



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

**ÇALIŞAN KALPTE KORONER ARTER BAYPAS GREFT OPERASYONU  
OLAN HASTALARDA MİYOKARD HASARINI GÖSTERMEDE  
KARDİYOTROFİN-1'İN YERİ**

**Dr. Serhat ÇALIŞKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2014**



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

**ÇALIŞAN KALPTE KORONER ARTER BAYPAS GREFT OPERASYONU  
OLAN HASTALARDA MİYOKARD HASARINI GÖSTERMEDE  
KARDİYOTROFİN-1'İN YERİ**

**Dr. Serhat ÇALIŞKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR**

**BURSA-2014**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	I
Özet.....	II
İngilizce Özet.....	IV
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular.....	32
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	52
Kısaltmalar.....	67
Teşekkür.....	69
Özgeçmiş.....	70

## ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerde büyük çoğunluğu koroner arter hastalıkları oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı sıklığı, yaşlanan toplumlarda obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitusun ve metabolik sendrom gibi risk faktörlerinin artışı ile artmaktadır. Koroner arter hastalığının sıklığının artmasına paralel koroner baypas operasyonlarında da artış olmaktadır. Cerrahi uygulamalar çoğunlukla kardiyopulmoner baypas altında yapılmasına karşın cerrahi deneyimin artması ile günümüzde koroner revaskülarizasyon ameliyatlarının %25-30 kadarı çalışan kalpte yapılmaktadır. Gelişen cerrahi strateji ve miyokard korunmasındaki ilerleyen yeni yaklaşımlara rağmen cerrahi mortalite %4,6-9,2 düzeylerindedir. Koroner arter baypas greft operasyonu yapılan hastalarda, operasyon sonrasında miyokard hasarı gelişmesi önemli komplikasyonlar arasındadır. Perioperatif miyokard enfarktüsünün, hastane mortalitesinin yüksek olması ve postoperatif hastanede kalış süresini uzatması nedeniyle erken teşhisi çok önemlidir. Bugün için teşhiste en sık kullanılan kardiyak biyobelirteçler kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve troponin 'dir (cTn). İskemi ve hipoksi ile salınımı uyarılan Kardiyotrofin-1 (CT-1), Interlökin-6 ailesinin bir üyesidir. Hipoksik koşullarda antiapoptotik özelliği sayesinde kardiyomiyositler üzerinde sitoprotektif etki yapmaktadır. Bizde çalışmamızda çalışan kalpte yapılan koroner arter baypas greft operasyonu sonrasında gelişen miyokard hasarını göstermede CT-1'in yerini ve diğer kardiyak biyobelirteçler ile olan korelasyonunu araştırdık.

Çalışmamızda postoperatif dönemde, preoperatif döneme göre CK, CKMB, cTn-I, CT-1, beyaz küre sayısı ve AST seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hemoglobinin düşüklüğü görülmüştür ( $p<0,001$ ). Preoperatif CT-1'in, preoperatif CK, preoperatif cTn-I, postoperatif

cTn-I ve postoperatif CT-1 düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Postoperatif CT-1 ile korelasyon analizi yapıldığında ise preoperatif cTn-I, CT-1 ile postoperatif CK, CK-MB ve cTn-I düzeyleri anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $r=0,334$   $p=0,038$ ;  $r=0,373$   $p=0,019$ ;  $r=0,406$   $p=0,010$ ;  $r=0,375$   $p=0,485$ ;  $r=0,019$   $p=0,002$ ).

Postoperatif yeni atriyal fibrilasyon gelişen hastaların postoperatif demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında, yeni atriyal fibrilasyon gelişenlerde postoperatif hemoglobin değerinin daha düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda, CT-1'in postoperatif değerlerinin, preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği, miyokardiyal hasarı göstermede postoperatif CK, CK-MB ve cTn-I ile pozitif korelasyon göstererek alternatif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyotrofin-1, koroner arter hastalığı, çalışan kalpte koroner arter baypas greft operasyonu

## SUMMARY

### **Role of the cardiotrophin-1 for showing myocardial damage in coronary arterial bypass grafting on the beating heart**

Cardiovascular diseases are in the first rank among causes of death in our country as so in the world. Most of the deaths resulting from cardiovascular diseases are related with coronary arteries diseases. Frequencies of coronary arteries diseases increase by increase in risk factors such as obesity, hypertension, type II diabetes mellitus and metabolic syndrome in aging populations. With the increase in frequencies of coronary arteries disease, numbers of coronary bypass surgeries are rising. Though surgical interventions are mostly performed under cardiopulmonary bypass, today 25-30 percent of coronary revascularization operations are performed on working heart with increasing experience in surgical practices. Despite developing surgical strategy and new advancing approaches in myocardial prevention, mortality rates still differs between 4.6% and 9.2%. In patients with coronary artery bypass grafting surgery, myocardial defect occurrences are among essential complications in post-operative period. Early diagnosis is crucial due to high mortality rates in peri-operative myocardial infarction and long post-operative hospitalization time. For today, cardiac biomarkers mostly used in diagnosing are creatin kinas-MB (CK-MB) and troponin (cTn). Cardiotrophin-1 emission stimulated by ischemia and hypoxia is a member of the Interleukin-6 family. It affects through cardiomyocytes with antiapoptotic feature under hypoxic conditions.

Results reveal that there are statistically significant increases in CK, CK-MB, cTn-I, CT-1, number of white blood cell and AST levels in post-operative period when compared with pre-operative period ( $p < 0,001$ ). Statistically significant decrease in haemoglobin level was observed in the postoperative period ( $p < 0,001$ ). It is found that level of CT-1 in the

preoperative period is positively correlated with preoperative CK, preoperative cTn-I, postoperative cTn-I and postoperative CT-1. It is also found that postoperative CT-1 is correlated with preoperative cTn-I, CT-1, postoperative CK, CK-MB and cTn-I levels ( $r=0,334$   $p=0,038$ ;  $r=0,373$   $p=0,019$ ;  $r=0,406$   $p=0,010$ ;  $r=0,375$   $p=0,485$ ;  $r=0,019$   $p=0,002$ , respectively).

In patients with postoperative AF, when their postoperative demographic characteristics and laboratorial findings examined, it is observed that their postoperative haemoglobin level is lower ( $p<0,001$ ).

As a result, in our study, it is reveal that there is significant increase in the level of CT-1 in postoperative period when compared with its preoperative level and it is showed that CT-1 may be considered as an alternative biomarker in indicating myocardial defect occurrence because of its positive correlation with CK, CK-MB and cTn-I.

**Keywords:** Cardiotrophin-1, Coronary artery disease, coronary artery bypass grafting surgery on the beating heart.

# GİRİŞ

## 1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada başta gelen ölüm nedenlerindedir. 2000 yılında ABD'de meydana gelen her 5 ölümden birinden KAH sorumlu tutulmaktadır (1).

Ülkemizde de KAH ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almakta olup bu konuda Avrupa ülkeleri arasında da ilk sıraları paylaştığımız bilinmektedir (2). Türk Kardiyoloji Derneği'nin liderliğinde 1990 yılından beri sürdürülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin kişinin KAH'dan öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 260 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, 85 bini akut dönemde mortalite ile sonuçlanmakta, geri kalan 175 bin hastaya ise tedavi uygulanmaktadır (3).

Koroner arter baypas greft (CABG) operasyonu KAH'ın tedavisinde kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Klasik konvansiyonel teknikle yapılan CABG operasyonunda kardiyopleji gerçekleştirilerek vücudun dolaşımı bir kalp-akciğer pompası ile sağlanmaktadır. Fakat günümüzde kalbin stabilizasyonunun sağlanması amacıyla yeni aletler geliştirilmesi ve anesteziye kaydedilen ilerlemeler sayesinde çalışan kalpte CABG operasyonu (OPCAB) tekrar popüler hale gelmiştir. OPCAB'ın konvansiyonel CABG'ye olan üstünlükleri arasında; operasyon süresinin daha kısa olması, kardiyopleji oluşturulmaması nedeniyle daha az kardiyak iskemi gelişmesi ve yoğun bakım süresinin daha kısa olması gibi faktörler sayılabilir. Ayrıca OPCAB'ın, yüksek erken greft açıklığı oranı, daha az kan kaybı ve kan transfüzyonu gereksinimi, inotropik ajan ihtiyacının olmaması, nörolojik komplikasyonların ve mortalitenin daha az olması gibi avantajları da gösterilmiştir (4).



Koroner arter baypas greft operasyonu yapılan hastalarda, operasyon sonrasında miyokard hasarı gelişmesi önemli komplikasyonlar arasındadır. Kalp dokusunda hasarı azaltmak için birçok yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen operasyon sonrası miyokardiyal disfonksiyon halen sıkça görülmektedir. Miyokard hasarını değerlendirmek için kardiyak biyobelirteçler kullanılmaktadır. Rutin olarak bakılan kardiyak biyobelirteçler değişiklik göstermekle birlikte en sık kullanılanlar kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve troponin'dir (cTn). Troponin'in kardiyak isoformları spesifik miyokard hasar biyobelirteçleridir. Miyokarda spesifik olduklarından perioperatif miyokard enfarktüsü (MI) tanısının konmasına yardımcı olurlar. CABG operasyonu sonrasında orta düzeyde cTn-I ve cTn-T yükselmesi minimal geri dönüşümlü hasarı düşündürür. Carrier ve ark. (5) CABG operasyonu sonrasında aldıkları kan örneklerinde CK-MB düzeyleri ve cTn-I ile cTn-T değişikliklerini takip ederek miyokard hasarını gösterebilecek cTn değerini belirlemeye çalışmışlardır. Operasyon sonrası 24 saatte cTn-I in 3,9 ng/ml, 48 saatte cTn-T nin 3,4 ng/ml üzerinde bulunmasının perioperatif MI ile uyumlu olduğunu belirlemişlerdir. Adams ve ark. (6) ise cTn-I için üst limit olarak 3,1 ng/ml verirken diğer çalışmacılar 10-15 ng/ml'yi kabul etmişlerdir (7). Kardiyak cerrahi sonrası önemli perioperatif miyokardiyal iskeminin göstergeleri; CK'nın 700 U/L, CK-MB'nin 20 U/L, CK-MB kitlesinin 45 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır (8). Her iki biyobelirteçinde spesifite ve zamana bağlı sensitivite gibi dezavantajları mevcuttur. Sadece operasyon sonrasında değil, operasyon öncesinde ve hatta operasyon sırasında da bakılan bu biyobelirteçlerden en uygununu seçmek hastaya uygulanacak cerrahi yöntemi, ekstübasyon zamanını, yoğun bakım gözlemi ve hastanede kalış süresi ile ilgili bize bilgi sağlayabilir. Bu amaçla pek çok biyobelirteç üzerinde araştırma yapılmıştır.

Aminoasit yapısındaki benzerlikten dolayı kardiyotropin-1 (CT-1), interlökin-6 (IL-6) ailesine dahil olan inflamatuvar bir sitokindir. Bu aile transmembran protein gp130 aracılığıyla sinyal ilettiği ve yolakları stimüle ettiğinden gp130 grubu sitokinler olarak bilinir (9). (CT-1) mRNA, hem atriyum hem de ventriküllerde saptanmıştır. CT-1 ekspresyonu hipoksik

stimülasyon sonrasında artar. Bu nedenle, CT-1 iskemik kalp hastalığının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Prooksidanların ve fizyolojik hipoksinin embriyoid cisimciklerde HIF-1-alfa proteini ve mRNA ekspresyonu artırdığı gibi CT-1'i de artırdığını göstermiştir, bu da CT-1 ekspresyonunun reaktif oksijen türleri (ROS) ve hipoksi tarafından düzenlendiğine işaret etmektedir. CT-1'in fibrozise yol açıcı ve hipertrofik etkileri vardır. Remodelingdeki patofizyolojik olayların tüm basamaklarında rol oynamaktadır. Sonuçlar CT-1 ekspresyonunun ROS ve HIF-1-alfa tarafından düzenlendiğini göstermiş ve CT-1'in kardiyak hücrelerin sürvi ve proliferasyonunda kritik bir rol oynadığına işaret etmiştir. CT-1'in miyokardiyal hasar üzerinde önemli bir kardiyoprotektif etkiye sahiptir (10).

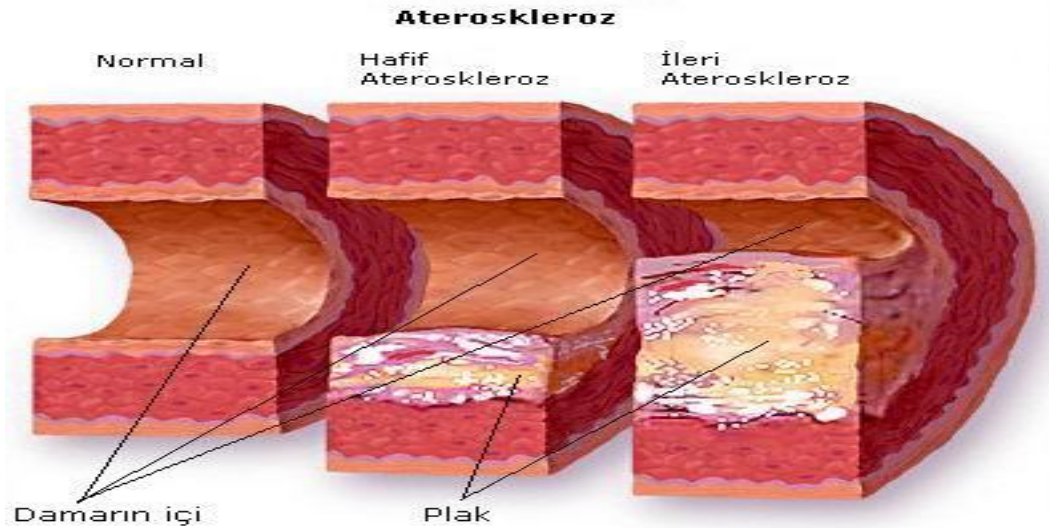
### **1.1. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi**

**1.1.1. Arter Duvarı Anatomisi:** Normal arter duvarı; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen, üç ayrı tabakadan oluşur. En iç lümeni çevreleyen tabaka tunika intimadır. Endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, az miktarda primitif mezenkimal hücre içeren bir bağ dokusu tabakası olan subendotel tabakası ve interna bazal membrandan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamasının yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Tunika media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. Orta tabakaya tunika media adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücreleri esas olarak damar tonus ve kontraktilesini ayarlayan yapılardır. Arterin en dış tabakası olan tunika adventisya ise bir bağ dokusu tabakasıdır.

**1.1.2. Ateroskleroz:** Kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozudur. Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterleri etkilese de karotis, serebral ve koroner arterler ile aorta ve alt ekstremitte arterlerini daha sık tutar. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. Kanda dolaşan başta düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol olmak üzere lipoprotein parçacıkları vasküler endoteli geçerek primer olarak intima tabakasında

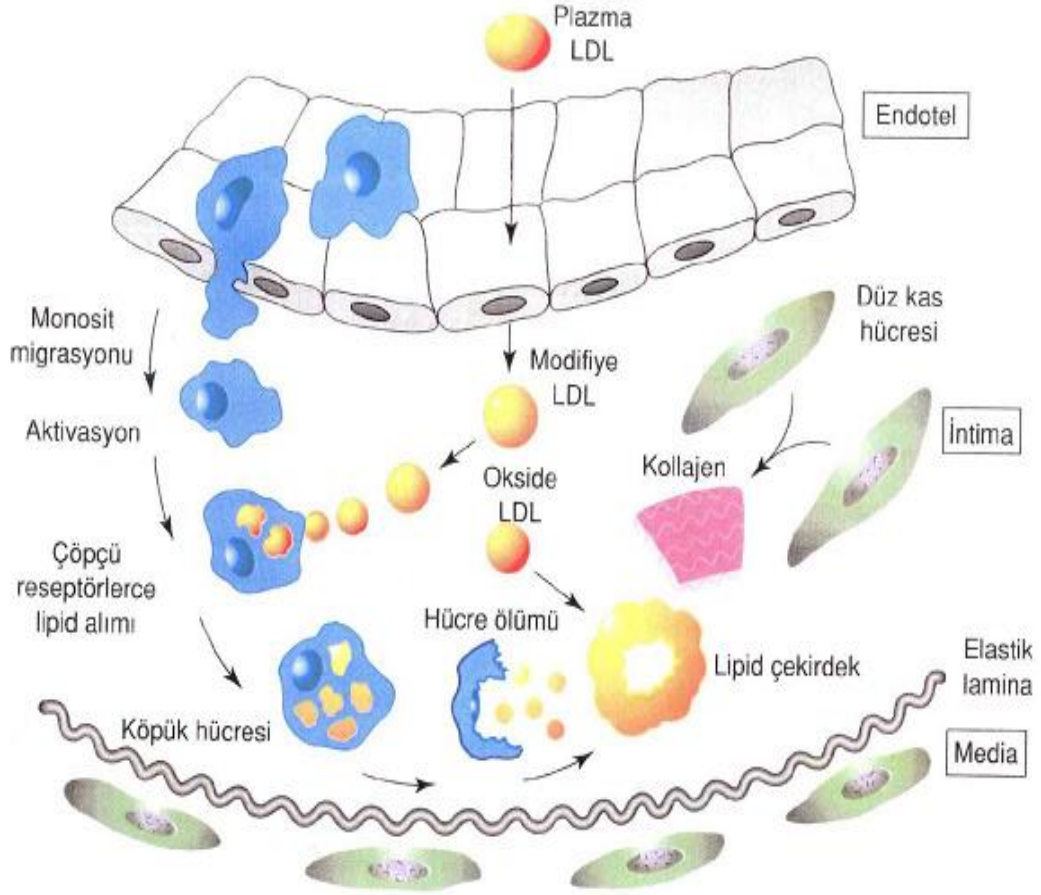
birikirler. Burada biriken kolesterol parçacıkları okside olur, okside-LDL kolesterol çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını tetikler ve sonuçta inflamatuvar hücrelerin, düz kas hücrelerinin, fibroblast vb. hücrelerin rol aldığı kronik inflamatuvar, fibroproliferatif süreç başlamış olur. Ateroskleroza bağlı olarak ortaya çıkan klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi ya da plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Aterosklerotik plağın oluşmasında damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı da etkilidir.

