2):111-5. doi: 10.4103/0019-5049.79879. PubMed PMID: 21712864; PubMed Central PMCID: PMC3106380.
49. Ayşegül Özgök NB. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (Tard) Anestezi Uygulama Kilavuzlari-Preoperatif Değerlendirme 2015.

50. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, Greenberg DL, Staiger TO, Geist MJ, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. *Arch Intern Med.* 1999;159(18):2185-92. doi: 10.1001/archinte.159.18.2185. PubMed PMID: 10527296.
51. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J.* 1991;122(5):1423-31. doi: 10.1016/0002-8703(91)90586-7. PubMed PMID: 1951007.
52. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740. doi: 10.1161/hc3901.095960. PubMed PMID: 11581152.
53. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, Berwanger O, Ackland G, Kavsak PA, et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):96-104. Epub 20191224. doi: 10.7326/m19-2501. PubMed PMID: 31869834.
54. Weber M, Luchner A, Seeberger M, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013;34(11):853-62. Epub 20121219. doi: 10.1093/eurheartj/ehs445. PubMed PMID: 23257946.
55. Gualandro DM, Puelacher C, LuratiBuse G, Lampart A, Strunz C, Cardozo FA, et al. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery. *Am Heart J.* 2018;203:67-73. Epub 20180705. doi: 10.1016/j.ahj.2018.06.012. PubMed PMID: 30041065.
56. Humble CAS, Huang S, Jammer I, Björk J, Chew MS. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215094. Epub 20190422. doi: 10.1371/journal.pone.0215094. PubMed PMID: 31009468; PubMed Central PMCID: PMC6476502.

57. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, Chang SA, Choi JO, Lee SC, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic Peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J*. 2011;41(9):505-11. Epub 20110929. doi: 10.4070/kcj.2011.41.9.505. PubMed PMID: 22022325; PubMed Central PMCID: PMC3193041.
58. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation*. 2004;109(7):874-80. Epub 20040202. doi: 10.1161/01.CIR.0000112604.74713.35. PubMed PMID: 14757697.
59. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation*. 2000;102(2):149-56. doi: 10.1161/01.cir.102.2.149. PubMed PMID: 10889124.
60. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, Devereaux PJ, Maron BA, Newby LK, et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(19):e287-e305. Epub 20211004. doi: 10.1161/cir.0000000000001024. PubMed PMID: 34601955.
61. Devereaux P, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *European heart journal*. 2020;41(32):3083-91.
62. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *Jama*. 2012;307(21):2295-304. doi: 10.1001/jama.2012.5502. PubMed PMID: 22706835.

63. Walter J, du Fay de Lavallaz J, Koechlin L, Zimmermann T, Boeddinghaus J, Honegger U, et al. Using High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Exclusion of Inducible Myocardial Ischemia in Symptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(3):175-85. Epub 20200107. doi: 10.7326/m19-0080. PubMed PMID: 31905377.
64. Walter JE, Honegger U, Puelacher C, Mueller D, Wagener M, Schaerli N, et al. Prospective Validation of a Biomarker-Based Rule Out Strategy for Functionally Relevant Coronary Artery Disease. *Clin Chem.* 2018;64(2):386-95. Epub 20171016. doi: 10.1373/clinchem.2017.277210. PubMed PMID: 29038153.
65. Mueller D, Puelacher C, Honegger U, Walter JE, Badertscher P, Schaerli N, et al. Direct Comparison of Cardiac Troponin T and I Using a Uniform and a Sex-Specific Approach in the Detection of Functionally Relevant Coronary Artery Disease. *Clin Chem.* 2018;64(11):1596-606. Epub 20180810. doi: 10.1373/clinchem.2018.286971. PubMed PMID: 30097496.
66. Puelacher C, Gualandro DM, Lurati Buse G, Bolliger D, Marbot S, Kindler C, et al. Etiology of Peri-Operative Myocardial Infarction/Injury After Noncardiac Surgery and Associated Outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1910-2. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.043. PubMed PMID: 33059838.
67. Buse GL, Manns B, Lamy A, Guyatt G, Polanczyk CA, Chan MTV, et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Can J Surg.* 2018;61(3):185-94. doi: 10.1503/cjs.010217. PubMed PMID: 29806816; PubMed Central PMCID: PMC5973906.
68. Lee G, Sou SM, Twerenbold R, Reichlin T, Oshima S, Hochgruber T, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. *Am J Med.* 2014;127(5):427-35. Epub 20140128. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.009. PubMed PMID: 24486287.
69. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1365-72. Epub 20130627. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.069. PubMed PMID: 23810874.

70. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *Jama*. 2013;310(1):66-74. doi: 10.1001/jama.2013.7588. PubMed PMID: 23821090.
71. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi: 10.1002/ejhf.1494. PubMed PMID: 31222929.
72. Mantha S, Foss J, Ellis JE, Roizen MF. Intense cardiac troponin surveillance for long-term benefits is cost-effective in patients undergoing open abdominal aortic surgery: a decision analysis model. *Anesth Analg*. 2007;105(5):1346-56, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000282768.05743.92. PubMed PMID: 17959965.
73. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):38-54. Epub 20080709. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.03.006. PubMed PMID: 18614204.
74. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol*. 2004;5(10):975-9. doi: 10.1038/ni1116. PubMed PMID: 15454920.
75. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. Epub 20180413. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PubMed PMID: 29706967; PubMed Central PMCID: PMC5908901.
76. GÜNAŞTI N, BALCI Ş, Tamer L. Pentraksinler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;10(1):65-71.
77. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Patroniti N, Peri G, et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2302-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181809aaf. PubMed PMID: 18596636.
78. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*. 2003;21 Suppl 2:S43-7. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00199-3. PubMed PMID: 12763682.

79. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol.* 2006;79(5):909-12. Epub 20060214. doi: 10.1189/jlb.1005557. PubMed PMID: 16478917.
80. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008;155(1):75-81. Epub 20070927. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.013. PubMed PMID: 18082493.
81. Knoflach M, Kiechl S, Mantovani A, Cuccovillo I, Bottazzi B, Xu Q, et al. Pentraxin-3 as a marker of advanced atherosclerosis results from the Bruneck, ARMY and ARFY Studies. *PLoS One.* 2012;7(2):e31474. Epub 20120203. doi: 10.1371/journal.pone.0031474. PubMed PMID: 22319633; PubMed Central PMCID: PMC3272046.
82. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(10):827-40. doi: 10.1038/nrd2660. PubMed PMID: 18827826; PubMed Central PMCID: PMC3272046.
83. Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(6):347-59. Epub 20120327. doi: 10.1038/nrcardio.2012.37. PubMed PMID: 22450126.
84. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):180-7. Epub 20101222. doi: 10.1161/circheartfailure.110.958223. PubMed PMID: 21178018; PubMed Central PMCID: PMC3163169.
85. Dieplinger B, Januzzi JL, Jr., Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma--the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta.* 2009;409(1-2):33-40. Epub 20090820. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.010. PubMed PMID: 19699192.

86. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, Lippuner T, Pfisterer ME, Seeberger MD, et al. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *Am Heart J.* 2006;151(2):508-13. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.018. PubMed PMID: 16442922.
87. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy 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. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. PubMed PMID: 32860058.
88. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. PubMed PMID: 32860505.
89. Ganguli I, Lupo C, Mainor AJ, Raymond S, Wang Q, Orav EJ, et al. Prevalence and Cost of Care Cascades After Low-Value Preoperative Electrocardiogram for Cataract Surgery in Fee-for-Service Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med.* 2019;179(9):1211-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.1739. PubMed PMID: 31158270; PubMed Central PMCID: PMC6547245.
90. Levitan EB, Graham LA, Valle JA, Richman JS, Hollis R, Holcomb CN, et al. Pre-operative echocardiography among patients with coronary artery disease in the United States Veterans Affairs healthcare system: A retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):173. Epub 20160905. doi: 10.1186/s12872-016-0357-5. PubMed PMID: 27596717; PubMed Central PMCID: PMC5011899.
91. Chang HY, Chang WT, Liu YW. Application of transthoracic echocardiography in patients receiving intermediate- or high-risk noncardiac surgery. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215854. Epub 20190425. doi: 10.1371/journal.pone.0215854. PubMed PMID: 31022210; PubMed Central PMCID: PMC6483349.

92. Wijeysondera DN, Beattie WS, Karkouti K, Neuman MD, Austin PC, Laupacis A. Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: population based cohort study. *Bmj*. 2011;342:d3695. Epub 20110630. doi: 10.1136/bmj.d3695. PubMed PMID: 21724560; PubMed Central PMCID: PMCPMC3127454.
93. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(11):1191-204. doi: 10.1093/ehjci/jew333. PubMed PMID: 28329307.
94. Faris JG, Hartley K, Fuller CM, Langston RB, Royse CF, Veltman MG. Audit of cardiac pathology detection using a criteria-based perioperative echocardiography service. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(4):702-9. doi: 10.1177/0310057x1204000418. PubMed PMID: 22813500.
95. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG, L'Talien G J, et al. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*. 2003;89(11):1327-34. doi: 10.1136/heart.89.11.1327. PubMed PMID: 14594892; PubMed Central PMCID: PMCPMC1767930.
96. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2001;87(5):505-9. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01421-1. PubMed PMID: 11230829.
97. Galasko GI, Barnes SC, Collinson P, Lahiri A, Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? *Eur Heart J*. 2006;27(2):193-200. Epub 20051102. doi: 10.1093/eurheartj/ehi559. PubMed PMID: 16267076.
98. Saito S, Takagi A, Kurokawa F, Ashihara K, Hagiwara N. Usefulness of tissue Doppler echocardiography to predict perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Heart Vessels*. 2012;27(6):594-602. Epub 20111012. doi: 10.1007/s00380-011-0195-4. PubMed PMID: 21989863.

99. Brecher O, Gulati H, Roistacher N, Zhang H, Shi W, Thaler HT, et al. Preoperative Echocardiographic Indices of Diastolic Dysfunction and Brain Natriuretic Peptide in Predicting Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2017;124(4):1099-104. doi: 10.1213/ane.0000000000001471. PubMed PMID: 27918330.
100. Zhou Y, Liu L, Cheng T, Wang DX, Yang HY, Zhang BW, et al. Grade 3 Echocardiographic Diastolic Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Major Adverse Cardiovascular Events After Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg.* 2019;129(3):651-8. doi: 10.1213/ane.0000000000003807. PubMed PMID: 31425203; PubMed Central PMCID: PMC6693928.
101. Fayad A, Ansari MT, Yang H, Ruddy T, Wells GA. Perioperative Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery Is an Independent Risk Factor for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2016;125(1):72-91. doi: 10.1097/aln.0000000000001132. PubMed PMID: 27077638.
102. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PubMed PMID: 31504439.
103. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *Jama.* 2001;285(14):1865-73. doi: 10.1001/jama.285.14.1865. PubMed PMID: 11308400.
104. Cullen MW, McCully RB, Widmer RJ, Schroeder DR, Salonen BR, Raslau D, et al. Preoperative Dobutamine Stress Echocardiography and Clinical Factors for Assessment of Cardiac Risk after Noncardiac Surgery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(4):423-32. Epub 20200220. doi: 10.1016/j.echo.2019.11.015. PubMed PMID: 32089383.

105. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406. Epub 20131216. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.009. PubMed PMID: 24355759.
106. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification--a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology*. 2011;261(1):100-8. Epub 20110809. doi: 10.1148/radiol.11110537. PubMed PMID: 21828192; PubMed Central PMCID: PMC3176425.
107. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol*. 1996;57(1):37-44. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02769-6. PubMed PMID: 8960941.
108. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2795-804. doi: 10.1056/NEJMoa041905. PubMed PMID: 15625331.
109. Wong EY, Lawrence HP, Wong DT. The effects of prophylactic coronary revascularization or medical management on patient outcomes after noncardiac surgery--a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2007;54(9):705-17. doi: 10.1007/bf03026867. PubMed PMID: 17766738.

110. Bainey KR, Alemayehu W, Welsh RC, Kumar A, King SB, 3rd, Kirtane AJ. Long-Term Clinical Outcomes Following Revascularization in High-Risk Coronary Anatomy Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018104. Epub 20201219. doi: 10.1161/jaha.120.018104. PubMed PMID: 33342230; PubMed Central PMCID: PMC7955498.
111. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-407. Epub 20200330. doi: 10.1056/NEJMoa1915922. PubMed PMID: 32227755; PubMed Central PMCID: PMC7263833.
112. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. PubMed PMID: 30165437.
113. Richardt G, Abdelghani M, Allali A, Toelg R, Abdellaoui M, Krackhardt F, et al. Polymer-free drug-coated vs. bare-metal coronary stents in patients undergoing non-cardiac surgery: a subgroup analysis of the LEADERS FREE trial. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(2):162-71. Epub 20200521. doi: 10.1007/s00392-020-01672-3. PubMed PMID: 32440723.
114. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, Bosson JL, Fusaro M, Lønborg J, et al. Deferred vs Immediate Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials With Cardiac Magnetic Resonance Imaging Data. *Can J Cardiol.* 2018;34(12):1573-80. Epub 20180807. doi: 10.1016/j.cjca.2018.07.480. PubMed PMID: 30527145.
115. Belle L, Motreff P, Mangin L, Rangé G, Marcaggi X, Marie A, et al. Comparison of Immediate With Delayed Stenting Using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention Approach in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The MIMI Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(3):e003388. doi: 10.1161/circinterventions.115.003388. PubMed PMID: 26957418.

116. Windecker S, Neumann FJ, Jüni P, Sousa-Uva M, Falk V. Considerations for the choice between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention as revascularization strategies in major categories of patients with stable multivessel coronary artery disease: an accompanying article of the task force of the 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):204-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehy532. PubMed PMID: 30165435.
117. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. Epub 20220401. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. PubMed PMID: 35363499.
118. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. PubMed PMID: 34447992.
119. Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(4):559-67. doi:10.1097/ALN.0b013e31816725ef. PubMed PMID: 18362586.
120. Upshaw J, Kiernan MS. Preoperative cardiac risk assessment for noncardiac surgery in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(2):147-56. doi: 10.1007/s11897-013-0136-x. PubMed PMID: 23532328.
121. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-80. Epub 20130926. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630. PubMed PMID: 24076282.

122. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1599-606. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.028. PubMed PMID: 19833258.
123. Dhillon A, Khanna A, Randhawa MS, Cywinski J, Saager L, Thamilarasan M, et al. Perioperative outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2016;102(20):1627-32. Epub 20160610. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309442. PubMed PMID: 27288277.
124. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):473-98. doi: 10.1016/j.echo.2011.03.006. PubMed PMID: 21514501.
125. Agarwal S, Rajamanickam A, Bajaj NS, Griffin BP, Catacutan T, Svensson LG, et al. Impact of aortic stenosis on postoperative outcomes after noncardiac surgeries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(2):193-200. Epub 20130312. doi: 10.1161/circoutcomes.111.000091. PubMed PMID: 23481524.
126. Sohrabi B, Kazemi B, Mehryar A, Teimouri-Dereshki A, Toufan M, Aslanabadi N. Correlation between Pulmonary Artery Pressure Measured by Echocardiography and Right Heart Catheterization in Patients with Rheumatic Mitral Valve Stenosis (A Prospective Study). *Echocardiography*. 2016;33(1):7-13. Epub 20150620. doi: 10.1111/echo.13000. PubMed PMID: 26096532.
127. Bajaj NS, Agarwal S, Rajamanickam A, Parashar A, Poddar KL, Griffin BP, et al. Impact of severe mitral regurgitation on postoperative outcomes after noncardiac surgery. *Am J Med*. 2013;126(6):529-35. Epub 20130412. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.12.005. PubMed PMID: 23587300.

128. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. PubMed PMID: 34453165.
129. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18. Epub 20180923. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. PubMed PMID: 30280640.
130. Luis SA, Dohaie A, Chandrashekar P, Scott CG, Padang R, Lokineni S, et al. Impact of Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis on Perioperative Outcomes Following Major Noncardiac Surgery. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(4):727-37. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.10.038. PubMed PMID: 32247346.
131. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Shirai S, Kanamori N, et al. Elective Non-Cardiac Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis - Observations From the CURRENT AS Registry. *Circ J*. 2020;84(7):1173-82. Epub 20200519. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0026. PubMed PMID: 32435000.
132. Okuno T, Yahagi K, Horiuchi Y, Sato Y, Tanaka T, Koseki K, et al. The role of transcatheter aortic valve replacement in the patients with severe aortic stenosis requiring major non-cardiac surgery. *Cardiovasc Interv Ther*. 2019;34(4):345-51. Epub 20190213. doi: 10.1007/s12928-019-00575-z. PubMed PMID: 30758832.
133. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1159-63. Epub 20100220. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.019. PubMed PMID: 20381670.
134. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011;124(3):289-96. Epub 20110627. doi: 10.1161/circulationaha.110.011130. PubMed PMID: 21709059.

135. Alberte C, Zipes DP. Use of nonantiarrhythmic drugs for prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(9 Suppl):S87-95. doi: 10.1046/j.1540-8167.14.s9.23.x. PubMed PMID: 12950527.
136. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467. PubMed PMID: 31504425.
137. Kerola T, Dewland TA, Vittinghoff E, Heckbert SR, Stein PK, Marcus GM. Modifiable Predictors of Ventricular Ectopy in the Community. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e010078. doi: 10.1161/jaha.118.010078. PubMed PMID: 30571495; PubMed Central PMCID: PMC6404438.
138. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. Epub 20150829. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. PubMed PMID: 26320108.
139. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *Jama.* 2006;295(2):165-71. doi: 10.1001/jama.295.2.165. PubMed PMID: 16403928.
140. Brodine WN, Tung RT, Lee JK, Hockstad ES, Moss AJ, Zareba W, et al. Effects of beta-blockers on implantable cardioverter defibrillator therapy and survival in the patients with ischemic cardiomyopathy (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II). *Am J Cardiol.* 2005;96(5):691-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.04.046. PubMed PMID: 16125497.

141. Kheiri B, Barbarawi M, Zayed Y, Hicks M, Osman M, Rashdan L, et al. Antiarrhythmic Drugs or Catheter Ablation in the Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(11):e007600. Epub 20191108. doi: 10.1161/circep.119.007600. PubMed PMID: 31698933.
142. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med.* 2016;375(2):111-21. Epub 20160505. doi: 10.1056/NEJMoa1513614. PubMed PMID: 27149033.
143. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364. PubMed PMID: 34455430.
144. Martí-Almor J, Cladellas M, Bazán V, Delclós J, Altaba C, Guijo MA, et al. [Novel predictors of progression of atrioventricular block in patients with chronic bifascicular block]. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):400-8. PubMed PMID: 20334805.
145. Cardiac Implantable Electronic Device Management [corrected]. *Anesthesiology.* 2020;132(2):225-52. doi: 10.1097/aln.0000000000002821. PubMed PMID: 31939838.
146. Mahlow WJ, Craft RM, Misulia NL, Cox JW, Jr., Hirsh JB, Snider CC, et al. A perioperative management algorithm for cardiac rhythm management devices: the PACED-OP protocol. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(2):238-48. Epub 20121218. doi: 10.1111/pace.12049. PubMed PMID: 23252749.
147. Schulman PM, Treggiari MM, Yanez ND, Henrikson CA, Jessel PM, Dewland TA, et al. Electromagnetic Interference with Protocolized Electrosurgery Dispersive Electrode Positioning in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. *Anesthesiology.* 2019;130(4):530-40. doi: 10.1097/aln.0000000000002571. PubMed PMID: 30601218.

148. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9. PubMed PMID: 1969518.
149. Whelton PK, Pernerger TV, Brancati FL, Klag MJ. Epidemiology and prevention of blood pressure-related renal disease. *J Hypertens Suppl*. 1992;10(7):S77-84. PubMed PMID: 1291660.
150. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet*. 1994;344(8915):101-6. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91285-8. PubMed PMID: 7912348.
151. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*. 2013;310(9):959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182. PubMed PMID: 24002282.
152. Im C, Oh TK, Song IA. Association Between Use of Preoperative Antihypertensive Medication and 90-Day Mortality After Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Am J Hypertens*. 2020;33(6):534-42. doi: 10.1093/ajh/hpaa012. PubMed PMID: 31956912.
153. McEvoy MD, Gupta R, Koepke EJ, Feldheiser A, Michard F, Levett D, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):575-86. Epub 20190302. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.019. PubMed PMID: 30916008.
154. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. PubMed PMID: 30165516.
155. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(14):1346-57. doi: 10.1001/jama.2017.14172. PubMed PMID: 28973220; PubMed Central PMCID: PMC5710560.

156. Messina A, Robba C, Calabrò L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care*. 2021;25(1):43. Epub 20210201. doi: 10.1186/s13054-021-03464-1. PubMed PMID: 33522953; PubMed Central PMCID: PMC7849093.
157. Wijesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97(3):634-41. doi: 10.1213/01.Ane.0000081732.51871.D2. PubMed PMID: 12933374.
158. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64. Epub 20150829. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318. PubMed PMID: 26320112; PubMed Central PMCID: PMC7539677.
159. Edrich T, Sadovnikoff N. Anesthesia for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(1):18-24. doi: 10.1097/ACO.0b013e328331ea5b. PubMed PMID: 19770646.
160. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952-9. doi: 10.1378/chest.127.6.1952. PubMed PMID: 15947307.
161. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338-50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a. PubMed PMID: 21045639.

162. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. Epub 20150829. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. PubMed PMID: 26320113.
163. Kaplan JA. *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery E-Book: A Companion to Kaplan's Cardiac Anesthesia*: Elsevier Health Sciences; 2018.
164. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. PubMed PMID: 36017548.
165. Thunberg CA, Gaitan BD, Grewal A, Ramakrishna H, Stansbury LG, Grigore AM. Pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery: pathophysiology, perioperative management, and outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(3):551-72. Epub 20121001. doi: 10.1053/j.jvca.2012.07.017. PubMed PMID: 23036624.
166. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V, Akopnik I, Bocher M, Mayer M, et al. Cardiac troponin after major vascular surgery: the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):569-75. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.073. PubMed PMID: 15358022.
167. Lau WC, Froehlich JB, Jewell ES, Montgomery DG, Eng KM, Shields TA, et al. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(4):537-45. Epub 20130325. doi: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PubMed PMID: 23535525.

168. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PubMed PMID: 28886620.
169. Cutlip DE, Pinto DS. Extracranial carotid disease revascularization. *Circulation*. 2012;126(22):2636-44. doi: 10.1161/circulationaha.112.110411. PubMed PMID: 23184283.
170. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(6):572-86. Epub 20110713. doi: 10.1038/ki.2011.223. PubMed PMID: 21750584.
171. Zacharias M, Conlon NP, Herbison GP, Sivalingam P, Walker RJ, Hovhannisyan K. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD003590. Epub 20081008. doi: 10.1002/14651858.CD003590.pub3. PubMed PMID: 18843647.
172. Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part II: intraoperative and postoperative management of patients with diabetes mellitus. *J Anesth*. 2010;24(5):748-56. Epub 20100717. doi: 10.1007/s00540-010-0988-0. PubMed PMID: 20640452.
173. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. PubMed PMID: 31497854.
174. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S211-s20. doi: 10.2337/dc21-S015. PubMed PMID: 33298426.

175. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan GO, Dunson DB. Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care*. 2018;41(4):782-8. Epub 20180213. doi: 10.2337/dc17-2232. PubMed PMID: 29440113.
176. Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, Oyedokun F, Haw JS, Vellanki P, et al. Predictive Value of Admission Hemoglobin A1c on Inpatient Glycemic Control and Response to Insulin Therapy in Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):e202-3. Epub 20151030. doi: 10.2337/dc15-1835. PubMed PMID: 26519335; PubMed Central PMCID: PMC4657617.
177. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-70. doi: 10.1161/circresaha.115.306883. PubMed PMID: 27230640.
178. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99. Epub 20161121. doi: 10.1161/cir.0000000000000461. PubMed PMID: 27881567.
179. McAuley PA, Artero EG, Sui X, Lee DC, Church TS, Lavie CJ, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(5):443-51. Epub 20120412. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.01.013. PubMed PMID: 22503065; PubMed Central PMCID: PMC3538467.
180. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):537-47. Epub 20160128. doi: 10.1016/j.pcad.2016.01.008. PubMed PMID: 26826295.
181. Pedersen BK. Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(3):196-204. Epub 20070305. doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00626.x. PubMed PMID: 17346289.

182. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijeyesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2013;110(4):629-36. Epub 20121219. doi: 10.1093/bja/aes465. PubMed PMID: 23257990.
183. Lüscher TF, Camm JA, Maurer G, Serruys P. ESC cardiomed. *Cardiology journal*. 2018;25(5):565-8.
184. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1774-81. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd. PubMed PMID: 23774337.
185. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(1):5-14.
186. De Hert S, Moerman A. Anesthetic Preconditioning: Have We Found the Holy Grail of Perioperative Cardioprotection? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(3):1135-6. Epub 20180104. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.001. PubMed PMID: 29398375.
187. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):706-21. Epub 20180620. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.036. PubMed PMID: 30236233.
188. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(24):2215-45. Epub 20140801. doi: 10.1161/cir.000000000000105. PubMed PMID: 25085962.
189. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-74. Epub 20190227. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.013. PubMed PMID: 30916004.

190. Ladha KS, Beattie WS, Tait G, Wijesundera DN. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):722-9. Epub 20180806. doi: 10.1016/j.bja.2018.06.016. PubMed PMID: 30236234.
191. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, et al. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1214-25. Epub 20190319. doi: 10.1056/NEJMoa1816476. PubMed PMID: 30888743.
192. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2012;126(23):2696-704. Epub 20121107. doi: 10.1161/circulationaha.112.126144. PubMed PMID: 23136158.
193. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2006;20(4):477-83.
194. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, et al. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;23(5):594-9.
195. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *European journal of anaesthesiology*. 2007;24(4):323-31.
196. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(12):999-1015. doi: 10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f. PubMed PMID: 20890208.

197. Barbosa FT, Jucá MJ, Castro AA, Cavalcante JC. Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(7).
198. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, et al. Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;95(5):1054-67.
199. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg*. 2007;105(3):789-808. doi: 10.1213/01.ane.0000278089.16848.1e. PubMed PMID: 17717242.
200. White PF, Kehlet H. Postoperative pain management and patient outcome: time to return to work! *Anesth Analg*. 2007;104(3):487-9. doi: 10.1213/01.ane.0000258221.89383.61. PubMed PMID: 17312192.
201. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, London MJ, Tubau JF, Tateo IM, et al. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Jama*. 1992;268(2):205-9.
202. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(4):853-8.
203. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Bmj*. 2000;321(7275):1493.
204. Turan A, Leung S, Bajracharya GR, Babazade R, Barnes T, Schacham YN, et al. Acute Postoperative Pain Is Associated With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2020;131(3):822-9. doi: 10.1213/ane.00000000000005033. PubMed PMID: 32665475.
205. Wu CL, Anderson GF, Herbert R, Lietman SA, Fleisher LA. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after total hip replacement surgery in medicare patients. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2003;28(4):271-8.

206. Nishimori M, Low JH, Zheng H, Ballantyne JC. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;(7).
207. Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Annals of surgery*. 2001;234(4):560.
208. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1015-23. Epub 20160316. doi: 10.1093/eurheartj/ehv505. PubMed PMID: 26984863.
209. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and meta-analysis. *N Z Med J*. 2005;118(1226):U1755. Epub 20051125. PubMed PMID: 16311613.
210. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043. PubMed PMID: 10477528.
211. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2258-69. doi: 10.1056/NEJMra1502824. PubMed PMID: 26630144.
212. Sabaté S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):879-90. Epub 20110902. doi: 10.1093/bja/aer268. PubMed PMID: 21890661.
213. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*. 2019;27(6):267-73. doi: 10.1097/crd.0000000000000254. PubMed PMID: 30985328; PubMed Central PMCID: PMC6776733.

214. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2409-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehx313. PubMed PMID: 28821166.
215. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):523-8. doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003. PubMed PMID: 21502650.
216. Borges FK, Devereaux PJ. Physicians Should Obtain Perioperative Cardiac Troponin Measurements in At-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Clin Chem*. 2021;67(1):50-3. doi: 10.1093/clinchem/hvaa218. PubMed PMID: 33221883.
217. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51. doi: 10.1161/cir.0000000000000617. PubMed PMID: 30571511.
218. Hidvegi R, Puelacher C, Gualandro DM, Lampart A, Lurati Buse G, Hammerer-Lerchner A, et al. Obesity paradox and perioperative myocardial infarction/injury in non-cardiac surgery. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(9):1140-7. Epub 20200205. doi: 10.1007/s00392-020-01605-0. PubMed PMID: 32025837.
219. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1839-47. Epub 20080512. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60601-7. PubMed PMID: 18479744.
220. Toda H, Nakamura K, Shimizu K, Ejiri K, Iwano T, Miyoshi T, et al. Effects of Bisoprolol Transdermal Patches for Prevention of Perioperative Myocardial Injury in High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery - Multicenter Randomized Controlled Study. *Circ J*. 2020;84(4):642-9. Epub 20200221. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0871. PubMed PMID: 32092717.

221. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936-45. doi: 10.1213/ane.0000000000002560. PubMed PMID: 29077608; PubMed Central PMCID: PMC5815500.
222. Szczeklik W, Fronczek J. Myocardial injury after noncardiac surgery - an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(3):381-6. doi: 10.1097/aco.0000000000000981. PubMed PMID: 33935187.
223. Chew E, Ghaffar S, Docherty AB, Lang A, Dawson H, Keerie C, et al. Myocardial injury and anaemia in patients undergoing surgery for fractured neck of femur: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(11):884-6. doi: 10.1097/eja.0000000000001056. PubMed PMID: 31580291.
224. Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, Edwards MR, Sultan P, Karmali SN, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(2):180-7. Epub 20181002. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.002. PubMed PMID: 30686303; PubMed Central PMCID: PMC6354048.
225. Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, Bhandari M, Guyatt G, Yusuf S, et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2011;114(4):796-806. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820ad503. PubMed PMID: 21336095.
226. Beattie WS, Karkouti K, Tait G, Steel A, Yip P, McCluskey S, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients. *Can J Anaesth*. 2012;59(11):1013-22. Epub 20120908. doi: 10.1007/s12630-012-9782-9. PubMed PMID: 22961610.

227. Ali ZA, Callaghan CJ, Ali AA, Sheikh AY, Akhtar A, Pavlovic A, et al. Perioperative myocardial injury after elective open abdominal aortic aneurysm repair predicts outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(4):413-9. Epub 20071211. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.10.007. PubMed PMID: 18063394.
228. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure.* 2016;18(1):8-27.
229. Banning AP, Cuculi F, Lim CC. Takotsubo cardiomyopathy. *Bmj.* 2010;340:c1272. Epub 20100325. doi: 10.1136/bmj.c1272. PubMed PMID: 20339155.
230. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005;111(4):472-9. doi: 10.1161/01.Cir.0000153801.51470.Eb. PubMed PMID: 15687136.
231. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PubMed PMID: 34649282.
232. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2007;45(2):335-41; discussion 41-2. doi: 10.1016/j.jvs.2006.10.034. PubMed PMID: 17264013.
233. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PubMed PMID: 31504429.

234. Conen D, Alonso-Coello P, Douketis J, Chan MTV, Kurz A, Sigamani A, et al. Risk of stroke and other adverse outcomes in patients with perioperative atrial fibrillation 1 year after non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2020;41(5):645-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehz431. PubMed PMID: 31237939.
235. AlTurki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, et al. Major Adverse Cardiovascular Events Associated With Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(1):e007437. Epub 20200116. doi: 10.1161/circep.119.007437. PubMed PMID: 31944855.
236. Chebbout R, Heywood EG, Drake TM, Wild JRL, Lee J, Wilson M, et al. A systematic review of the incidence of and risk factors for postoperative atrial fibrillation following general surgery. *Anaesthesia*. 2018;73(4):490-8. Epub 20171104. doi: 10.1111/anae.14118. PubMed PMID: 29105078.
237. Albin A, Malavasi VL, Vitolo M, Imberti JF, Marietta M, Lip GYH, et al. Long-term outcomes of postoperative atrial fibrillation following non cardiac surgery: A systematic review and metanalysis. *Eur J Intern Med*. 2021;85:27-33. Epub 20210102. doi: 10.1016/j.ejim.2020.12.018. PubMed PMID: 33402281.
238. Hyun J, Cho MS, Nam GB, Kim M, Do U, Kim J, et al. Natural Course of New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation after Noncardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e018548. Epub 20210319. doi: 10.1161/jaha.120.018548. PubMed PMID: 33739130; PubMed Central PMCID: PMC8174377.
239. Heywood EG, Drake TM, Bradburn M, Lee J, Wilson MJ, Lee MJ. Atrial Fibrillation After Gastrointestinal Surgery: Incidence and Associated Risk Factors. *J Surg Res*. 2019;238:23-8. Epub 20190205. doi: 10.1016/j.jss.2019.01.017. PubMed PMID: 30735962.
240. Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke*. 2019;50(6):1364-71. Epub 20190502. doi: 10.1161/strokeaha.118.023921. PubMed PMID: 31043148.

241. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(7):417-36. doi: 10.1038/s41569-019-0166-5. PubMed PMID: 30792496.
242. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama.* 2004;291(14):1720-9. doi: 10.1001/jama.291.14.1720. PubMed PMID: 15082699.
243. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):742-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.023. PubMed PMID: 14998610.
244. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, et al. Randomized clinical trial of landiolol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg.* 2017;104(8):1003-9. Epub 20170426. doi: 10.1002/bjs.10548. PubMed PMID: 28444964.
245. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, et al. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: The PRESAGE Trial. *Ann Surg.* 2016;264(2):244-51. doi: 10.1097/sla.0000000000001626. PubMed PMID: 26764872.
246. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):Cd003611. Epub 20130131. doi: 10.1002/14651858.CD003611.pub3. PubMed PMID: 23440790; PubMed Central PMCID: PMC7387225.
247. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, et al. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2013;34(8):597-604. Epub 20121211. doi: 10.1093/eurheartj/ehs423. PubMed PMID: 23232844.