Aterosklerotik plaklar patolojik özelliklerine göre yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar olmak üzere üçe ayrılırlar. Yağlı çizgilenmeler intima tabakasında biriken çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajlardan ve değişken sayıda T lenfositlerinden oluşmaktadır. Köpük hücrelerine dönen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilenmeye düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Komplike lezyonlar fibröz plağın yırtılması sonucu hematoma veya kanama ile trombotik depozitler de içeren plaklardır. Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu akut koroner sendrom (AKS) gelişmektedir (Şekil 1).



**Şekil-1:** Ateroskleroz Gelişimi

**1.1.2.1. Ateroskleroz Patogenezi:** Ateroskleroz patogenezinde endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamatuvar ve immünolojik faktörler, hipertansiyon, plak rüptürü ve sigaranın bulunduğu birçok faktör rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıç basamağıdır. Disfonksiyone endotelden geçen lipoproteinler subendotelyal boşlukta birikirler ve burada LDL havuzunu oluştururlar. LDL intimada bir dizi enzimatik ya da enzimatik olmayan yollarla modifikasyona uğramaktadır. LDL'nin oksidasyonu sonucunda lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidler salınmakta, bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive etmekte ve "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) ekspresyonuna neden olmaktadır. VCAM-1, monosit ve T lenfositler için reseptör görevi görür. LDL'nin oksidatif modifikasyonu makrofajlar tarafından içeri alınması için önkoşuldur. Makrofajların yaptığı fagositoz sonucunda hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu gözlenir. Düzensiz alımın devam etmesiyle köpük hücrelerinde apoptozis ve nekroz gelişmektedir. Oluşan makrofaj köpük hücreleri çeşitli inflamatuvar sitokinleri üretir. T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gama (IFN-gama)'dır. IFN-gama major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit oluşmasına neden olur (11). Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar aterogeneze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır (Şekil 2) .



**Şekil-2:** Ateroskleroz patogenezi

**1.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri:** Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'ın önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (12) :

**Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (12):**

**1. Lipid risk faktörleri** (LDL Kolesterol, Trigliseridler, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, Non-HDL Kolesterol, aterojenik dislipidemi)

## **2. Lipid dışı risk faktörleri**

### **A. Modifiye edilebilen risk faktörleri**

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/hemostatik durum

### **B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri**

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

### **C. Yeni risk Faktörleri**

- a. Homosistein
- b. Fibrinojen
- c. C-reaktif protein (CRP)
- d. Lipoprotein (a)
- e. Diğerleri (plazminojen aktivatör inhibitörü-1, TNF–alfa, açlık ile uyarılmış adipoz faktör vs.)

**1.2.1. Dislipidemi:** Total kolesterol ve LDL kolesterol ile KAH arasında pozitif ve güçlü bir korelasyon vardır. Yapılan çalışmalar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesini KAH riskini azalttığını göstermektedir. NCEP, lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir (13).

LDL kolesterol düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir (14). KAH olanlarda LDL kolesterol düzeyinin mümkünse 70 mg/dl altında olması hedeflenmektedir. Düşük HDL kolesterol seviyesinin KAH için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren bir çok epidemiyolojik veri vardır. HDL kolesterolde 1 mg/dl'lik düşme koroner arter

hastalığı riskini %2-3 arttırmaktadır. Çoğu çalışmada serum trigliserid seviyelerinin KAH ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (15). Ateroskleroz patogenezinde trigliseridlerin rolü hala tartışmalı olduğundan güncel klavuzlarda trigliserid için hedef bir değer belirtilmemektedir.

**1.2.2. Hipertansiyon (HT):** Hipertansiyon KAH açısından hem erkeklerde hem de kadınlarda güçlü bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KAH, hipertansifler bireylerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. HT endotel fonksiyonunda bozulma yapar ve bunun sonucu olarak lipoprotein ve lökositlerin endotel permeabilitesinin ve adezyonunun artar. Ayrıca oksidatif stresi, plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stresi, sol ventikül hipertrofisi artırarak miyokard iskemisi eşiğini düşürür ve koroner arter hastalığı açısından risk faktörü oluşturur. Diyastolik kan basıncında 10 mmHg'lık veya sistolik kan basıncında 20 mmHg'lık artış kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat arttırmaktadır (16).

**1.2.3. Sigara Kullanımı:** Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (17). Sigara içiciliği riski iki-üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigara içenler de MI ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur. TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 20 adet sigaradan fazla tüketenlerde, KAH riski 4 kat fazladır (18). Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur. Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır.

**1.2.4. Diyabetes Mellitus (DM):** Diyabetes mellitus, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür ve KAH riskini erkeklerde iki, kadınlarda ise dört kat artırır (12). MI geçirmeyen diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (19). DM'li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış trigliserid düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur

(19). TEKHARF çalışmasında, lkemizde Tip 2 DM prevalansının 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama %6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuştur (3).

**1.2.5. Obezite:** Obezite, Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından KAH için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite ile insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 DM, HT, dislipidemi ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (20).

Sonuç olarak obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile ilişkilidir (21). TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür.

**1.2.6. Yaş ve Cinsiyet:** Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar. Yapılan alışma sonuçlarına göre erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş zeri KAH için güçlü bir risk faktörüdür (22). Erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha yatkındırlar. Ateroskleroz erkeklerde kadınlardan daha önce başlamaktadır. Kadınlr menopoza kadar aterosklerozdan bir miktar korunurlar ancak bu korunma menopozdan sonra azalmaktadır. Bundan dolayı kadınlarda aterosklerozun ciddi komplikasyonları daha geç yaşlarda grlmektedir (23).

**1.2.7. Aile yks:** Koroner arter hastalığı için en güçlü aile hikayesi, birinci derece bir akrabada erken yaşta KAH yks olmasıdır. Birinci derece erkek akrabalarda 55, kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH yks olması, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür ve o kişide ateroskleroz riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (24).

**1.2.8. Hiperhomosisteinemi:** Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir yan üründür. Östrojen total homosistein konsantrasyonunu azalttığından dolayı erkeklerde homosistein seviyesi daha yüksektir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği homosisteineminin yaygın bir nedenidir (25). Homosistein plazmada metabolize olursa ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri endotel hasarı yapar. Ayrıca LDL



oksidasyonu, nitrit oksit düzeyinde azalma, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonuna ve tromboza eğilim oluşturmaktadır (25).

**1.2.9. Fibrinojen:** Fibrinojen koagülasyon yolağında önemli rolü olan bir akut faz reaktanıdır. Framingham kalp çalışması ve diğer pek çok çalışmada, fibrinojen düzeyleri ile kardiyovasküler olay riski arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (26).

**1.2.10. C-reaktif Protein (CRP):** C-reaktif protein, karaciğerde IL-6 tarafından uyarılarak sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. CRP'nin ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da gerçekleştirildiği saptanmıştır (27). CRP düzeyleri kronik inflamatuvar durumlarda sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski artırdığı görülmüştür. İnflamasyon, oklüzyona neden olan plak oluşumunun ve plak rüptürünün fizyopatolojisinde rol oynamaktadır (28).

**1.2.11. Lipoprotein (a) (Lp (a)):** Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir (29). Lipid içeriği LDL ile aynıdır. Birçok prospektif çalışma ve bu çalışmaların metaanalizi Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisini göstermiştir (29). Endotel üzerine plazminojen bağlanmasını engelleyerek veya plazminojen aktivatör inhibitör sayısını artırarak fibrinolizi engellediği ileri sürülmektedir (30).

### **1.3. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi:**

Koroner arter hastalığı sıklığının; yaşlı popülasyon, obezite, tip 2 DM ve metabolik sendrom artışı nedeniyle gelecekte de artması beklenmektedir (31). Framingham kalp çalışması verilerine göre, 40 yaşından sonra erkeklerde hayat boyu KAH riski %49, kadınlarda %32' dir. KAH, ABD'de en sık ölüm nedenidir (32). Avrupa'da 2000 yılında tüm ölümlerin erkeklerde %43'ü, kadınlarda %55'i KAH nedeniyle olmuştur (33). KAH, ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. TEKHARF çalışması erişkinlerimizde yıllık KAH mortalitesini erkeklerde %0,052, kadınlarda %0,032 olarak bulmuştur. Ülkemiz genelinde KAH'ın yaygınlığı %3,8'dir.

Toplumumuzda KAH'ın yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (34).

#### **1.4. Koroner Arter Hastalığı Sınıflandırılması:**

**1.4.1. Kronik Koroner Arter Hastalığı:** Miyokard oksijen gereksinimi ve tüketimi arasındaki dengesizlik neticesinde miyokard iskemisi gelişir ve stabil angina pectoris, varyant angina, kardiyak sendrom X, sessiz miyokard iskemisi ve iskemik kardiyomiyopati gibi sendromlardan biri ortaya çıkar (36).

Stabil angina pektorisde stres kaynaklı iskemiye neden olan durum kritik epikardiyal koroner arter stenozudur. Tanıda birinci basamak test, egzersiz testidir. Prognoz iyi olup, yıllık mortalitesi %2'nin altındadır (36).

Varyant angina genellikle istirahat sırasında koroner arter spazmı sonucunda meydana gelir (36). Provakasyon testleri sırasında elektrokardiyografi'de (EKG) ST segment elevasyonu olması veya anjiyografik olarak koroner arter spazmının gösterilmesi ile tanı konulur. Hastalığın prognozunda tekrarlayan angina siktir (%39), ancak MI (%6,5) ve kardiyak ölüm (%3,5) daha nadirdir (35).

Koroner anjiyografide normal anatominin izlendiği ancak eforla anginaya benzer göğüs ağrısı olan ya da egzersiz testinde ST segment çökmesiyle birlikte olan ağrı varlığında; oluşan klinik durum "Kardiyak sendrom X" olarak adlandırılmaktadır. Kardiyak sendrom X hastalarında, prognoz iyidir. Koroner arterlerin vazodilatasyon kapasitesinde düşme ve koroner kan akımının gerektiğinde yeterince arttırılamaması nedeniyle semptomların oluştuğu düşünülmektedir (36).

Sessiz miyokard iskemisi veya asemptomatik iskemik ataklar KAH ile ilişkili hemen her klinik durumda görülebilir. Bazı hastalar, koroner arter lümenini daraltıcı lezyon olmasına ve ambulatuvar EKG monitörizasyonu sırasında ST segment depresyonu saptanmasına rağmen ağrı hissetmezler ve koroner iskemi tamamen asemptomatiktir (35).

**1.4.2. Akut Koroner Sendrom:** Akut koroner sendrom miyokard enfarktüsü ve kararsız angina tablolarını içeren akut miyokard iskemisi ile uyumlu semptomları tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir. AKS'ler 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre temel olarak 2'ye ayrılmaktadır.

Hastaları çekilen EKG'lerinde ısrarcı ve 20 dakikayı aşan ST segment elevasyonu olan hastalar, ST elevasyonlu MI (STEMİ) olarak tanımlanırken, çekilen EKG'lerinde ST segment elevasyonu olmayan hastalar ise cTn takiplerine göre ST elevasyonsuz MI (NSTEMİ) ya da kararsız angina olarak sınıflandırılırlar. ST segment elevasyonunun 20 dakikayı aşması STEMI ortaya koymakta ve farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir (37).

Kararsız angina ve NSTEMİ'in patogenez ve klinik prezentasyonları birbirine benzemektedir ancak NSTEMI hastalarında iskemi daha şiddetli, daha yaygın ve daha uzun sürelidir (35).

Troponin takiplerinde NSTEMI hastalarında üst referans değerin 20 ile 50 katına kadar artabilirken kararsız angina da artış yoktur ya da en fazla üst referans sınırının bir-iki katı kadar artış olabilir.

### **1.5. Tanı Yöntemleri:**

**1.5.1. Elektrokardiyografi:** Elektrokardiyogram KAH'dan kaynaklanan miyokardiyal iskemi, hasar veya infarktüsü tanımak ve terapötik müdahalenin etkisinin değerlendirilmesi için en sık kullanılan ve maliyet yararlılığı yüksek bir testtir. AKS'den şüphelenilen hastalarda tanı amacı ile ilk yapılması gereken dinlenme halinde standart 12 derivasyon EKG'nin çekilmesidir. EKG kaydının hastanın değerlendirilmesinden sonraki ilk 10 dakika içinde mutlaka alınması gerekir (38). 20 dakikadan uzun süren ST segment elevasyonunun saptanması STEMI'yi ortaya koyar ve farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir (3). ST segment depresyonu ve T dalgası değişiklikleri kararsız angina ve NSTEMİ'in EKG göstergeleridir (38). ST segment elevasyonunun olmadığı ve hastanın semptomatik olduğu durumlarda, tekrarlayan EKG kayıtları alınmalı ve asemptomatik durumda alınan kayıtlarla karşılaştırılmalıdır.

**1.5.2. Ekokardiyografi:** Miyokardiyal iskemi sonrasında ilk diyastolik fonksiyon ardından sistolik fonksiyon bozulmaktadır. Bu durum 2D ve M-Mode ekokardiyografide kendini segmenter duvar hareket bozukluğu olarak göstermektedir. Bu nedenle segmenter duvar hareketlerinin değerlendirilmesi klasik EKG bulguları olmayan, kardiyak enzimlerde yükselme gösterilemeyen hastalarda önem taşır (39). Ayrıca ekokardiyografi iskemik olmayan fakat ölümcül sonuçlar oluşturabilecek göğüs ağrısı nedenlerinden pulmoner

emboli, aort diseksiyonu, perikardiyal hastalıkların teşhisinde de faydalı olmaktadır. Diğer taraftan stress ekokardiyografi iskemi dökümentasyonu saptanmasında kullanılabilir.

**1.5.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi:** Miyokard perfüzyonu ve iskemisi değerlendirilmesinde doğruluğu yüksek ve non-invaziv bir yöntemdir. Kalpte bölgesel kan akımı dağılımı radyofarmasötik ajanlar kullanılarak değerlendirilmektedir. Talyum-201 (Tl-201) ve Teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli radyofarmasötikler günümüzde en sık kullanılan iki grup radyofarmasötik ajandır. İstirahat ve stres durumlarında görüntülemeler sağlanarak miyokard iskemisi ve miyokard canlılığının değerlendirilmesinde klinik olarak önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. KAH'dan şüphelenilen hastalarda testin normal sınırlarda olması iyi prognoz göstergesidir (40).

**1.5.4. Koroner Anjiyografi:** Koroner arter hastalığı tanısında altın standarttır. Koroner anjiyografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kollateral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir. Intrakoroner trombüsler görülebilir, ek olarak, koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir (41). Aynı seansta tedavi edici girişimlerinde yapılabilir olması avantajıdır.

### **1.5.5. Laboratuvar**

#### **1.5.5.1. Kardiyak Biyobelirteçler**

##### **1.5.5.1.1. Kreatin Kinaz (CK) Ve Kreatin Kinaz MB (CK-MB):**

Kreatin kinaz kas metabolizmasının temel bir enzimidir. Adenozin trifosfat aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. CK izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana geldiklerinden dolayı dimerik moleküllerdir. CK'nın 3 izoenzimi bulunmaktadır: CK-MM, CK-MB ve CK-BB. BB formu beyin ve böbreklerde bulunmaktadır. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1-2 oranında MB formunu da bulundurur. Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunmaktadır. (42). Serum CK ve CK-MB'nin plazma aktivitesi MI başlangıcından 4-8 saat sonra yükselmeye başlar. 20-24 saatte pik yapar ve 48-72 saat içerisinde normal düzeylerine ulaşır. CK-MB ölçümü aynı zamanda trombolitik tedavi

sonrası reperfüzyonun etkinliğini non-invaziv olarak tespit etmede yardımcı olur. CK-MB iskelet kası hasarında da artar. Ancak miyokard hasarındaki kadar karakteristik değildir (43). Total CK ve CK-MB düzeyleri enfarktüs büyüklüğü ile koreledir ve prognozun önemli bir belirteçidir. CK-MB'nin CK-MB1 ve CK-MB2 olarak 2 alt tipi vardır. CK-MB kalp kasında CK-MB2 formunda bulunmaktadır. Plazmaya geçince CK-MB1 formuna modifiye olur. Plazmada normalde CK alt tipleri dengededir. MB2/MB1 oranının  $\geq 1,5$  olması CK-MB'nin kalp kasından serbest salınımını dolayısıyla miyokardiyal hasarı ifade etmektedir. CK-MB altgrup analizi MI'nin ilk 6 saatteki tanısında %91 hassasiyet ve özgüllük sunmuştur. İlk 6 saat içinde bu ölçüm ve oranlar klasik CK-MB ölçümlerine göre daha duyarlıdır.

Intrakoronar girişimlerden sonra işlem komplikasyonları (diseksiyon, yan dal oklüzyonu gibi), işlem sırasında balon oklüzyonu, distale mikroembolizasyon, girişim sonrası kollateral kaybı gibi sebeplerden dolayı farklı derecelerde miyokard hasarı oluşabilir ve CK-MB yükselmesi oluşur.

### **CK-MB'nin Yanlış Pozitif Olduğu Durumlar**

- |                              |                          |
|------------------------------|--------------------------|
| ➤ Kronik ağır egzersiz       | Kardiyak travma          |
| ➤ Kas travması               | Intramüsküler enjeksiyon |
| ➤ Rabdomiyoliz               | Konvülsiyonlar           |
| ➤ Elektrik çarpması          | Kardiyoversiyon          |
| ➤ Pulmoner emboli            | Miyokardit               |
| ➤ Perikardit                 | Hipotiroidi              |
| ➤ Kronik böbrek yetersizliği | Cerrahi İnflamasyon      |

**1.5.5.1.2. Troponin:** İskelet ve kalp kasının kontraksiyonunda rol oynayan aktin filamenti üç komponentten meydana gelmektedir. Bunlar F-aktin, tropomiyozin ve troponin molekülleridir. Aktin filamentinin esas yapısını çift sarmal şeklindeki F-aktin molekülü oluşturmaktadır. Tropomiyozin istirahat durumunda F-aktin zincirlerinin aktif bölgesini kapatarak aktin ile myozin arasında kontraksiyona neden olan etkileşmeyi önlemede rol almaktadır. cTn kompleksi ise cTn-T, cTn-I ve cTn-C olarak 3 molekülden

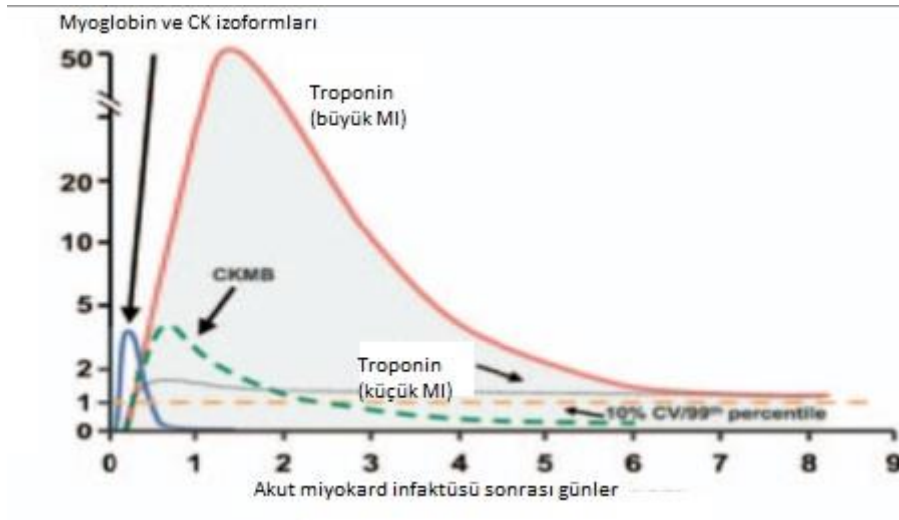
oluşmaktadır. cTn-C kalsiyumu bağlar ve kontraksiyon olayını başlatırken, cTn-I aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. cTn-T ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar. cTn-T ve cTn-I kalp ve iskelet kas dokusunun miyofibrillerine yerleşmiş şekilde bulunurlar ve tanı amacıyla kullanılmaktadırlar. cTn-I ve cTn-T'yi kodlayan genler farklıdır ve sonuç olarak farklı aminoasit dizisine sahiptirler. cTn-T ve cTn-I'nin büyük çoğunluğu cTn kompleksi içinde bağlı olarak bulunmaktadır. cTn-T'nin yaklaşık %6'sı, cTn-I'nin yaklaşık %2-3'ü sitozolde çözülmüş olarak bulunmaktadır. AKS'de sitozolik havuz erken dönemde salınmaktadır. cTn'lerin uzamış olan salınımından ise miyofibrillere bağlı olan cTn kompleksinin sürekli olarak yıkılımı sorumludur (44). cTn molekülü miyokard hasarının sensitif ve spesifik biyobelirteçidir. 2000 yılında "European Society of Cardiology" ve "American College of Cardiology" (ACC) tarafından akut MI tanısında, AHA tarafından ise anstabil angina pectoris tanı ve takibinde standart biyobelirteç olarak kabul edilmişlerdir (45). ACC/AHA 2002 kılavuzunda, cTn-I ve cTn-T'nin kardiyak hasarın saptanmasında eşit duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasından dolayı, testler arasında seçim yaparken maliyet ve kullanabilen cihazın göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (46). Yapılan çalışmaların çoğunda AKS'de mortalite riskinin cTn değerlerine bağlı olduğunu gösterilmiştir. cTn molekülünün AKS'li hastaları risk gruplarına göre sınıflandırma ve tedavi konusunda rehberlik etme rolü son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Göğüs ağrısı olan olgularda kardiyak cTn'lerin, ağrının başlangıç döneminde, 2-4 saat, 6-9 saat, 12-24 saat sonra ölçülmesi ve en az iki örnekte yüksek değerlerin saptanması durumunda infarktüs tanısına gidilmesi önerilmektedir (47). Kardiyak cTn'ler MI tablolarında göğüs ağrısından 3 saat sonra yükselmeye başlar ve 7-10 gün yüksek kalmaktadırlar. cTn-T molekülü cTn-I'ya göre biraz daha büyük olduğundan yükselmesi ve kaybolması daha uzun sürer. Son yıllarda yapılan çalışmaların birçoğunda, bazal cTn değerleri yüksek olan olgularda, ölüm ya da MI geçirme riski yüksek olarak belirlenmektedir. Minimal miyokardial hasar, son yıllarda literatüre giren, CK-MB değerleri referans aralıkları içinde iken, cTn düzeylerinin artmış olması ile karakterize bir durumdur. Minimal

miyokardial hasar tanımına uyan hastaların, yüksek risk grubuna girdikleri ve takiplerinin dikkatle yapılması önerilmektedir (Şekil 3).

#### 1.5.5.1.2.1. Kardiyak Troponinleri Yükselten Diğer Durumlar:

Pulmoner emboli, kalp yetmezliği, miyokardit, kardiyomiyopati, renal yetmezlik, kardiyak cerrahi, göğüs travması, inme, septik şok, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti ve kardiyotoksistelerde de değerler yükselir. Tüm bu vakalarda cTn'ler, yine de subklinik miyokard hasarını göstermektedir (48).

Birçok laboratuvarında, cTn molekülü çalışılması için heparin üzerine alınan kan örnekleri tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda sunulan çalışmalarda, serum ve heparinli plazmada cTn-I için farklı değerler elde edildiği bildirilmektedir (49). cTn analizi için en uygun örnek serumdur. Heparin kullanan laboratuvarların ise, heparinli örneklerden elde edilen bir eşik değeri oluşturması önerilmektedir.



**Şekil-3:** MI sonrasında salınan kardiyak biyobelirteçlerin zamana göre dağılımları

**1.5.5.1.3. Kardiyotrofin-1:** Kardiyotrofin-1 ilk olarak kültüre edilmiş neonatal fare kardiyak miyositleri üzerindeki hipertrofik yanıtı indükleyebilme özelliği sayesinde tanımlanmıştır. CT-1 lösemi inhibitör faktör, siliyer nörotropik faktör, IL-11 ve onkostatin M.'yi içeren IL-6 sitokin süperalesinin

201 amino asitlik bir üyesidir. Bu aile transmembran protein gp130 aracılığıyla sinyal ilettiği ve yollarını stimüle ettiğinden gp130 grubu sitokinler olarak bilinir. CT-1 mRNA, hem atriyum hem de ventriküllerde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda CT-1'in kardiyomiyosit apoptozisini inhibe ettiği, embriyonik kardiyomiyositlerin yaşamını devam ettirmesinde ve proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. (50,51). Kardiyospesifik bir protein değildir. CT-1 mRNA erişkin insan kalbinde, iskelet kaslarında, overlerde, kolon, prostat ve testis ile fetal böbrek ve akciğerlerde üretilir. CT-1'in kodlayıcı bölgesi 3 ekzon içerir ve insan kromozomu 16p11.1-16p11.2'de bulunur (9).

Gp130-gp190 heterokompleks formasyonu CT-1 sinyali için temel öneme sahiptir. Ardışık aktivasyon olaylarının analizi CT-1'in etkilerini Janus kinaz-1 (Jak1), Jak2 ve Tirozin kinazları (Tyk2) indükleyerek etkilerini başlattığını göstermiştir (52). CT-1 mitojen aktive eden protein kinaz (MAP kinaz) gerektiren antiapoptotik bir sinyal yolağının aktivasyonu yoluyla kardiyak miyosit sürvisini artırırken, CT-1 aracılıklı hipertrofi Janus kinaz/STAT ya da mitojen ekstrasellüler kinaz (MEK kinaz)/c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal protein kinaz gibi alternatif yollar tarafından düzenlenebilir (53). Sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörlerinin (STAT3) sadece hipertrofik bir sinyali indüklediğini, aynı zamanda kardiyak kontraktile genlerinin azalmasını inhibe ederek ve kardiyak protektif faktörleri indükleyerek doksirubisinin neden olduğu kardiyomiyopatiye karşı da koruyucu bir sinyal ilettiğini de gösterilmiştir. CT-1 ayrıca monositlerde IL-6 sentezini uyarmaktadır. Buna ait yolak Janus kinaz (JAK2/STAT3) yolağıdır.

CT-1 salınımı kardiyomiyosit gerilimiyle artmaktadır. CT-1'in gen ekspresyonu kalp yetmezliği hastalarında artmıştır. Ventriküler CT-1 mRNA sol ventriküler hipertrofiyle korelasyon göstermekte ve bu da CT-1'in kalp yetmezliği patogenezinde yapısal yeniden şekillenme önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (54). Kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül miyokardiyumunda CT-1 mRNA ve protein ekspresyon düzeyleri, kalp yetmezliği olmayan insanlarda karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. CT-1'in miyokardiyuma enflamatuvar hücreleri çağırarak ya da miyosit



fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etki göstererek kalp yetmezliğinin progresyonundan sorumlu olan monosit kemotaktik protein-1'in (MCP-1) salınımını indüklediği gösterilmiştir (55).

Kardiyomiyositlerdeki çekirdek histon proteinlerinin asetilasyonu kardiyomiyosit hipertrofisi ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Yeniden şekillenme sürecinde CT-1 ekspresyonu artar. Ventriküler hipertrofidan kalp yetmezliğine geçiş sürecinde önemli rolü bulunmaktadır (56). CT-1 sarkomer organizasyonunda da yer alarak sarkomerlerin uç uca dizilmesine neden olmaktadır. Bu sayede sadece konsantrik değil aynı zamanda eksantrik hipertrofide de rol alır. Yapılan çalışmalarda dilate kardiyomiyopati hastalarında sol ventrikül boyutu ile korele olarak plazma CT-1 seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (57). CT-1 sarkomerik yapılanmada önemlidir. Gp/130'un genetik ablasyonu yapılmış olan farelerde takiplerinde hipoplastik sol kalp geliştiği görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda sol ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalarda CT-1 plazma düzeyleri kontrol gruplarına göre artmış olarak bulunmuş ve plazma düzeyleri sol ventrikül sistolik disfonksiyon şiddeti ile korele olarak arttığı gösterilmiştir (58).

Kalp yetmezliği hastalarında plazma CT-1 ölçümünün ek prognostik bilgiler sunduğunu ve CT-1 ile B-tipi natriüretik peptid'in (BNP) kombine düzeylerinin her iki biyobelirtecinde tek başına değerlendirilmesine göre kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi öngörmeye daha isabetli olduğu belirtilmiştir (59).

Hipertansiyonda hem in vivo hem de in vitro ortamlarda CT-1 seviyesinin artmaktadır. Yapılan çalışmalar HT'de tedaviyle indüklenen plazma CT-1 azalmasıyla sol ventrikül hipertrofisi regresyonu arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgular CT-1'in rutin klinik pratikte hipertansif kalp hastalığının bir belirteci ve göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir (60).

Plazma CT-1 seviyesi sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olup orta/ciddi mitral regürjitasyonu olan hastalarda yükselmiştir. Bu CT-1 sekresyonu potansiyel olarak bu hastalarda ventriküler dilatasyon ve

ardından kontraktıl fonksiyonun kaybının sebebi olabilir. Bu durum plazma CT-1'in mitral regürjitasyonun progresyonunu biyokimyasal olarak izlemek için kullanılabileceği fikrini doğurmuştur (61).

Plazma N-terminal prohormon B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve CT-1 aortik stenozu olan hastalarda kıyaslandığı bir çalışmada CT-1 düzeyleri kontrol grubuna göre aort stenozu hastalarında yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar NT-proBNP ve CT-1'in hastalığın progresyonunu monitorize etmede non-invaziv olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bu biyobelirtele aort stenozunda optimum cerrahi zamanı saptamak için de kullanışlı olabileceği fikri ileri sürülmüştür (62).

CT-1 iskemik kalp hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. CT-1 ekspresyonu hipoksi durumunda artarak miyositleri iskemik ve reperfüzyon yaralanmalarıyla, apoptozisten korumaktadır. Prooksidanların ve fizyolojik hipoksinin CT-1 salınımını arttırdığını gösterilmiştir, bu da CT-1 ekspresyonunun ROS'lar ve hipoksi tarafından düzenlendiğine işaret etmektedir (63). CT-1 ekspresyonu hipoksik stimülasyon sonrasında artar ve hipoksik koşullardaki ortam kardiyak miyositlerde STAT3'ü aktive etmektedir. Sonuçlar CT-1 ekspresyonunun ROS'lar tarafından düzenlendiğini göstermiş ve CT-1'in kardiyak hücrelerin sürvi ve proliferasyonunda kritik bir rol oynadığına işaret etmiştir (64).

Yapılan bir çalışmada CT-1 konsantrasyonu kararsız anjinalı haslarda NT-proBNP ile korelasyon göstermiştir. Hem dolaşımdaki NT-proBNP hem de CT-1 kararsız anjinada artarken stabil anjinada sadece CT-1 artmıştır (65).

Miyokard enfarktüsü sonrasında, ölüm ve kalp yetmezliğini öngörmekte plazma CT-1 ve NT-proBNP düzeylerinin kombine olarak kullanılması yaş, cinsiyet, önceki MI, serum kreatinin ve Killip sınıflamasından bağımsız olarak tek başlarına değerlendirilmelerine göre daha güvenilirdir (66).