248. Oesterle A, Weber B, Tung R, Choudhry NK, Singh JP, Upadhyay GA. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. *Am J Med.* 2018;131(7):795-804.e5. Epub 20180221. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.032. PubMed PMID: 29476748.
249. O'Neal JB, Billings FTt, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, et al. Effect of Preoperative Beta-Blocker Use on Outcomes Following Cardiac Surgery. *Am J Cardiol.* 2017;120(8):1293-7. Epub 20170724. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.012. PubMed PMID: 28826895; PubMed Central PMCID: PMC5675103.
250. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, et al. Meta-analysis of amiodarone versus β -blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J.* 2012;42(10):1078-87. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02844.x. PubMed PMID: 22646992.
251. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41(6):862-70. Epub 20180607. doi: 10.1002/clc.22931. PubMed PMID: 29878481; PubMed Central PMCID: PMC6489932.
252. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol.* 2015;199:121-5. Epub 20150711. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.020. PubMed PMID: 26188832.
253. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861-72. doi: 10.1056/NEJMoa041705. PubMed PMID: 15872201.
254. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, et al. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: A crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm.* 2017;33(4):310-7. Epub 20170517. doi: 10.1016/j.joa.2017.03.005. PubMed PMID: 28765762; PubMed Central PMCID: PMC5529594.

255. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(11):1698-704. Epub 20160217. doi: 10.1093/europace/euv462. PubMed PMID: 26893497.
256. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2015;10(2):816-22. Epub 20150603. doi: 10.3892/etm.2015.2545. PubMed PMID: 26622399; PubMed Central PMCID: PMC4508979.
257. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, Noseworthy PA, Packer DL, Hummel JD, et al. Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Meta-Analysis of Quality of Life, Morbidity, and Mortality. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(2):170-80. Epub 20151110. doi: 10.1016/j.jacep.2015.10.003. PubMed PMID: 29766867.
258. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short Form-36 Questionnaire in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163755. Epub 20160928. doi: 10.1371/journal.pone.0163755. PubMed PMID: 27681507; PubMed Central PMCID: PMC4504266.
259. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol*. 2012;109(2):219-25. Epub 20111018. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.033. PubMed PMID: 22011556.
260. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *Jama*. 2014;312(6):616-22. doi: 10.1001/jama.2014.9143. PubMed PMID: 25117130; PubMed Central PMCID: PMC4277813.

261. Horwich P, Buth KJ, Légaré JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2013;28(1):8-13. Epub 20121127. doi: 10.1111/jocs.12033. PubMed PMID: 23186205.
262. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(6):1353-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.12.033. PubMed PMID: 20138531.
263. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018;3(5):417-24. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0405. PubMed PMID: 29590304; PubMed Central PMCID: PMC5875315.
264. Ng JL, Chan MT, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology.* 2011;115(4):879-90. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822e9499. PubMed PMID: 21862923.
265. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. Epub 20160115. doi: 10.5935/abc.20150151. PubMed PMID: 26761075; PubMed Central PMCID: PMC4765013.
266. Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2). Epub 20190222. doi: 10.3390/jcm8020270. PubMed PMID: 30813357; PubMed Central PMCID: PMC6406787.
267. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:697837. Epub 20210723. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837. PubMed PMID: 34368254; PubMed Central PMCID: PMC8342767.

268. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(15):1936-44. Epub 20080331. doi: 10.1161/circulationaha.107.728022. PubMed PMID: 18378613; PubMed Central PMCID: PMC4273564.
269. Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J*. 2011;161(6):1163-70. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.025. PubMed PMID: 21641364.
270. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6. doi: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9. PubMed PMID: 12460879; PubMed Central PMCID: PMC1460012.
271. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhäuser ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):684-91. Epub 20090922. doi: 10.1161/cirheartfailure.109.873240. PubMed PMID: 19919994.
272. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López Mdel C, Fernández-Del Palacio MJ, Caballero L, Santarelli G, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(7):643-51. doi: 10.1111/eci.12282. PubMed PMID: 24837094.
273. Díez J, Bayes-Genis A. Compelling Benefit of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Post-Myocardial Infarction Estimation of Risk: The Time Is Right for Its Routine Use in the Clinic. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10). Epub 20171020. doi: 10.1161/jaha.117.007665. PubMed PMID: 29054841; PubMed Central PMCID: PMC5721902.

274. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(18):2186-90. Epub 20040426. doi: 10.1161/01.Cir.0000127958.21003.5a. PubMed PMID: 15117853.
275. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. Epub 20130605. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807. PubMed PMID: 23741057.
276. Pfetsch V, Sanin V, Jaensch A, Dallmeier D, Mons U, Brenner H, et al. Increased Plasma Concentrations of Soluble ST2 Independently Predict Mortality but not Cardiovascular Events in Stable Coronary Heart Disease Patients: 13-Year Follow-up of the KAROLA Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):167-77. doi: 10.1007/s10557-017-6718-1. PubMed PMID: 28283847.
277. Zhang Y, Fan Z, Liu H, Ma J, Zhang M. Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2020;31(7):628-35. doi: 10.1097/mca.0000000000000851. PubMed PMID: 32040025.
278. Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One*. 2014;9(4):e95055. Epub 20140421. doi: 10.1371/journal.pone.0095055. PubMed PMID: 24751794; PubMed Central PMCID: PMC3994012.
279. Somuncu MU, Kalayci B, Avci A, Akgun T, Karakurt H, Demir AR, et al. Predicting long-term cardiovascular outcomes of patients with acute myocardial infarction using soluble ST2. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;41(2). Epub 20200229. doi: 10.1515/hmbci-2019-0062. PubMed PMID: 32112700.