Kardiyotrofin-1, hem santral hem de periferik sinir sisteminde rol alır. Serebral iskemiye karşı nöroprotektiftir. CT-1 karaciğer rejenerasyonu boyunca up-regüle olur ve hepatosit hücreler üzerinde potent antiapoptotik

etkiler göstermektedir. Hipoksik pulmoner hipertansiyonda pulmoner vasodilatasyon sağlayarak pulmoner arter basıncını düşürür ve sağ ventrikül hipertrofisini azaltmaktadır (67).

## **1.6. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi:**

### **1.6.1. İlaç Tedavisi**

**1.6.1.1. Aspirin:** Günde 71 mg ile 325 mg arasında değişen dozlarda kullanılan aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz-1 dolayısıyla tromboksan inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Stabil angina pektorisli hastalarda, AKS geçirmiş veya geçirmekte olan hastalarda kardiyovasküler olayları belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (68).

**1.6.1.2. Tienopiridinler (Tiklopidin/Klopidogrel/Prasugrel ve Ticagrelor):** Siklooksijenaz sistemi trombosit aktivasyonundaki tek sistem değildir. ADP reseptör inhibisyonu, trombosit aktivasyon ve agregasyonunu önlemede önemli bir basamaktır. Tiklopidin AKS'de ilk olarak araştırılan tienopiridin sınıfı ilaç olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle yerini klopidogrelle bırakmıştır. Tienopiridinler ve ticagrelor başlıca P2Y12 ADP reseptör inhibisyonu yaparak antitrombosit etkilerini göstermektedirler. Bu ilaçların KAH'da aspirin yanına ilave olarak eklenmesi ölüm, re-infarktüs, inme ve revaskülarizasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (69).

**1.6.1.3. Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri:** Ventriküler ve vasküler remodelling önledikleri ve anti-aterosklerotik etkilerinden dolayı KAH tedavisinde kullanılmaları önerilmektedir. Sistolik disfonksiyon olan hastalarda faydalı etkileri belirgindir. ACE inhibitörleri tolere edilemediği durumlarda anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılabilir.

**1.6.1.4. Beta-Blokerler:** Kalpte bulunan beta-1 reseptörler üzerinden etki göstererek kalp hızını ve miyokard kontraksiyonunu azaltırlar. İskemiye azaltmanın yanında antihipertansif ve antiaritmik etkileri de vardır. Stabil angina pektoris hastalarında iskemiye azaltarak, MI sonrasında ve kalp yetmezliği klinik tablolarında ise mortaliteyi azaltarak faydalı olurlar (70).

**1.6.1.5. Kalsiyum Antagonistleri:** Kardiyak ve düz kas hücrelerinde L-tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum girişini engelleyerek etki gösterirler.

Vazodilatasyon, ileti sistemini baskılaması ve negatif inotropik etkileri mevcuttur. Özellikle vasospastik anginası olan hastalarda etkilidirler (71). Beta-blokerlerin kontraendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda kullanılabilirler.

**1.6.1.6. Nitratlar:** Antianginal ilaçların ilk türüdür. Nitrik oksit aracılığı ile hücre içi 3'-5'-siklik guanozin monofosfat arttırarak vasküler düz kaslarda gevşeme yoluyla etki gösterirler. Venler üzerindeki etkileri arterlerden daha fazladır. Randomize kontrollü çalışmalarda nitratların anginal semptom sıklığını azalttığı ve egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen prognoz açısından yararları gösterilememiştir (72).

**1.6.1.7. Ivabradine:** Selektif olarak sinoatriyal pacemaker hücrelerinde If iyon kanallarını inhibe ederek etki gösterir. Kalp hızını azaltarak anginal semptomları düzeltir ayrıca egzersiz kapasitesini artırır (73).

**1.6.1.8. Statinler:** Hiperkolesterolemi KAH etyopatogenezinde yer alan düzeltilebilir risk faktörlerindedir. Statinler LDL oksidasyonu, makrofaj aktivasyonu ve adhezyon molekül ekspresyonunu engelleyerek plak stabilizasyonu sağlamaktadır. Ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü azaltırlar (74). Ateroskerozu olan hastalarda rutin olarak önerilen LDL kolesterol düzeyini 70 mg/dL'nin altına çekmektir. KAH olanların büyük kısmında LDL kolesterol düzeyinin bu değerin üzerinde olması nedeniyle her hastada statin tedavisinin gündeme getirilmesi mantıklı bir yaklaşım olarak görünmektedir.

**1.6.1.9. Trombolitik Tedavi:** Trombolitik ilaçların uygulaması ile MI'a yol açan koroner trombotik oklüzyonun açılması hedeflenmektedir. Çok sayıdaki çalışma STEMI hastalarında trombolitik tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. Trombolitik tedavinin başarısı trombolitik ajan uygulandıktan sonra 60-90 dakika sonra infarkt arterinde sağlanan normal akım ile belirlenir. Fibrinolitik tedavide kullanılan ajanlar alteplaz, reteplaz, tenekteplaz ve streptokinazdır. Uygun trombolitik ajan etkinlik, yan etki ve maliyet göz önüne alınarak seçilmelidir.

## **1.6.2. Perkütan Revaskülarizasyon**

İlk defa 1977 yılında perkütan balon anjiyoplasti yöntemi ile tedavi alanına giren perkütan revaskülarizasyon tedavisi önceleri kısıtlı bir hasta grubunda seçilmiş lezyonlara (tek damar, tek komplike olmayan kısa lezyon vb.) uygulanmakta iken önce 1990'lı yıllarda stentlerin kullanılmaya başlanması sonrasında, 2003 yılından itibaren de ilaç kaplı stentlerin kullanıma girmesi ile kompleks ve açılması zor lezyonların bir çoğuna müdahale edilebilir seviyeye gelinmiştir.

### **1.6.3. Aortokoroner Baypas Cerrahisi ve Tarihçe**

Aterosklerotik kalp hastalığı için cerrahi tedavi, 1935 yılında Dr.Beck'in pediküllü pektoral adale flebini miyokarda doğrudan sütüre etmesiyle başlamıştır. 1946 yılında Kanadalı bir cerrah olan Arthur Vineberg internal mamarian arteri miyokard içindeki bir tünele implantasyonunu gerçekleştirmiştir. 1951 yılında Vineberg internal mamarian arteri miyokarda doğrudan implante ederek iskemik kalp hastalığını tedavi etmeye çalışmıştır.

1952 yılında Vladimir Demikhov köpekler üzerinde internal mamarian arter ile sol koroner arter anastomozu üzerinde çalışmıştır. Aynı yıl 1953'de Gibbon ekran oksijenatörlü kardiyopulmoner baypas (KPB) makinası klinik kullanıma girmiştir. 1960'ların sonlarında Favaloro, Johnson ve arkadaşları ise KPB altında direkt koroner revaskülarizasyonun kolaylığını göstermişlerdir. 1962 yılında Cleveland klinikte Sones ve Shirley tarafından kateter aracılığı ile koroner ostiumlara direkt kontrast madde uygulanarak selektif koroner anjiyografi gerçekleştirilmiştir (75). 1958 yılında Longmire, koroner artere endarterektomi ile ilgili ilk bildiriye yaptı ancak yüksek mortalite nedeniyle uygulanım alanı bulamadı. 1964 yılında Johnson tarafında koroner endarterektomi yapılan bir hastaya zorunluluktan dolayı safen ven ile baypas yapılmış olup bu operasyon ilk başarılı koroner baypas olarak tarihe geçmiştir (76). 1968 yılında Cleveland Klinik den Rene Favolaro, koroner baypas cerrahisinde ilk büyük hasta serisini bildirmiştir. Bilim adamlarının katkılarıyla aortokoroner baypas cerrahisinin hızla popülerliği artırmış ve günümüzde çoğu merkezde çok düşük mortalite ile gerçekleştirilir hale gelmiştir.

Koroner arter baypas cerrahisinde temel amaç yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini arttırmak, semptomları düzeltmek ve hastaları koroner arter hastalığının seyrindeki komplikasyonlardan korumaktır. Bu doğrultuda 40 yılı aşkın süredir, konvansiyonel CABG operasyonu (sternotomi, KBP ve kardiyoplejik arrest) çok-damar hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. 1960' ların başlarında KPİ'in kullanıma girmesi cerrahlara kalp üzerinde kompleks rekonstrüksiyonları güvenle yapabilme imkanı sağlamıştır. Konvansiyonel CABG güvenli ve etkili bir yöntem olmasına rağmen, KPİ kullanımı ve kardiyoplejik arrest nedeniyle istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir.

Son 7 yılda çalışan kalpte CABG yapılması yeniden gündeme gelmiştir. OPCAB'ın amacı KPİ'den kaynaklanan yan etkileri önlemektir. Bu metod pek çok pratik ve teorik avantajları sebebiyle gittikçe revaç görmekte beraber yine de bu tekniğin kısa ve uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara sebep olabileceğine dair kuşklar vardır.

**1.6.3.1. Kardiyopulmoner Baypas:** Kardiyopulmoner baypas, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerin gaz değişim fonksiyonunun geçici olarak hastanın damar sistemine bağlanan bir pompa oksijenatörle sağlandığı sistemdir. Süperior vena cava ve inferior vena cavaya yerleştirilen iki kanül veya sağ atriyuma yerleştirilen tek kanül vasıtasıyla yerçekimi etkisiyle venöz rezervuarda toplanan kan, pompa sayesinde oksijenatöre yönlendirilir ve soğutulmuş veya ısıtılarak, bir filtreden geçirilerek asendan aortaya yerleştirilen bir arteriyal kanül ile hastaya geri verilir. Bu sayede sistemik perfüzyon sağlanırken, kanın oksijenlenmesi ve aynı zamanda da karbondioksitin elimine edilmesini gerçekleştirir. KPİ, total KPİ ve kısmi KPİ olmak üzere ikiye ayrılır. Sistemik kanın bir kısmı kalbe dönerek aortaya pompalanıyorsa bu duruma kısmi, bütün sistemik venöz kan dönüşünün kalp yerine pompa oksijenatörüne olması ise total KPİ olarak adlandırılır. Kısmi KPİ total KPİ'den daha iyi tolere edilir. KPİ'nin amacı öncelikle sistemik homeostazisi sağlamaktır.

Ekstrakorporeal sirkülasyon şu bölümlerden oluşmaktadır:

Pompa (yapay kalp),  
Oksijenatör (yapay akciğerler),  
Rezervuar,  
Isı değiştirici,  
Filtre,  
Kanüller,  
Bağlantı tüpleri.

Kardiyopulmoner baypas esnasında bu bölümlerden geçen kanın non-endotelyal yüzey ile etkileşimi sonucunda retiküloendotelyal sistem fonksiyonlarında meydana getirdiği etkiler sebebiyle insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olan yan etkiler görölmektedir. Klinik uygulamada başta nörolojik, pulmoner, renal, hematolojik, gastrointestinal sistem fonksiyonları olmak üzere birçok sistem ve organın bu işlemden etkilenebildiği bilinmektedir (77).

Kardiyopulmoner baypas her hasta üzerindeki etkisi farklıdır. Bazı hastalarda KPB hastayı hiç etkilemezken bazı hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırabilir. KPB sonrası görölen morbidite ve mortalite oranlarında en önemli etken perioperatif meydana gelen miyokard hasarıdır.

Kardiyopulmoner baypas süresince; anormal perfüzet kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı ve aortik kros-klemp miyokard hasarının başlıca sebepleridir.

Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşı yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarına ait bulgular saptanmıştır.

Günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının artması ve bu hastalarda KAH ile birlikte komorbit başka hastalıkların görölmelerinden dolayı miyokard hasarına karşı etkin önleyici stratejiler geliştirmek giderek önemini arttırmaktadır (78).

30 yıllık cerrahi ve teknik açıdan sağlanan gelişmelere rağmen KAH cerrahisine yaklaşım temel hatlarıyla aynı kalmıştır. Günümüzde kalp-akciğer makinesi kullanılarak yılda 1 milyonun üzerinde açık kalp ameliyatı gerçekleştirilmektedir.

**1.6.3.2. Çalışan Kalpte Koroner Arter Baypas Cerrahisi:** Çalışan kalpte CABG uygulaması operasyon sonrası morbidite, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri, kullanılan kan ve kan ürünleri miktarlarında azalma sağlaması gibi avantajlarından dolayı tekrar ilgi görmeye başlamıştır.

Kardiyopulmoner baypas, sistemik inflamatuvar cevabı uyarır. Kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon-fibrinoliz kaskadı, endotel ve hücrel immün sistem gibi birçok yolak üzerinden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu oluşmasını tetikleyebilmekte böylece morbidite ve mortalite artabilmektedir (79).

Çalışan kalpte CABG ilk kez 1967 yılında sol ön inen koroner arter, diagonal ve sağ koroner artere uygulanmıştır. Sircumfleks arter ve dallarına anostomoz sırasında kalbin hareketi sınırlandığından tam miyokardiyal revaskülarizasyon için bir manevra önerilmiştir. Inferior vena cava ile inferior sol pulmoner ven arasına konulan dikiş sayesinde apeks yukarı kaldırılarak circumfleks artere rahat ulaşılmıştır (80).

1968 yılından sonra CABG operasyonlarında KPB kullanımının artmış olmasına rağmen, OPCAB bazı cerrahlar tarafından tercih edilmiştir. Bu yüzden OPCAB uygulanması yeni bir yöntem değildir. İlk başta uygulanabilir tek metod olmasına rağmen, yeni KPB tekniklerin bulunmasıyla uygulanması azalmıştır. 1997 yılında Kuzey Amerika'da cerrahlar Medtronic Octopus sistemini (Medtronic Inc, Minneapolis MNG) kullanmışlardır (81). Bu cihazla ilgili ilk uygulamalar kalbin anterior yüzündeki damarlarla kısıtlı kalıp, bunların mükemmel stabilizasyonu sayesinde baypas kolayca gerçekleştirilebilmiştir. OPCAB operasyonu tüm koroner cerrahi girişimleri kapsayan rutin uygulama haline gelmiştir ve bugün için CABG operasyonların %18-20'si OPCAB yöntemi ile yapılmaktadır (82).



#### **1.6.3.2.1. Çalışan Kalpte baypas cerrahisinin endikasyonları (83)**

1- Tekli ya da çoklu damar hastalığı ya da perkütan translüminal koroner anjiyoplasti için hibrid prosedür olarak,

2- Miyokard disfonksiyonu, immunosupresyon, geçici iskemik atak ya da serebrovasküler olay öyküsü, aortta yoğun kalsifikasyon, yüksek diseksiyon-rüptür-emboli riski taşıyan aort hastalığı, renal fonksiyonlarda bozukluk ya da diyaliz gereksinimi ve geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü gibi KPB' ye engel durumlar,

3- İleri yaş, respiratuar problemler ya da sistemik problemler gibi diğer yüksek riskli hastalar

#### **1.6.3.2.2. Çalışan kalp cerrahisi için aday olan yüksek-riskli hastalar (84)**

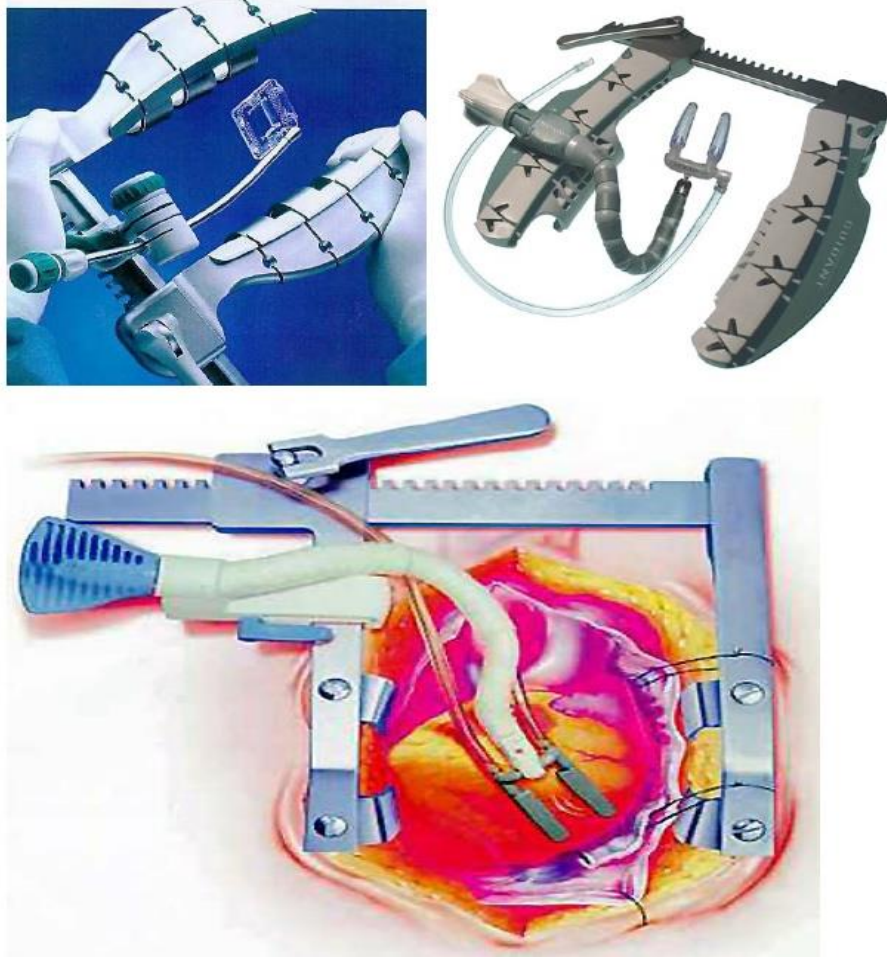
- Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- Sol ana koroner
- İleri yaş
- İnme
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Uyku apne sendromu
- Aortanın ateromatöz hastalığı
- Akut miyokard enfarktüsü
- Reoperasyonlar

•Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, karotis endarterektomi, abdominal aort anevrizma tamiri, akciğer cerrahisi ve gastrektomiyle kombine OPCAB.

**1.6.3.2.3. Cerrahi teknik ve teknoloji:** Çok damarlı anastomoz uygulamalarında standart yöntem median sternotomidir. Median sternotomi tüm hedef arterlere ulaşabilme imkanı sağlar ayrıca operasyon sahasını en iyi şekilde görüntülenmesini sağlar.

**1.6.3.2.4. Stabilizasyon:** Çalışan kalpte CABG cerrahisinde başarı düzgün anastomoz sütürleri atmaya olanak tanıyacak etkili kardiyak duvar stabilizasyonu sağlanmasıdır. İlk başta koroner arter stabilizasyonu için

koroner arterleri içine alan askı sütürler kullanılmış ve beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri ya da adenozin ile bradikardi oluşturularak ya da geçici kontrollü “pacemaker” kullanımı ile sütür geçişi sırasında asistoli ve hareketsiz anastomoz sahası elde edilmeye çalışılmıştır. Stabilizasyon araçları geliştikçe bradikardi–asistoli oluşturmaya yönelik yöntemler terkedilmiştir. Aspirasyon ve kompresyon cihazları olmak üzere temel olarak iki farklı stabilizasyon aracı geliştirilmiştir. Octopus sistemi vakum uygulama, Genzyme ve CTS Guidant sistemleri ise bası uygulama mekanizması üzerine kurulmuştur (Şekil 4).



**Şekil-4:** Octopus, Genzyme ve CTS Guidant sistemleri

**1.6.3.2.5. Çalışan Kalpte Cerrahide Anestezi:** Çalışan kalpte CABG sırasında tanıdık bir anestezi uzmanı ile çalışmak hızla değişen durumlarda uygun

tepkiler sağlamak açısından çok önemlidir. OPCAB cerrahi için uygulanan anestezi güvenli indüksiyon ve maksimum kardiyak koruma sağlayan genel anestezi tekniğidir. Bu tekniklerde uzun etkili ajanlardan kaçınılarak kısa ve orta etkili ajanların kullanımı esastır.

Genel olarak aktive pıhtılaşma zamanı 250 saniye üzerinde olacak şekilde heparin ile antikoagülasyon sağlanır. Tüm hastalara oksimetrik pulmoner arter kateteri ve transözefagial ekokardiyografi probu yerleştirilir.

**1.6.3.2.6. Sistemik İnflamatuar yanıt:** Kardiyak cerrahiden sonra kompleman, makrofaj, nötrofil ve sitokinlerin aktivasyonu ile tanımlanan inflamatuvar yanıtın ana sebepleri olarak; cerrahi manevralar, baypas devresinin yapay yüzeyi ile kan elemanlarının teması, aorta kross klemp konması ve reperfüzyon hasarı gösterilmektedir. OPCAB tekniği sistemik enflamatuar sistemin mediatörlerinin karmaşık hale gelmesini engeller. OPCAB, TNFa, IL-6, IL-8, IL-10 gibi sitokinlerin miktarını azaltır. OPCAB, nötrofil ve monosit sayısını, nötrofil elastazı, ve E-selektin konsantrasyonunu azaltan hücrel enflamatuar cevabı zayıflatır (85).

### **1.6.3.3. Koroner Arter Baypas Cerrahisi Komplikasyonları**

**1.6.3.3.1. Serebrovasküler Olaylar:** Nörolojik komplikasyonlar CABG operasyonunda ciddi operasyon sonrası morbiditenin önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır (86). Diegeler ve ark, 40 randomize hastadan meydana gelen çalışmalarında konvansiyonel baypas geçiren hastaların %90'ında görülen kognitif skor düşüklüğünün OPCAB'da hiç görülmediğini ortaya koymuştur. Başka bir prospektif, non-randomize çalışmada, OPCAB hastalarında konvansiyonel CABG hastalarına kıyasla daha az serebral ödem oluşmuştur (87).

**1.6.3.3.2. Kardiyovasküler Fonksiyon Bozukluğu:** Uzun KPB zamanı, aortanın kross klempenmesi ve kardiyoplejik arrest sonrasında miyokardial hasarın olduğu bilinmektedir. OPCAB bu hasarı engellediği, perioperatif cTn-I salınımında azalma ve CK, miyoglobinde daha az artma ile ortaya konmuştur (88). Ascione ve ark. (89) ile Bernhard ve ark. (90) çalışmalarında, KPB'nin kullanılmadığı hastalarda cTn-T seviyelerinin belirgin olarak daha düşük olduğunu ve oksidatif metabolizmadan daha çabuk

kurtulduğunu bunun miyokard korunmasında OPCAB'ın konvansiyonel CABG'a üstünlüğünü ispatladığını göstermişlerdir.

**1.6.3.3.3. Renal Fonksiyon Bozukluğu:** Kardiyak cerrahi sonrasında renal fonksiyon bozukluğunun etyolojisi multifaktöriyeldir. Kardiyak cerrahi süresince yeterli renal fonksiyonun sağlanmasının önemi üzerinde durulmaktadır çünkü perioperatif renal yetersizlik ile mortalite bariz ilişki içindedir (91). Renal bozukluk ihtimali OPCAB sonrasında azalıyor gibi görünmektedir. OPCAB'ın renoprotektif aktivasyonu daha çok renal fonksiyonlar üzerinde yan etkileri olan nonpulsatil akım, renal hipoperfüzyon, hipotermi ve KPB süresinden bağımsız olmasından kaynaklanmaktadır (91).

**1.6.3.3.4. Koagülasyon, Kan Kaybı ve Transfüzyon Gereksinimi:** Kardiyak cerrahi geçiren hastalar kan ürünlerinin transfüzyonunu gerektirebilecek periperatif kan kaybı riski altındadır. Çeşitli prospektif randomize çalışmalarda (92) konvansiyonel CABG ile kıyaslandığında OPCAB ile daha az kan kaybolduğu ve daha az homolog kan transfüzyon ihtiyacı olduğunu yazmıştır. Tüm bu çalışmalar KPB'in koagülasyon üzerindeki olumsuz etkilerinin altını çizmekte ve OPCAB cerrahisinin kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacını azalttığına dair kanıt sağlamaktadır.

#### **1.6.3.4. Hastanede Kalış Süresi ve Maliyet**

Çalışan kalpte CABG operasyonu sonrasında yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalma süresi (93) belirgin olarak daha kısadır.

#### **1.6.3.5. Çalışan Kalpte Koroner Arter Baypas Greft Operasyonun Dezavantajları**

Çalışan kalpte koroner hareketlilik anastomoz sütürünü zorlaştırmaktadır. Posterior dalların görülebilmesi için çalışan kalbe anteriora doğru pozisyon verilmektedir buda normal kasılma fonksiyonu engeller ve kardiyak outputta düşmeye sebep olmaktadır. Çalışan kalp cerraha toraksta konfor içinde çalışabilecek bir alan bırakmaz ve hedef damarın tanımlanması daha güç olmaktadır.

Çalışmamızda OPCAB operasyonu yapılan hastalarda miyokard hasarının değerlendirilmesinde kardiyotrofin-1 düzeyinin yeri ve diğer kardiyak biyobelirteçlerle olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Temmuz 2012 ile 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında CABG operasyonu uygulamasına karar verilen 39 hasta, kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda, Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu' nun 05.06.2012 tarihli, 2012-12/15 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1- Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonrası koroner arter baypas operasyonu karar verilen hastalar,
- 2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalardı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1- 18 yaş altında olmak,
- 2- Akut veya kronik böbrek yetersizliği,
- 3-Operasyon öncesi veya operasyon sonrası dönemde kardiyotropin-1 bakılamayan,
- 4- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu,
- 5- Kronik inflamatuvar hastalık,
- 6- Malignite varlığı,
- 7-Akut enfeksiyon varlığı,
- 8-Karaciğer yetmezliği (ALT>2X üst limit) olmasıydı.

Çalışmaya alınan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmişi (KAH, DM, HT, HL) varlığı, sigara ve alkol alışkanlıkları, obezite (vücut kitle indeksi>30), ailede kalp hastalığı öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan

Uludağ Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında; hemogram, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), CK, CK-MB, cTn-I ve CT-1 düzeyleri operasyon öncesi dönemde ve operasyon sonrası 6. saatte çalışıldı.

Kardiyotrofin-1 analizi yapılana kadar alınan kan örnekleri -20°C'de saklandı ve -60°C'de muhafaza edilen "Human Kardiyotrofin-1 enzyme-linked immunosorbent assay kiti" (China) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pg/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Tüm hastalara operasyon öncesi ve operasyon sonrası EKG çekilerek hastaların temel ritim değerlendirildi (sinüs ritmi, AF gibi).

Hastaların yapılan greft sayısı ve türü, hastanede yatış süreleri, hastanede yattığı sürede hastaya verilen kan ürünü ve miktarı, operasyon sonrası dönemde AF gelişimi kaydedildi. Hastalar taburculuk sonrası 30 günlük mortalite ve inme gelişimi açısından takip edildi. Operasyon sonrası komplikasyon hastalarda AF gelişimi, inme (iskemik veya kanayıcı tip) akut böbrek yetersizliği (ABY) ve ölüm olarak tanımlandı. Çalışmamızda, serebrovasküler olay, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle saptanan geçici iskemik atak (TIA), kanayıcı ve iskemik tipte inme olarak alınmıştır. Çalışmamızda ABY ise çalışma başlangıcındaki bazal üre/kreatin değerlerinde >%50 artış olması olarak alınmıştır.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 14.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (ort  $\pm$  SS) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerdeki değişiklikler student T testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde parametrik

veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı.  
İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmaya 39 hasta alınmış olup hastaların demografik ve temel klinik özellikleri incelendiğinde hastaların 31'i erkek 8'i ise kadın idi (sırasıyla %79,5, 20,5). Hastaların yaş ortalaması  $60,8 \pm 9,7$  yıl olarak saptandı. Hastaların %41'inde DM, %87,2'sinde HT, %38,5 Hiperlipidemi (HL), %66,7'sinde ailede kalp hastalığı öyküsü, %10,3'ünde obezite, %56,4'ünde sigara içme öyküsü, %38,5'inde alkol kullanımı öyküsü mevcuttu.

Hastaların ilaç kullanım özellikleri değerlendirildiğinde; hastaların %20,5'i statin grubu bir ilaç, %43,6'sında beta-bloker, %48,7'sinin anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubu bir ilaç ve %56,4'sında ise proton pompa inhibitörü (PPI) kullandığı görülmüştür (Tablo 1).

Operasyon sonrası dönemde oluşan laboratuvar verileri, operasyon öncesi dönem ile karşılaştırıldığında; üre, kreatinin ve ALT değerinde anlamlı bir değişiklik izlenmezken; beyaz küre sayısı (lökosit), AST, CK, CK-MB değerlerinde anlamlı bir artış izlendi ( $p < 0.001$ ).

Operasyon öncesi cTn-I değeri 0,12 (0-7,7) ng/ml iken operasyon sonrası dönemde 4,1 (1,3-13,1) ng/ml yükselmiş olup bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Benzer olarak operasyon öncesi CT-1 değeri 87 (6-254) pg/ml iken operasyon sonrası dönemde 337 (158-985) pg/ml yükselmiştir. Bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo-2).

Operasyon öncesi CT-1 ile korelasyon analizi yapıldığında operasyon öncesi CK, cTn-I ile operasyon sonrası cTn-I ve CT-1 düzeyi anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Operasyon öncesi CT-1, hastanede kalış süresi, operasyon sonrası komplikasyon, operasyon sonrası AF gelişimi ve baypas greft sayısı ise anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 3).

Operasyon sonrası CT-1 ile korelasyon analizi yapıldığında ise operasyon öncesi cTn-I, CT-1 ile operasyon sonrası CK, CK-MB ve cTn-I



düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Yaş, hastanede kalış süresi ve baypas greft sayısı ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4A-4B)

**Tablo-1:** Çalışmaya alınan tüm olguların demografik ve temel klinik özellikleri (n :39)

<b>Cinsiyet (n,%) (Erkek/kadın)</b>	31/8 (79,5/20,5)
<b>Yaş (yıl) (ort ± SS)</b>	60.82±9,7
<b>Diyabetes Mellitus (n,%)</b>	16 (41)
<b>Hipertansiyon (n,%)</b>	34 (87,2)
<b>Hiperlipidemi (n,%)</b>	15 (38,5)
<b>Aile öyküsü (n,%)</b>	26 (66,7)
<b>Obezite (n,%)</b>	4 (10,3)
<b>Sigara (n,%)</b>	22 (56,4)
<b>Alkol öyküsü (n,%)</b>	15 (38,5)
<b>Statin (n,%)</b>	8 (20,5)
<b>Beta-bloker (n,%)</b>	17 (43,6)
<b>ACE inh/ARB (n,%)</b>	19 (48,7)
<b>Proton pompa inhibitörü (n,%)</b>	22 (56,4)

ACE inh: Anjiyotensin Konverting Enzim, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

**Tablo 2:** Çalışmaya alınan olguların operasyon öncesi ve operasyon sonrası dönemdeki laboratuvar değerlerindeki değişim

	<b>Operasyon öncesi</b>	<b>Operasyon sonrası</b>	<b>P değeri</b>
<b>Lökosit (K/<math>\mu</math>L)</b>	7,9 $\pm$ 1,6	10,5 $\pm$ 3,3	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hb (g/dL)</b>	13,6 $\pm$ 1,4	10,4 $\pm$ 1,3	<b>&lt;0.001</b>
<b>ÜRE (mg/dL)</b>	33,3 $\pm$ 7,9	35,3 $\pm$ 12,3	0.321
<b>Kre (mg/dL)</b>	0,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,37	0.218
<b>AST (IU/L)</b>	25,1 $\pm$ 9,8	37,8 $\pm$ 17,9	<b>&lt;0.001</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	25,0 $\pm$ 13,1	23,8 $\pm$ 14,8	0.591
<b>CK (IU/L)</b>	79 (22-311)	647(96-1924)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CK MB (IU/L)</b>	13 (5-40)	37 (11-365)	<b>&lt;0.001</b>
<b>cTn-I (ng/mL)</b>	0,12 (0-7,7)	4,1(1,3-13,1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CT-1(pg/mL)</b>	87 (6-254)	337 (158-985)	<b>&lt;0.001</b>

Lökosit: Beyaz Küre sayısı Hb: Hemoglobin, KRE: Kreatinin, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz, CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Kardiyotrofin-1.

**Tablo 3A:** CT-1 ile korelasyon gösteren parametreler

Operasyon öncesi CT-1 için korelasyon analizi

Op. öncesi CT-1	Op. öncesi CK	Op. öncesi CKMB	Op. öncesi cTn-I	Op. sonrası CK	Op. sonrası CKMB	Op. sonrası cTn-I	Op. sonrası CT-1
r değeri	0,467	0,017	0,670	-0,065	0,013	0,370	0,373
p değeri	0,003	0,920	<0,001	0,693	0,937	0,020	0,019

CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin Kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Kardiyotrofin-1, Op. sonrası: Operasyon sonrası, Op. öncesi: Operasyon öncesi istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı p<0,001.

**Tablo-3B:** Operasyon öncesi CT-1 için korelasyon analizi

Op. öncesi CT-1	Yaş	Hastanede kalış süresi	Op. sonrası komplikasyon	Op. sonrası AF	Baypas greft sayısı
r değeri	0,127	0,138	-0,054	-0,142	0,191
p değeri	0,440	0,401	0,744	0,395	0,243

CT-1: Kardiyotrofin-1, Op. öncesi: Operasyon öncesi, Op. sonrası: Operasyon sonrası AF: Atrial fibrilasyon.

**TABLO-4A:** operasyon sonrası Kardiyotrofin-1 için korelasyon analizi-1

<b>Op. sonrası CT-1</b>	<b>Op. öncesi cTn-I</b>	<b>Op. öncesi CT-1</b>	<b>Op. sonrası CK</b>	<b>Op. sonrası CK-MB</b>	<b>Op. sonrası cTn-I</b>
r değeri	0,334*	0,373*	0,406*	0,375*	0,485*
p değeri	0,038	0,019	0,010	0,019	0,002

CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin Kinaz MB, cTn-I:Troponin-I, CT-1:Kardiyotrofin-1, Op. sonrası: Operasyon sonrası, Op. öncesi: Operasyon öncesi.

**TABLO-4B:** Operasyon sonrası Kardiyotrofin-1 için korelasyon analizi

<b>Op. Sonrası CT-1</b>	<b>Yaş</b>	<b>Hastanede kalış süresi</b>	<b>Baypas greft sayısı</b>
r değeri	0,081	0,202	0,010
P değeri	0,623	0,218	0,954

CT-1: Kardiyotrofin-1, Op. sonrası: Operasyon sonrası.

Operasyon sonrası cTn-I için korelasyon analizi yapıldığında operasyon öncesi cTn-I, CT-1 operasyon sonrası CT-1, operasyon sonrası CK ve operasyon sonrası CKMB istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korele bulunmuştur. Yaş, hastanede kalış süresi ve baypas greft sayısı ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo-5).

**Tablo-5A:** Troponin-I için korelasyon analizi

Op. sonrası cTn-I	Op. öncesi cTn-I	Op. öncesi CT-1	Op. sonrası CT-1	Op. sonrası CK	Op. sonrası CKMB
r değeri	0,446*	0,370*	0,485*	0,647*	0,424*
P değeri	0,004	0,020	0,002	<0,001	0,007

CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin Kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Kardiyotrofin-1, Op. sonrası: Operasyon sonrası, Op. öncesi: Operasyon öncesi.

**Tablo-5B:** Troponin-I için korelasyon analizi

Op. Sonrası cTn-I	Yaş	Hastanede kalış süresi	Baypas greft sayısı
r değeri	0,105	0,188	0,065
p değeri	0,525	0,252	0,696

Op. Sonrası: Operasyon sonrası, cTn-I: Troponin-I.

Uygulanan baypas greft sayısı ile operasyon öncesi ve operasyon sonrası CT-1 ve cTn-I değerlerinde istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (Tablo-6).

**Tablo-6:** Hastalarda uygulanan koroner baypas sayısına göre Troponin-I ve CT-1 düzeyleri

	1 Greft	2 Greft	3 Greft	4 Greft	p
<b>Op. öncesi cTn-I</b>	0,04 (0-1,4)	0,374 (0-7,7)	0,455 (0-3,2)	1,1 (1-1,4)	0,340
<b>Op. öncesi CT-1</b>	76,5 (7-100)	96,5 (6-254)	91 (8-234)	99 (74-122)	0,591
<b>Op. sonrası cTn-I</b>	3,8 (1,4-7,1)	4,2 (1,76-13,1)	4,3 (1,3-11,5)	5,5 (3,1-5,7)	0,936
<b>Op. sonrası CT-1</b>	292 (199-985)	341 (158-765)	294,5 (165-887)	441 (364-450)	0,340

CT-1:Kardiyotrofin-1, Op. sonrası: Operasyon sonrası, Op. öncesi: Operasyon öncesi, cTn-I: Troponin-I

Operasyon sonrası yeni AF gelişen hastaların operasyon öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). (Tablo-7)

Operasyon sonrası yeni AF gelişen hastaların operasyon sonrası demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında, yeni AF gelişenlerde operasyon sonrası hemoglobinin daha düşük olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo-8).

Operasyon sonrası dönemde komplikasyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde DM'i olanlarda istatistiksel olarak anlamlılık görülmüştür ( $p=0,019$ ) (Tablo-9).

**Tablo-7:** Operasyon sonrası dönemde yeni AF gelişen ve gelişmeyen hastaların operasyon öncesi özelliklerinin karşılaştırılması

	AF gelişenler N:5	AF gelişmeyenler N:34	P değeri
<b>Yaş</b>	63,2±5,0	60,2±10,2	0,530
<b>Cinsiyet (%)</b>			
<b>Erkek</b>	3 (60)	29 (85,2)	0,223
<b>Kadın</b>	2 (40)	5 (14,8)	
<b>Diyabetes Mellitus</b>	3 (60)	12 (36,4)	0,365
<b>Hipertansiyon</b>	5 (100)	28 (84,8)	1
<b>Hiperlipidemi</b>	2 (14,3)	12 (36,4)	1
<b>Sigara</b>	3 (60)	19 (57,6)	1
<b>Aile anemnezi</b>	4 (80)	21 (63,6)	0,643
<b>Obezite</b>	0 (0)	4 (12,1)	1
<b>Lökosit (K/µL)</b>	7,4 ±0,7	8,1±1,6	0,410
<b>Hb (g/dL)</b>	14±1,7	13,7±1,2	0,587
<b>ÜRE (mg/dL)</b>	30,6±6,1	33,4±8	0,451
<b>Kre (mg/dL)</b>	0,8±0,1	0,9±0,1	0,532
<b>AST (IU/L)</b>	19,4±3	26,2±10,3	0,156
<b>ALT (IU/L)</b>	19,2±6,3	26,2±13,7	0,087
<b>CK (IU/L)</b>	66 (54-100)	86 (22-311)	0,746
<b>CK MB (IU/L)</b>	10 (8-40)	13 (5-39)	0,586
<b>cTn- I (ng/mL)</b>	0,5 (0-0,9)	0,12 (0-7,7)	0,914
<b>CT-1 (pg/mL)</b>	121 (56-174)	87 (6-254)	0,388

Lökosit: Beyaz küre sayısı, Hb: Hemoglobün KRE: Kreatinin AST: Aspartat amino transferaz ALT: Alanin amino transferaz, CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatinin kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Kardiyotrofin-1, AF: Atriyal fibrilasyon

**Tablo-8:** Operasyon sonrası dönemde yeni AF gelişen ve gelişmeyen hastaların operasyon sonrası özelliklerinin karşılaştırılması

	<b>AF gelişenler</b>	<b>AF gelişmeyen</b>	<b>P değeri</b>
	<b>N:5</b>	<b>N:34</b>	
<b>Lökosit (K/<math>\mu</math>L)</b>	10,9 $\pm$ 1,8	10,5 $\pm$ 2,2	0,729
<b>Hb (g/dL)</b>	9,5 $\pm$ 0,12	10,6 $\pm$ 1,3	<b>&lt;0,001*</b>
<b>ÜRE (mg/dL)</b>	36 $\pm$ 5,6	35,3 $\pm$ 13,3	0.918
<b>Kre (mg/dL)</b>	0,88 $\pm$ 0,21	0.97 $\pm$ 0,4	0.596
<b>AST (IU/L)</b>	44,8 $\pm$ 20,3	35,2 $\pm$ 15,4	0,223
<b>ALT (IU/L)</b>	20,8 $\pm$ 5,2	24.7 $\pm$ 15,8	0.592
<b>CK (IU/L)</b>	775 (274-1183)	634 (96-1924)	0,476
<b>CK MB (IU/L)</b>	21 (11-66)	38 (11-365)	0,115
<b>cTn-I (ng/mL)</b>	5,06 (3,5-10)	4 (1,3-13,1)	0,388
<b>CT-1 (pg/mL)</b>	370 (167-427)	335 (158-887)	0,746
<b>Hastanede kalış süresi</b>	4,8 $\pm$ 0,4	5 $\pm$ 0,7	0,587
<b>Yapılan Baypas sayısı</b>	2,4 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,8	0,867

Lökosit: Beyaz küre sayısı, Hb: Hemogloblin, KRE: Kreatinin, AST: Aspartat amino transferaz ALT: Alanin amino transferaz CK: Kreatin kinaz CK-MB: Kreatinin kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Kardiyotrofin-1, AF: Atriyal fibrilasyon, \*istatistiksel olarak anlamlı p<0,001.



**Tablo-9:** Operasyon sonrası dönemde komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Komplikasyon gelişenler n:9	Komplikasyon gelişenler n:30	P değeri
Yaş	62,5±9,6	60,3±9,8	0, 548
Cinsiyet (%)			
Erkek	7 (77,8)	24 (80)	1,000
Kadın	2 (22,2)	6 (20)	
Diyabetes Mellitus	7 (77,8)	9 (30)	<b>0,019</b>
Hipertansiyon	9 (100)	25 (83,3)	0,318
Hiperlipidemi	3 (33,3)	12 (40)	1,000
Sigara	5 (55,6)	17 (56,7)	1,000
Aile anemnezi	6 (66,7)	20 (66,7)	1,000
Hastanede kalış süresi	4,7±0,4	5,1±0,8	0, 302
Yapılan baypas sayısı	2±0,7	2,4±0,8	0, 210
Op. öncesi CK	66 (22-168)	92,5 (24-311)	0, 271
Op. öncesi CK MB	10 (8-40)	13 (5-36)	0, 776
Op. öncesi Troponin-I	0,25 (0-1,2)	0,105 (0-7,7)	0, 815
Op. öncesi CT-1	87 (6-246)	89,5 (6-254)	0, 739
Op. sonrası CK	728 (274-1183)	630 (96-1924)	0, 301
Op. sonrası CK MB	32 (11-66)	39 (11-365)	0, 069
Op. sonrası Troponin-I	5 (1,76-10)	4 (1,3-13,1)	0, 505
CT-1	370 (226-539)	317 (158-985)	0, 138

CK: Kreatin kinaz, CKMB: Kreatin kinaz MB, CT-1:Kardiyotrofin-1, Op. sonrası: Operasyon sonrası, Op. öncesi: Operasyon öncesi

## TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerindedir. KVH'lara bağlı ölümlerin çok büyük bir çoğunluğunu KAH'ı oluşturmaktadır. ABD'de meydana gelen her 5 ölümden birinden KAH sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda KAH tedavisinde gerek medikal gerekse perkütan koroner girişim ve CABG alanında yeni gelişmeler olmuştur. Günümüzde her yıl dünyada 500.000'den fazla CABG yapılmaktadır.

40 yılı aşkın süredir, konvansiyonel CABG operasyonu çok damar hastalığı olan hastalarda tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Konvansiyonel CABG operasyonu güvenli ve etkili olmasına rağmen istenmeyen yan etkiler görülmesi ve OPCAB'da operasyon süresinin daha kısa olması, daha az kardiyak iskemi gelişmesi ve yoğun bakım süresinin daha kısa olması gibi üstünlüklerinden sonra OPCAB tercih sıklığı artmıştır.

Koroner arter baypas greft operasyonu yapılan hastalarda operasyon sonrasında miyokard hasarı gelişmesi önemli komplikasyonlar arasındadır. CABG cerrahisi sırasında tüm intraoperatif miyokard koruma tedbirleri ve cerrahideki ilerlemelere rağmen değişik derecelerde miyokard iskemisi gelişebilmektedir. %5-15 olguda bu iskemi miyokard nekrozuna kadar gidebilmektedir (94). Force ve ark. (95) ile Chaitman ve ark. (96) perioperatif MI geçiren hastalarda 3 yıllık yaşam beklentisinin daha kötü olduğunu göstermişlerdir.

Miyokard hasarı belirlemede CK, CK-MB, AST yanı sıra spesifite ve sensitivite daha yüksek olan cTn gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır. Perioperatif MI'ın hastane mortalitesinin daha yüksek olması, operasyon sonrası komplikasyonlarının daha yüksek olması ve hastanede kalış süresinin daha yüksek olması nedeniyle teşhiste daha erken tanı koydurabilecek sensitif ve spesifik biyobelirteçler üzerindeki çalışmalar ilgi odağı olmuştur.

Cerrahi girişimler ve anestezi, hastalarda inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. KBP fizyolojik olmayan bir süreç olduğundan inflamatuvar yanıtı tetiklemekte ve başta kalp olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilmektedir. KBP sırasında kanın endotelial olmayan yabancı yüzeylerine teması ile inflamatuvar yanıt başlamaktadır. Bu inflamatuvar yanıtın aşırı olması respiratuvar yetmezlik, miyokard disfonksiyonu, renal yetmezlik ve nörokognitif defektlere yol açarak multiorgan yetmezliğine sebep olabilir (79). Wei ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmada CABG hastalarında bakılan TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 ve lökosit seviyeleri ile operasyon sonrası miyokardiyal disfonksiyon korelasyon göstermiştir. Kraube ve ark. (98) yaptıkları çalışmada IL-8 ve TNF-  $\alpha$  salınımı ile miyokardiyal iskemi gelişiminde rol aldığı tanımlanmıştır. Yine Wan ve ark. (99) yaptıkları bir çalışmada KBP'dan sonra proinflamatuvar sitokinlerin ve lökositlerin artışının miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Nötrofil ve monositlerin ameliyat sonrasında 24. saate kadar periferik kandaki sayılarının artışı ve daha sonra düşüşü, lökositoz oluşumunu tetikleyen faktörlerin 24. saate kadar aktivitelerini devam ettirdiklerini ancak bundan sonra azalarak etkilerini kaybettiklerini göstermektedir. CABG sonrasında lökosit endotel etkileşimi 24-48 saat içerisinde kaybolmaktadır (100). OPCAB ile yapılan ameliyatlarda KBP altında yapılan ameliyatlara karşılaştırıldığında, KBP altında yapılan ameliyatlarda inflamatuvar yanıt anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (101). Bizim çalışmamızda da operasyon sonrası dönemde, operasyon öncesi döneme göre anlamlı lökositoz görülmüştür. Operasyon yöntemi OPCAB seçilmiş olsa da inflamatuvar mekanizmaların devreye girmesi lökositoz gelişimini açıklayabilir.

Özellikle koroner rezervleri azalmış olan hastalar düşük hemoglobin düzeyine daha hassastır. Operasyon sonrası dönemde gözlenen anemi ile perioperatif morbidite ve mortalite arasında bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalarda hemoglobin düşüklüğünün hastane mortalite ve morbiditesini arttırdığı gösterilmiştir (102). Anand ve ark., her bir gr/dL'lik hemoglobin azalmasının mortaliteyi %16 artırdığını bildirmiştir (102). OPCABG

operasyonu konvansiyonel CABG grubu ile karşılaştıran çalışmaların sonucunda, operasyon sonrası dönemde OPCAB operasyonu ile kanamanın daha az olduğu ve daha az kan transfüzyon ihtiyacı olduğu bulunmuştur (92). Çalışmamızda operasyon sonrası dönemde anlamlı düzeyde hemoglobin düşüşü görülmüştür. Bu durum operasyon prosedürüne bağlanmış olup 30 günlük mortaliteyi etkilememiştir.

Operasyon sonrası böbrek hasarının ortaya çıkması; hastane kalış süresinde uzama, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (103). Operasyon sonrası dönemde gelişen ciddi böbrek hasarında erken diyaliz başlanması mortaliteyi önlemektedir (104). O yüzden operasyon sonrası ilk 48 saat dönemde idrar miktarı ve serum kreatin değeri yakın takip edilir. Çalışmamızda hastalarımızda operasyon sonrası üre/kreatin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Bu durum operasyon öncesi üre kreatinin değerlerinin normal olması, hastaların ileri yaş olmaması, perioperatif kan ve sıvı replasmanın uygun yapılmış olması ve OPCAB yöntem kullanılmış olması ile açıklanabilir.

Serum CK, CK-MB değerleri miyokard infarktüsünün 8-12. saatlerinde yükselmeye başlar, 24-72 saatte pik yapar ve 2-5 gün yüksek olarak devam eder. Steuer ve ark. (106) CABG uygulanan olgularda AST, CK, CK-MB aktivitelerinin yüksek seviyede çıkmasının miyokard hasarını gösterdiğini ve ayrıca cerrahi sonrası erken ve geç dönem mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu biyobelirteçlerin serum seviyeleri kalp yetmezliğin de, karaciğer hastalığı durumunda, iskelet kası hasarında, miyokarditte, paroksizmal taşikardi ataklarında, dissekan anevrizmada ve pankreatit de yükseldiği için çok spesifik değildir ve bugün için daha az kullanılmaktadır (105).

Olsson ve ark. (107) yaptığı bir çalışmada CABG sonrasında vakaların %94'ünde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptamış, bu yükselmeler genellikle ilk 3 günde olmuş ve kısa sürede normal seviyelere inmiştir. AST seviyesindeki yükselmenin sadece hepatoselüler orjinli olmadığı, perioperatif miyokardiyal hasarlanmanın, hemoliz sonrası eritrosit harabiyeti ve iskelet kas travmasına bağlı olduğu ortaya koyulmuştur (107).

Teoh ve ark. (108) miyokardiyal antioksidan enzim aktiviteleri konusunda yaptıkları çalışmada soğuk kardiyoplejik arrest sırasında iskemik miyokardiumun permeabilitesinin arttığını bununda karaciğer haraplanmasından bağımsız olarak AST seviyesinde yükseklik yapabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda da operasyon sonrası dönemde AST, CK, CK-MB değerlerinde anlamlı artış görülmüştür. operasyon sonrası 6. saat serum seviyeleri incelendiğinden bu yükselme kardiyak miyositlerde hasarlanma sonucu olabileceği gibi mekanik travma ve eritrosit hemolizine bağlı olabilir.

Serum CK ve CK-MB miyokard hasarı göstermede kullanılsa da spesiviteyi düşük olduğundan kardiyak cTn'lerin kullanımı artmıştır (109).

Operasyon sonrası dönemde çeşitli nedenlerle miyokardiyal hasar gelişebilmektedir. Bunlar arasında cerrahi dikişlerin etkisi, kalbe pozisyon verme sırasında meydana gelen lokal travmalar, hipoperfüzyona bağlı global iskemi, greft embolileri önde gelen sebeplerdir. Genel olarak miyokard hasarından korunmak güçtür. Troponin'ler spesifik kardiyak biyobelirtecilerdir. Yüksek sensitivite ile perioperatif miyokardiyal hasar düzeyini gösterirler (110). Operasyon sonrası dönemde görülen minimal cTn yüksekliği reversibl hasarı düşündürmektedir. Hastalarımızda da operasyon sonrası cTn-I değerlerinde operasyon öncesi döneme göre anlamlı düzeyde artış görülmüştür. Operasyon sonrası cTn-I yanında CK ve CK-MB değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüştür. Bu durum ister mekanik, ister inflamatuvar mekanizmalarla gelişen hücresel miyokard hasarına bağlanmıştır.

Kardiyotrofin-1, IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir. Bu aile transmembran protein gp130 aracılığıyla etki gösterdiğinden gp130 grubu sitokinler olarak bilinir (101). CT-1 mRNA hem atrium hem de ventriküllerde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda CT-1'in kardiyomiyosit apoptozisini inhibe ettiği, embriyonik kardiyomiyositlerin survisini devam ettirmede ve proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (102,103). Isı şok proteinleri birikimi ile kardiyomiyositleri iskemik hasara karşı korumaktadır.

Talwar ve ark. (65) yaptığı bir çalışmada kararsız anjinada dolaşımdaki CT-1 ve NT-proBNP seviyelerinin korele olarak attığını, stabil anjinada ise sadece CT-1 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Kararsız angina da iskemi sonucunda artan bölgesel duvar geriliminin CT-1 üretimini tetiklediği düşünülmektedir.

Khan ve ark. (66), akut MI geçiren 291 hastanın alındığı bir çalışmada takiplerde kalp yetmezliği gelişen ve mortal seyreden hastalarda CT-1 ve proBNP'in yüksek olduğu saptamışlar ve CT-1'in NT-proBNP gibi yaş, cinsiyet, önceki MI, serum kreatinin ve Killip sınıflamasından bağımsız olarak ölüm ya kalp yetmezliğini öngörebileceğini göstermişlerdir. MI sonrasında ölüm ve kalp yetmezliği gelişimini öngörmeye tek başlarına değil kombine takip edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır.

CT-1 ekspresyonu hipoksi durumunda artarak miyositleri iskemik ve reperfüzyon yaralanmalarıyla apoptozisten korumaktadır. Ruixing ve ark. (111) yaptıkları çalışmada, sol koroner arter ligasyon yapılmadan 1 hafta önce CT-1 tedavisi uygulanan fareler ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve sonuç olarak CT-1 tedavisi alan grupta apoptotik kardiyomiyositlerin sayısı kontrol grubundakinden daha az bulunmuştur. CT-1 ile önceden tedavi P53'ü, Fas ve Bax'ı belirgin şekilde inhibe etmekte ve miyokardiyumda Bcl-2 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bunun neticesinde kardiyomiyositler üzerinde protektif etki sağlanmaktadır (111). Freed ve ark. (112) yaptıkları bir çalışmada farelerde akut miyokard enfarktüsü sonrasında enfakt alanında CT-1 seviyelerinin yüksek olduğu göstermişlerdir. Çalışmamızda operasyon sonrası CT-1 düzeyi, operasyon öncesi döneme göre anlamlı şekilde artış göstermiştir. Öyle ki operasyon sonrası CT-1 düzeyi, operasyon öncesi cTn-I, operasyon sonrası CK, CK-MB ve cTn-I değerleri ile pozitif korele bulunmuştur. Perioperatif mekanik ya da inflamatuvar mekanizmalar ile miyositlerde gelişebilen hipoksi ve hücresel düzeyde hasar bu durumu açıklayabilmektedir. Operasyon sonrası CK, CK-MB ve cTn-I düzeylerinin operasyon sonrası CT-1 ile pozitif korelasyonu operasyon sonrası CT-1'in diğer moleküller gibi perioperatif hipoksi ve hücresel hasarını belirleyebileceğini göstermiştir. Operasyon sonrası CT-1 düzeyinin yaş ve

greft sayısı ile korele olmaması ise bu durumlardan etkilenmediğini göstererek klinikte kullanılabilirliğini destekler. Yapılan bir çalışmada 49 OPCABG uygulanan hastada operasyon sonrası CT-1 değişikliği kardiyak fonksiyonlar ve BNP düzeyi ile ilişkili bulunmamış, yakın dönem MI geçirenlerde ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise seçilen hastalar elektif olup erken dönem MI öyküsü bulunmamaktadır. Dolayısıyla operasyon sonrası CT-1 artışı geçirilen MI ile ilişkilendirilmemiş, perioperatif hipoksi ve hücre hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Operasyon sonrası cTn-I düzeylerinin operasyon öncesi CT-1, operasyon sonrası CK, CK-MB, CT-1 seviyeleri ile pozitif korele olması da bunu desteklemektedir.

Atriyal fibrilasyon genel popülasyondaki oranı yaklaşık olarak %0,4 olup, sık görülen bir aritmidir (113). AF, kalp cerrahisi sonrası sık görülen ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olan komplikasyonlardan birisidir. Yapılan çalışmalarda, CABG operasyonu sonrasında hastalarda AF gelişme sıklığı %10-50 olarak bulunmuştur (114). Çalışmamızda ise yeni AF gelişme sıklığı %12,8 ile benzer bulunmuştur. Kilger ve ark., KBP kullanımının artmış AF ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (115). Çalışmamız da ise OPCAB yöntem kullanılan hastalar seçildiği için yeni AF gelişimi alt sınırdadır görülmüştür. Günümüzde pek çok yazar operasyon sonrası AF gelişiminde KBP kullanımının önemli bir yer tuttuğunu belirtmektedirler.

Atriyal fibrilasyon görülme sıklığı, operasyon sonrasında ilk 48 ile 72. saatte en yüksek düzeyine çıkar. Operasyon sonrası dönemde AF gelişmesinde birçok neden rol alabilir. Bunlar içinde en sık görülenler; kanülasyon sonrası atriyal travma, basınç veya volüm ile atriyumda meydana gelen genişleme, operasyon sonrası dönemdeki elektrolit bozukluğu, sağ koroner artere greft uygulaması, perikardit kalp kapak hastalığı olması, beta-bloker ilaçların operasyon sonrası dönemde kesilmesi, operasyon sonrası sempatik tonüs artışı, ve kronik böbrek yetersizliği öyküsü sayılabilir (116). Operasyon sonrası dönemde oluşan AF; hemodinamik bozulma oluşturması, tromboemboli riski ve daha ciddi aritmilere yol açması açısından önemlidir. Operasyon sonrası dönemde gelişen AF, hastanede kalış süresinide ortalama 2-5 gün uzatmaktadır (117).

Çalışmamızda ise operasyon sonrası yeni AF gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında hastanede kalış süresi farklı bulunmamıştır. Bu durum her iki grup hastanın yaş, cinsiyet, risk faktörleri ve laboratuvar verileri arasında hemoglobin dışında anlamlı fark bulunmaması ile açıklanabilir.

Roffman ve Feldman (118) baypas greft sayısı ile supraventriküler aritmi gelişme olasılığının korelasyonunu göstermişlerdir. Ancak çalışmamızda greft sayısı, operasyon sonrası AF gelişiminde prediktör olarak saptanmamıştır.

Yaşlanma ile birlikte kalpte fibrozis artışı ve atriyal dilatasyon sonucunda kalpte yapısal değişiklikler olmaktadır. Leitch ve ark. (119)'nın 5807 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 10 yıllık yaş artışının AF gelişme riskini %70 arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda her iki grup arasında yaş farkı istatistiksel olarak benzer olduğundan, yaş operasyon sonrası AF gelişimi için risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Hipertansif hastalarda yapılan endomiyokardiyal biyopsi incelemelerinde görülen artmış miyokardiyal fibrozis hipertansiyonun aritmi gelişimindeki meydana getirdiği yapısal değişikliği göstermektedir. Framingham çalışmasında operasyon sonrası AF gelişen hastaların %60'ında HT'nin olduğu görülmüştür (120). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların yaklaşık 9/10'u hipertansif idi.

Hemoglobin düşüklüğü birçok çalışmada hastane mortalite ve morbiditesini artıran bir etki olarak bildirilmiştir (121,122). Anand ve ark. her bir g/dL'lik hemoglobin azalmasının mortaliteyi %16 arttırdığını bildirmiştir (121). Bu çalışmada bunu destekler nitelikte AF gelişen grupta AF gelişmeyen gruba göre operasyon sonrası hemoglobin değerleri düşük tesbit edildi.

Operasyon sonrası dönemde ortaya çıkan böbrek hasarı ve takiben gelişen ABY tablosunun hastane kalış süresinde uzama, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Operasyon sonrası dönemde hastaların yaklaşık %1'inde diyaliz ihtiyacı ortaya çıkar ve bu hastaların çoğu diyaliz bağımlı olarak kalmaktadır (124). Böbrek hasarı ve ABY tanımlamasında tam bir görüş birliği olmamasından dolayı kardiyak cerrahi



sonrasında gelişen ABY insidansı %1-30 gibi geniş bir aralıkta olduğu bildirilmiştir (124). Operasyon sonrası dönemde birçok nedene bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir. Bunlar arasında hastaya ait faktörler; yaş, DM, kadın cinsiyet, ameliyat öncesi renal fonksiyon durumu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması ve acil cerrahi uygulamalardır. Ameliyata bağlı faktörler ise; KBP'ın tetiklediği sistemik enflamatuvar yanıt, hipoperfüzyon, emboliler, hemodilüzyon, KPB süresi, intraaortik balon desteğine ihtiyaç duyulması, kapak ve kombine cerrahilerdir (127). Conlon ve ark. (124) 2843 hastanın incelendiği bir çalışmada operasyon sonrası dönemde serum kreatin seviyesinde bazal değere göre 1mg/dL'nin üzerinde artış olmasını ABY olarak tanımlamış ve çalışma sonucunda ABY insidansını %7,9 olarak bulmuşlardır. Mangano ve ark. (123) 2222 hastada yaptığı çalışmada 171 (%7,7) hastada böbrek disfonksiyonu saptanmış, 30 (%1,4) hastada diyaliz ihtiyacı gerekmiştir. Davis ve ark. (125) yaptıkları çalışma sonucunda hastaların %40'ında böbrek hasarı tespit etmişlerdir. Zanardo ve ark. (126) yaptığı 775 hastalık çalışmalarında 84 hastada (%11,4) böbrek disfonksiyonu, 27 hastada ise (%3,7) ARY saptamışlardır. Bizde çalışmamızda operasyon öncesi serum kreatinin değerinde operasyon sonrası >%50 artış olmasını ABY olarak aldığımızda, operasyon sonrası dönemdeki takiplerde %5,1 hastada diyaliz gerektirmeyen böbrek yetmezliği tespit ettik. Bu oranın düşük görülmesi; operasyon öncesi üre ve kreatin değerlerini normal sınırlarda olması, hastaların 60 yaş civarında olması, kadın cinsiyetin az olması, acil cerrahi girişimlerin alınmamış olması ve ekstrakorporel dolaşım desteğinin verilmemiş olması ile açıklanabilir.

Operasyon sonrası dönemde görülen major nörolojik komplikasyonlar morbiditenin önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır. Hastalarda operasyon sonrası ilk 8 haftada %25-30 oranında kognitif fonksiyon değişikliği görülmekte olup bir yıl içinde kısmen düzelmektedir. (128). Perioperatif dönemde birçok sebep santral sinir sisteminde hasara nedeni olabilir. KPB sırasındaki hipoperfüzyon (129), gaz ya da partikül embolisi (130), veya enflamatuvar değişikliklerin kan-beyin bariyerindeki geçirgenliği artırması sonucu gelişen serebral ödem hasara sebep olabilir.

Zamvar ve ark. (131) ve Murkin ve ark. (132) OPCAB uygulanan hastalarda kognitif disfonksiyonun daha düşük insidansla olduğunu göstermişlerdir.

Başka bir prospektif, non-randomize çalışmada, OPCAB hastalarında, konvansiyonel CABG hastalarına kıyasla daha az serebral ödem oluştuğu gösterilmiştir (87).

Demaria ve ark. (113), OPCAB uygulanan hastalarda inme insidansında belirgin bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ise sadece 2 hastada (%5,1) serebrovasküler olay görülmüş olup, bu oranın düşüklüğü OPCAB yöntem kullanılması nedeniyle olabilir.

Koroner arter cerrahisi yapılan hastaların %20-30'unu diyabetik hastalar oluşturmaktadır (134). Bizim çalışmamızda hastaların %41'inde DM mevcuttu. Diyabetik hastalarda koroner arterler yaygın biçimde etkilenmiştir ve bu hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu diyabetik olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Ayrıca hipergliseminin operasyon sonrası sonuçları olumsuz etkilediği bilinen bir gerçektir.

Çalışmamızda operasyon sonrası komplikasyon gelişen hastalar incelendiğinde diyabet sıklığı operasyon sonrası komplikasyon gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır. DM, CABG operasyonu sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (135). Fietsam ve ark. (136) yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda nörolojik komplikasyonlarda artma olmadığını savunmuşlardır. Çalışmamızda 2 (%5,1) hastada serebrovasküler olay saptanmıştır.

Cohen ve ark. (137) yaptıkları çalışmada 30 günlük mortalite yönünden CABG yapılan diyabetiklerle diyabetik olmayan hastalar arasında önemli bir fark olmamakla (%2,6 ve %1,6) beraber 5 yıllık sağ kalım oranlarını diyabetik grupta daha düşük bulmuşlardır (%84,4 ve %91,3). Çalışmamıza alınan hastalarda operasyon sonrası 30 günlük takipte mortalite izlenmemiştir.

Diyabetes mellitus, hem yeni AF gelişimi ile ilişkili hem de AF hastalarında embolik komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür. Veri

tabanı taranarak elde edilen yaklaşık 20,000 diyabet hastası diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda AF prevalansı anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. (%3,6 ve %2,5) (138). İspanya' da yapılan 65 yaş üstü hipertansif hastalarda AF sıklığının ve antitrombotik tedavi rejimlerinin değerlendirildiği 1028 hastalık bir çalışmada hipertansif AF hastalarında DM sıklığı %27,4 olarak saptanmıştır (139).

Diyabetes mellitus, renal yetmezlik için bağımsız bir risk faktörüdür (140) . Renal koruyucu etki açısından, OPCAB cerrahinin, konvansiyonel CABG ile karşılaştıran çalışmalarda OPCAB cerrahinin üstün olduğu gözükmemektedir (141). Stallwood ve ark. (142) yaptığı bir çalışmada KPB'ın renal yetmezlik riskini 2,6 kat arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda 2 hastada ABY saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların hepsinin OPCAB olması, operasyon sonrası hiperglisemi kontrolünün agresif intravenöz insülin ile tedavi edilmesi operasyon sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunun daha az görülmesini açıklayabilir.

Günümüzde CABG sık uygulanan bir tedavi yöntemi olup perioperatif çeşitli nedenlerle (ileri yaş, yaygın koroner arteriyel hastalık, aortanın kross-klempili olduğu dönemde miyokardın yetersiz korunması, eksik cerrahi revaskülarizasyon, vazospazm, daha önceki baypas greftten ya da aortadan atheromatöz emboli, hava embolisi veya nativ bir damar ya da yeni bir greftin trombozu) kardiyak miyositlerde hasar meydana gelebilmektedir. Bunun düzeyinin tesbitinde günümüzde CK, CK-MB, cTn kullanılsa da henüz bu biyobelirteçler için eşik kesin değerler netleştirilememiştir. CT-1'in hipoksi durumlarında apoptozisi engellemek amaçlı arttığı bilinmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda CT-1'in perioperatif miyokardiyal hasarı gösterebileceği, cTn-I ile pozitif korele olup CK, CK-MB ve cTn-I'ya alternatif olarak bu hasta grubunda kullanılabileceği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
2. Razum O. Is mortality from ischaemic heart disease in Turkey among the highest in Europe? *Atherosclerosis* 2001;158:499-500.
3. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, ve ark. TEKHARF, on sekiz yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, TEKHARF 2009.
4. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1282-9.
5. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, et al. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery by pass grafting. *Ann Thorac Sug* 2000;96:435-40.
6. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670-4.
7. Jaquet L, Noirhomme P, El Koury G, et al. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-84.
8. Kilger E, Pichler B, Weis F, et al. Markers of myocardial ischemia after minimally invasive and conventional coronary operation. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2023-8.
9. Zyonic S, Baugh JE, Arbour –Reily P, Mynatt RL. Cross-talk among gp130 cytokines in adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(40):33856-63.
10. Ghosh S, Ng LL, Talwar S, Squire IB, Galíñanes M. Cardiotrophin-1 protects the human myocardium from ischemic injury. Comparison with the first and second window of protection by ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2000;48:440-7.
11. Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
12. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program NationalHeart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No, 2002;02:5215.
13. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.

14. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
15. Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2001;104:1108-13.
16. Lewingston S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360:1903-13.
17. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office;1983.
18. Parish S, Collins R. Cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 cases and 32.600 controls in UK. Br Med J 1995;311:471-7.
19. Braunwald, Fauci, Kasper, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th Edition. 2001:1377-87.
20. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003;289:2560-72.
21. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000;342:1.
22. İliçin, Biberöğlü, İç hastalıkları. 2.baskı İstanbul; Güneş Kitabevi, 2003: 449-74.
23. Wisler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Reseach Group: Pathological Determinants of atherosclerosis in youth. Am J Pathol 1998;153:1023-33.
24. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002;1065-109.
25. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. J Appl Genet 2008;49(3):267-82.
26. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a) and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001;285:2481-85.
27. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. Circulation 2003;108:1428-31.
28. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease: A

textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia Elsevier Saunders; 2008:1003-26.

29. Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2011;4(2):16-20.

30. Buechler C, Ulrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. Blood 2001;97:981-6.

31. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997(349);1269-76.

32. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics. Dallas: American Heart Association. 2004.

33. Peterson S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistic. 2005 ed. London: British Heart Foundation; 2005.

34. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF çalışması verileri. Ed. A.Onat, Ohan Matbaacılık, İstanbul. 2000:16-23.

35. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.1319-53.

36. Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF & Serruys PW, ed. The Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. Oxford: Blackwell Pub. 2006. 391-424.

37. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:28-66.

38. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol 2006;97:437-42.

39. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, et al. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. Circulation 1991;84:85-92.

40. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation 1996;93:905-14.

41. Waters DD, Szlachcic J, Bonan R. Comparative sensitivity of exercise, coldpressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. Circulation 1983;67:310-5.

42. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acut Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72.

43. Apple F, Preese L. Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay* 1994;17(1):24-9.
44. Luo Y, Leszyk J, Li B, et al. Proximity relationships between residue 6 of troponin I and residues in troponin C: further evidence for extended conformation of troponin. C in the troponin complex. *Biochemistry (United States)*,2000, 39(50):15306-15.
45. Adams III JE, Bodor GS, Roman VGD, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88(1):101-6.
46. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002;144(6),981-6.
47. Hartmann F, Kampmann M, Frey N, et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19:7.
48. Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain. *BMJ* 1999;319: 1451-2.
49. Penttila K, Koukkunen H, Halinen M, et al. Serum and plasma as alternative sample types in analysis of cardiac markers in the clinical routine. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(7):553-60.
50. Wen TC, Rogido MR, Moore JE, et al. Cardiotrophin-1 protects cortical neuronal cell against free radical-induced injuries in vitro. *Neurosci Lett* 2005.
51. Sauer H, Neukirchen W, Rahimi G, et al. Involvement of reactive oxygen species in cardiotrophin-1 induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem cells. *Exp Cell Res* 2004;294(2):313-24.
52. Li YJ, Cui W, Tian ZJ, et al. Crosstalk between ERK1/2 and STAT3 in the modulation of cardiomyocyte hypertrophy induced by cardiotrophin-1. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(8):1135-42.
53. Latchman DS. Cardiotrophin-1 (CT-1): a novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int J Exp Pathol* 1999; 80:189-96.
54. Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A, et al. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation* 2000;101:14-7.
55. Fritzenwanger M, Kuethe F, Haase D, Jandt E, Figulla HR. Cardiotrophin-1 induces monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. *Cytokine* 2006; 33:46-51.
56. Takimoto Y, Aoyama T, Iwagana Y, et al. Increased expression of cardiotrophin-1 during ventricular remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(3):H896-901.
57. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1485-90.
58. Talwar S, Downie PF, Squire IB, et al. An immunoluminometric assay for cardiotrophin-1: a newly identified cytokine is present in normal human plasma and is increased in heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:567-71.

59. Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T, et al. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1032-7.
60. González A, López B, Martín-Raymondi D, et al. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2297-304.
61. Talwar S, Squire IB, Davies JE. The effect of valvular regurgitation on plasma Cardiotrophin-1 in patients with normal left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail* 2000;2:387-91.
62. Talwar S, Downie PF, Squire IB, et al. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:15-9.
63. Hishinuma S, Funamoto M, Fujio Y, Kunisada K, Yamauchi-Takahara K. Hypoxic stress induces cardiotrophin-1 expression in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264:436- 40.
64. Ateghang B, Wartenberg M, Gassmann M, Sauer H. Regulation of cardiotrophin-1 expression in mouse embryonic stem cells by HIF-1alpha and intracellular reactive oxygen species. *J Cell Sci* 2006;119:1043-52.
65. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84:421-4.
66. Khan SQ, Kelly D, Quinn P, Davies JE. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006;12:635-40.
67. Nomura N, Asano M, Saito T, et al. Cardiotrophin-1 is a prophylactic against the development of chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1):237-43.
68. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994.308(6922):159-68.
69. Savi P, Herbert J. Clopidogrel and ticlopidine:P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonist for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(2):174-83.
70. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N.Engl J Med* 1998.339(8):489-97.
71. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991.84(6):2598-600.
72. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, et al. Efficacy and safety of extended release isosorbide mononitrate in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004.351(20):1249-56.
73. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable: a randomized, double-blind, multicentered, placebo controlled trial. *Circulation* 2003. 107(6):817-23.
74. Corsini A, Pazzucconi F, Arnaboldi L, et al. Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31:773-8.
75. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-8.



76. Garrett EH, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous coronary vein grafts: Seven-year follow up. *JAMA* 1973;223:792.
77. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, et al. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:892-8.
78. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003;75:306-13.
79. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
80. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Edmunds LH Jr, Cohn LH ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York, McGraw-Hill Companies 2003:329.
81. Spooner T, Hart JC, Pym J. A two year, three institution experience with the Medtronic Octopus: systematic off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1478-81.
82. Edelson E. The beat goes on. *Popular Science* 2000;62-6.
83. Diegeler A, Martin M, Falk V, et al. Indication and patient selection in minimally invasive and 'off-pump' coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:79-82.
84. Chamberlain MH, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD. Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients; an observational study. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1866-73.
85. Pearson KS, Gomez MN, Moyers JR, Carter JG, Tinker JH. A cost/benefit analysis of randomized invasive monitoring for patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1989;69:336-41.
86. Roavh GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1857-63.
87. Gillinov AM, Davis EA, Curtis WE, Schleien CL. CPB and blood brain barrier. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;104:1110-5.
88. Amano A, Hirose H, Takahashi A, Nagano N. Off-pump coronary artery bypass: midterm results. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;49:67-78.
89. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198.
90. Bernhard WF, Schwarz HF, Malick NP. Selective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann Thorac Surg* 1961;153:43-51.
91. Zehr KJ, Handa N, Bonilla LF, Abel MD, Holmes DR Jr. Pitfalls and results of immediate angiography after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2000;69:293-9.
92. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, Sundaramoorthi T, Pitsis AA, Angelini GD. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirements after beating heart coronary operations: a prospective randomised study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;12:689-96.
93. Covino E, Santise G, Di Lello F, et al. Surgical myocardial revascularization (CABG) in patients with pulmonary disease: beating heart versus cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 2001;42:23-6.

94. Greaves S, Rutherford J, Aranki S, et al. Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery. *Am Heart J* 1996;132:572-3.
95. Force T, Hibberd P, Weeks G, et al. Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation* 1990;82:903-12.
96. Chaitman BR, Alderman EL, Sheffield LT, et al. Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation* 1983;67:302-7.
97. Wei M, Kuukasjarvi P, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, Tarkka M. Cytokine responses in low-risk coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000;102:95.
98. Karube N, Adachi R, Ichikawa, et al. Measurement of cytokine levels by coronary sinus blood sampling during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1996;42:787-91.
99. Innes YP, Wan, Ahmed AA, Song Wan, et al. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: Evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1624-31.
100. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;64:31-7.
101. Hazama S, Eishi K, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:90-6.
102. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
103. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:353-6
104. Dobernak RD, Reisser MP, Lillehie CW: Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. Analysis of 1000 patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962;43:441.
105. Gök H.: Akut Miyokard İnfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji İkinci baskı, İstanbul:273-321; 2002.*
106. Steuer J, Horter LG, Lindahl B, Stahle E. Impact of perioperative myocardial injury on early and long-term outcome after coronary artery bypass grafting. *European Heart Journal* 2012;23 :1219-27.
107. Olsson R, Hermodsson S, Robertson D, Waldenström J. Hepatic dysfunction after open heart surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1984; 18:217-22
108. Teoh KH, Mickle DA, Weissel RD, et al. Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of fallot and aortacoronary bypass. *J Thorac Surg* 1992;104:159-64.
109. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularisation procedures. *Circulation* 1996;94:3369-75.

110. Etievent JP, Chorcon S, Taubin G, et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1192-4.
111. Ruixing Y, Dezhai Y, Jiaquan L. Effects of cardiotrophin-1 on hemodynamics and cardiomyocyte apoptosis in rats with acute myocardial infarction. *J Med Invest.* 2004;51:29-37.
112. Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T, Dixon IM. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60:365-75.
113. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with Atrial Fibrillation. *J Am. Coll Cardiol* 2001;38:4.
114. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Potential preoperative markers for the risk of developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:308-13.
115. Kilger E, Weis FC, Goetz AE, et al. Intensive care after minimally invasive and conventional coronary surgery: A prospective comparison. *Intern Care Med* 2001;27:534-9.
116. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-34.
117. Tisdale JE, Pahdi ID, Goldberg AD, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1998;135:739-47.
118. Roffman JA, Fieldman A. Digoxin and propranolol in the prophylaxis of supraventricular tachydysrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1981;31:496-501.
119. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-42.
120. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
121. Mariscalco G, Engström KG. Risk factors and their temporal relationship in prophylactic drug strategy decision. *International Journal of Cardiology* 2008;129:354–62.
122. Levy S. Atrial Fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:55-60.
123. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998;128:194-203.
124. Conlon PJ, Smith MS, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.
125. Davis CL, Kausz AT, Zager RA, Kharasch ED, Cochran RP. Acute renal failure after cardiopulmonary bypass is related to decreased serum ferritin levels. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2396–402.
126. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1489–95.

127. Nigwekar SU, Kandula P, Hix JK, Thakar CV. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54:413-23.
128. Wan S, Izzat MB, Lee TW, et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-6.
129. Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000;102:95-100.
130. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:420-4.
131. Smith PLC. The cerebral consequences of coronary artery bypass surgery. *R Coll Surg Eng* 1988;70:212-6.
132. Taylor KM. Cardiac surgery and the brain. In Smith P, Taylor KM, eds. *Cardiac surgery and the brain*. London, Edward Arnold, 1993:1-14.
133. Demaria RG, Carrier M, Fortier S, et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation* 2002;106:5-10.
134. Za JA, Movahed A. Current concepts of cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2003;89:123-34.
135. Bucerius J, Gummert LF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:11-6.
136. Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL. Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Am Surg* 1991;57:551-7.
137. Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1998;81:7-11.
138. Contreras R, Wong ND, Petitti D. Diabetes registry report 1994-1997. Regional, MSA, and medical center specific data. Kaiser Permanente Internal Publication;1998.
139. Morillas P, Pallares V, Llisterri JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation and use of antithrombotics in hypertensive patients aged >65 years. The FAPRES Trial. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:943-50.
140. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. *JAMA* 1997;278:2069-74.
141. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg* 1999;68:493-8.
142. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, et al. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: effect of cardio pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968-72.

## KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
ACC: American College of Cardiology  
ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim  
AF: Atriyal fibrilasyon  
AHA: Amerikan Heart Association  
AKS: Akut Koroner Sendrom  
ALT: Alanin aminotransferaz  
ABY: Akut Böbrek Yetmezliği  
ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri  
AST: Aspartat Aminotransferaz  
ATP 3: Adult Treatment Panel III  
BNP: B tipi Natriüretik Peptid  
CABG: Koroner Arter Baypas Greft  
CK-MB: Kreatin kinaz MB  
CK: Kreatin Kinaz  
CRP: C-reaktif protein  
CT-1: Kardiyotropin-1  
cTn: Kardiyak Troponin  
cTn-I: Kardiyak Troponin I  
cTn-T: Kardiyak Troponin T  
DM: Diyabetes Mellitus  
EKG: Elektrokardiyografi  
Gp/130: Glikoprotein 130  
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein  
HL: Hiperlipidemi  
HT: Hipertansiyon  
IFN-gama: İnterferon Gama  
IL-6: İnterlökin-6  
JAK-1: Janus Kinaz  
KAH: Koroner Arter Hastalığı

KPB: Kardiyopulmoner Baypas  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein  
Lp(a): Lipoprotein (a)  
MAP Kinaz: Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz  
MEK Kinaz: Mitojen Ekstrasellüler Kinaz  
MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1  
MI: Miyokard Enfarktüsü  
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit  
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı  
ng: Nanogram  
NSTEMİ: ST Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü  
NT-pro BNP: N-terminal-prohormon B tipi natriüretik peptid  
Op: Operasyon  
OPCAB: Çalışan kalpte Koroner Arter Baypas  
pg: Pikogram  
PPI: Proton pompa inhibitörü  
ROS: Reaktif Oksijen Türleri  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows  
STAT 3: Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri 3  
STEMI: ST elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü  
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri  
TİA: Geçici iskemik atak  
TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa  
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1  
Lökosit: Beyaz Küre Sayısı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Bülent Özdemir başta olmak üzere, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa, Prof. Dr. İbrahim Baran, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Doç. Dr. Tunay Şentürk ve Uzm. Dr. Saim Sağ'a;

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

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

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

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Kardiyoloji Anabilim Dalının tüm değerli çalışanlarına;

Yaşamım boyunca verdikleri sonsuz destek ve fedakârlıklarıyla beni bu noktaya getiren sevgili Annem, Babam ve kardeşime;

Ve ihtisas süresi boyunca her zaman desteğini hissettiğim hayat arkadaşşıma ve biricik oğluma;

Sonsuz teşekkürler ....

## ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: Serhat ÇALIŞKAN

ADRES: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Görükle,  
Bursa

DOĞUM TARİHİ: 16 Temmuz 1984

DOĞUM YERİ: İstanbul

ÖĞRENİM DURUMU

İLKÖĞRENİM: Antalya Namık Kemal İlköğretim Okulu

ORTAÖĞRENİM: Antalya Anadolu Lisesi

LİSE: İstanbul Özel Üsküdar Fen Lisesi

MEZUN OLUNAN FAKÜLTE: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

YABANCI DİLİ: İngilizce

MEDENİ HALİ: Evli

E-mail: [drserhat07@hotmail.com](mailto:drserhat07@hotmail.com)