280. Sattler S, Smits HH, Xu D, Huang FP. The evolutionary role of the IL-33/ST2 system in host immune defence. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(2):107-17. Epub 20130103. doi: 10.1007/s00005-012-0208-8. PubMed PMID: 23283516.
281. Broch K, Ueland T, Yndestad A, Aukrust P, Gullestad L. Heart failure biomarkers: focus on interleukin-1 receptor-like 1-based blood tests. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(7):479-91. doi: 10.1358/dot.2012.48.7.1811719. PubMed PMID: 22844659.
282. Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, et al. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol*. 2010;185(10):5743-50. Epub 20101006. doi: 10.4049/jimmunol.0903818. PubMed PMID: 20926795.
283. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938. PubMed PMID: 20428172; PubMed Central PMCID: PMCPMC2946640.
284. Geovanani GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1243-52. Epub 20180621. doi: 10.1042/cs20180306. PubMed PMID: 29930142.
285. Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Iii20-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000131514.71167.2e. PubMed PMID: 15198962.
286. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96. doi: 10.1161/01.cir.91.9.2488. PubMed PMID: 7729036.
287. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation*. 1998;98(12):1164-71. doi: 10.1161/01.cir.98.12.1164. PubMed PMID: 9743506.


288. Takahashi M, Kitagawa S, Masuyama JI, Ikeda U, Kasahara T, Takahashi YI, et al. Human monocyte-endothelial cell interaction induces synthesis of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Circulation*. 1996;93(6):1185-93. doi: 10.1161/01.cir.93.6.1185. PubMed PMID: 8653840.
289. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2000;102(14):1697-702. doi: 10.1161/01.cir.102.14.1697. PubMed PMID: 11015350.
290. Li H, Freeman MW, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. *J Clin Invest*. 1995;95(1):122-33. doi: 10.1172/jci117628. PubMed PMID: 7814605; PubMed Central PMCID: PMCPMC295387.
291. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. Epub 20170827. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. PubMed PMID: 28845751.
292. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiol Rev*. 2018;98(2):623-39. doi: 10.1152/physrev.00016.2017. PubMed PMID: 29412047; PubMed Central PMCID: PMCPMC5985957.
293. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(5):e10-4. doi: 10.1161/01.atv.0000015595.95497.2f. PubMed PMID: 12006411.
294. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G, et al. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004;175(2):221-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.020. PubMed PMID: 15262177.
295. Mustafa K, Karakaş MF, Büyükkaya E, Büyükkaya Ş, Karakaş E, Motor S, et al. Koroner arter ektazisinde serum pentraksin-3 seviyelerinin incelenmesi. *Koşuyolu Kalp Dergisi*. 2013;16(2):87-92.

296. Matsuura Y, Hatakeyama K, Imamura T, Tsuruda T, Shibata Y, Kodama T, et al. Different distribution of pentraxin 3 and C-reactive protein in coronary atherosclerotic plaques. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(9):837-45. Epub 20120711. doi: 10.5551/jat.12526. PubMed PMID: 22785134.
297. Turkmen K, Erdur FM, Guney I, Ozbiner H, Toker A, Gaipov A, et al. Relationship between Plasma Pentraxin-3, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Cardiorenal Med.* 2012;2(4):298-307. Epub 20121116. doi: 10.1159/000343887. PubMed PMID: 23380985; PubMed Central PMCID: PMC3551418.
298. Casula M, Montecucco F, Bonaventura A, Liberale L, Vecchié A, Dallegri F, et al. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2017;99:1-12. Epub 20171016. doi: 10.1016/j.vph.2017.10.003. PubMed PMID: 29051088.
299. Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Adv Clin Chem.* 2019;91:163-79. Epub 20190504. doi: 10.1016/bs.acc.2019.03.005. PubMed PMID: 31331488.
300. Fornai F, Carrizzo A, Forte M, Ambrosio M, Damato A, Ferrucci M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immun Ageing.* 2016;13(1):25. Epub 20160824. doi: 10.1186/s12979-016-0080-1. PubMed PMID: 27559355; PubMed Central PMCID: PMC4995820.
301. Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, Mantovani A, Olivari D, Novelli D, et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2019;10:823. Epub 20190417. doi: 10.3389/fimmu.2019.00823. PubMed PMID: 31057548; PubMed Central PMCID: PMC6481278.
302. Kimura S, Sugiyama T, Hishikari K, Nakagama S, Nakamura S, Misawa T, et al. Relationship of systemic pentraxin-3 values with coronary plaque components on optical coherence tomography and post-percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2020;292:127-35. Epub 20191128. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.022. PubMed PMID: 31805452.

303. Chu Y, Teng J, Feng P, Liu H, Wang F, Li X. Pentraxin-3 in coronary artery disease: A meta-analysis. *Cytokine*. 2019;119:197-201. Epub 20190404. doi: 10.1016/j.cyto.2019.03.017. PubMed PMID: 30954865.
304. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2473-8. doi: 10.1001/archinte.165.21.2473. PubMed PMID: 16314543.
305. AD MB, Durrington PN, Bulleid S, Mackness MI. The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein(a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein(a), apolipoproteins A1 and B, lipids and C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 1993;103(1):65-71. doi: 10.1016/0021-9150(93)90040-2. PubMed PMID: 8280186.
306. Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 2000;102(6):636-41. doi: 10.1161/01.cir.102.6.636. PubMed PMID: 10931803.

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 28/07/2021
TOPLANTI NO : 2021/14

KARARLAR :

3- Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Kardiyak Olmayan Cerrahide PTX-3 ve ST-2 nin Miyokardiyal Hasar ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L ~~X~~ G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnür ~~X~~ ÖZBAKIŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı